

De plaats van LDL-afereze bij de preventie van coronaire hartziekte

A.F.H. Stalenhoef

Verhoogde cholesterolspiegels in het bloed gaan gepaard met een verhoogd risico op het ontwikkelen van premature coronaire hartziekten (CHZ); vooral patiënten met erfelijke stoornissen in de vetstofwisseling lopen dit gevaar. Interventie-onderzoekingen hebben aangetoond dat verlaging van (Low Density Lipoproteins=LDL)-cholesterol dit risico vermindert, onafhankelijk van de wijze van LDL-verlaging, zoals die teweeg gebracht kan worden door verandering in levensstijl, verschillende medicamenten of kortsluiting van het terminale ileum ("partial ileal bypass" operatie). In het geval van secundaire preventie (dat wil zeggen bij patiënten met manifeste coronaire hartziekte) kan zelfs een indrukwekkende daling in overall sterfte worden verwacht bij een adequate verlaging van de LDL-cholesterolconcentraties¹.

Verschiedende angiografisch gecontroleerde secundaire preventiestudies hebben het effect van cholesterolverlaging bij patiënten met coronaire hartziekten onderzocht op de progressie van de coronaire lesies. Ook uit deze studies blijkt consistent een nuttig effect van interventie tussen behandelde en placebogroepen, maar meestal neemt de coronaire atherosclerose ook in de behandelde groepen vaak eerder toe dan af. Blijkbaar is een zeer sterke daling van het LDL-cholesterolgehalte nodig om teruggang (regressie) van coronaire atherosclerose te bewerkstelligen. Bovendien lijkt forse LDL-daling aangewezen te zijn om instabiele atheromateuze plaques te stabiliseren. Acute coronaire gebeurtenissen blijken namelijk veelal te berusten op het ruptureren en tromboseren van lesies, die relatief klein van afmeting en rijk aan lipiden zijn.

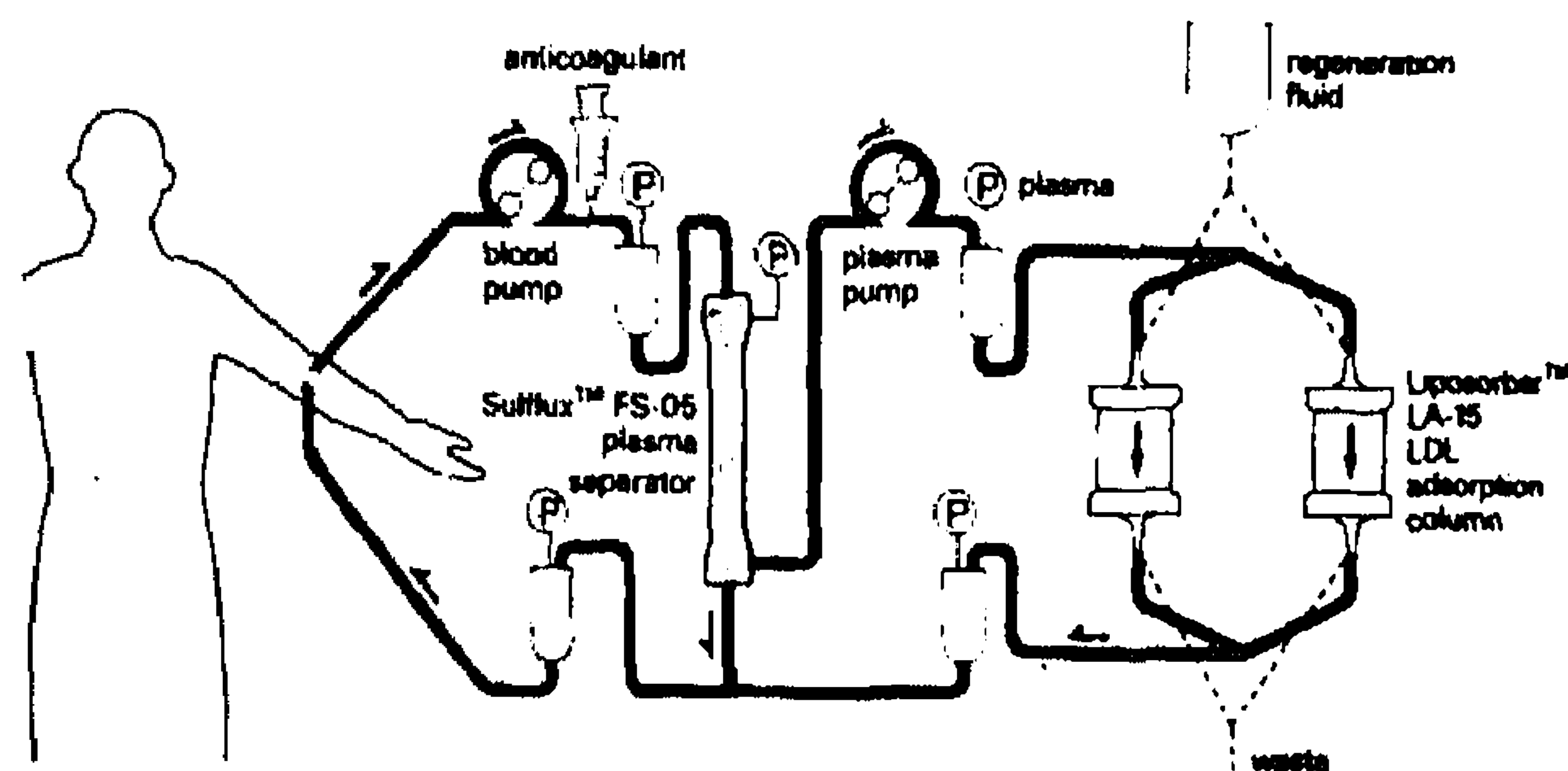
Dit heeft ertoe geleid dat door verschillende internationale instanties als streefwaarde voor LDL-cholesterol in het geval van secundaire preventie een getal van 2,6 - 3,0 mmol/l wordt gehanteerd^{2,3}. De laatste 10 jaar hebben we beschikking over krachtige cholesterolverlagende middelen, de HMG-CoA-reductase-remmers; hiermee is het mogelijk LDL-cholesterol 40% te doen dalen, in combinatie met andere middelen zoals de galzuurbindende kunstharzen zelfs tot circa 50%. Bij het overgrote deel van de patiënten met coronaire hartziekten kan het cholesterolgehalte daarom voldoende worden verlaagd en een verbetering in de prognose worden bereikt.

