

## NVIVG symposium 'Alle neuzen in dezelfde richting'

De Nederlandse Vereniging van Internisten Vasculaire Geneeskunde (NVIVG) organiseerde dit jaar voor de 16<sup>e</sup> keer op rij een symposium voor internisten en cardiologen, met als thema 'Alle neuzen in dezelfde richting'. Tijdens deze bijeenkomst werd aandacht besteed aan de toepassing van verschillende richtlijnen die van belang zijn binnen de vasculaire geneeskunde en de gevolgen voor indeling van de zorgketen. Ook werd het probleem rondom therapieontrouw besproken, wat de rol van urinezuur in cardiovasculaire ziekte (CVD) is, en hoe Nederland opnieuw een gidsland kan worden voor de behandeling van hypercholesterolemie. Dit document bespreekt de belangrijkste lessen van het NVIVG symposium.

## ONDERWERPEN

### Richtlijn hypertensie in de tweede en derde lijn (in aanvulling op richtlijn CVRM)

Dr. A.T.A. Mairuhu, HagaZiekenhuis, Den Haag

### Analyse secundaire hypertensie: het feochromocytoom

Dr. H. Timmers, Radboudumc, Nijmegen

### Multidisciplinaire richtlijn CVRM

Prof. dr. F.L.J. Visseren, UMCU, Utrecht

### Het verbeteren van de therapietrouw: meten is weten

Dr. E.M. van Maarseveen, UMCU, Utrecht

### Addendum (kwetsbare) ouderen bij CVRM

Prof. dr. M. Muller, VU medisch centrum, Amsterdam

### Hyperurikemie: Nieuwe target bij CVRM?

Prof. dr. G.A. Rongen, Radboudumc, Nijmegen

### Richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn (in aanvulling op richtlijn CVRM)

Dr. J. Roeters van Lennep, Erasmus MC, Rotterdam

### Familiaire hypercholesterolemie: Toen, nu en in de toekomst

Dr. R. Huijgen, Slotervaart ziekenhuis, Amsterdam

### Algemene opmerking:

Tijdens het symposium werd meerdere malen verwezen naar de consultkaart (te vinden op richtlijndatabase.nl) die een handige tool vormt voor de richtlijn van verschillende ziektebeelden. Hierin worden onder andere behandelingen, de effecten en eventuele bijwerkingen en risico's beschreven, die een leidraad kunnen vormen voor een gesprek met de patiënt.



### Richtlijn hypertensie in de tweede en derde lijn (in aanvulling op richtlijn CVRM)

Dr. A.T.A. Mairuhu – *HagaZiekenhuis, Den Haag*

Dr. Mairuhu trapte het NVIVG symposium af met de net gepubliceerde richtlijn voor hypertensie in de tweede- en derdelijnszorg. De huidige multidisciplinaire richtlijn CVRM is goed bruikbaar voor de eerstelijns zorg, maar er miste nog een richtlijn ten aanzien van therapieresistente en secundaire hypertensie in de tweede- en derdelijnszorg. Mairuhu besprak het concept lifetime risico op cardiovasculaire (CV) complicaties, evenals suggesties voor behandeling en organisatie van zorg uit de nieuwe richtlijn voor hypertensie.

Een model voor lifetime risico op cardiovasculaire ziekte (CVD) kan bijdragen aan de behandelkeuze voor een patiënt. Deze modellen laten zien dat jongere hypertensiepatiënten meer levensjaren verliezen zonder CV comor-

biditeiten dan oudere patiënten en dat het lifetime risico afhankelijk is van de hoogte van de bloeddruk<sup>1,2</sup>. In de nieuwe richtlijn wordt dan ook aanbevolen om de langetermijnrisico's op CVD te bespreken met jonge hypertensiepatiënten, evenals de voor- en nadelen van medicamenteuze behandeling (die jaarlijks wordt heroverwogen) ten aanzien van kwaliteit van leven. Deze nieuwe richtlijn is in overeenstemming met de nieuwe 2018 ESC/ESH richtlijn voor de behandeling van arteriële hypertensie, waarin staat beschreven dat het verstandig is om patiënten met een bloeddruk van >140/90 mmHg te behandelen met bloeddrukverlagende middelen, met een target bloeddruk van ≤130/80 mmHg in jongere patiënten.

### **De laatste jaren heeft veel kennisontwikkeling in de zorg plaatsgevonden, waardoor meer specialistische zorg mogelijk is.**

Voor de behandeling van therapieresistente hypertensie beveelt de nieuwe richtlijn aan om zoutinname te beperken tot maximaal 87 mmol (2g) per dag, een van de drie medicamenten voor het slapen gaan in te laten nemen voor een verlaagde nachtelijke bloeddruk en om een aldosteronantagonist (spironolacton) in lage dosering van 25-50 mg eenmaal daags toe te voegen. Dit is in overeenstemming met de 2018 ESC/ESH richtlijnen. Ook noemt de nieuwe richtlijn de optie om deze patiënten te behandelen met een baroreflex-activatietherapie.

