

# Hypercholesterolemie: 'state of the art'

anno 2002

*"Dokter, al mijn kennissen krijgen iets voor hun cholesterol,..... en ik heb toch ook twee sterretjes?"*

Duiding: M. VAN DRIEL, M. LEMIENGRE, T. CHRISTIAENS

In een poging om op basis van de wetenschappelijke literatuur met betrekking tot de aanpak van hypercholesterolemie conclusies te trekken voor de (huisartsen)praktijk komen we tot een aantal kritische bedenkingen.

## Risicoprofiel

Ten eerste hebben de studies over cholesterolverlagende medicatie die in de laatste tien jaar zijn gepubliceerd, een belangrijke bijdrage geleverd in de strijd tegen hart- en vaatziekten. Het effect van medicamenteuze behandeling bij patiënten met en zonder cardiovasculaire antecedenten is gedocumenteerd en gekwantificeerd en nationale richtlijnen zijn hierdoor bijgesteld. Belangrijk is ook dat de richtlijnen, vooral voor primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, niet enkel de hoogte van het cholesterolcijfer viseren, maar een aanpak op basis van combinatie van risicofactoren voorstaan. *Men behandelt een patiënt met een ongunstig risicoprofiel en niet een cholesterolwaarde.*

## Risicoschatting

Het uitgangspunt van de aanpak van hypercholesterolemie is dus het inschatten van het cardiovasculair risico en het identificeren van patiënten voor wie behandeling nuttig kan zijn. De invloed van een verhoging van de cholesterolspiegel op het risicoprofiel van de patiënt gebeurt aan de hand van risicotabellen of een puntenschaal. Deze tabellen of punten schatten de kans in op een ischemisch incident over een periode van tien jaar. Ze maken hierbij gebruik van verschillende variabelen. Naast de cholesterolwaarde houdt men ook rekening met bloeddruk, geslacht, leeftijd, roken en de aanwezigheid van diabetes. De tabellen die het risico inschatten op basis van de Framingham-studiegegevens, zijn hiervoor wellicht het meest geschikt. Men baseert zich hierbij uitsluitend op gegevens van deze cohortstudie bij een Noord-Amerikaanse blanke populatie. De vraag is of deze gegevens ook gelden voor de blanke Europese bevolking met over het algemeen andere leef- en voedingsgewoonten. De keuze of de ratio van de totaalcholesterol en HDL-cholesterol of de waarde van de totaalcholesterol als maat voor hypercholesterolemie wordt gebruikt, is nog geen uitgemaakte zaak. Ook de inkleuring van de tabellen zorgt voor controverse en verwarring<sup>1</sup>.

Helaas kunnen we deze risicostratificatie niet duidelijk terugvinden in de klinische trials met cholesterolverlagende medicatie. De onderzoekspopulatie is niet geselecteerd of gestratificeerd volgens de risicofactoren die in de Framingham-studie waren geïdentificeerd. Alleen op indirecte wijze kunnen we afleiden dat het effect van behandeling groter is bij

patiënten die meer risicofactoren vertonen. De NNT voor oudere patiënten ligt in de CARE-studie bijvoorbeeld lager dan in de totale groep (onder en boven 65 jaar). De VAHIT-studie includeerde 20% rokers, 25% diabetici met een BMI van gemiddeld 29. De totaalcholesterol lag met 175 mg/dL lager dan de streefwaarde voor secundaire preventie en toch was er nog een effect op het risico van hartinfarct. Deze gegevens zijn echter afkomstig uit studies die het effect van cholesterolverlagende medicatie bestudeerden in secundaire preventie.

### Beleid

De hoge prevalentie van hypercholesterolemie in onze bevolking en de weinig performante maar dure behandeling vereisen naast een wetenschappelijk ook een maatschappelijk verantwoord afkappunt. Deze keuze moet eenduidig zijn, maatschappelijk ondersteund en gemakkelijk communiceerbaar met de patiënt. Dit is de belangrijkste voorwaarde om ze snel in de praktijk te kunnen implementeren.

