

- <sup>22</sup> Blessed G, Tomlinson BE, Roth M. The association between quantitative measurements of dementia and of senile change in the cerebral grey matter of elderly subjects. *Br J Psychiatry* 1968;114:797-811.
- <sup>23</sup> Teunisse S, Derix MMA, Crevel H van. Assessing the severity of dementia. Patient and caregiver. *Arch Neurol* 1991;48:274-7.

- <sup>24</sup> Small GW, Rabins PV, Barly PP, et al. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association & the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997;278:1363-71.

Aanvaard op 24 juli 1998

---

## Oorspronkelijke stukken

# *Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'*

m.l.simoons en a.f.casparie\*

In de tweede helft van deze eeuw is een duidelijk verband vastgesteld tussen de serumcholesterolconcentratie (totaalcholesterol en meer specifiek 'low-density'-lipoproteïne(LDL)-cholesterol) en het ontstaan van coronaire hartziekten (CHZ). Naar aanleiding hiervan werd verondersteld dat verlaging van de gemiddelde serumcholesterolconcentratie in de bevolking zou leiden tot afname van de incidentie van CHZ, en bij individuen tot vermindering van het risico voor het ontstaan van CHZ (primaire preventie) of van herhaalde manifestaties van CHZ (secundaire preventie). Deze aanname werd ondersteund door epidemiologische bevindingen en is onlangs bevestigd door de resultaten van verschillende interventieonderzoeken met angiografische eindpunten, alsmede 5 grote interventieonderzoeken met klinische eindpunten. Dit was de aanleiding de richtlijnen voor de behandeling van een verhoogde serumcholesterolconcentratie, zoals beschreven in de consensus 'Cholesterol' van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), te herzien.<sup>1 2</sup>

De nieuwe richtlijn verschilt in twee opzichten van de voorafgaande richtlijnen. In de eerste plaats wordt aangegeven dat behandeling van de cholesterolconcentratie geïndiceerd is bij personen met een verhoogd risico op ontstaan of verergering van CHZ. Dit risico wordt behalve door de cholesterolconcentratie ook bepaald door een groot aantal andere factoren. De cholesterolconcentratie op zich is van beperkt belang en moet worden beoordeeld in samenhang met andere risicofactoren

---

Zie ook de artikelen op bl. 2075, 2078 en 2083.

---

### samenvatting

De consensustekst betreffende een verhoogde cholesterolconcentratie is voor de tweede maal herzien. In angiografische onderzoeken is aangetoond dat verlaging van de totaalcholesterol- en 'low-density'-lipoproteïne(LDL)-cholesterolconcentratie leidt tot een vermindering van de progressie van vaat-aandoeningen. Uit interventieonderzoeken blijkt dat behandeling met cholesterolsyntheseremmers zowel de cardiovasculaire als de totale sterfte vermindert, evenals andere cardiovasculaire complicaties. Hypercholesterolemie wordt in de eerste plaats behandeld met een voeding met weinig verzadigd vet en een normalisatie van het gewicht. Dit kan voor het individu resulteren in een vermindering van het risico op een hartinfarct of sterfte en voor de bevolking in een verlaging van de gemiddelde serumcholesterolconcentratie en een afname van de incidentie van coronaire hartziekten (CHZ). De indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt gesteld op grond van de te verwachten effectiviteit (vermindering van de kans op CHZ), die samenhangt met de hoogte van het absolute risico op het ontstaan van een hartinfarct of beroerte. Bij personen zonder bekende vaataandoeningen wordt dit risico berekend op basis van de ratio totaal- en 'high-density'-poproteïne(HDL)-cholesterol, leeftijd, geslacht, bloeddruk, diabetes mellitus en roken. Behandeling met cholesterolsyntheseremmers moet worden overwogen bij (a) patiënten met familiale hypercholesterolemie; (b) alle patiënten met een voorgaand hartinfarct of anderszins symptomatische vaataandoeningen met een totaalcholesterolconcentratie > 5,0 mmol/l of een LDL-cholesterolconcentratie < 3,2 mmol/l en met een levensverwachting van tenminste 5 jaar; (c) personen met een combinatie van diabetes mellitus, hypertensie, hypercholesterolemie en een hoog risico op het ontstaan van manifeste vaataandoeningen, oplopend van 25% per 10 jaar op 40-jarige leeftijd tot 35-40% per 10 jaar op 70-jarige leeftijd, met een levensverwachting van tenminste 5 jaar. Indien deze richtlijnen worden gevolgd, is de bovengrens van de berekende kosteneffectiviteit ongeveer f 40.000,- per gewonnen levensjaar. De werkgroep acht dit redelijk in vergelijking met andere vormen van behandeling in Nederland.

