

3. Is er een kwantitatieve relatie tussen verlaging van het serumcholesterolgehalte en afname van uitingen van atherosclerose?

M. B. KATAN*

Samenvatting

Als men de gecontroleerde experimenten bij mensen gecombineerd beschouwt, blijkt vrij consistent dat verlaging van het serumcholesterol door middel van dieet of medicijnen de kans op het krijgen van coronaire atherosclerotische hartziekten verkleint. Cholesterolverlaging leidt vermoedelijk ook niet tot het vroegoptreden van maligne tumoren, maar bij suc-

cesvolle preventie van premature coronaire hartziekten neemt natuurlijk wel de kans onvermijdelijk toe om op latere leeftijd te sterven aan een andere ziekte, waaronder kanker.

Hart Bull suppl 1987; 1:23-25

Inleiding

Uit een groot aantal epidemiologische onderzoeken komt naar voren dat de kans dat een asymptomatische patiënt in de toekomst uitingen van atherosclerose zal gaan vertonen, samenhangt met onder meer de hoogte van zijn serum-(of plasma-) cholesterolconcentratie (zie de artikelen 1 en 2). Deze relatie is semi-kwantitatief: een verschil van 1% in cholesterol komt overeen met een verschil van ongeveer 2% in met name uitingen van coronaire hartziekten. Het gaat hier om een reductie van de gemiddelde snelheid waarmee atherosclerotische manifestaties zich ontwikkelen; de kans om ooit eens aan dergelijke aandoeningen te zullen lijden blijft aanwezig, maar gemiddeld doen ze zich bij personen met een laag cholesterol pas later voor.

De vraag is nu of we hier met een oorzaak-gevolgrelatie te maken hebben. Deze vraag kan alleen 100% bevredigend beantwoord worden door gecontroleerde experimenten bij mensen, waarbij patiënten door het lot worden toegewezen aan een cholesterolverlagende dan wel een placebobehandeling en waarbij alle overige omstandigheden voor beide groepen hetzelfde zijn.

Een complicatie bij dit soort experimenten is dat de groei van atherosclerotische plaques gemiddeld zeer traag verloopt. Ook in een kransvat dat continu is blootgesteld aan hypercholesterolemisch plasma kan het vele tientallen jaren duren tot een lesie groot genoeg is geworden om klinisch waarneembare symptomen te veroorzaken. Een afremming van de progressie door middel van cholesterolverlaging leidt dus slechts bij een fractie van de behandelde patiënten tot een klinisch waarneembare verbetering van het risico binnen de gebruikelijke onderzoekstermijn van 2 tot 10 jaar. Berekend is dan ook dat voor een definitief antwoord op de vragen rond de 'di-

heart'-kwestie een onderzoek met tien- tot honderduizenden proefpersonen nodig zou zijn.¹ Een dergelijk onderzoek is nooit uitgevoerd. Om deze zaak in zijn juiste perspectief te zien, dient men zich overigens wel te realiseren dat in de preventieve gezondheidszorg zelden de resultaten van een dergelijk definitief interventie-onderzoek zijn afgewacht alvorens algemeen-hygiënische maatregelen toe te passen. Zo adviseren veel artsen aan hun patiënten met verhoogd risico op coronaire atherosclerotische hartziekten (CAHZ) om te stoppen met roken, om af te vallen bij overgewicht en om meer lichaamsbeweging te nemen. Die adviezen zijn terecht, maar niet iedereen realiseert zich dat ze niet gebaseerd zijn op gecontroleerde interventie-onderzoeken, doch slechts op epidemiologische waarnemingen.

Interventie-onderzoeken

Met betrekking tot cholesterol is er, in tegenstelling tot stoppen met roken etc., een zo groot aantal gecontroleerde experimenten (interventie-onderzoeken) uitgevoerd dat deze bij elkaar genomen wel de benodigde aantallen verschaffen. Als deze experimenten worden samengevat in een zogenaamde meta-analyse kan een eventueel effect van cholesterolverlaging op de incidentie van CAHZ – of de afwezigheid van zo'n effect – worden onderscheiden van de ruis, die in elk afzonderlijk experiment erg groot is. Peto heeft recent zo een gecombineerde analyse gemaakt van 17 onderzoeken, met in totaal 36.000 deelnemers, in duur uiteenlopend van 1 tot 7 jaar.^{2,3} Een cholesterolverlaging met 10% leidde volgens deze analyse gemiddeld tot een sterk significante daling in de incidentie van hart- en vaatziekten met $16 \pm 3\%$ (\pm SE), $p < 0,0001$. Het leek daarbij weinig verschil te maken of de daling in cholesterol werd bewerkstelligd door dieet of door medicijnen.