Het is duidelijk dat het huidige afkappunt van 250 mg/dL totaalcholesterol dat in België wordt gehanteerd door wetenschappelijk onderzoek, achterhaald is. Sinds enkele jaren hebben andere landen hun richtlijnen reeds aangepast<sup>2-4</sup>. Het wordt hoog tijd dat ook België zich aansluit bij de wetenschappelijke evidentie.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



### Primaire preventie

In geval van primaire preventie spreken we over behandeling van patiënten met verhoogd cardiovasculair risico, *zonder* bekend cardiovasculair lijden.

Factoren die een verhoogd cardiovasculair risico induceren, zijn onder andere (hogere) leeftijd, mannelijk geslacht, verhoogd LDL-cholesterol, verlaagd HDL-cholesterol, hypertensie, roken, diabetes, familiair belaste cardiovasculaire anamnese, obesitas en te weinig lichaamsbeweging<sup>5</sup>.

Anno 2002 blijven de richtlijnen, zoals die werden geformuleerd in het Minerva themanummer van 1999, geldig<sup>6</sup>.

Met het oog op het reduceren van het risico van mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten *zonder* cardiovasculair lijden zijn de volgende interventies doeltreffend: regelmatige lichaamsbeweging, stoppen met roken, meer groenten en fruit eten, goede controle van diabetes en behandelen van hypertensie bij hoogrisicopatiënten met diuretica en  $\beta$ -blokkers<sup>5</sup>.

Het behandelen van een geïsoleerde hypercholesterolemie is niet zinvol.

Bij iedere patiënt met hypercholesterolemie zonder cardiovasculaire antecedenten dient in eerste instantie het cardiovasculaire risicoprofiel te worden opgesteld. Hiervoor kan worden gebruikgemaakt van de risicotabellen van de 'New Zealand Heart Foundation'<sup>6,7</sup>. Een afkappunt voor de inschatting van het risico waarboven behandeling met cholesterolverlagende middelen is aangewezen, dient nog te worden vastgelegd.

## AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



### Secundaire preventie

In de context van secundaire preventie gaat het over de behandeling van patiënten *met* gedocumenteerd cardiovasculair lijden. Hieronder verstaat men myocardinfarct in de voorgeschiedenis of hoog risico van ischemische cardiovasculaire incidenten door aanwezigheid van angor of postcoronaire chirurgie<sup>8</sup>.

Het effect van een aantal interventies met betrekking tot het reduceren van het risico op mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten na een myocardinfarct is door goede klinische studies (RCT's) onderbouwd<sup>8</sup>. Aspirine als plaatjesremmer werkt vanaf een dosis van 75 mg per dag. Clopidogrel is een veilig maar duur alternatief. Anticoagulantia hebben eenzelfde effect maar zijn belastend en moeilijk hanteerbaar in de praktijk. Bètablokkers reduceren de totale mortaliteit. ACE-inhibitoren doen dit ook bij patiënten met een linkerhartdecompensatie. Hun rol bij een normale hartfunctie is nog niet duidelijk. Amiodaron doet bij hoogrisicopatiënten de totale sterfte dalen terwijl klasse 1 anti-aritmica de sterfte juist doen toenemen. Revascularisatieprocedures hebben ook hun doeltreffendheid bewezen, zeker wat de levenskwaliteit betreft.

Het effect van bloeddrukcontrole, rookstop, meer vis, groenten en fruit eten is in secundaire preventie geen onderwerp meer van experimenteel onderzoek. Er is voldoende epidemiologisch en observationeel onderzoek verricht om hun doeltreffendheid te ondersteunen. In RCT's is een effect van hormonale substitutietherapie niet aangetoond. Het effect van antioxidantia is onvoldoende bekend. Kortwerkende calciumblokkers en  $\beta$ -caroteen zouden schadelijk kunnen zijn.