---

\*Namens de voorbereidingswerkgroep waarvan de leden achteraan dit artikel staan genoemd.

Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, Thoraxcentrum, Rotterdam.

Prof.dr.M.L.Simoons, cardioloog.

Instituut Beleid en Management Gezondheidszorg, Rotterdam.

Prof.dr.A.F.Casparie, internist n.p.

Correspondentieadres: dr.J.J.E.van Everdingen, Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), Postbus 20.064, 3502 LB Utrecht.

(primaire preventie) of klinische kenmerken (secundaire preventie). In de tweede plaats is doorgerekend wat de kosten zijn die de zorg volgens de richtlijn met zich meebrengt en is bekeken of de kosten per gewonnen levensjaar als acceptabel beschouwd kunnen worden.

Deze consensustekst is voorbereid door een werkgroep met vertegenwoordigers van de betrokken beroepsgroepen en daarna bijgesteld naar aanleiding van een hoorzitting op 12 december 1997, tijdens welke de werkgroep discussieerde met andere partijen uit de gezondheidszorg, waaronder patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars, farmaceutische industrie, ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en politieke partijen. In dit artikel vatten wij de consensustekst samen.

## interventieonderzoeken

### *Angiografische onderzoeken*

Door middel van herhaalde coronairangiografie is het effect op coronairaandoeningen bestudeerd van een aantal verschillende interventies gericht op het verbeteren van het lipideprofiel, in het bijzonder op verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie. Verschillende strategieën voor het verbeteren van het lipideprofiel werden toegepast: enkelvoudige medicamenteuze therapie, combinatietherapie, ingrijpende leefstijlverandering en iliacale bypasschirurgie. Eén onderzoek werd geheel in Nederland uitgevoerd (REGRESS) en een ander werd vanuit Nederland gecoördineerd (MAAS).<sup>3,4</sup>

In een meta-analyse van deze angiografische onderzoeken bij ruim 3700 patiënten bleek dat gemiddeld de totaalcholesterolconcentratie daalde met 23%, de LDL-cholesterolconcentratie met 31% en de triglycerideconcentratie met 8%. De 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterolconcentratie steeg gemiddeld met 8%.<sup>5</sup> In de interventiegroep werd beduidend minder progressie van de angiografische afwijkingen waargenomen en meer regressie. Dit ging gepaard met een vermindering van het aantal patiënten dat na gemiddeld 3 jaar behandeling overleed of een hartinfarct kreeg, van 7,3 naar 5,4%, hetgeen een daling inhoudt van 26%. Ook het aantal patiënten dat een coronaire bypassoperatie of percutane transluminale coronairangioplastiek (PTCA) onderging, daalde statistisch significant.<sup>5</sup> Deze bevindingen steunen de gedachte dat verlaging van de cholesterolconcentratie resulteert in stabilisatie of minder progressie van de plaques in de coronairarteriën en daardoor leidt tot vermindering van cardiovasculaire complicaties.

### *Voedingsinterventieonderzoeken*

Een vermindering van de consumptie van verzadigd vet en het voorkómen van overgewicht in de hele bevolking is van groot belang, aangezien de meeste nieuwe patiënten met CHZ niet tevoren kunnen worden herkend als personen met een verhoogd risico. Adequate behandeling van personen met een hoog absoluut risico is voor het individu wenselijk, maar vanuit het oogpunt van de volksgezondheid onvoldoende. Het voorkómen van CHZ kan alleen substantieel worden verminderd door

het verschuiven van het gemiddelde niveau van de totaalcholesterolconcentratie in de bevolking naar een lager niveau.

In een meta-analyse van 17 gerandomiseerde voedingsinterventieonderzoeken met ruim 90.000 personen werd aangetoond dat een cholesterolverlaging van 10% niet alleen leidde tot een vermindering van het voorkómen van CHZ (oddsratio (OR): 0,87; 95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 0,83-0,91), maar ook tot een daling van de totale sterfte (OR: 0,94; 95%-BI: 0,89-0,99).<sup>6</sup> In de controlegroep waren 2541 (5,5%) personen overleden of getroffen door een hartinfarct en in de interventiegroep 2205 (4,8%).