Twee grote dieet-onderzoeken die van bovengenoemde meta-analyse waren uitgesloten verdienen hier nog nadere aandacht. In het Finnish Mental Hospital-onderzoek waren de patiënten niet afzon-

* Vakgroep Humane Voeding, Landbouwniversiteit, Wageningen.

derlijk over de dieetbehandelingen gerandomiseerd.⁴ De eerste zes jaar ontvingen alle patiënten in ziekenhuis N het cholesterol verlagend dieet en die in ziekenhuis K het 'gewone' Finse dieet. De volgende zes jaar werden de diëten omgedraaid. In sterfte aan coronaire hartziekten trad bij mannen op het cholesterol verlagend dieet een daling op van 53%. Deze daling valt moeilijk uit iets anders te verklaren dan uit de daling in cholesterol van 16%. Bij vrouwen bedroeg de daling in cholesterol 12% en die in sterfte aan coronaire hartziekten 34%.

In het Oslo Diet-Smoking-onderzoek werd naast een cholesterol verlagend dieet ook het advies gegeven met roken te stoppen.⁵ Het cholesterol daalde gemiddeld met 13%. De incidentie van coronaire atherosclerotische hartziekten daalde met 47% in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep.

Er wordt dus vrij consistent waargenomen dat in gecontroleerde experimenten een daling in cholesterol gevolgd wordt door een daling in de incidentie van coronaire atherosclerotische hartziekten.

Een kwantitatieve relatie tussen cholesterol daling en afname van incidentie bleek ook *binnen* het Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention-onderzoek te bestaan. Naarmate patiënten in de cholestyraminegroep trouwer hun medicijn innamen, vertoonden zij een grotere daling in cholesterol én in risico op manifestaties van coronaire hartziekten; een daling in cholesterol van 25% ging gepaard met een daling in incidentie van ca. 50%.⁶ Onderzoeken waarbij als eindpunt de mate van angiografisch bepaalde atherosclerose werd gehanteerd, lijken er eveneens op te wijzen dat cholesterolverlaging de progressie van atherosclerose vertraagt.⁷⁻⁹

Bijwerkingen en totale sterfte bij de behandeling

Sommige cholesterol verlagende medicijnen vertoonden ernstige bijwerkingen. Clofibrat veroorzaakte in het WHO-onderzoek een toegenomen incidentie van galstenen en andere aandoeningen van lever en ingewanden.¹⁰ Bovendien was de totale sterfte in de interventiegroep hoger dan in de controlegroep. Een toegenomen incidentie van galstenen werd ook waargenomen in de clofibratgroep van het Coronary Drug Project; de totale sterfte was hier echter niet verhoogd.¹¹ Dextrothyroxine veroorzaakte in het Coronary Drug Project fatale ritmestoornissen. Bij cholestyramine¹² en bij dieetbehandeling¹³ lijkt er van dergelijke ernstige bijwerkingen geen sprake te zijn.

De daling in CAHZ-sterfte dient bij gelijk blijven van andere doodsoorzaken te leiden tot een daling in totale sterfte. Natuurlijke fluctuaties in andere sterfteoorzaken kunnen bij de gebruikte groepsgrootte dit effect gemakkelijk verdoezelen, zodat het statistisch niet meer significant is. Het is echter niet juist om het ontbreken van een significant verschil in totale sterfte als aanwijzing te beschouwen voor een oversterfte aan andere oorzaken. Zeer duidelijk komt dit tot uiting bij het Oslo Diet-Smoking-onderzoek.⁵ De totale incidentie van coronaire aandoeningen was hier 19 gevallen in de interventie- en 36 in de controle-

groep (verschil 47%, $p=0,03$). Voor sterfte aan CAHZ bedroegen de aantallen respectievelijk 6 en 14 (verschil 57%, $p=0,09$) en voor totale sterfte 16 en 24 (verschil 33%, $p=0,25$). Dit laatste verschil was dus bij lange na niet significant, maar dat doet niets toe of af aan het onderzoek, dat zich richtte op incidentie van CAHZ. Over toe- of afname van andere, veel minder frequente ziekten is alleen bij veel grotere aantallen een zinnige uitspraak mogelijk.

Bij prospectieve onderzoeken is nogal eens geconstateerd dat mannen met een laag serumcholesterol een hoger risico hebben om aan kanker te sterven. Deze lage cholesterolniveaus ontstonden vaak echter pas in de laatste jaren vóór het manifest worden van de tumor,¹⁴ en ze zijn vermoedelijk dan ook geen oorzaak, maar eerder een gevolg van de tumor.

Ook vergelijkingen tussen bevolkingen met sterk uiteenlopende serumcholesterolgehalten leveren geen aanwijzingen voor een verband tussen laag cholesterol en kanker.^{15,16} In dierexperimenten wordt regelmatig geconstateerd dat de frequentie van kunstmatig opgewekte tumoren kan worden verhoogd door het linolzuurgehalte van het rantsoen te verhogen.¹⁷ Experimentele¹³ en epidemiologische¹⁸ onderzoeken bij de mens bevestigen dit verband echter niet, en het is dan ook de vraag of extrapolatie van de bij proefdieren verkregen resultaten naar de mens is toegestaan. Wel treedt bij succesvolle preventie onvermijdelijk sterftekansconcurrentie op: wie gespaard blijft voor sterfte aan CAHZ wordt automatisch kandidaat voor andere aandoeningen. Vooral op oudere leeftijd, als de levensverwachting kort is, wordt dit een belangrijk effect. Als gevolg daarvan is de bij cholesterolverlaging te verwachten verlenging van de gemiddelde levensduur slechts bescheiden.¹⁹ Onder deze bescheiden gemiddelde winst kan echter een aanzienlijke winst in levensjaren schuilgaan voor de minderheid bij wie sterfte aan CAHZ op jongere leeftijd wordt voorkomen.