De laatste jaren heeft veel kennisontwikkeling in de zorg plaatsgevonden, met meer specialistische zorg. De richtlijn beveelt aan om de zorgketen opnieuw vorm te geven, met preconsultatie bij voor de eerstelijns herkenbare hypertensiespecialisten. Voor een hypertensiekliniek in de tweede lijn wordt de aanwezigheid aanbevolen van een hypertensiespecialist, een in hypertensie geschoolde verpleegkundig specialist, en ambulante en thuisbloeddrukmeetfaciliteiten. Ook moeten apothekers nauw worden betrokken om aflevergegevens van medicatie van patiënten op te vragen bij een vermoeden op therapieontrouw.

*Tijdens de discussie werd de vraag gesteld of de richtlijn zich ook richt op jonge, zwangere vrouwen in het bijzonder, waarop Mairuhu antwoordde dat deze groep momenteel nog niet is opgenomen in de richtlijn. Maar een systolische bloeddruk (SBP) >160 mmHg geeft aanleiding in deze groep om te behandelen, en daarbij zijn additionele risicofactoren een goede reden voor risicoschatting. Duidelijke communicatie en afspraken tussen gynaecoloog en huisarts zijn essentieel, waarbij eerstelijnszorg wordt meegenomen in beslissingen. In de toekomst zal de richtlijn dan ook moeten worden uitgebreid met aanbevelingen voor deze patiëntgroep.*

## **Analyse secundaire hypertensie: het feochromocytoom**

Dr. H. Timmers – *Radboudumc, Nijmegen*

De tweede spreker van de dag gaf aan de hand van een casus een overzicht van de nieuwste ontwikkelingen rondom analyse en behandeling van het feochromocytoom bij secundaire hypertensie. Een feochromocytoom is een tumor van het bijniermerg, die samen met extra-adrenale paragangliomen, PPGL wordt genoemd.

Aan de hand van de gepresenteerde casus legde Timmers uit dat screening op PPGL gebaseerd is op biochemische analyses, gevolgd door beeldvormende technieken.

### **In zo'n 33-40% van de gevallen wordt een genetische mutatie gevonden die ontstaan van een feochromocytoom kunnen verklaren. Er worden nog steeds nieuwe genen ontdekt die hierbij een rol spelen.**

Het niveau van (nor)metanefrine, het afbraakproduct van catecholamines, vormt een goede afspiegeling van de hoeveelheid feochromocytoomweefsel en heeft de grootste diagnostische waarde. Bij de diagnose moet rekening worden gehouden met middelen die mogelijk interfereren met metanefrines, zoals antidepressiva, alfablokkers en middelen die het parasymphatische zenuwstelsel opjagen. Bij verhoogde normmetanefrinewaarden is de volgende stap het lokaliseren van de tumor met behulp van beeldvormende technieken. Dit kan met een CT-scan, zolang de tumor zich in de thorax, het abdomen of de pelvis bevindt. Bij grotere tumoren die buiten de bijnieren liggen, bij erfelijke aandoeningen met maligne ontaarding en bij metastase wordt een 123I-MIBG-/SPECT-scan of een 18F-FDG PET CT-scan aanbevolen.

Met deze scans werd inderdaad een tumor geïdentificeerd bij de jongeman uit de casus; hij moest dan ook een chirurgische ingreep ondergaan. Voorafgaand aan de operatie krijgt de patiënt voor het beheersen van de bloeddruk een alfablokker en indien nodig een calciumantagonist en een bètablokker. Daarnaast is een hoge inname van zout en vloeistof nodig om preoperatief catecholamine-geïnduceerde contractie van het bloedvolume om te keren, om ernstige hypotensie na tumorresectie te voorkomen. De ingreep is meestal laparoscopisch met een trans- of een retroperitoneale benadering, of er vindt een open operatie plaats, afhankelijk van de locatie van de tumor. Na de operatie wordt de tumor pathologisch beoordeeld op maligniteit. Maligne tumoren zijn vaak groter, bevinden zich vaak buiten de bijnieren, hebben vaak een SDHB mutatie en geven verhoogde plasma methoxytyraminewaarden. In zo'n 33-40% van de gevallen wordt een genetische mutatie gevonden die ontstaan van een feochromocytoom kunnen verklaren. Er worden nog steeds nieuwe genen

ontdekt die hierbij een rol spelen. Met behulp van next generation sequencing kunnen tot 12 genen tegelijkertijd worden geanalyseerd.

Voor de follow-up beveelt de European Society of Clinical Practice richtlijn aan om de patiënt jaarlijks biochemisch te screenen om recidive uit te sluiten en gedurende ten minste tien jaar te volgen. Dr. Timmer besloot met de opmerking dat hij iedereen zou willen aanbevelen om patiënten met meer complexe, gedifferentieerde tumoren door te verwijzen naar expertisecentra, waar endocrinologen, urologen en heelkundigen nauw samenwerken voor de beste behandeling.

