

geen verband met de geuite klachten houden. Daarbij is de aandacht vooral op risicogroepen gericht, omdat hierdoor het rendement van de methode wordt verhoogd. Wat betreft de cervixcarcinoom heb ik geenszins de door Lammes vermelde beperking tot vrouwen met vroeg geslachtsverkeer met wisselende partners en slechte hygiëne e.d. bepleit. Er zijn zeker argumenten om alle vrouwen boven de 25 jaar de mogelijkheid te bieden om een uitstrijkje te laten maken.

Wel heb ik erop gewezen dat vooral aandacht besteed moet worden aan de bekende risicogroepen. Het door Lammes geciteerde onderzoek waarbij bleek dat („slechts”) 55% van de carcinomen zich in een geselecteerde populatie van 10% van de bevolking bevindt, vormt daarbij juist een ondersteuning voor mijn standpunt. Het is immers bekend dat juist onder de risicogroepen veel vrouwen zich niet bij een bevolkingsonderzoek melden. De huisarts bereikt in drie jaar niet alleen een relatief hoog percentage (90%), maar hij kan tevens zorgen dat de vrouwen die een verhoogd risico hebben, grotendeels wél bij het onderzoek worden betrokken. De door mij geciteerde veronderstelling van Kirk en Boon dat vrouwen met een verhoogd risico zich eerder door de huisarts laten „overhalen” tot het laten maken van een uitstrijkje, dan wanneer zij voor een bevolkingsonderzoek worden opgeroepen, vormt daarbij een ondersteuning.¹

Tenslotte kan de huisarts door een goed signaleringssysteem ook de „resterende” 10% voor een screeningsonderzoek oproepen. Mijns inziens is dit alleen haalbaar indien de huisarts hiervoor een vergoeding zou ontvangen. Uiteindelijk draagt niet de huisarts, maar de vrouw zelf de verantwoordelijkheid om – indien zij dit wenst – cervixcarcinoom vroegtijdig op te sporen.

LITERATUUR

- ¹ Kirk RS, Boon ME. A comparison of the efficiency of diagnosis of early cervical carcinoma by general practitioners and cytology screening programs in the Netherlands. *Acta Cytol* (Baltimore) 1981; 25: 259-63.

Zeist, juli 1984

R.A. DE MELKER

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

Nadat Katan in het kort de resultaten van het Lipid Research Clinics (LRC)-onderzoek heeft besproken, houdt hij een pleidooi voor dieetinterventie.¹ De titel van zijn stuk doet veronderstellen dat dit een consequentie zou zijn van de resultaten van het LRC-onderzoek. Maar toen de onderzoekers in JAMA de consequenties bespraken, werd ertegen gewaarschuwd de resultaten te extrapoleren naar andere cholesterolverlagende medicamenten dan galzuurbinders, daar het werkingsmechanisme geheel anders kan zijn. Aangezien het onderzoek niet was opgezet om het effect van dieetinterventie te onderzoeken, kunnen de resultaten van dit onderzoek niet meer doen dan de gedachte te steunen dat cholesterolverlaging door dieetinterventie nuttig is.²

Chirurgische maatregelen zoals een portocavale shunt of een partiële ileumkortsluiting (PIB) worden door Katan beschouwd als drastische ingrepen die ter sprake komen bij type II hyperlipoproteïnemie (HLP). Type II HLP maakt slechts een klein deel uit van de groep met een cholesterolgehalte in het serum boven het 95e percentiel. Type II HLP

komt echter in West-Europa en de VS met een frequentie van 1:500 voor. Alle 3810 deelnemers aan het LRC-onderzoek hadden een type II HLP. Een PIB voor type II HLP is tot op heden nog weinig toegepast; het werkingsmechanisme is hetzelfde als dat van galzuurbindende middelen, maar er ontstaat een grotere daling van het cholesterolgehalte in het serum, nl. 33-40%.³ Het effect is obligaat en permanent, hoewel de ingreep niet zonder bijwerkingen, vooral diarree, is.

Uit het LRC-onderzoek bleek dat de daling van het cholesterolgehalte in het serum na 7 jaar slechts 13,9% was in plaats van de verwachte 28%; dit ten gevolge van geringe therapietrouw. De subgroep van deelnemers met een daling van het cholesterolgehalte in het serum van 25% toonde een verminderde incidentie van ischemische hartziekten (ca. 50% tegen 19% voor de gehele groep). Het LRC-onderzoek onderstreept derhalve de waarde van de grote, obligate en permanente verlaging van het cholesterolgehalte in het serum na PIB. PIB dient daarom niet beschouwd te worden als een drastische ingreep, maar als een reëel te overwegen maatregel bij de behandeling van type II HLP.