De voedingsinterventies bestonden vooral uit een vermindering van de consumptie van verzadigd vet en een toename van die van meervoudig onverzadigd vet. De cholesterolconcentratie kan in de eerste plaats worden verlaagd door een voeding conform de 'Richtlijn goede voeding'.<sup>7</sup> Daarnaast kan voor personen met een hypercholesterolemie (totaalcholesterolconcentratie > 8 mmol/l) een individueel dieet worden gegeven en kan aanvullende behandeling met geneesmiddelen worden voorgeschreven. Ook is extra aandacht voor consumptie van groenten, fruit en vis noodzakelijk. Gezien het feit dat een dieet maatwerk is en verandering van gedrag van de patiënt inhoudt, kan verwijzing van de patiënt naar de diëtist worden overwogen. De praktijk leert echter dat het volhouden van een dergelijk voedingspatroon op de lange termijn voor het individu moeilijk is en slechts in een klein aantal gevallen succesvol.

### *Statine-interventieonderzoeken*

In de afgelopen jaren is de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie drastisch veranderd. De middelen die voorheen als eerste keuze in aanmerking kwamen (galzuurbindende harsen, fibraten en nicotinezuur), hebben plaatsgemaakt voor nieuwe cholesterolverlagende medicijnen, de cholesterolsyntheseremmers. Deze remmen het hydroxymethylglutaryl-coënzym-A-reductase, ook wel 'statinen' genoemd. De statinen verlagen de LDL-cholesterolconcentratie met 20-40%, terwijl de HDL-cholesterolconcentratie met 5-10% stijgt. Behandeling met statinen is een belangrijke aanwinst voor patiënten met familiale en andere vormen van ernstige hyperlipidemie en is bij hen geïndiceerd. De precieze keuze van de geneesmiddelen of combinaties hiervan hangt af van de aard en de ernst van de hyperlipidemie.

Sinds 1994 zijn resultaten beschikbaar gekomen van 5 grote internationale onderzoeken, waarbij in totaal 30.000 personen behalve met een dieet behandeld werden met statinen of placebo ('Scandinavian simvastatin survival study' (4S), 'Cholesterol and recurrent events trial' (CARE), 'Long-term intervention with pravastatin in ischemic heart disease' (LIPID; A.Tonkin, schriftelijke mededeling, 1977), 'West of Scotland coronary prevention study' (WOSCOPS), en 'Air Force/Texas coronary atherosclerosis prevention study' (AFCAPS; A.Golto, schriftelijke mededeling, 1997)).<sup>8-10</sup> De resultaten van deze onderzoeken geven inzicht in het ef-

fect van cholesterolverlaging bij patiënten met CHZ en hypercholesterolemie (4S),<sup>8</sup> bij CHZ-patiënten zonder hypercholesterolemie (CARE en LIPID),<sup>10</sup> en bij personen met een matige hypercholesterolemie (WOSCOPS),<sup>10</sup> of een gemiddelde cholesterolconcentratie (AFCAPS), die niet bekend waren wegens CHZ.

De resultaten van deze 5 onderzoeken waren opvallend consistent. Bij patiënten met bekende CHZ (4S, CARE, LIPID),<sup>8-9</sup> en bij personen met een verhoogd risico, maar zonder manifeste CHZ (WOSCOPS, AFCAPS),<sup>10</sup> ging behandeling met statinen gedurende ongeveer 5 jaar gepaard met een duidelijke en statistisch significante vermindering van het aantal patiënten dat overleed, een hartinfarct of een beroerte kreeg, dan wel een revascularisatieprocedure onderging. Direct na aanvang van de behandeling trad een aanzienlijke daling op in de totaal- en de LDL-cholesterolconcentratie, maar de verschillen in genoemde cardiovasculaire 'eindpunten' werden pas zichtbaar na gemiddeld 1 jaar behandeling (uitersten: 0,5-2).