## Multidisciplinaire richtlijn CVRM

Prof. dr. F.L.J. Visseren – *UMCU, Utrecht*

Prof. dr. Visseren presenteerde de conceptversie van de herziene CVRM richtlijn, die naar verwachting volgend jaar verschijnt. Visseren besprak allereerst de nieuwe invulling van de SCORE-NL tabel. De oude tabel gaf alleen een risicoscore voor CV mortaliteit, maar in de nieuwe tabel wordt ook het risico op morbiditeit en perifeer vaatlijden benoemd, wat een betere overall score geeft per patiënt. De nieuwe tabel gaat zelfs nog een stapje verder en maakt onderscheid tussen risico voor individuen met diabetes, of vaatziekten en risico in oudere individuen (>70 jaar). De nieuwe CVRM richtlijn richt zich ook op de effectiviteit van verschillende behandelingen, gebaseerd op de mate van CV risico. Naast een gezonde leefstijl streeft de nieuwe richtlijn naar een LDL-c waarde van <1.8 mmol/L in patiënten met vaatziekte en <2.6 mmol/L in overige patiënten met een hoog CV risico, waarbij geldt: lager is altijd beter, zonder een duidelijke ondergrens. Voor de bloeddruk wordt een waarde van SBP <140 mmHg geadviseerd en <130 mmHg bij aanwezigheid van comorbiditeiten. Patiënten worden ingedeeld naar zeer hoog, hoog en laag tot matig verhoogd CV risico, waarbij patiënten met nier schade, diabetes of vaatziekten nu een duidelijkere plek hebben in de zeer hoog risicocategorie.

Het CV risico wordt geschat met de SCORE-NL, ADVANCE, SMART en Elderly riskscores. Het doel van de ESC is om het risico van grote groepen patiënten te schatten. Dit blijkt echter lastig, omdat het absolute verschil tussen individuele patiënten erg groot is. Visseren legde uit dat er vele processen betrokken zijn bij CVD. We moeten niet alleen inflammatoire processen remmen, maar ook lipiden- en urinezuurwaarden verlagen. Behandelingen worden steeds beter en het 10-jaars risico daalt steeds verder, maar er blijft nog genoeg ruimte voor verbetering. Het probleem bij risicoschatting is dat het risico in ouderen vaak overschat wordt, omdat niet alle ouderen hetzelfde risico lopen,

terwijl jongeren zich vaak nog nergens zorgen om maken waardoor het risico onderschat wordt. Met de 'Vaatrioso' app kan het CV risico per individu geschat worden, aan de hand van welbekende risicofactoren.

**Vroeger werd de behandeling gebaseerd op basis van risicofactoren. Nu streven we steeds meer naar een benefit-based medicine, waar de patiënt meebeslist over de behandeling.**

Waar nu naar wordt gestreefd is vroegtijdige behandeling om CVD in de toekomst te voorkomen. Met lifetime risicomodellen kunnen de voordelen van therapieën afgewogen worden tegen kosten en bijwerkingen. Deze modellen laten zien dat de meeste winst in de lagere sociaaleconomische groepen te halen valt, waar jongere patiënten met hoge LDL-c waarden en hoog risico zich bevinden. Het doel is nu om data uit grote trials te vertalen naar individuele patiënten en geschikte behandelstrategieën te kiezen voor een CVD-vrij leven. Vroeger werd de behandeling gebaseerd op basis van risicofactoren. Nu streven we steeds meer naar benefit-based medicine, waarin de patiënt meebeslist over de behandeling. Visseren eindigde met de boodschap voor de internisten dat zij op U-prevent.com een calculator kunnen vinden, die hen helpt bij behandelkeuzes tijdens gesprekken met hun patiënt. Het is lastig om met patiënten over risico's te praten, maar wat patiënten wel heel goed begrijpen, is het effect van een gezond leven. Patiënten begrijpen dat bijvoorbeeld stoppen met roken positieve effecten heeft en zelfs de levensduur kan verlengen. En dat is precies waar we ons op moeten richten.

## Het verbeteren van de therapietrouw: meten is weten

Dr. E.M. van Maarseveen – *UMCU, Utrecht*

Patiënten beweren vaak trouw hun medicatie in te nemen, maar zijn patiënten echt therapietrouw? En als zij dit niet zijn, hoe kunnen we dat dan aantonen? Aan de hand van een casus legde dr. Van Maarseveen uit hoe hij therapie(ou)trouw aantoonde in zijn laboratorium. De casus betrof een patiënt met hypertensie, T2DM, renale denervatie en drie verschillende medical devices. Deze persoon lijkt de medicatie voor hypertensie en CVD te slikken.