LITERATUUR

- ¹ Katan MB. Definitie en behandeling van hypercholesterolemie; consequenties van het Lipid Research Clinics-onderzoek. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1984; 128: 1102-4.
² 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.
³ Niekerk JLM van, Hendriks T, Boer HHM de. The treatment of familial hypercholesterolemia by partial ileal bypass surgery. *Neth J Med* 1984; 27: 18-23.

Nijmegen, juni 1984

J.L.M. VAN NIEKERK

Onlangs werd door Katan een commentaar gewijd aan de uitkomsten van het Lipid Research Clinics (LRC)-onderzoek.¹ Hij besteedde vooral aandacht aan de consequenties voor de definitie en behandeling van hypercholesterolemie en spreekt zijn voorkeur uit voor algemene dieetadviezen aan de hele bevolking. Wij willen als aanvulling op zijn commentaar vooral de nadruk leggen op de consequenties van dit onderzoek voor de opsporing en behandeling van personen met een ernstige hypercholesterolemie. Dit punt is in de praktijk steeds controversieel geweest. Het tot nu toe ontbreken van het bewijs dat cholesterolverlaging een verminderde kans op coronaire hartziekten geeft met daarbij de discussie rond het medicament clofibrat (de toegenomen sterfte door niet-cardiovasculaire aandoeningen) hebben hiertoe bijgedragen.² In het LRC-onderzoek werden mannen met een hoog cholesterolgehalte in het serum behandeld om het bewijs te verkrijgen dat cholesterolverlaging nuttig is. De positieve uitkomst van dit onderzoek heeft derhalve als consequentie dat hypercholesterolemie kan worden opgespoord en behandeld.

Een sterk verhoogd cholesterolgehalte komt veelal voor bij een autosomaal dominante stofwisselingsstoornis, de familiale hypercholesterolemie (hyperlipoproteïnemie type IIa volgens Fredrickson). Het vóórkomen in de Amerikaanse bevolking wordt geschat op 1 op 500. De aandoening gaat gepaard met het vroegtijdig voorkomen van coronaire aandoeningen en met soms hinderlijke peesxanthomen. Het is mogelijk met dieet en galzuurbindende medicamenten (cholestyramine, colestipol) een cholesterol-daling van 20 à 30% te verkrijgen.³ Er zijn thans onderzoeken gaande met nieuwe veelbelovende preparaten, cholesterol-syntheseremmers, waarbij sprake is van dalingen rond de 50%.⁴ De patiënten blijken door de hoge morbiditeit en sterfte door coronaire aandoeningen in hun familie

veelal sterk gemotiveerd te zijn zich aan de belastende behandeling gedurende vele jaren te houden. Uit het LRC-onderzoek is ook gebleken dat een betere therapietrouw tot een grotere daling van het cholesterolgehalte en een sterkere vermindering van de cardiovasculaire sterfte leidt. Inmiddels zijn de resultaten van een ander belangrijk onderzoek gepubliceerd, waarbij met een placebo als controle bij 116 patiënten met hypercholesterolemie het effect van cholesterolverlaging met cholestyramine op het beloop van coronaria-sclerose werd nagegaan.⁵ Coronariografie voor en na 5 jaar behandeling liet zien dat de progressie in de met cholestyramine behandelde groep vertraagd was.

Deze onderzoeken betekenen derhalve een versterking van de motivatie tot behandeling, zowel voor de patiënt met een dergelijke aandoening als voor de hem begeleiden de arts. Ook de opsporing van patiënten met hypercholesterolemie dient intensiever te gebeuren. Gezien de frequentie van voorkomen is bevolkingsonderzoek niet de aangewezen weg. Een meer praktische benadering is screening van (1) patiënten met een coronaire aandoening onder de 50 jaar, (2) patiënten met peesxanthomen, (3) families met een anamnese van vroegtijdige coronaire aandoeningen. Deze screening dient ook te gebeuren bij broers, zusters en kinderen van personen met een aangetoonde hypercholesterolemie. Huisartsen, internisten, cardiologen, kinderartsen en dermatologen kunnen op deze wijze aan preventie doen van cardiovasculaire aandoeningen bij een groep mensen, die weliswaar klein is, maar erfelijk belast is met een, indien onbehandeld, „maligne” verlopende aandoening.

