

Definitie en behandeling van hypercholesterolemie; consequenties van het Lipid Research Clinics-onderzoek

DR. M.B. KATAN, BIOCHEMICUS TE WAGENINGEN

Het onlangs voltooide Lipid Research Clinics (LRC)-onderzoek had tot doel een definitief antwoord te geven op de vraag of verlaging van een verhoogd cholesterolgehalte in het serum de kans op ischemische hartziekten verlaagt.^{1 2} Onderstaand vat ik kort de resultaten van dit onderzoek samen en geef ik de consequenties aan voor de definitie en behandeling van hypercholesterolemie.

De oorsprong van het LRC-onderzoek ligt ca. 20 jaar terug, want plannen om de onzekerheden over cholesterol en hart- en vaatziekten de wereld uit te helpen met een gigantisch interventie-onderzoek dateren al van de jaren zestig. Hoewel de eigenlijke belangstelling steeds uitging naar het effect van dieet, koos het Amerikaanse National Heart Institute destijds toch voor een onderzoek naar cholesterolverlaging door cholestyramine, een niet-resorbeerbare ionenwisselaar die de excretie van galzuren met de faeces bevordert. Men achtte cholestyramine doeltreffender dan dieet, zodat men met minder proefpersonen toekon. Bovendien was alleen op deze manier een dubbelblind onderzoek mogelijk. Alleen van een lege artis uitgevoerd, gecontroleerd, gerandomiseerd dubbelblind onderzoek verwachtte men een resultaat dat de cholesterolcontroverse kon beslechten. Onderzoek van 480.000 mannen van 35-59 jaar leverde 3810 deelnemers op die aan alle eisen voldeden. Onder andere moesten de deelnemers een cholesterolconcentratie in het plasma hebben boven de 6,9 mmol/l, geen hart- of vaatziekten hebben noch een groot aantal andere gespecificeerde aandoeningen. Om het meedoen aantrekkelijker te maken, kregen alle deelnemers een dieet voorgeschreven dat het cholesterolgehalte in het serum met ca. 4% verlaagde. De helft kreeg voorts per dag 6 sachets à 4 g cholestyramine voorgeschreven en de andere helft een placebo, en dat voor minimaal 7 jaar.

De behandeling resulteerde in een daling van de cholesterolconcentratie met 8,5% ten opzichte van de placebogroep, veel minder dan de verwachte 24%. Gebrekkige therapietrouw, mede veroorzaakt door onaangename gastro-intestinale bijverschijnselen van cholestyramine, zal hierop invloed hebben gehad. Desondanks werd na gemiddeld 7,4 jaar een statistisch significante daling van 19% gevonden in het aantal nieuwe gevallen van myocardinfarct of sterfte

als gevolg van ischemische hartziekten (155 in de cholestyramine- en 187 in de placebogroep). In subgroepen was de daling van ischemische hartziekten groter naarmate het cholesterolgehalte in het serum meer was gedaald. In de subgroep met een daling van ca. 25% – het te verwachten effect bij volledige therapietrouw – bedroeg de verlaging in incidentie van ischemische hartziekten ca. 50%. De incidentie van en de sterfte aan kanker en andere ziekten was in beide groepen gelijk. Het was bekend dat het aantal proefpersonen te klein was om een betrouwbare schatting mogelijk te maken van het effect van cholestyramine op de totale sterfte. De cijfers worden wel gegeven: 68 mannen in de cholestyraminegroep, tegenover 71 in de placebogroep. De lagere sterfte aan ischemische hartziekten in de cholestyraminegroep ging gepaard met een groter aantal gevallen van gewelddadige dood, nl. 11 tegenover 4 in de placebogroep. Bij deze kleine aantallen is toeval als oorzaak van het verschil in de sterfte als gevolg van gewelddadige dood niet uit te sluiten, en ook biologisch is niet direct in te zien waarom behandeling met cholestyramine de kans op een auto-ongeluk of op het ontmoeten van een moordenaar zou verhogen. Desondanks blijft het een onbevredigend aspect van dit onderzoek. Bij het feit dat het effect van cholestyramine op de totale sterfte met deze aantallen deelnemers niet te testen was, had men zich echter van tevoren neergelegd. De „nul“-hypothese die werd getoetst, was uitsluitend dat verlaging van het cholesterolgehalte in het serum de incidentie van ischemische hartziekten bij type II-hypercholesterolemie niet beïnvloedt, en deze hypothese kon overtuigend worden verworpen. Deze uitkomst stemt overeen met die van de meeste andere interventie-onderzoeken bij de mens en met de epidemiologische, dierexperimentele en biochemische gegevens.³ Wel is het zo, dat in eerdere interventie-onderzoeken het verschil vaak nog aan toeval kon worden toegeschreven, en dat was hier niet het geval. De argumenten om hypercholesterolemie niet onbehandeld te laten, zijn hiermee versterkt. Wel blijven de vragen vanaf welk cholesterolniveau in het serum ingrijpen gewenst is en waaruit de behandeling moet bestaan.