Patiënten met zeer sterk verhoogde LDL-cholesterolspiegels (> 8,0 mmol/l, totaal serumcholesterol > 10,0 mmol/l) zullen deze streefwaarden zelfs met maximale medicamenteuze therapie en dieet moeilijk kunnen bereiken. Dit zijn typisch patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie (FH) met een mutatie in de LDL-receptor, waardoor zij een verminderde LDL-receptoractiviteit en gestoorde klaring van LDL door de lever vertonen (frequentie in de populatie 1 op 500). Bij een LDL-cholesterolgehalte van > 16 mmol/l moet aan de zeldzame vorm van homozygote familiale hypercholesterolemie gedacht worden; hierbij overlijden de meeste patiënten voor hun 20 le-

vensjaar aan coronaire hartziekte (frequentie 1 op 10⁶). In dit geval zijn jongens en meisjes in dezelfde mate aangedaan en hebben dieet en medicamenteuze behandeling nauwelijks of geen invloed op het beloop van de ziekte.

Voor deze patiënten is LDL-afereze een therapeutische optie (naast levertransplantatie); bij hen is het niet mogelijk LDL-receptoren langs medicamenteuze weg te induceren. Door Thompson et al. is voor de behandeling van patiënten met homozygote FH extracorporele verwijdering van cholesterol door herhaalde plasmawisseling geïntroduceerd^{4,5}. Later zijn meer selectieve methoden voor de eliminatie van LDL ontwikkeld die de nadelen van plasmawisseling (infecties, allergische reacties) missen; bovendien worden de concentraties van HDL (High Density Lipoproteins) en eventueel gebruikte medicamenten in het bloed niet beïnvloed. Eén van de technieken waarmee in het Academisch Ziekenhuis Nijmegen (AZN) nu 10 jaar ervaring bestaat bij de behandeling van homozygote FH, is het lipoabsorber-systeem van de Japanse firma Kaneka (Figuur 1). Hierbij wordt gebruik gemaakt van de binding van apoB 100-bevattende lipoproteïnen aan dextraansulfaat.