LITERATUUR

- 1 Katan MB. Definitie en behandeling van hypercholesterolemie; consequenties van het Lipid Research Clinics-onderzoek. Ned Tijdschr Geneesk 1984; 128: 1102-4.
- 2 Nog meer twijfel over clofibraat (Referaat). Ned Tijdschr Geneesk 1981; 125: 398.
- 3 Schade RWB. Hyperlipoproteïnemie type II. Ned Tijdschr Geneesk 1980; 124: 2172-81.
- 4 Mabuchi H, Sakai T, Sakai Y, et al. Reduction of serum cholesterol in heterozygous patients with familial hypercholesterolemia. Additive effects of compactin and cholestyramine. N Engl J Med 1983; 308: 609-13.
- 5 Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF, et al. Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI type II coronary intervention study. Circulation 1984; 69: 313-24.

Nijmegen, juni 1984

P.M.J. STUYT
A.F.H. STALENHOEF

Van Niekerk, Stuyt en Stalenhoef brengen een aantal belangrijke punten ter sprake.

Het eerste betreft de extrapoleerbaarheid van de Lipid Research Clinics (LRC)-resultaten. Men moet deze niet geïsoleerd beschouwen, want het LRC-onderzoek vormt het sluitstuk van een lange en veelsoortige reeks onderzoeken naar het verband tussen cholesterol in het bloedplasma en ischemische hartziekten. Ik noem hier slechts de regressieonderzoeken bij apen¹ en diverse interventieonderzoeken bij mensen door middel van dieet of medicamenten;^{2,3} een recent WHO-rapport geeft een completer overzicht.⁴ Naar mijn mening is de enige plausibele verklaring voor de in al deze onderzoeken gevonden resultaten dat een verhoogde concentratie van LDL-cholesterol in het bloedplasma één van de directe oorzaken is van ischemische hartziekten. Extrapolatie van het gunstige effect van LDL-cholesterolverlaging door middel van dieet in het LRC-onderzoek lijkt mij dan ook

gerechtvaardigd. Ook de door Van Niekerk bepleite cholesterolverlaging door middel van partiële ileumkortsluiting zal waarschijnlijk de kans op ischemische hartziekten verlagen, maar anders dan bij dieet weten we weinig of niets over de gevolgen en bijwerkingen van deze operatie bij massale toepassing op langere termijn. Het lijkt verstandig daarvoor eerst de resultaten van het POSCH-onderzoek af te wachten.⁵

Een tweede punt betreft de definitie van type II hyperlipoproteïnemie. Deze wordt vaak verward met familiale hypercholesterolemie. Type II hyperlipoproteïnemie is echter uitsluitend gedefinieerd als een abnormaal verhoogde concentratie van LDL-cholesterol in het plasma, waarbij de conventionele, normale grens het 95e percentiel is.⁶ De definitie van een type II-patiënt is dus een persoon die een hogere concentratie van (LDL-)cholesterol in zijn plasma heeft dan de meeste andere mensen, ongeacht de oorzaak van deze verhoging. Dit is het criterium waarop patiënten voor het LRC-onderzoek zijn geselecteerd. Onder deze LRC-deelnemers bevonden zich geen belangrijke aantallen personen met heterozygote familiale hypercholesterolemie, want dergelijke patiënten, met een genetisch defect in de LDL-receptor, vormen binnen de groep van type II-patiënten slechts een kleine minderheid. Een gezaghebbend naslagwerk zegt het aldus: „... most patients with an elevation in total plasma cholesterol or LDL cholesterol (i.e., a type IIa or type IIb lipoprotein pattern) do not have familial hypercholesterolemia. ... no more than 1 in 20 individuals in the general population with hypercholesterolemia and a type II lipoprotein pattern has this genetic defect. Most persons with a type II lipoprotein pattern appear to have a form of hypercholesterolemia that is multifactorial in origin and probably derives from a combination of environmental and poorly understood polygenetic factors”.⁷

Patiënten met familiale hypercholesterolemie vormen een kleine groep met een extreem hoog cholesterolgehalte in het serum en een navenant hoog risico voor ischemische hartziekten. Opsporing van deze type II-heterozygoten zoals bepleit door Stuyt en Stalenhoef verdient de aandacht, waarbij we overigens ten aanzien van de mogelijkheden tot behandeling wel realistisch moeten blijven; een effectieve en weinig belastende manier om het cholesterolgehalte bij heterozygoten normaal te doen worden is (nog) niet beschikbaar. Mijn pleidooi voor dieetbehandeling sloeg echter niet op deze groep maar op de grote groep patiënten met primaire type II hypercholesterolemie zonder aanwijsbaar genetisch defect. Zij vormen de overgrote meerderheid van de type II-patiënten, en hun cholesterolgehalte kan met dieet voor een groot deel normaal worden.⁸

