

Hyperlipoproteïnemie

De reden om een overzichtartikel te schrijven is dat er nieuwe ontwikkelingen op een bepaald gebied zijn die tegen de achtergrond van het reeds bekende interessant zijn voor de lezer van het Tijdschrift. In dit opzicht schiet het uitgebreide en doorwrochte literatuuroverzicht „Hyperlipoproteïnemie” van collega MEINDERS (1979) te kort. Allereerst wordt voor lipoproteïnen de verouderde elektroforese-nomenclatuur gebruikt in plaats van de beter hanteerbare ultracentrifuge-nomenclatuur (VLDL etc.).

In het onderdeel „Stofwisseling” ontbreken een aantal moderne concepten:

1. het structurele aspect van lipoproteïnen (kern van hydrofobe moleculen omgeven door een monolayer van fosfolipiden en amfipatische apoproteïnen) waarover recent veel werk is verricht;

2. de gedachte dat lipoproteïnen niet gedefinieerde macromoleculaire complexen zijn, die op plaats A in de bloedbaan worden uitgescheiden en op plaats B de bloedbaan verlaten, maar dat er in het bloed een dynamisch evenwicht is tussen de complexen, waarbij lipiden en proteïnen voortdurend uitgewisseld worden;

3. de parallel tussen de afbraak van chylomicronen tot „remnants” en van VLDL tot intermediate density lipoproteïns (IDL), waarbij competitief van een zelfde verwijderingsmechanisme gebruik wordt gemaakt;

4. het provocatief concept van de apolipoproteïne-„gids”-functie. Apo A brengt HDL naar bijnier en mogelijk naar gonaden, apo B brengt LDL naar alle cellen, apo C II brengt chylomicronen en VLDL naar afbraakplaatsen aan het endotheel, apo E brengt chylomicronen remnants en IDL naar de lever.

Grotere bezwaren bestaan er tegen het onderdeel „Indeling en kliniek”. Daar wordt de door de onderzoeker verlaten en voor de clinicus verwarrende typering volgens Fredrickson gebruikt. Het is sinds 1967 duidelijk geworden dat de typering een beschrijving geeft van plasma op een zeker moment maar geen nosologische eenheden onderscheidt. Het Romeinse cijfer wordt voornamelijk nog gebruikt voor het briefje aan de diëtiste. De typering geeft geen onderscheid van ziektebeelden op genetische basis (GOLDSTEIN e.a. 1973) of op pathofysiologische basis (BRUNZELL e.a. 1978). Zij heeft geen prognostische betekenis zoals mogelijk de genetische en geeft geen richtlijnen voor de therapie. De elektroforese van lipoproteïnen is dan ook als routinemethode obsoleet. Wat dan wel? De beste indeling voor de medicus practicus is: hypercholesterolemie, hypertriglyceridemie of gemengde hyperlipidemie. Voor verdere classificatieproblemen zij verwezen naar het overzicht van HAVEL (1977).

Tenslotte de therapie. Het doel van de therapie dient vermeld te worden voordat aan een bespreking van de details wordt begonnen. Dit is: (1) bij ernstige hypertriglyceridemie: voorkomen van pancreatitis; (2) bij hypercholesterolemie en gemengde hyperlipidemie verminderen van de kans op het vroeg (vóór het 65e jaar) ontstaan van atherosclerotische complicaties. Men dient in overweging te nemen dat de therapie langdurig moet zijn, dat de motivatie vooral bij jeugdigen gering is en dat het zaak is ook andere risicofactoren (roken en hypertensie) te beïnvloeden.

Het dieet kan voor alle hyperlipidemieën hetzelfde zijn: beperking van vet tot minder dan 30% van de calorieën en handhaven van het meervoudig onverzadigd/verzadigd vetzuurquotiënt op groter dan één. Onvermeld in het artikel is dat sinds recente gegevens (Committee 1978) clofibrat niet meer geïndiceerd is als primaire of secundaire preventie van myocardinfarct maar alleen bij ernstige hypertriglyceridemie. Bij hypercholesterolemie kan cholestyramine gebruikt worden. Er zijn gegevens te verwachten van een gecombineerd onderzoek van de Amerikaanse Lipid Research Clinics of dit preventief effect heeft op het ontstaan van myocardinfarct.

Literatuur: BRUNZELL, J. D., A. CHAIT en E. L. BIEMAN (1978) *Metabolism* 27, 1109. — Committee of principal investigators (1978) *Brit. Heart. J.* 40, 1069. — GOLDSTEIN, J. L., H. G. SCHROTT, W. R. HAZZARD e.a. (1973) *J. clin. Invest.* 52, 1544. — HAVEL, R. J. (1977) *Ann. Rev. Med.* 28, 195. — MEINDERS, A. E. (1979) *Ned. T. Geneesk.* 123, 617.