Combination with Membrane Type Plasma Separator



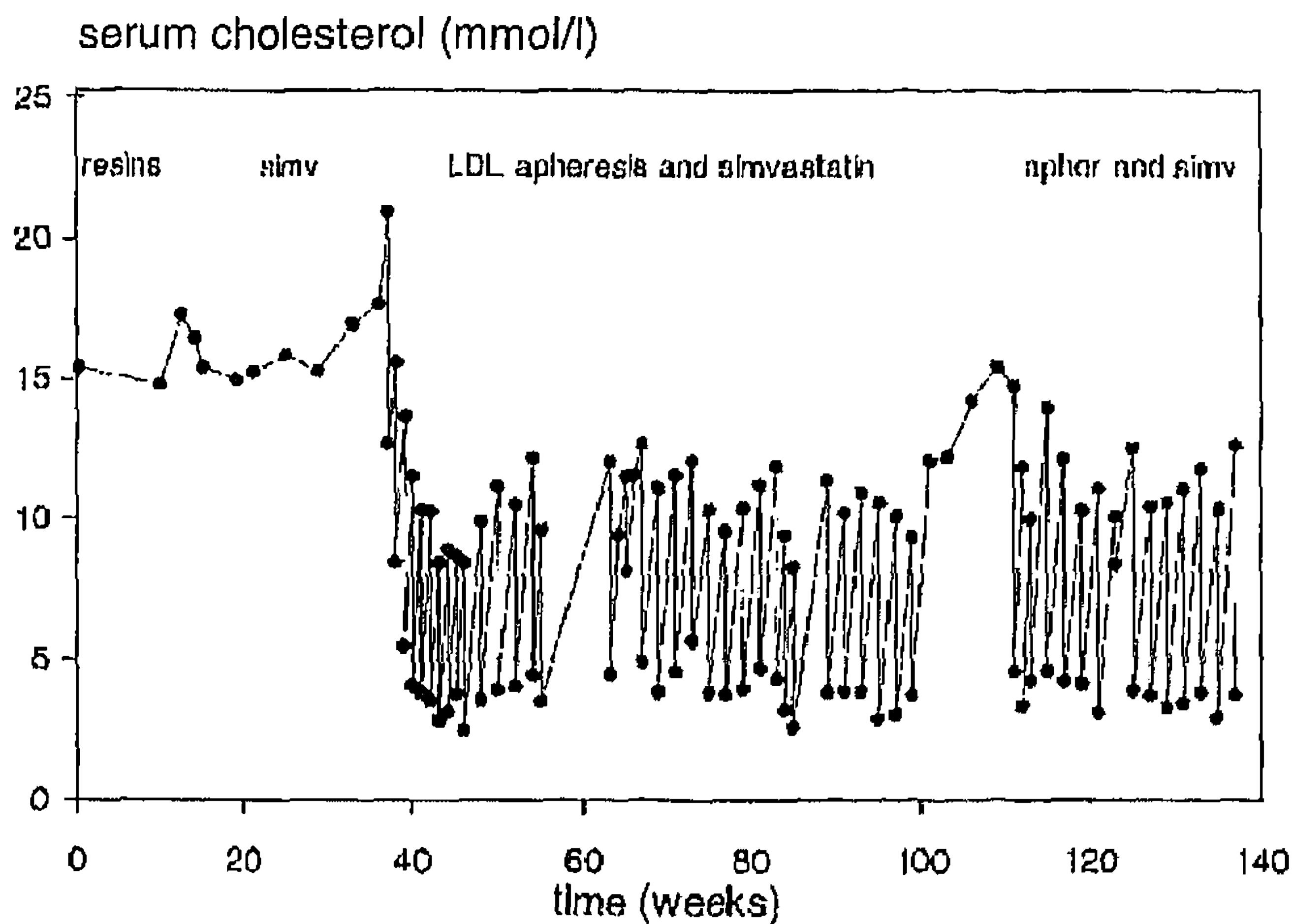
Figuur 1. Schema van het LDL-afereze apparaat met plasmafilter en liposorberkolommen.