De noodzaak tot behandeling van ernstige hypercholesterolemie, zoals de genetische variant van type II-hyperlipoproteïnemie volgens Fredrickson, wordt vrij algemeen aanvaard. Ook heroïsche ingrepen zoals het aanleggen van een portocavale shunt of het gedeeltelijk uitschakelen van het ileum worden hier-

Vakgroep Humane Voeding, Landbouwhogeschool, De Dreijen 12, 6703 BC, Wageningen.

bij niet geschuwd. Het gaat daarbij echter om kleine aantallen patiënten: van de mensen met een cholesterolgehalte boven het 95e percentiel heeft slechts een klein deel een genetische afwijking. Bij beperking van de behandeling tot deze groep zal de totale incidentie van ischemische hartziekten in de bevolking nauwelijks worden beïnvloed. Het ligt dan ook meer voor de hand een cholesterolgehalte boven het 95e percentiel in alle gevallen als verhoogd te beschouwen. Ook in het LRC-onderzoek werd dat gedaan: destijds had 5% van de mannen van middelbare leeftijd in de Verenigde Staten een cholesterolgehalte van 6,9 mmol/l of hoger, en uit deze 5% kwamen de deelnemers aan het onderzoek. Voor wie een normale waarde wil, is deze 6,9 mmol/l een redelijk compromis, dat ondersteund wordt door de gunstige uitkomst van het LRC-onderzoek.

In Nederland zal echter méér dan 5% van de mannen van middelbare leeftijd een cholesterolgehalte boven de 6,9 mmol/l hebben. Uitgaande van de gegevens van Van Ree,⁴ bereken ik namelijk voor mannen van 40-49 jaar een 95e percentiel van ca. 7,4 en voor vrouwen van 7,0 mmol/l. Internationaal bestaan er nog veel grotere verschillen: In Oost-Finland lag rondom 1960 voor 40-49-jarige mannen zelfs het 90e percentiel al op 8,6, in Rome daarentegen op 6,6 mmol/l. Deze verschillen kunnen grotendeels worden verklaard door voedingsgewoonten, met name de opname van verzadigd vet.⁵ Het bevat dus een element van willekeur om het 95e percentiel van een bepaald land als de grens van „normaal” te definiëren. Daar komt nog iets anders bij: toekomstige hartpatiënten hebben weliswaar gemiddeld een hoger cholesterolgehalte dan degenen die gezond blijven, maar bij de meesten is deze verhoging niet erg groot, en als men de grens van normaal stelt op 6,9 mmol/l, zullen veel van degenen die op een ischemische hartziekte afstevenen nog in het „normale” gebied vallen.

Als voorspeller van de coronaria-aandoening is cholesterol bij het gebruik van het 95e percentiel als grens van normaal dus niet erg gevoelig en de veilige grens ligt waarschijnlijk lager. Dit vormt een argument voor een andere opvatting van het begrip „normaal”: *Normaal zijn die waarden van de cholesterol die gepaard gaan met minimale kans op ziekte of sterfte.*