Het is overigens de vraag of we met de Fredrickson-indeling, waarbij iedereen met een cholesterolgehalte in het plasma beneden zeg 6,9 mmol/l als normaal wordt beschouwd en iedereen daarboven als type II-patiënt, wel zo gelukkig moeten zijn. De gevoeligheid en de specificiteit van deze indeling voor het voorspellen van ischemische hartziekten op individueel niveau zijn namelijk vrij slecht. Met uitzondering van familiale type II-heterozygoten is het nauwelijks mogelijk om op grond van bepaling van het cholesterolgehalte in het plasma een patiënt te vertellen of hij ooit een hartinfarct zal krijgen, en zelfs als het wel mogelijk was, zou ik het sociaal nog niet wenselijk vinden. Mijn persoonlijke voorkeur gaat dan ook uit naar voorlichting van de bevolking als geheel over de risico's van een ongezonde leefwijze. Hoe deze risico's moeten worden afgewogen tegen de geneugten van een dergelijke leefwijze blijft overigens een moeilijke vraag.

- ¹ Clarkson TB, Bond MG, Bullock BC, Marzetta CA. A study of atherosclerosis regression in *Macaca mulatta*. IV. Changes in coronary arteries from animals with atherosclerosis induced for 19 months and then regressed for 24 or 48 months at plasma cholesterol concentrations of 300 or 200 mg/dl. *Exp Mol Pathol* 1981; 34: 345-68.
- ² 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.
- ³ 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.
- ⁴ World Health Organization Expert Committee. Prevention of coronary heart disease. WHO Technical Report Series 678. Geneva: World Health Organization, 1982.
- ⁵ Long JM, Moore RB, Matts JP, Varco RL, Buchwald H, the POSCH group. Program of the surgical control of the hyperlipidemias (POSCH). A secondary intervention trial - 4-year results. In: Schettler G, Gotto AM, Middelhoff G, Habenicht AJR, Jurutka KR, eds. *Atherosclerosis VI*. Berlin: Springer, 1983; 930-5.
- ⁶ World Health Organization. Classification of hyperlipidemias and hyperlipoproteinemias. *Circulation* 1972; 45: 501-8.
- ⁷ Goldstein JL, Brown MS. Familial hypercholesterolemia. In: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, Goldstein JL, Brown MS, eds. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1983; 703.
- ⁸ Choudhury S, Jackson P, Katan MB, et al. A multifactorial diet in the management of hyperlipidemia. *Atherosclerosis* 1984; 50: 93-103.

Wageningen, juli 1984

M.B. KATAN

Moerman, Muntendam en het meten met verschillende maten in de geneeskunde

Lubsen beschrijft de opzet van het onderzoek naar de Moerman-therapie.¹ Bij het lezen hiervan kwam de volgende vraag bij mij op: Wat belet de oncoloog om bij iedere door de Moerman-arts aangemelde patiënt als een passende controlepersoon een patiënt uit zijn eigen praktijk te zoeken? Nog beter zou het zijn als deze controlepatiënt tevens door de Moerman-arts gezien kon worden. Indien overeenstemming over de gelijkwaardigheid van beide patiënten bereikt wordt, dan staat toch niets een vergelijkend onderzoek in de weg?

LITERATUUR

- ¹ Lubsen J. Moerman, Muntendam en het meten met verschillende maten in de geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1984; 128: 1244-7.

Amsterdam, juli 1984

M. HUBER

Deze reactie is mij uiteraard uit het hart gegrepen. Het idee is goed en simpel. Het probleem bij de uitvoering ervan is dat men bij het zoeken van een controlepatiënt moet „matchen” ten aanzien van de prognose, zodat deze zowel voor de met Moerman-therapie als voor de op de gebruikelijke wijze behandelde patiënt als even slecht (of goed) wordt geschat. De geloofwaardigheid van een dergelijk onderzoek hangt geheel af van de vraag of men het eens kan worden over de wijze waarop dit moet gebeuren. Over één manier is algemene overeenstemming te verwachten: het gebruik van het toeval bij de therapietoewijzing (randomiseren).