Het plasma passeert na scheiding van de bloedcellen een kolom gevuld met dextraansulfaat, covalent gebonden aan cellulose-parels. Twee kolommen worden alternerend gebruikt en geregeneerd met spoelvoeistof, waardoor het mogelijk is, afhankelijk van het te behandelen plasmavolume (meestal 5000 ml), het cholesterol tot ieder gewenst niveau te verlagen. Wel stijgt het LDL-cholesterol in de loop van enkele weken tot het uitgangsniveau, en is twee-wekelijkse behandeling aangewezen om een gemiddeld aanvaardbare concentratie te bereiken, waarbij een typische zaagtandconfiguratie in serumcholesterolspiegel wordt gezien (Figuur 2). Bij kinderen met fragiele venen is het aanleggen van een arterio-veneuze shunt in de arm noodzakelijk om voldoende flow tijdens de afereze te waarborgen. Toevoeging van HMG-CoA-reductase-remmers wordt angewend om de "rebound" in LDL na afereze tegen te gaan. Een aferezebehandeling neemt voor de patiënt circa 4 uur tijd in beslag en is qua kosten te vergelijken met die van nierdialyse.

Momenteel wordt bij drie patiënten met de homozygote vorm van FH deze therapie in het AZN toegepast, bij één van hen nu 10 jaar, sedert haar 14e jaar. Dit betreft een meisje die zich presenteerde met angina pectoris en huidxanthomen; bij coronairangiografie bleek een hoofdstamlesie met noodzaak voor coronaire bypass operatie aanwezig te zijn. Zij is

sedertdien zonder klachten, inmiddels gehuwd en moeder van een dochter⁶.

Zijn er naast deze klassieke indicatie voor de toepassing van LDL-afereze nog andere omstandigheden waarbij deze vorm van behandeling van nut zou kunnen zijn? In het kader van onderzoek naar regressie van coronaire atherosclerose bij patiënten met uitgebreid coronairlijden en een sterk ver-



Figuur 2. Resultaten van behandeling van een patiënte met homozygote familiale hypercholesterolemie met een kunsthar (colestyramine), simvastatine en LDL-afereze.

hoogd serumcholesterol (> 8,0 mmol/l) door agressieve cholesterolverlaging met behulp van LDL-afereze, is in het AZN een open, gerandomiseerd onderzoek gestart bij 42 patiënten die aan deze criteria voldeden⁸. Gedurende twee jaar werd de helft van deze patiënten (leeftijd gemiddeld 52 jaar) behandeld met twee-wekelijkse LDL-afereze plus 40 mg simvastatine, de andere helft met alleen medicatie, in de zogenaamde LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS)⁷.

De patiënten hadden drie-takslijden (n=36) of twee-takslijden (n=6) op het coronairangiogram en 36 hadden een myocardinfarct doorgemaakt. 75% had familiale hypercholesterolemie, de overigen familiale gecombineerde hyperlipidemie. Daarnaast hadden nog 8 patiënten manifest perifeer vaatlijden (claudicatio) en 4 een cerebrovasculair accident doorgemaakt. De primaire eindpunten waren veranderingen in de coronaire anatomie, zoals gemeten met kwantitatieve coronairangiografie (QCA), en in de regionale myocardperfusie, als functionele maat. De myocardperfusie werd op verschillende plaatsen in het myocard gemeten door middel van digitale subtractie-angiografie (DSA) gevolgd door videodensitometrische berekening van de "mean transit time" van contrast^{8,9}. Als secundaire eindpunten werden veranderingen in perifeer vaatlijden (PVD) onderzocht, gemeten met non-invasieve ultrageluid-technieken¹⁰.

De basale LDL-cholesterolconcentraties werden in de afereze-groep gemiddeld met 63% verlaagd (7,8 naar 3,0 mmol/l), en in de medicatiegroep met 47% (7,9 naar 4,1 mmol/l). Kwantitatieve coronairangiografie toonde geen verschillen tussen beide groepen en geen verandering gedurende de twee jaar van het onderzoek, zowel wat betreft de gemiddelde segment diameter (MSD, maat voor diffuse

atherosclerose) als de minimale obstructie diameter (MOD, maat voor focale afwijkingen of stenose). Inspanningstesten (fietsergometrie) lieten evenwel een significante verbetering zien in de afereze-groep en geen verandering in de medicatiegroep. Dit kan erop wijzen dat functionele verbeteringen vooraf gaan aan anatomische veranderingen. Inderdaad werd bij de analyse van de regionale myocardperfusie in deze groep ook een significante verbetering gezien in de mean transit time.

