

'Genetische heterogeniteit van FH beter in kaart brengen, vergroot de behandelmogelijkheden'

In Nederland staat de opsporing van familiale hypercholesterolemie (FH) er goed voor. Toch zien prof. dr. Eric Sijbrands en onderzoeker dr. Annique Claringbould mogelijkheden om de (moleculaire) diagnostiek te verbeteren en daarmee een nog beter gepersonaliseerde behandeling mogelijk te maken.



Beeld: Marieke de Lorijn

'Excellent', noemt hoogleraar Vasculaire Geneeskunde Eric Sijbrands de opsporing in Nederland van FH, vaak ook bij asymptomatische patiënten. 'Belangrijk, omdat te lang onbehandeld ermee doorlopen de kans op hart- en vaatziekten en jong overlijden sterk verhoogt – terwijl FH goed te behandelen is. Nergens ter wereld worden meer mensen met FH opgespoord dan in ons land; ik schat dat we nu op 50 à 60 procent zijn. Met dank aan een bevolkingsonderzoek naar FH dat we ooit hebben kunnen uitvoeren. Daarin is Nederland uniek geweest.' Toen FH-screening vervolgens in de reguliere zorg terechtkwam, zag Sijbrands het in veel centra aan prioriteit verliezen. Deze situatie is nu weer beter, met dank aan het Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en vaatziekten (LEEFH).

De stamboom in

Efficiënte screening van FH is mogelijk doordat het dominant erfelijk is: kinderen met een ouder die FH heeft, lopen vijftig procent kans drager te zijn van de genmutatie in kwestie. Bij dit bevolkingsonderzoek 'ga je de stambomen in', zoals Sijbrands het uitdrukt. Zo heeft hij decennia geleden eigenhandig stambomen uitgewerkt van wel 2500 mensen, met vele honderden dragers van de mutatie. Universitair docent dr. Annique Claringbould: 'Dan kun je mogelijke dragers actief benaderen. Momenteel test je alleen mensen van wie al wordt vermoed dat ze drager zijn omdat ze een familielid met FH hebben, of doordat de huisarts een sterk verhoogd cholesterol signaleert.' Claringbould doet onderzoek naar genetische profielen bij FH. Ze formuleert het doel als volgt: 'De heterogeniteit van het cholesterolprofiel op basis van genetische mutaties beter in kaart brengen, om het cardiovasculaire risico verder te differentiëren, ook binnen de populatie van FH-patiënten. Ik hoop nog beter te kunnen voorspellen welke FH-patiënten op jonge leeftijd hart- en vaatziekten krijgen, zodat je nog gericht kunt behandelen.'

Geïntegreerde risicoscore

Een verhoogde cholesterolspiegel is sterk genetisch gedreven, weet Claringbould. Meestal zit de mutatie bij FH in het LDLR-gen, andere *usual suspects* zijn het APOB-gen en het PCSK9-gen. 'Het kan ook een combinatie van genetische factoren zijn. Daar wordt nauwelijks op getest.' Claringbould wil deze genetische heterogeniteit van FH beter in kaart brengen met hulp van data uit het bevolkingsonderzoek, aangevuld met informatie uit biobanken, waaronder de Rotterdam Studie en de UK Biobank. 'Dat zijn met elkaar honderdduizenden mensen. Zulke datasets heb je nodig om kleinere genetische effecten te vinden. Hopelijk kunnen we tot een soort geïntegreerde risicoscore komen. Bijvoorbeeld van een patiënt met een veel voorkomende mutatie, maar met óók nog een aantal andere, die het cardiovasculaire risico verder verhogen. Dan kun je besluiten nog vaker te monitoren, het effect van de LDL-verlagende behandeling nog beter te evalueren. Als je de medicatie precies op het genetische profiel kunt afstemmen, kan het risico dalen tot het niveau van de algemene bevolking.'

Sijbrands: 'Het mooie van de genetische informatie die je zo verzamelt, is dat je er niet alleen voorspellingen mee kunt doen bij FH, maar ook bij andere ziekten. Het zou breder geïmplementeerd kunnen worden, maar dat krijg je helaas niet zomaar gefinancierd. Toch zou een genetische chip om polygene risicoscores te bepalen voor cardiovasculaire ziekten, bij grootschalige implementatie niet duurder zijn dan een cholesteroltest.'

Kinderen behandelen

Op welke leeftijd moet je kinderen met een ouder die FH heeft gaan testen? Zijbrands: 'Dat hangt mede af van de leeftijd waarop de FH-ouder hart- en vaatziekten kreeg. Ik denk dat als je tussen de zes en acht jaar opspoorst en behandelt in de families met het hoogste risico, je er altijd wel goed uitkomt.' Hij voegt toe dat in sommige landen rond deze leeftijd standaard de behandeling begint. In Nederland wordt die veelal rond het twaalfde jaar gestart. Dr. Bert Wiegman, kindercardioloog en FH-expert aan het Amsterdam UMC, adviseert FH-behandeling vóór de puberteit te starten, legt Zijbrands uit: 'Dan kun je kinderen nog van roken afhouden. Bij een kind met onbehandelde FH dat ook nog rookt, verouderen de bloedvaten heel snel.'