Er zijn bevolkingen, bijv. die van Italië of Griekenland, waar myocardinfarcten beneden de 65 jaar veel minder vaak voorkomen dan bij ons. Waarschijnlijk is dit mede te danken aan de lage cholesterolwaarden in het serum bij deze bevolkingen.⁵ Ook andere typen onderzoek wekken de indruk dat voor een optimale gezondheid de cholesterolconcentratie lager zou moeten zijn dan wat wij op dit moment als normaal beschouwen. Daarbij worden concentraties van 4 à 5 mmol/l genoemd, waarden die in Nederland alleen bij jongeren worden gevonden. Gehalten boven 6,0 mmol/l zouden in deze opvatting op elke leeftijd als

verhoogd worden beschouwd. Als men deze opvatting „normaal = optimaal” accepteert, en alles boven de 6,0 mmol/l als verhoogd bestempelt, leidt dit er wel toe dat de cholesterolmeting erg onspecifiek wordt en haar zin verliest. Zo had bijv. in de door Van Ree onderzochte Nijmeegse bevolking ca. 40% van de mannen tussen 45-49 jaar een cholesterolgehalte boven de 6,0 mmol/l en zij hadden dus allen behandeld moeten worden. Het is de vraag of het dan nog wel zin heeft de meting uit te voeren, en of men dan niet beter de gehele bevolking kan adviseren zijn voedings- en leefgewoonten te veranderen. Men vermijdt dan ook het tot patiënt bestempelen van een groot deel van de volwassen bevolking, patiënten die bovendien aan het jarenlang volgen van een behandeling nóg geen zekerheid kunnen ontlenen. Immers, velen hebben op het tijdstip dat de hypercholesterolemie wordt geconstateerd al ernstige atherosclerose, die bij behandeling maar niet zo een-twee-drie verdwijnt. Ik geef dus de voorkeur aan een „public health”-benadering, waarbij de gehele bevolking door middel van duidelijke zij het niet te agressieve voorlichting wordt gewezen op de baten van een verstandige voeding van jongs af aan.

Voor zo'n „public health”-benadering komt medicamenteuze behandeling natuurlijk niet in aanmerking. Maar ook in de kliniek verdient behandeling van matige hypercholesterolemie met dieet de voorkeur boven cholestyramine. Zowel het werkingsmechanisme van cholestyramine als de uitkomst van diverse dieetinterventie-onderzoekingen maakt het aannemelijk dat verlaging van het (LDL-)cholesterolgehalte in het serum een beslissende schakel in de behandeling is, ongeacht of die wordt verkregen met dieet of met medicijnen.² Dieet is dan niet alleen minder belastend dan het innemen van cholestyramine, maar het is verrassend genoeg in de praktijk vaak doeltreffender. In een voordracht voor het 7e atherosclerose-symposium liet het hoofd van het LRC-programma, Rifkind, zien dat bij grootschalige onderzoekingen behandeling met dieet in het algemeen een duidelijk grotere verlaging van het cholesterolgehalte opleverde dan behandeling met medicamenten – ongetwijfeld voor een groot deel wegens de slechtere therapietrouw bij medicamenteuze behandeling.⁶

Minder verzadigd vet in de voeding zal dus de voornaamste boodschap moeten zijn bij de behandeling van matige hypercholesterolemie, zowel van individuele patiënten als op bevolkingsniveau. Dat deze boodschap klinkt als een STER-spot voor dieetmargarine is vervelend, maar hoeft ons niet van actie te weerhouden.

LITERATUUR

¹ 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.

² 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.

³ Brussaard JH, Katan MB, Knuiman JT. Voeding en coronaire hartziekten, een verzekering met slechts gedeeltelijke dekking? *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 291-6.

⁴ Ree JW van. Het Nijmeegs Interventieproject. Nijmegen: Katholieke Universiteit, 1981. Proefschrift.

⁵ Keys A. Seven countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.

⁶ Rifkind BM, Goor R, Schucker B. Compliance and cholesterol-lowering in clinical trials: efficacy of diet. In: Schettler G, Gotto AM, Middelhoff G, Habenicht AJR, Jurutka KR, eds. *Atherosclerosis VI*. Berlin: Springer, 1983: 306-10.

Maart 1984

BCG-vaccinatie

PROF. DR. J. KREUKNIET, LONGARTS TE UTRECHT

Reeds vanaf het begin van de BCG-vaccinatie tegen tuberculose werd de twijfel omtrent het nut ervan ook in dit tijdschrift regelmatig aan de orde gesteld. Dit nut kan op drie wijzen worden beoordeeld.