Rotterdam, juli 1984

J. LUBSEN

In zijn commentaar in dit tijdschrift heeft dr. Lubsen Moerman en mij de eer geschonken onze namen in de titel van zijn stuk op te nemen, hetgeen bij mij - en ik twijfel er niet aan, ook bij Moerman - tot een „bien étonné”-reactie

aanleiding gaf.¹ Dit is begrijpelijk, als men weet dat Moerman in woord en geschrift heeft meegedeeld, dat als ik op zijn erf kwam hij mij met een hooivork achterna zou zitten.

Maar nu ter zake. Ik wil reageren op twee passages in het commentaar, die in onderling verband een korte toelichting behoeven. Schrijvende over het rapport van de Commissie Alternatieve Geneeswijzen stelt Lubsen: „Helaas werd hierin geen fundamentele uitspraak gedaan over de onderzoekbaarheid van de werkzaamheid van daarin beschreven geneeswijzen” en op de volgende bladzijde (1247) schrijft hij: „Helaas heeft de commissie-Muntendam de kans gemist wat dit betreft richtinggevend te zijn”, hetgeen slaat op de aard van het onderzoek naar de werkzaamheid. Hier had vermeld mogen worden, dat staatssecretaris Hendriks in 1977 bij het instellen van de commissie nadrukkelijk gesteld heeft, dat het verrichten van wetenschappelijk onderzoek niet tot de opdracht aan de commissie behoorde, maar dat daarvoor de Gezondheidsraad het adviserende orgaan was. Dit standpunt was trouwens al een half jaar tevoren gebleken toen Hendriks de Gezondheidsraad om advies had gevraagd over de acupunctuur. De Commissie Alternatieve Geneeswijzen was ook niet samengesteld om op verantwoorde wijze wetenschappelijk onderzoek te verrichten of wetenschappelijk verantwoorde uitspraken over effectmeting te doen. Toen dan ook een jaar later in de Tweede Kamer stemmen opgingen om deze commissie op te zaden met een onderzoek naar de „methode-Moerman” heb ik ogenblikkelijk de staatssecretaris (toen mevrouw Veder-Smit) geschreven, dat deze commissie niet het orgaan kon zijn om dat onderzoek te verrichten. Ik zou dat ook op andere gronden geweigerd hebben. Uitgangspunt van de Moerman-aanhangers was namelijk, dat er nooit een goed onderzoek naar de werkzaamheid (kankergenezend) van de Moerman-behandeling zou hebben plaatsgehad. Deze uitgangstelling is onjuist, want reeds in het begin van de jaren vijftig heb ik zelf (als staatssecretaris) de commissie-Delprat ingesteld. Deze commissie, waarin ook de toenmalige voorzitter van de Gezondheidsraad, dr. Brutel de la Rivière, zitting had, heeft niet kunnen vaststellen, dat de Moerman-behandeling ook maar in één geval kanker kon genezen. Voor mij was en is het rapport van de commissie-Delprat afdoende. Op mijn aanbod zijn onderzoek voort te zetten in het Nederlands Kanker Instituut ging Moerman niet in.

En nu gaat er een nieuw kostbaar onderzoek naar de Moerman-methode van kankerbehandeling van start, als het tenminste uit de startblokken loskomt. In zijn commentaar zegt dr. Lubsen te hopen dat dit onderzoek aan redelijke kwaliteitseisen zal voldoen en aanleiding zal zijn voor hernieuwde discussie over de grondslagen van onderzoek naar werkzaamheid. Gezien eigen ervaringen met prospectief longitudinaal onderzoek ben ik niet optimistisch. Intussen heeft de huidige staatssecretaris, Van der Reijden, naar aanleiding van het rapport van de Commissie Alternatieve Geneeswijzen de Gezondheidsraad verzocht een onderzoek in te stellen naar de beoordeling van de werkzaamheid van alternatieve geneeswijzen.

Er is derhalve geen sprake van geweest dat de commissie „kansen heeft gemist” zoals dr. Lubsen stelt, maar de commissie was niet ingesteld voor, noch samengesteld op het doen van wetenschappelijk onderzoek.

LITERATUUR

- ¹ Lubsen J. Moerman, Muntendam en het meten met verschillende maten in de geneeskunde. *Ned Tijdschr Geneeskd* 1984; 128: 1244-7.

’s-Gravenhage, juli 1984

P. MUNTENDAM