Utrecht, mei 1979

D. W. ERKELENS

Met stijgende verbazing nam ik kennis van het commentaar van collega ERKELENS naar aanleiding van het door mij geschreven caput selectum. De uitspraak dat de indeling volgens Frederickson, waarbij voor de dagelijkse praktijk gebruik gemaakt wordt van de elektroforesetechniek, verouderd en verwarrend zou zijn, mag op zijn zachtst gezegd bout worden genoemd. In mijn caput selectum noem ik afzonderlijk verschillende indelingen (genetisch, elektroforese, ultracentrifuge, cholesterol en triglyceridenbepaling alleen) die mogelijk zijn en bovendien enkele voor- en nadelen.

Aangezien ik echter aanneem dat in Nederland de meeste klinisch-chemische laboratoria behalve van de bepaling van totaal cholesterol en triglyceriden in het plasma ook gebruik maken van elektroforese-technieken, meen ik dat een indeling die resultaten van dergelijk onderzoek mede als uitgangspunt neemt, niet achterwege moet worden gelaten. Gelukkig voor de Nederlandse artsen is deze indeling niet zo obsoleet als collega ERKELENS wel doet vermoeden. Ook in het uitstekende handboek van LEWIS (1976) en in de bondige overzichten van GOODMAN (1976-1977) wordt mede van deze indeling gebruik gemaakt, zoals ook in recente Nederlandse proefschriften (SCHADE 1976; DEMACKER 1978). Tenslotte is de indeling zoals door mij in tabel 2, bl. 622 gegeven, vrijwel in identieke vorm terug te vinden bij FREDERICKSON e.a. (1978). De 4e en laatste druk van dit standaardwerk is uitgekomen in 1978!

Dat de ultracentrifuge-techniek belangrijke additionele informatie geeft naast de resultaten van de elektroforese, met name bij het herkennen van type III hyperlipoproteïnemie, is duidelijk, maar hoeveel laboratoria in Nederland beschikken over deze techniek? Toch zijn bij de bespreking van de verschillende vormen van hyperlipoproteïnemie tevens de resultaten van het onderzoek met ultracentrifuge, alsmede de genetische aspecten vermeld, terwijl bovendien steeds de nadruk is gelegd op de pathofysiologie; de onderlinge interrelatie tussen de lipoproteïnen in de bloedbaan alsmede de mogelijk overeenkomstige klaring van VLDL en chylomicronen (o.a. bij type V, bl. 626) werd besproken.

Het doel van de therapeutische maatregelen kan in het kort gevonden worden op bl. 626. Ten aanzien van de dieettherapie maakt collega ERKELENS het de Nederlandse arts nog eenvoudiger doordat nu ook het „Romeinse cijfer” achterwege mag worden gelaten! Naar mijn overtuiging spelen correctie van overgewicht en alcoholabusus en de eventuele zeer sterke reductie van de vetopneming een zo belangrijke rol dat ook hieraan aandacht moet worden besteed. Een analyse over het belang van de therapie van hyperlipoproteïnemieën met het doel de kans op atherosclerotische complicaties te verminderen is bewust achterwege gelaten gezien de recente discussies over dit onderwerp, ook in dit tijdschrift.

Interessant is het te vernemen dat bij hypercholesterolemie cholestyramine kan worden gebruikt! Er is een Nederlands proefschrift waarin bijv. ook de waarde in dit opzicht van neomycine wordt behandeld (SCHADE 1976). Doch wat te doen met de ernstige vorm van hypercholesterolemie bij de homozygote lijdende aan type II^A hyperlipoproteïnemie?

Tot mijn spijt heb ik de te verwachten resultaten van de Amerikaanse Lipid Research Clinics niet bij voorhand kunnen vermelden.

Literatuur: DEMACKER (1978) Proefschrift Nijmegen. — FREDERICK-SON, D. S., J. L. GOLDSTEIN en M. S. BROWN (1978) In: STANBURY e.a., *The familial hyperlipoproteinemias in the metabolic basis of inherited disease*, bl. 602. Mc Graw-Hill, New York. — GOODMAN, W. S. (1976) *The year in metabolism*, bl. 153; (1977) bl. 183. Plenum, New York. — LEWIS, B. (1976) *The hyperlipidaemias; clinical and laboratory practice*. Blackwell, Oxford. — SCHADE, R. W. B. (1976) *De medicamenteuze behandeling van type II hyperlipoproteïnemie. Een prospectieve studie*. Proefschrift Nijmegen.