In het aorto-iliacale traject werden hemodynamisch significante stenosen bij deze patiënten opgespoord met behulp van een combinatie van de meting van enkel/arm systolische bloeddruk-index en Doppler spectraal-analyse van de femorale arteriën in rust en gedurende reactieve hyperemie; in de arteria carotis werd op diverse plaatsen de intima-media-dikte (IMT) gemeten als maat voor vroege atherosclerose. Deze meting van de mate van perifere atherosclerose na één en twee jaar lieten eveneens resultaten zien ten gunste van de afereze-groep; afname van significante stenosen in de afereze-groep en zelfs toename in de medicatie-groep¹⁰.

De laatste jaren zijn er 6 ongecontroleerde prospectieve trials gepubliceerd met angiografische eindpunten bij patiënten met ernstige hypercholesterolemie, waarbij gebruik gemaakt is van LDL-afereze¹¹⁻¹⁶. De FH Regression Study¹¹ en de Nijmeegse LAARS⁷ zijn de enige gerandomiseerde onderzoeken; er werd in beide studies geen verschil gezien in angiografische eindpunten, waarbij opgemerkt moet worden dat de medicatie-groep een groter dan verwachte daling in LDL-cholesterol liet zien. Wel waren er in LAARS zoals vermeld aanwijzingen voor functionele verbeteringen en een gunstig effect op perifere atherosclerose.

Wat is nu de plaats van LDL-afereze ter preventie van CHZ naast de behandeling van homozygote FH? Het blijkt mogelijk met behulp van deze techniek met intermitterende LDL-reductie, evenals met de moderne HMG-CoA-reductasemmers, de progressie van het atherosclerotisch proces tegen te gaan. Het lijkt erop, ook op basis van dierexperimenteel onderzoek, dat LDL-spiegels onder 3,0 mmol/l nodig zijn om regressie te bewerkstelligen. LDL-afereze kan daarin een rol spelen. Het is evenwel duidelijk dat gezien de belasting voor de patiënt en de kosten verbonden aan deze behandeling alleen sterk geselecteerde patiënten hiervoor in aanmerking komen.

Dit zijn patiënten met uitgebreid, vroegtijdig atherosclerotisch vaatlijden, die ondanks dieet en maximale medicamenteuze (combinatie-) therapie sterk verhoogde LDL-spiegels houden; andere risicofactoren die het vroegtijdig vaatlijden veroorzaken dienen uiteraard krachtig te worden aangepakt. In de praktijk zal dit patiënten met ernstige heterozygote familiale hypercholesterolemie betreffen, vaak in combinatie met een verhoogd Lp(a)-gehalte of verlaagd HDL-cholesterol. Hiervoor komen alleen al in ons centrum zeker een tiental patiënten in aanmerking. Overleg met ziektekostenverzekeraars is gaande, maar heeft nog geen concrete resultaten opgeleverd ten aanzien van de financiering.