**Met massaspectrometrie is bij respectievelijk 26% en 34% van de patiënten geen of minder dan de helft van het aantal voorgeschreven antihypertensiva gemeten.**

Van Maarseveen legde uit dat de arts in deze situatie altijd CVD medicatie voorschrijft (100%) aan de hand van richtlijnen, maar in de praktijk blijkt dat 12% van de patiënten

de medicatie niet ophaalt bij de apotheek, 12% vervolgens niet start en ook nog eens 29% halverwege stopt met de medicatie. Hoewel veel patiënten aangeven de medicatie trouw te slikken, blijkt dus slechts de helft van de patiënten dit ook daadwerkelijk te doen. Ondanks inzet van vele herinneringstools verandert dit aandeel niet. De gouden standaard voor therapietrouw meten bestaat momenteel uit vragenlijsten, die vaak erg subjectief zijn. Dus hoe kunnen we objectief meten of een patiënt therapietrouw is of niet?

De oplossing is massaspectrometrie, waarmee specifieke ionen opgespoord kunnen worden in serumsamples door de lading en massa te meten. Hiermee is voor het eerst een objectieve maat beschikbaar om therapietrouw te kwantificeren. Met deze techniek is al aangetoond dat bij respectievelijk 26% en 34% van de patiënten geen of minder dan de helft van het aantal voorgeschreven antihypertensiva wordt gemeten<sup>3</sup>. Als alle patiëntgegevens op een hoop worden gegooid, worden studieresultaten van bloeddrukverlagende therapieën dus vertroebeld door de patiënten die niet therapietrouw zijn.

Van Maarseveen legt uit dat in het UMCU men met behulp van massaspectrometrie al 52 antihypertensiva heeft kunnen aantonen in serumsamples, en niet alleen of de component aanwezig is, maar ook in welke hoeveelheid. Deze concentratie wordt gedeeld door de gemiddelde populatie dalspiegel (Cr) om een betrouwbare uitkomst te krijgen. In de casus scoort de patiënt negatief op alle samples en hij geeft later aan inderdaad niet zijn medicatie te slikken. Deze patiënt komt dus niet in aanmerking voor een vierde medical device en zal eerst zijn medicatie moeten innemen.

Voor massaspectrometrie is slechts een klein monster EDTA-bloed nodig en binnen <2 weken is de uitslag al bekend. Kortom, massaspectrometrie is een waardevolle tool die op korte termijn kan achterhalen of een patiënt therapietrouw is. Van Maarseveen: "We weten nu hoe we therapietrouw kunnen meten in therapieresistente hypertensie, maar hoe we patiënten zover krijgen om medicatie juist in te nemen blijft nog een uitdaging. We streven ernaar om deze tool uit te breiden naar de detectie van anti-diabetische en antiplaatjes medicatie".

*Tijdens de discussie werd de vraag gesteld waarom massaspectrometrie alleen uitgevoerd kan worden met serumsamples, en bijvoorbeeld niet met urinesamples. Van Maarseveen legde uit dat de concentratie van metabolieten in urine veel minder zegt. Metabolieten hebben een halfwaardetijd, waardoor concentraties op langere termijn niet altijd de werkelijkheid reflecteren. Daarbij spelen factoren als veel versus weinig drinken mee, die de concentratie in de urine kunnen veranderen.*

## Addendum (kwetsbare) ouderen bij CVRM

Prof. dr. M. Muller – Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Prof. dr. Muller richtte zich in haar presentatie over het addendum voor CVRM bij ouderen op bloeddruk targets, statinegebruik en plaatjesremming.

Ouderen hebben vaak een hoger risico op het krijgen van een CV event en komen daardoor eerder dan jongere individuen in aanmerking voor medicatie, zoals antihypertensiva, lipidenverlagende medicatie en plaatjesremming. De levensverwachting neemt af bij leeftijd en er is een kortere time-to-benefit voor een behandeling. In de oudere patiëntengroep is het daarom interessanter om naar symptoombehandeling te kijken, terwijl in jongere patiëntengroepen preventieve medicatie een grotere rol speelt. Fysieke, psychische en sociale factoren bepalen samen de biologische leeftijd en daarmee de kwetsbaarheid van een individu, die weer effect heeft op de behandeluitkomst. De vraag is of een vitaal en een kwetsbaar persoon dezelfde behandeling moeten krijgen, met dezelfde streefwaarden. Veel risicoscores houden namelijk geen rekening met competing risks, waardoor CV risico's vaak overschat worden in ouderen.

Bij vitale ouderen is een hogere diastolische bloeddruk (DBP) meestal gerelateerd aan een hogere mortaliteit, terwijl bij kwetsbare ouderen juist een lagere DBP een hogere mortaliteit laat zien<sup>4,5</sup>. Bloeddrukverlagende therapie verbetert alle CV eindpunten in hypertensiepatiënten<sup>6</sup> met een sterker effect bij intensieve behandeling<sup>7</sup>. De keerzijde is echter dat het risico op myocardinfarct (MI) wel verhoogd is bij lagere DBP<sup>8</sup>. Het addendum beveelt dan ook een SBP <150 mmHg aan bij vitale ouderen, waarbij overwogen kan worden om de SBP nog verder te verlagen tot <140 mmHg, zolang er geen bijwerkingen ontstaan. Voor kwetsbare ouderen wordt een SBP van <150 mmHg aanbevolen, onder de voorwaarde van voorzichtig titreren, waarbij de dosering verlaagd moet worden bij een DBP van <70 mmHg ongeacht de hoogte van de SBP.