1. Hoe groot is de beschermende werking van het vaccin?

2. Wat zijn de risico's van toediening van het vaccin zelf?

3. Bij welke bevolkingsgroepen dient het vaccin bij voorkeur te worden toegepast?

Ad 1. Elders in dit nummer wordt door Styblo de beschermende werking van het vaccin enigszins ondergraven door het vermelden van publikaties waarin dit beschermende effect niet of nauwelijks kon worden aangetoond.¹ De meeste onderzoekers zijn het er evenwel over eens dat met een goed vaccin (op de voorgeschreven wijze bewaard, vooral niet aan zonlicht blootgesteld en op de juiste wijze intracutaan toegediend) een beschermend effect van ca. 80% is te bereiken. Daarbij dient dan ter plaatse van de intracutane injectie, meestal hoog aan de buitenzijde van de linker bovenarm verricht, na ongeveer 6 weken tot 2 maanden een papel en een klein ulcus te ontstaan, dat na enkele weken spontaan geneest. Soms zijn tevens de regionale lymfeklieren gezwollen. Indien deze plaatselijke reactie niet optreedt, dient de vaccinatie als mislukt te worden beschouwd en komt een hernieuwde vaccinatie in aanmerking.

Bij de onderzoeken die niet tot zo'n grote mate van bescherming leidden, is doorgaans de kritiek op de werkwijze van de onderzoekers terecht. Vooral de controle op het directe, lokale resultaat der vaccinatie ontbrak dan vaak.

Ad 2. De complicaties van een lege artis uitgevoerde BCG-vaccinatie zijn gering.² Het lokale ulcus en de regionale lymphadenitis moeten daarbij als normale reacties worden aanvaard en het ontstaan ervan is zelfs voorwaarde voor een geslaagde enting. De ernstigere complicaties zijn zeldzaam en kunnen worden behandeld met tuberculostatica. Bij een redelijke kans op besmetting met virulente tuberkelbacillen overtreft het risico om klinisch manifeste tuberculose te krijgen dus ruimschoots de kans op complicaties door BCG-vaccinatie.

Ad 3. Dit brengt ons dan tevens tot het derde punt: Wie dienen er gevaccineerd te worden? Het zal

Zie ook het Caput Selectum op bl. 1098.

duidelijk zijn dat in Nederland de kansen op besmetting met virulente tuberkelbacillen uiterst klein zijn.³ Al lang staat men dan ook op het standpunt dat massale vaccinatie van de gehele bevolking in landen met een lage tuberculose-prevalentie, zoals in Nederland, geen zin heeft. De vraag wie te vaccineren, richt zich dan ook op de bedreigde groepen in onze samenleving. Styblo noemt hiervan drie groepen: – kinderen van buitenlandse werknemers; – personen tot 45 jaar die voor langere tijd naar landen met een hoge tuberculose-prevalentie gaan.

Deze beide groepen zouden wél voor vaccinatie in aanmerking moeten komen, in tegenstelling tot de derde groep:

– medisch, paramedisch, verplegend en verzorgend personeel in ziekenhuizen, verpleeg- en verzorgings-tehuizen.

Bij deze laatste aanbeveling zou ik enkele kanttekeningen willen maken.

In ziekenhuizen worden patiënten opgenomen met ernstige infectieuze vormen van longtuberculose, bij wie in het directe preparaat van het sputum de bacillen worden waargenomen. Als de diagnose onmiddellijk wordt gesteld, wordt veelal een behandeling met tuberculostatica ingesteld. De patiënt zal dan na ca. 3 weken niet meer besmettelijk zijn, tenzij zijn immunologische afweer te kort schiet of de tuberkelbacil die hij huisvest resistent is. Helaas worden echter ook wel patiënten opgenomen met tegen de gangbare tuberculostatica resistente stammen, of patiënten met immunodeficiëntie (AIDS!). De besmettelijke periode kan daardoor bij hen veel langer duren dan 3 weken en zeker als de diagnose niet tijdig werd gesteld.⁴

Deze patiënten met ernstige vormen van besmettelijke longtuberculose zullen veelal worden opgenomen in bepaalde afdelingen van ziekenhuizen, zoals longafdeling en afdeling voor infectieziekten. In bovengenoemde richtlijnen wordt het personeel van deze afdelingen, mede bestaande uit een groot aantal jonge verpleegkundigen en arts-assistenten, blootge-