Referenties

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-

2. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult treatment panel II). *JAMA* 1993;269:3015-3023.
3. European Atherosclerosis Society international task force for prevention of coronary heart disease. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1992;2:113-156.
4. Thompson GR, Lowenthal R, Myant NB. Plasma exchange in the management of homozygous familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1975;i:1208-1211.
5. Thompson GR, Miller JP, Breslow JL. Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated by plasma exchange. *BMJ* 1985;291:1671-1673.
6. Kroon AA, Swinkels DW, van Dongen PWJ, Stalenhoef AFH. Pregnancy in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia treated with long-term apheresis. *Metabolism* 1994;43:1164-1170.
7. Kroon AA, Aengevaeren WMR, van der Werf T, Uijen GJH, Reiber JHC, Brusckhe AVG, Stalenhoef AFH. The LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996; in press (May-issue).
8. Pijls NHJ, Uijen GJH, Hoevelaken A, Arts A, Aengevaeren WRM, Bos HS, Fast JH, van Leeuwen KL, van der Werf T. Mean transit time for assessment of myocardial perfusion by videodensitometry. *Circulation* 1990;81:1331-1340.
9. Aengevaeren WRM, Kroon AA, Stalenhoef AFH, Uijen GJH, van der Werf T. Low-density lipoprotein-apheresis improves regional myocardial perfusion in patients with hypercholesterolemia and extensive coronary artery disease. The LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study. Submitted.
10. Kroon AA, van Asten WNJC, Stalenhoef AFH. The LDL-Apheresis Atherosclerosis Regression Study (LAARS). Effect of aggressive versus conventional lipid lowering treatment on peripheral vascular disease. *Annals Int Med* 1996; accepted for publication.
11. Thompson GR, Maher WMG, Matthews S, Kitano Y, Neuwirth C, Shortt MB, Davies G, Rees A, Mir A, Prescott RJ, de Feyter P, Henderson A. Familial Hypercholesterolaemia Regression Study: a randomised trial of low-density-lipoprotein apheresis. *Lancet* 1995; 345:811-816.
12. Tatami R, Inoue N, Itoh H, Kishino B, Koga K, Nakashima Y, Nishide T, Okamura K, Saito Y, Teramoto T, Yasugi T, Yamamoto A, Goto Y, for the LARS Investigators. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid-lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Atherosclerosis*. 1992;95:1-13.
13. Schuff-Werner P, Gohlke H, Bartmann U, Baggio G, Corti MC, Dinsenhauer A, Eisenhauer T, Grützmacher P, Keller C, Kettner U, Kleophas W, Köster W, Olbricht CJ, Richter WO, Seidel D, and the HELP-Study Group. The HELP-LDL-apheresis multicentre study, an angiographically assessed trial on the role of LDL-apheresis in the secondary prevention of coronary heart disease. II. Final evaluation of the effect of regular treatment on LDL-cholesterol plasma concentrations and the course of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest* 1994;24:724-732.
14. Borberg H, Oette K. Experience with and conclusions from three different trials on low density lipoprotein apheresis. In: Agishi T, Kawamura A, Mineshima M (eds). *Therapeutic Plasmapheresis (XII)*. VSP, Utrecht, The Netherlands, 1993;pp 13-20.
15. Tait GW, Packard CJ, Sheperd J, Hutton I, Lorimer RA. Cholesterol reduction and regression of coronary atherosclerosis: The Coronary Atheroma Regression Study. In: Gordon BR, Gotto AM (eds). *The treatment of severe hypercholesterolemia*. Excerpta Medica, Inc., Princeton, NJ, 1992:80-89.
16. Yamamoto K, Nakahima Y, Koga N, Sasaki J, Kobori S, Ageta M, Hori H, Arima S, Toma S for the Kyushu LDL-Apheresis Study (K-LAS) Group in Japan. A 5-year follow-up of low-density lipoprotein apheresis in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1995;5:181-188.

[Dr. A.F.H. Stalenhoef is als internist verbonden aan de afdeling Algemeen Interne Geneeskunde van het Academisch Ziekenhuis Nijmegen]