Statines lijken een gunstig effect te hebben in ouderen met CVD<sup>9-11</sup>. Deze cholesterolverlagende middelen kunnen echter bijwerkingen geven zoals spierpijn<sup>12</sup>. De vraag is dan ook welke patiëntenpopulatie statines voorgeschreven moet krijgen. De richtlijn beveelt aan om ouderen >70 jaar met CVD of bij hoog CVD risico te behandelen met statines, totdat er eventueel bijwerkingen optreden, met een streefwaarde van LDL-c <2.5 mmol/L. Bij kwetsbare ouderen zonder CVD hebben statines geen plaats.

Aspirine lijkt meer effect te hebben in secundaire preventie dan in primaire preventie van CVD. De ARRIVE trial liet

onlangs een niet-significant overall effect van aspirine op vasculaire events zien<sup>13</sup>. De ASCEND trial toonde een netto effect van aspirine aan in diabetespatiënten met CVD, maar er werd wel een hoger risico op bloedingen geobserveerd<sup>14</sup>. Het advies dat uit deze twee trials volgt, is dan ook om aspirine niet te gebruiken in primaire preventie van CVD. Er wordt aanbevolen om alleen plaatjesremming te gebruiken bij oudere individuen met CVD, maar de behandeling moet (tijdelijk) gestopt worden zodra er bloedingscomplicaties optreden.

## Hyperurikemie: Nieuwe target bij CVRM?

Prof. dr. G.A. Rongen – *Radboudumc, Nijmegen*

Prof. dr. Rongen presenteerde de rol van urinezuur in de preventie van CVD. Het is bekend dat urinezuur een interleukine-1 (IL-1) gemedieerde ontstekingsreactie kan veroorzaken in gewrichten, waardoor jicht ontstaat. Verhoogde urinezuurwaarden zijn daarnaast geassocieerd met een hoger risico op (atherosclerotische) orgaanschade, waaronder MI, cerebrovasculaire aandoening en nierfalen, maar ook diabetes, hypertensie, hyperlipidemie en nierinsufficiëntie. Op het moment ontbreekt er nog een voldoende gepowerde gerandomiseerde harde eindpuntstudie met een interventie gericht op het verlagen van circulerend urinezuur. Er zijn meerdere modellen die de associatie tussen urinezuur en atherosclerose kunnen verklaren, maar de directe relatie blijft vooralsnog onbekend.

Onderzoek heeft aangetoond dat urinezuurwaarden geassocieerd zijn met endotheeldysfunctie en ernst van coronaire atherosclerose gedurende een eerste episode van acuut coronair syndroom<sup>15</sup>, maar het blijft onbekend of deze relatie causaal is. Experimentele studies lieten zien dat urinezuur een pro-inflammatoir endotheliaal fenotype induceert<sup>16</sup>, maar ook dat een afname van urinezuur geassocieerd is met bloeddrukregulatie en bescherming tegen interstitiële nierschade in ratten<sup>17</sup>. Ook werd een verhoogde expressie van natriumkanalen gezien na verhoging van urinezuur<sup>18</sup>. In patiënten met asymptomatische hyperurikemie geeft normalisering van urinezuurwaarden met allopurinol verbetering van endotheelfunctie<sup>19</sup> en in een observationele studie gaf  $\geq 300$  mg allopurinol per dag een lager risico op cardiale events en stroke<sup>20</sup>. Experimentele en humane studies wijzen dus op een causale relatie tussen urinezuur en CVD, maar mendeliaanse randomisatiestudies brengen deze relatie weer in twijfel<sup>21-25</sup>. Hoe kunnen deze bevindingen tegenstrijdig zijn?

Een mogelijke verklaring voor de negatieve bevindingen in mendeliaanse randomisatiestudies zit in endotheliale uraattransporters. De MRP4-, SLC17A3- en SLC17A1-eiwitten transporteren urinezuur van de basolaterale naar de

apicale zijde van de tubuli<sup>26</sup> en onlangs zijn deze eiwitten ook aangetoond in endotheelcellen (ongepubliceerde data). Daarbij gaf overexpressie van GLUT9 een toename in urinezuurwaarden in de experimentele arm van de mendeliaanse gerandomiseerde studies. Een hypothesemodel gaat uit van urinezuurtransport de endotheelcel in via GLUT9 en de cel uit via MRP4 en BCRP (uraattransporter in endotheelcellen) eiwitten, waarbij allopurinol expressie van MRP4 lijkt te stimuleren, en febuxostat de expressie van BCRP juist lijkt te remmen.