Effectiviteit op individueel niveau

Benadrukt dient ten slotte nog één punt: het verband tussen verlaging van totaal serumcholesterol en verlaging van het risico op coronaire hartziekten bestaat weliswaar onmiskenbaar, maar het is een stuk zwakker dan dat voor interventies bij andere ziekten, bijvoorbeeld vaccinatieprogramma's ter preventie van infectieziekten. Met krachtdadige interventie is op het moment een daling in cholesterol haalbaar van zo'n 25%. Het risico voor CAHZ neemt daarbij af met een factor 2. Op bevolkingsniveau betekent dat een aanzienlijke afname van de incidentie, men zou ook kunnen zeggen: een aanzienlijk uitstel van coronaire atherosclerotische hartziekten naar oudere leeftijd. Het individu wordt voor zijn inspanning echter niet beloond met de zekerheid dat de preventie in zijn geval effectief zal zijn. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld iemand die besluit niet te gaan roken, waardoor hij zijn risico op longkanker reduceert met een factor 10, of poliovaccinatie, waarbij een zeer simpele interventie het risico reduceert tot nihil. Anderzijds bieden de nieuw ontwikkelde

cholesterolsynthese-remmers nu uitzicht op een therapie waarmee bij patiënten met zeer ernstige hypercholesterolemie het cholesterol met weinig moeite tot normale waarden kan worden teruggebracht en het risico vermoedelijk ook. In dat geval komt de kosten/baten-balans ook op individueel niveau veel gunstiger te liggen.

Literatuur

1. American Heart Association. Mass Field Trials of the Diet-Heart Question: Their Significance, timeliness, feasibility and applicability. An assessment of seven proposed experimental designs. AHA Monograph 28; 1969.
2. Mann JI, Marr JW. Coronary heart disease prevention. Trials of diets to control hyperlipidaemia. In: Miller NE, Lewis B, eds. Lipoproteins, atherosclerosis and coronary heart disease. Amsterdam: Elsevier, 1981; 197-210.
3. Peto R, Yusuf S, Collins R. Cholesterol-lowering trial results in their epidemiological context (Abstract). *Circulation* 1985; 72 Suppl III:451.
4. Miettinen M, Turpeinen O, Karvonen MJ, Elosuo R, Paavilainen E. Effect of cholesterol-lowering diet on mortality from CHD and other causes. A 12-year clinical trial in men and women. *Lancet* 1971; ii:835-38.
5. Hjermann I, Velve Byre K, Holme I, Leren P. Effect of diet and smoking intervention on the incidence of coronary heart disease. *Lancet* 1981; ii:1303-10.
6. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results II. The Relationship of Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease to Cholesterol Lowering. *JAMA* 1984; 251:365-74.
7. Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD et al. Diet, Lipoproteins, and progression of coronary atherosclerosis: The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312:805-11.
8. Duffield RGM, Miller NE, Brunt JNH, Lewis B, Jamieson CN, Colchester ACF. Treatment of hyperlipidaemia retards progression of symptomatic femoral atherosclerosis. *Lancet* 1983; ii:639-42.
9. Levy RI, Brensike JF, Epstein SE et al. The influence of changes in lipid values induced by cholestyramine and diet on progression of coronary artery disease: results of the NHLBI type II coronary intervention study. *Circulation* 1984; 69:325-37.
10. Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40:1069-118.
11. Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 213:360-81.
12. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 1984; 251:351-64.
13. Ederer F, Leren P, Turpeinen O, Frantz Jr. ID. Cancer among men on cholesterol-lowering diets. Experience from 5 clinical trials. *Lancet* 1971; ii:203-6.
14. Sherwin RW, Wentworth DN, Cutler JA et al. Serum cholesterol levels and cancer mortality in 361662 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA* 1987; 257:943-8.
15. Keys A, Aravanis C, Blackburn H et al. Serum cholesterol and cancer mortality in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1985; 122:870-83.
16. Katan MB. Effects of cholesterol-lowering diets on the risk for cancer and other non-cardiovascular diseases. In: Fidge NH, Nestel PJ, eds. *Proceedings VIIth Atherosclerosis-symposium*. Amsterdam: Elsevier, 1986: 657-61.
17. Ip C. Fat and essential fatty acid in mammary carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:218-24.
18. Carroll KK. General discussion. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:232-5.
19. Dugdale AE. Serum cholesterol and mortality rates. *Lancet* 1987; i:155-6.