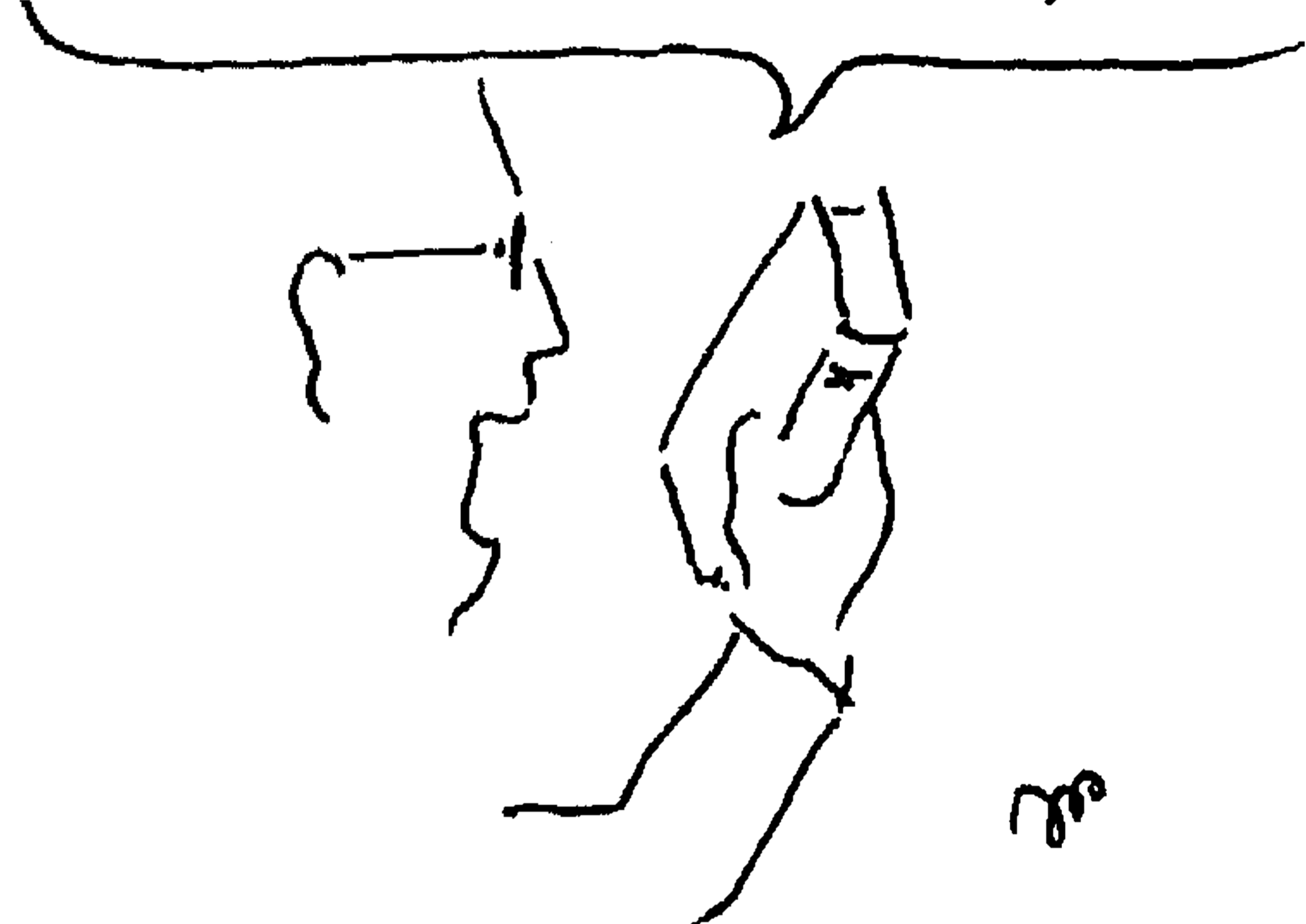
Medeblik

Medische leerboeken, van meester naar school

J.J.E. van Everdingen en N.S. Klazinga

Ondanks alle nieuwe geavanceerde methodieken om kennis over te dragen, vormen leerboeken nog altijd de hoeksteen in informatie-overdracht aan studenten. Net als colleges worden leerboeken op hun kwaliteit getoetst, maar dat gebeurt bij de tweede categorie impliciet dan bij de eerste. Hierbij speelt het marktmechanisme een grote rol. Dat leerboeken worden uitgebracht door gerenommeerde wetenschappelijke uitgeverijen, maakt het produceren en verkopen niet minder commercieel. Leerboeken voor studenten geneeskunde worden van oudsher geschreven door hoogleraren, die daarmee en passant hun eigen vakgebied van paal en perk voorzien. Voor de meeste medische specialismen bestaan er sinds het begin van deze eeuw Nederlandstalige leerboeken. De dermatologie weerspiegelt vrij aardig de ontwikkelingsgang die het produceren van een leerboek op een bepaald vakgebied kan doormaken.

gewoon een goed en degelijk ouderwets
leerboek zonder nieuwlichterij...



Het eerste leerboek dermatologie verscheen in 1897 van de hand van Mendes da Costa bij uitgeverij de Erven Bohn te Haarlem. Mendes da Costa was privaatdocent voor huidziekten en urologie te Amsterdam. In 1898 volgde hij Van Haren Noman als derde hoogleraar dermatologie aan de Universiteit van Amsterdam op. De urologie werd toen nog beoefend door dermatologen en chirurgen en zou pas enkele jaren later een meer zelfstandig specialisme worden met een eigen vereniging. De venereologie bleef behouden voor de dermatologen. Ook voor dit vakgebied schreef Mendes da Costa het eerste Nederlandse leerboek. Zijn opvolgers Carol en Prakken trokken de lijn door en publiceerden ieder hun eigen leerboek dermatovenereologie (Carol, 1944 en Prakken, 1963), geheel op eigen gezag. Met de komst van Cormane in 1968 werd de Amsterdamse traditie verbroken. Cormanes belangstelling lag meer bij de wetenschap dan bij het onderwijs.

Een andere vooraanstaande dermatoloog, de Utrechtse hoogleraar Jansen, voelde zich echter geroepen een nieuw leerboek te maken. Met medewerking van alle leden van zijn