De resultaten rondom febuxostat lijken echter tegenstrijdig. De CARES studie toonde aan dat het risico op CV sterfte hoger is in patiënten met jicht en CVD na behandeling met febuxostat, in vergelijking met allopurinol<sup>27</sup>. Daarentegen gaf de FREED studie een significante afname van het samengestelde eindpunt van MACE, CHF, atriumfibrilleren, en renale verslechtering in patiënten met hoog CV risico na behandeling met febuxostat, in vergelijking met zonder febuxostat<sup>28</sup>. Naar aanleiding van deze tegenstrijdige observaties is gesuggereerd dat febuxostat een neutrale werking heeft op CV risico, maar dat allopurinol een beschermende werking zal hebben. Rongen concludeerde dat toekomstige grote preventietrials gericht op de reductie van urinezuur antwoord moeten geven op de vraag of urinezuur een valide target is om CVD te voorkomen.

## Casuïstiek: Wanneer week u af van de richtlijn en waarom?

Tijdens het symposium werden enkele casus besproken, waarbij onder andere de aandacht werd gevestigd op situaties waarin de patiënt zich anders presenteert dan in de richtlijnen staat beschreven, zonder klinische improvisatie en een individuele follow-up essentieel zijn. Ook werd een casus besproken waarin een multidisciplinair team afweek van de protocollen en daardoor de diagnose acute aortabrombose miste, met fatale afloop.

## Richtlijn (erfelijke) dyslipidemie in de tweede en derde lijn (in aanvulling op richtlijn CVRM)

Dr. J. Roeters van Lennep – *Erasmus MC, Rotterdam*

Dr. Roeters besprak de ontwikkeling en uitvoering van de nieuwe Nederlandse dyslipidemie richtlijn. De nieuwe richtlijn is opgesteld omdat dyslipidemie geen eenduidig behandelbare risicofactor is. Er bestaan verschillende subgroepen van patiënten die ook verschillende behandelingen vereisen en het is belangrijk dat elke zorgverlener die te maken heeft met de zorg voor patiënten met een (erfelijke) dyslipidemie, in het bijzonder familiale hyper-

cholesterolemie (FH), weet wat zijn/haar taak is. Momenteel staat de diagnostiek nog niet verankerd in CVRM. De nieuwe richtlijn beveelt aan om traditionele lipiden- en lipoproteïenprofielen bestaande uit TC, TG, HDL-c en LDL-c niet nuchter te bepalen. De volgende waarden worden daarbij als abnormaal beschouwd: TC >5 mmol/L, TG >2 mmol/L, HDL-c <1.0 mmol/L en LDL-c >3 mmol/L. Voor het meten van apoB hoeft een patiënt sowieso niet nuchter te zijn. Nuchtere triglyceridenwaarden moeten alleen worden gemeten wanneer de niet-nuchtere triglyceridenwaarden >5 mmol/L zijn. LDL-c waarden moeten middels de Friedewald formule worden bepaald, behalve bij verhoogd TG; dan moet LDL-c meteen gemeten worden. De aanbeveling is om plasma Lp(a) waarden te meten bij patiënten met onverklaarbare premature CVD, FH, een positieve familieanamnese voor CVD dan wel verhoogd Lp(a) of recidiverende uitingen van CVD ondanks optimale lipidenbehandeling.

Voor de behandeling van FH beveelt de nieuwe richtlijn aan om FH-patiënten zonder CVD met een statine en/of cholesterolabsorptieremmer te behandelen, en te streven naar LDL-c <2.5 mmol/L of tenminste 50% LDL-c reductie. FH-patiënten met CVD moet worden behandeld met dezelfde middelen tot een streefwaarde van LDL-c <1.8 mmol/L. PCSK9-remmers moeten overwogen worden bij FH patiënten onder standaardbehandeling die hun streefwaardes niet halen en waarbij het vasculair risico als zeer hoog wordt geschat. Het wordt aanbevolen om cascadescreening in te blijven zetten voor het opsporen van eerste-graadsfamilieleden van FH-patiënten en bij FH-patiënten met klinisch fenotype zonder bekende mutatie van eerste-graads familieleden een lipidenprofiel te bepalen.

Hoe kunnen we statine-gerelateerde bijwerkingen tegen gaan? Het advies is om voor vier weken statines te geven, gevolgd door vier weken zonder statinebehandeling, waarbij hinderlijke bijwerkingen beoordeeld worden. Bij her-optreden van bijwerkingen kan een krachtiger statine in een lagere dosis of frequentie worden overwogen, en de toevoeging van ezetimibe kan spierpijnklachten ten gevolge van statinegebruik verminderen, omdat de dosering van de gebruikte statine verlaagd kan worden. Ook kan overwogen worden om een fibraat bovenop statines te geven bij patiënten met spierklachten ten gevolge van statinegebruik met een gecombineerde dyslipoproteïnemie, waarbij de dosering van de statine gereduceerd kan worden. De werkgroep spreekt een voorkeur uit voor het geven van bezafibraat of ciprofibraat boven gemfibrozil in verband met interactie met statines. Ook kan overwogen worden om een hars (bijv. colesevalam) te geven bovenop statines bij het niet behalen van streefwaarden bij gebruik van ezetimibe of een fibraat, mits er geen sprake is van hypertriglyceridemie.