Arnhem, mei 1979

A. E. MEINDERS

Biopsie van de okseltopklieren bij de chirurgische behandeling van mammacarcinoom

Gaarne willen wij een enkele kanttekening plaatsen en enige vragen stellen naar aanleiding van het artikel van VAN VUUREN (1979) over de waarde van de biopsie van de okseltopklieren bij de chirurgische behandeling van mammacarcinoom. Wij zouden het bijzonder betreuren als zijn betoog zou leiden tot een verlaten van deze o.i. zeer nuttige selectiemethode ter uitsluiting van kandidaten voor ablatieve therapie. Het betreft naar onze ervaring een niet onaanzienlijke groep van de „klinisch operabele” patiënten. Het belang van de methode is vooral dat bij deze patiënten geen „nutteloze” (niet met een redelijke kans op curatie beloonde) mutilerende amputatie verricht wordt. Voor deze patiënten is met moderne radiotherapie de locoregionale situatie onder controle te houden voor de periode die zij te overleven hebben, met behoud van de mamma. Daarbij komt dat als deze selectiemethode gebruikt wordt, de vaak invaliderende postoperatieve radiotherapie van het oksel- en supraclaviculaire gebied in de regel niet nodig is, terwijl deze wel geïndiceerd is indien een operatie plaatsvindt bij metastasering tot in de okseltop.

Hoewel er in de laatste jaren een teruggang van het percentage patiënten met positieve biopsies uit de okseltopleek te bestaan, hetgeen wij interpreteerden als een verschuiving in het patiëntenmateriaal naar patiënten met

kleinere tumoren, is deze verandering helaas verre van spectaculair. In de jaren 1977 en 1978 (volgend op de jaren waarover wij de gegevens over de okseltopbevindingen bij operabel geachte mammacarcinoompatiënten bewerkten (VAN DONGEN 1977) werden ongeveer 250 patiënten met een op klinische gronden operabel geacht mammacarcinoom primair behandeld door de staf van het Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis. In deze groep had toch weer ruim 15% een positief biopt van een okseltopklier. Ook uit andere centra waar de okseltopbiopsie systematisch wordt uitgevoerd, worden niet onaanzienlijke percentages positieve okseltopbevindingen gemeld. Goede bewerkingen van deze series zijn echter zelden gepubliceerd. Het is daarom verheugend dat VAN VUUREN dit aspect heeft willen belichten.

De grootste serie is van HAAGENSEN. Zijn lage percentage (10%) positieve okseltopklieren berust op het feit, dat HAAGENSEN de operabiliteitscriteria zéér strikt hanteert. Anderzijds is ons eerder gepubliceerde hogere percentage (16%) waarschijnlijk een uiting van selectie naar een ongunstiger groep, waarin vrij veel nog juist operabele patiënten zijn; in ons Instituut worden ten aanzien van de operabiliteit de in het artikel van VAN VUUREN beschreven criteria strikt gehanteerd. Wij vonden ook bij een aantal patiënten met tumoren kleiner dan 2 cm en met een klinisch volledig negatieve oksel een positieve uitslag van de okseltopbiopsie. Zes procent van alle patiënten bij wie de okseltopexploratie positief uitviel, behoorden tot deze categorie. Op grond van deze bevindingen moet zelfs in een groep van uiterst gunstig geselecteerde patiënten toch af en toe een positieve okseltop gevonden worden. De resultaten van VAN VUUREN wekken daarom enige verbazing. Gaarne willen wij de volgende vraag stellen.

1. Is onze veronderstelling juist, dat de eigen patiëntengroep is geselecteerd op grond van het klinisch in aanmerking komen voor een chirurgische behandeling en niet, zoals VAN VUUREN schrijft, op grond van het feit dat mastectomie werd verricht? Aangezien hij het beleid volgde geen mastectomie te verrichten als de okseltopexploratie positief was, zou het vanzelfsprekend zijn dat in een groep patiënten, geselecteerd doordat zij een mastectomie hebben ondergaan, geen patiënten met positieve okseltopexploratie voorkomen (afgezien van incidentele fout-negatieve uitkomsten)! Is, aannemende dat onze veronderstelling juist is, alle onderzoek gedaan om selectie in het onderzochte materiaal uit te sluiten? De statistische betekenis is sterk afhankelijk van strikt aselechte samenstelling van de groep. Kan met zekerheid gesproken worden van een complete, aaneengesloten groep patiënten die voor de operatie geselecteerd zijn op grond van de algemeen gehanteerde operabiliteitscriteria?

2.a. De tweede patiëntengroep is volgens VAN VUUREN geselecteerd door alle verslagen van mamma-amputaties, verricht in een bepaalde periode, te bestuderen. Uit zijn artikel blijkt dat deze gegevens verkregen werden via het P.A.-laboratorium. Het in de eerste vraag gesignaleerde probleem geldt zeker voor deze groep. Het is — aannemende dat een positieve subclaviculaire exploratie leidt tot afzien van amputatie — niet verwonderlijk, dat in de groep patiënten die een mamma-amputatie hebben ondergaan geen patiënten voorkomen met positieve subclaviculaire exploratie. (Dit geldt niet voor de 31 patiënten die géén okseltopexploratie ondergingen.) Zou het mogelijk zijn alle op klinische gronden operabel geachte patiënten uit de regio te bestuderen?

b. Hoe zijn overigens de patiënten voor deze tweede patiëntengroep geselecteerd? Het valt op dat het aantal