Een gunstig effect van behandeling met statinen bij patiënten na een myocardinfarct is in meerdere RCT's aangetoond. Behandeling van hypercholesterolemie bij deze patiënten is daarom aangewezen.

Het is vooralsnog onduidelijk of er een waarde is die indicatief is om een behandeling te starten.

In Nederland hanteert men in de NHG-Standaard Cholesterol en de consensustekst van het CBO (Nederlands Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg) een waarde van 5,0 mmol/L (195 mg/dL) als afkappunt voor behandeling in secundaire preventie<sup>2,4</sup>. In de Amerikaanse richtlijn is de afkapwaarde voor behandeling met statinen afhankelijk van het risicoprofiel van de patiënt<sup>9</sup>. De huidige terugbetalingsgrens in België van 250 mg/dL totaalcholesterol is binnen deze context een anomalie die artsen verhindert hun patiënten efficiënt te behandelen. Dit heeft een toename van de morbiditeit en de mortaliteit tot gevolg die, gezien de frequentie van deze pathologie, niet onbelangrijk is.

De dosering van de statine wordt het best getitreerd tot de optimale cholesterolwaarde bereikt is. Deze richtlijn is hoofdzakelijk geïnspireerd door resultaten van de 4S-studie<sup>10</sup>. Beoogt men voor zijn patiënten hetzelfde effect als de resultaten van een RCT, dan moet de behandeling even strikt gebeuren. Starten met een conventionele dosis kort na het infarct lijkt momenteel nog de beste keuze.

*Het effect van een cholesterolverlagende behandeling op de preventie van CVA is marginaal. De beschikbare gegevens zijn gebaseerd op heranalyses van bekende studies (onder andere LIPID, VAHIT). In deze studies werd CVA geïncludeerd als een secundaire uitkomstmaat; dit wil zeggen dat de studie nooit werd opgezet om een effect op de incidentie van CVA aan te tonen. Vanuit wetenschappelijk oogpunt kan men uitkomsten van dergelijke analyses hoogstens als hypothesevormend beschouwen. Daarbij is CVA een weinig frequente uitkomst in de bestudeerde populaties. De klinische relevantie van het gevonden effect is door de breedte van de betrouwbaarheidsintervallen van de NNT op zijn minst twijfelachtig (95% BI 22-688!).*

De twee RCT's met atorvastatine maakten gebruik van een niet-conventionele hoge dosis statine. Deze aanpak roept echter meer vragen op dan er antwoorden zijn. Mag de dosis worden verminderd na de eerste vier maanden behandeling, is dit een klasse- of een producteffect, wat is de belangrijkste lipidenparameter die als goede indicator kan fungeren voor de ontwikkeling van verder cardiaal coronair lijden ...? Deze vragen blijven onbeantwoord.

- Literatuur**
- 1 VAN DIEST E, STOFFELEN E, WIDDOEGHE L, et al. Grote discrepanties tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statinen in de huisartsenpraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-6. Dubbelpublicatie in *Huisarts Nu* 2002;31:5-11.
  - 2 THOMAS S, VAN DER WEIJDEN T, VAN DRENTH BB, et al. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
  - 3 <http://www.nice.org.uk/Docref.asp?d=16479>. Geraadpleegd op 18/02/02.
  - 4 SIMOONS ML, CASPARIE AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2096-101.
  - 5 MURPHY M, FOSTER C, SUDLOW C, et al. Cardiovascular disorders. Primary prevention. *Clin Evid* 2001;6:82-113.
  - 6 LEMIENGRE M, CHRISTIAENS T, VAN DRIEL M. Hypercholesterolemie: vissen in troebel serum. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:397-402.
  - 7 *Clin Evid* 2001;6: Appendix 1. Estimating cardiovascular risk and treatment benefit.
  - 8 SUDLOW C, LONN E, PIGNONE M, et al. Cardiovascular disorders. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. *Clin Evid* 2001;6:114-45.
  - 9 Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
  - 10 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;344:1383-9.