De richtlijn beveelt voor de behandeling van kinderen met FH aan om kinderen en ouders leefstijladviezen met betrekking tot beweging, gewicht, dieet en roken te geven. Kinderen met heterozygote FH kunnen vanaf 8-10 jaar starten met lage dosering statinebehandeling. De LDL-c streefwaarden is <3.5 mmol/L, waarbij de effectiviteit en veiligheid, en creatinine kinasewaarden bij kinderen met FH iedere 6 maanden en na goede controle iedere 12 maanden moeten worden beoordeeld.

Wat betreft zwangerschap en lipidenverlagende medicatie wordt aanbevolen om cholesterolverlagende middelen te stoppen bij vrouwen met een zwangerschapswens, tenminste een maand voor conceptie tot na de bevalling of na het stoppen van borstvoeding, of tijdens de zwangerschap of lactatie. Alleen het gebruik van colesevalam hoeft niet te worden gestopt als de patiënt later op consult komt.

Voor terugverwijzing voor follow-up in de eerstelijns zijn enkele uitgangspunten geformuleerd. De internist of kinderarts verwijst terug naar de huisarts indien de streefwaarde is bereikt of als het maximaal haalbare resultaat is bereikt, de oorzaak van een eventuele secundaire dyslipoproteïnemie is behandeld, of als er een stabiele situatie is bereikt. Voor follow-up in de eerste lijn roept de huisarts de patiënt op het CVRM-spreekuur binnen drie maanden na het laatste polikliniekbezoek en controleert jaarlijks het lipidenprofiel. De huisarts bespreekt bij ontregeling van het lipidenspectrum de afwijking en gaat na of deze te corrigeren is; als dit niet lukt kan de huisarts opnieuw de vasculair internist consulteren. De internist kan stabiele patiënten onder behandeling bij de huisarts alsnog een keer per twee jaar zien, om het screenen van FH onder familieleden te continueren.

Bij verdenking op erfelijke dyslipidemie geeft de internist voorlichting en counseling, en start op indicatie familieonderzoek. Een belangrijk onderdeel van het familieonderzoek is dat familieleden van de indexpatiënt actief kunnen worden benaderd voor verdere diagnostiek, na toestemming van het desbetreffende familielid. De internist kan daarnaast aanvullend onderzoek verrichten, zoals DNA-onderzoek naar LDL-R/APOB/PCSK9-mutaties.

## Familiaire hypercholesterolemie: Toen, nu en in de toekomst

Dr. R. Huijgen – *Slotervaart ziekenhuis, Amsterdam*

Dr. Huijgen besprak hoe het verleden invloed heeft gehad op hoe wij vandaag de dag familiale FH opsporen en behandelen, en de rol van Nederland hierin als gidslid. FH is al lang bekend; bij de Mona Lisa worden al stigmata van FH gezien. Anitschkow was de eerste die opmerkte

dat FH vaak bij adellijke families werd gezien, die opvallend vaker vetrijke maaltijden kregen opgediend dan de gemiddelde burger. Langzaam ontstond de hypothese dat cholesterol wel eens geassocieerd zou kunnen zijn met CVD. Later bevestigde Anitschkow dit met konijnen die cholesterolrijke diëten kregen gevoerd als model voor onderzoek naar atherosclerose (Frinking, 1997). Tijdens de Korea-oorlog werd de associatie tussen dyslipidemie en CVD bevestigd. Huijgen toonde een kaart van Nederland met het aantal bekende mutaties per regio. Duidelijk is te zien dat sommige mutaties lokaal in een gebied van ons land zijn blijven hangen, waarschijnlijk door gebrek aan transport, terwijl andere mutaties zich in de loop van de tijd verspreid hebben.

### **De laatste jaren is geobserveerd dat het fenotype van heterozygote FH niet zo heftig is als werd gedacht.**

Belangrijke grondleggers van het cholesterolmetabolisme zijn Goldstein en Brown. Zij ontdekten dat de onderliggende pathofysiologie van FH berust op mutaties in LDLR en APOB. Met die kennis over identificatie van FH is Nederland een gidsland geworden voor de rest van de wereld, met van 1994 tot 2013 een actieve genetische cascadescreening. In die periode heeft Nederland 30.000 gevallen van FH weten op te sporen. Randvoorwaarden bij de screening zijn actieve benadering van familieleden van mutatiedragers, dat de screening gratis is voor deelnemers en dat de afspraken met verzekeraars goed geregeld zijn, waarmee genetische discriminatie na de diagnose van FH wordt tegengegaan.

De laatste jaren is geobserveerd dat het fenotype van FH niet zo heftig is als werd gedacht. Van de patiënten met heterozygote FH laat 15% een LDL-c waarde onder het 75e percentiel van de algemene bevolking zien<sup>29</sup>. Een mogelijke verklaring voor een FH genotype zonder fenotype is het effect van neutraliserende mutaties<sup>30</sup> en de invloed van leefstijl op LDL-c waarden<sup>31</sup>.