'We willen nog beter voorspellen welke FH-patiënten op jonge leeftijd hart- en vaatziekten krijgen'

Dr. Annique Claringbould

Sijbrands vertelt over een studie die heeft laten zien dat als jongvolwassenen met FH een statine krijgen, hun CV-risico vaak weer daalt tot het niveau van de algemene bevolking. Indirect suggereren deze resultaten dat kinderen heel vroeg behandelen strikt genomen niet nodig is. 'Maar: als een ouder met FH op jonge leeftijd cardiovasculaire problemen krijgt, moet je de kinderen ook screenen en al gaan behandelen. En elk kind met een ouder die FH heeft, zou zeker leefstijladviezen moeten krijgen, zo jong mogelijk. Uiterlijk op hun achttiende zouden deze kinderen met een statine moeten beginnen.'

Al denk ik dat de meeste artsen strikter zijn en zeggen: een FH-mutatie betekent risico, dus snel een statine starten.' Claringbould voegt toe: 'Als de lipidenwaarden bij een kind al verhoogd zijn, is er ook "fysiek" al een indicatie om ermee te starten.' Zijbrands: 'Met een echo zie je bij kinderen met FH al heel jong een verdikte wand van de halsslagader. Tijdens behandeling neemt die verdikking af en verdwijnt hij zelfs, maar wanneer dit proces niet meer omkeerbaar is, weten we niet. Wat nu de beste leeftijd is om kinderen met FH in de familie te screenen, weten we niet precies.' Hij concludeert: 'De diagnostiek en behandeling van FH zijn in Nederland heel goed, maar kunnen beter. Eigenlijk moeten we terug naar een specifiek gefinancierd bevolkingsonderzoek. Dan kan LEEFH ook veel sneller en doelgerichter werken. Maar zo'n onderzoek is kostbaar.'

INZET VAN AI

Het LUMC neemt deel aan het pas gestarte FH *Early*-project, waarbij artificial intelligence (AI) technieken worden ontwikkeld om te helpen FH vroegtijdig op te sporen. Een ander doel is op individueel niveau voorspellen wie een (hoog) cardiovasculair risico loopt; bij FH-patiënten, maar ook binnen de algemene bevolking. Zijbrands en Claringbould zien ook zeker een rol voor AI bij het opsporen van mensen met (poly)genetische varianten voor FH. 'We hebben al zó veel data in de

gezondheidszorg, en we doen er nog heel weinig mee', zegt Sijbrands. 'Je kunt de screening met AI veel efficiënter maken. Bij moleculair screenen vind je altijd varianten; maar het is de vraag in hoeverre die ook ziekmakend zijn.' Claringboud: 'Je kunt de computer laten voorspellen welk effect een bepaalde variant heeft op moleculair niveau. Van veel varianten weten we dat al, maar we hebben ook niet de laatste twee drie jaren zijn hierin al grote stappen gemaakt. Het zal in mijn

Gedownload van <https://decardioloog.nl/> op 23-06-2025 om 15:06. Copyright (C) 2025 BPM Medica.

AUTEUR(S)**Prof. dr. Eric Sijbrands**

is hoogleraar Vasculaire Geneeskunde aan het Erasmus MC. Sijbrands is een specialist op het gebied van erfelijke dyslipidemieën. Hij was een van de grondleggers van het Nederlandse nationale moleculaire screeningsprogramma voor familiale hypercholesterolemie.

Beeld: Marieke de Lorijn

**Dr. Annique Claringbould**

is universitair docent aan het Erasmus MC. Zij onderzoekt de mate waarin hart- en vaatziekten, waaronder familiale hypercholesterolemie, zich laten voorspellen door het genetisch profiel. Daarnaast onderzoekt ze moleculaire mechanismen van genetisch bepaald risico op diabetes type 2.

Beeld: Marieke de Lorijn

Referentie(s)

Abraham G, Havulinna AS, Bhalala OG, Byars SG, De Livera AM, Yetukuri L, Tikkanen E, Perola M, Schunkert H, Sijbrands EJ, Palotie A, Samani NJ, Salomaa V, Ripatti S, Inouye M. Genomic prediction of coronary heart disease. *Eur Heart J*. 2016;37:3267-78.

Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M, Defesche JC, Basart DC, Liem AH, Heeringa J, Witteman JC, Lansberg PJ, Kastelein JJ, Sijbrands EJ. Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ*. 2008;337:a2423.

Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, et al. 20Year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1547-56.

Auteur

Michiel Tent

Over de auteur

Michiel Tent, wetenschapsjournalist

Printdatum

10 juni 2025

E-pubdatum

19 juni 2025

ISSN print

2542-7687

ISSN online

2589-4145