De behandeling voor heterozygote FH is de laatste jaren weer uitdagender geworden. Bij primaire preventie wordt gestreefd naar LDL-c <2.5 mmol/L en bij secundaire preventie is het doel <1.8 mmol/L (NVIVG richtlijn erfelijke dyslipidemie). In de praktijk wordt echter in slechts 21% van de patiënten met lipidenverlagende therapie de LDL-c streefwaarde <2.5 mmol/L gehaald<sup>32</sup>. Mogelijk komt dit doordat de maximale therapie niet wordt voorgeschreven, door redenen zoals bijwerkingen en onwil van de patiënt. Een relatief nieuwe therapie is behandeling met PCSK9-remmers, waarmee ook in de Nederlandse praktijk een gemiddelde reductie van 55% in LDL-c wordt gezien<sup>33</sup>. Een nadeel is echter dat deze therapie zeer prijzig is. Dit vraagt voorschrijving aan alleen de juiste patiënten met LDL-c >4.5 mmol/L zonder additionele aanwijzingen voor ernstig risico of LDL-c >3.6 mmol/L bij aanwijzingen voor ernstig risico<sup>34</sup>.

Voor de toekomst van FH zijn er in Nederland kansen op het terrein van opsporing en behandeling. Genetische testen zullen goedkoper worden, landelijke genetische cascadescreening moet herstart worden en de zoektocht naar pathogene mutaties in nieuwe genen voor FH moet doorgaan voor betere behandeling. Voor nu is het belangrijk dat er goede samenwerking komt tussen eerste- en tweedelijnszorg, maar ook dat er doelmatig nieuwere therapieën worden ingezet, een nieuwe methode voor PCSK9-remming gezocht wordt met goedkopere productie, nieuwe therapieën op de markt komen en er meer aandacht uitgaat naar gentherapie met CRISPR-Cas9<sup>35-38</sup>.

### **Referenties**

1. Rapsomaniki *et al.* Lancet. 2014;383(9932):1899-911
2. Allen *et al.* Circulation. 2012;125(1):37-44
3. De Jager *et al.* Br J Clin Pharmacol 2018;84 18-24
4. Muller *et al.* Hypertension 2013
5. Post Hospers *et al.* J Int Med 2014
6. HYVET study group. NEJM 2008; 358
7. Williamson *et al.* JAMA 2016; 267:3-82
8. Messerli *et al.* Ann Intern Med. 2006;144:884-893
9. Shepherd *et al.* Lancet 2002; 360
10. Ridker P *et al.* Circulation April 2017;135:1979-81
11. Han BH *et al.* JAMA Int Med 2017;177:955-65
12. Bruckert *et al.* Cardiovasc Drugs Ther 2005;19
13. Gaziano *et al.* Lancet 2018
14. ASCEND. NEJM 2018
15. Gaubert *et al.* Purinergic Signalling 2018;14:191-199
16. Liu *et al.* J Cell Mol Med. 2017 Oct;21(10):2553-2562
17. Mazzali *et al.* Hypertension 2001;38:1101-1106
18. Xu *et al.* Metabolism: clinical and experimental 2016;65:73-83
19. Kanbay *et al.* Clin J Am Soc Nephrol 2011;6:1887-1894
20. Maclsaac *et al.* Hypertension 2016;67:535-540
21. Hughes *et al.* Kidney Int 2014;85:344-351
22. McKeigue *et al.* Int J Epidemiol 2010;39:907-918
23. Palmer *et al.* BMJ 2013;347:f4262
24. Rasheed *et al.* Circ Cardiovasc Gen 2014;7:830-837
25. Keenan *et al.* J Am Coll Cardiol 2016;67:407-416
26. Merriman *et al.* T. Arthritis Research & Therapy 2015;17:98
27. CARES-investigators. N Engl J Med 2018;378:1200-10.
28. Kojima *et al.* J. Cardiol 2018;69:169-175
29. Van der Graaf, *et al.* Circulation. 2011;123:1167-73.
30. Huijgen *et al.* Hum Mutat 2012;33(2):448-455.
31. Pimstone *et al.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1998;18:309-15
32. Pijman *et al.* Atherosclerosis 2010;209:189-194
33. Galema-Boers *et al.* Journal of clinical lipidology. 2017;11:674-681.
34. Landmesser *et al.* Eur heart j. 2018;39:1131-1143.
35. Richtlijn: [https://richtlijnenendatabase.nl/erfelijke\\_dyslipidemie\\_in\\_2e+3e\\_lijn](https://richtlijnenendatabase.nl/erfelijke_dyslipidemie_in_2e+3e_lijn)
36. Landmesser *et al.* Eur heart j. 2018;39:1131-1143.
37. Ray *et al.* The New Eng j of med. 2017;376:1430-1440.
38. Gaudet *et al.* The New Eng j of med. 2017;377:296-297



**MEDCON**  
INTERNATIONAL

### **© 2018 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 het Nationaal Hypertensie Congres. Het Nationaal Hypertensie Congres is georganiseerd door MEDCON International namens de Nederlandse Hypertensie Vereniging (NHV).

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.