De behandelingseffecten waren relatief groot (de gemiddelde reductie van het aantal personen dat tijdens het onderzoek overleed of een hartinfarct kreeg, was 24-31%), maar in absolute zin van minder grote omvang. De grootste effecten werden gezien bij die onderzochten waarin de kans op overlijden of het krijgen van een hartinfarct het hoogst was (4S, CARE, LIPID).<sup>8-9</sup>

De effecten waren met name beperkt in de primaire preventieonderzoeken. In de WOSCOPS bijvoorbeeld resulteerde 5 jaar behandeling van 100 personen met een matige hypercholesterolemie die nog geen CHZ hadden gekregen, in extra overleving van één persoon, terwijl er 3 overleden en er 96 personen behandeld werden die ook zonder behandeling na 5 jaar niet zouden zijn overleden.<sup>10</sup> Van die 96 waren er 2 die ondanks de behandeling toch een hartinfarct kregen, terwijl dit bij twee anderen dankzij de behandeling werd voorkomen. De 'winst' na 5 jaar behandeling van 100 personen was dus 3 extra overlevenden zonder hartinfarct.

In het secundaire preventieonderzoek 4S waren deze effecten ongeveer 3 maal zo groot en resulteerde 5 jaar behandeling in een vermindering van de sterfte met 3,3% en een vermindering van het aantal patiënten dat overleed of een hartinfarct kreeg met 8,6%.<sup>8</sup> Hier was de 'winst' na 5 jaar behandeling van 100 patiënten afgerond 9 extra overlevenden zonder hartinfarct.

## richtlijnen op basis van literatuurgegevens

### Secundaire preventie

In de genoemde angiografische en klinische onderzoeken is onomstotelijk aangetoond dat verlaging van de totaalcholesterol- en de LDL-cholesterolconcentratie door middel van cholesterol-syntheseremmers de prognose verbetert van een grote groep patiënten met CHZ en van personen met een verhoogd risico op het ontstaan van CHZ. De gegevens van de verschillende onderzoeken beslaan een periode van ongeveer 5 jaar. In de praktijk zal de behandeling echter veel langer worden voortgezet. Op grond van extrapolatie van de beschik-

bare gegevens mag worden verondersteld dat de grootste winst wordt bereikt met langdurige behandeling. Hierbij moet worden aangetekend dat het werkelijke effect van behandeling met statinen gedurende langer dan 10 jaar niet met zekerheid bekend is, noch wat betreft effectiviteit, noch wat betreft veiligheid. Voor de indicatiestelling van statinen is de werkgroep uitgegaan van de veronderstelling dat het effect dat in de eerste 5 jaar is waargenomen in gelijke mate aanwezig blijft bij langer gedurende behandeling.

De werkgroep adviseert de toediening van statinen te overwegen bij alle patiënten met coronairaanandoeningen of andere vormen van atherosclerotische vaatandoeningen (tabel). Behandeling met statinen wordt niet zinvol geacht bij personen met een lage LDL-cholesterolconcentratie < 3,2 mmol/l of een totaalcholesterolconcentratie < 5,0 mmol/l. Immers, in het CARE-onderzoek werd geen effect van de behandeling gezien bij deze

### Aanbevolen beleid met betrekking tot hyperlipidemie

#### preventie

secundair (personen met manifeste hart- en vaatziekten):

serumcholesterolconcentratie > 5 mmol/l en leeftijd < 70 jaar (mannen) of < 75 jaar (vrouwen): schrijf statinen voor, zie bij 'behandeling'.

primair (personen zonder hart- en vaatziekten):

coronaire hartziekten (CHZ) bij eerstegraadsfamilieleden < 60 jaar en (of) diabetes mellitus en (of) al dan niet behandelde hypertensie: zie de guideline.

#### diagnostiek

anamnese: bepaal risicofactoren voor CHZ

lichamelijk onderzoek: bepaal bloeddruk, xanthomen, xanthelemata, arcus corneae < 40 jaar

laboratoriumonderzoek: bepaal totaalcholesterolconcentratie. Als eerste bepaling  $\leq$  5 mmol/l: niet herhalen; indien > 5 mmol/l: bepaal 2 maal totaal- en 'high-density'-lipoproteïne (HDL)-cholesterolconcentratie en de ratio; bij lipemisch plasma: bepaal ook nuchter triglycerideconcentratie. Uitgangswaarde is het gemiddelde van 2 totaalcholesterol-HDL-cholesterolratio's. Voor opsporing van secundaire hyperlipidemie: bepaal alanineaminotransferase (ALAT), gamma-glutamyltransferase ( $\gamma$ GT), thyroïdstimulerend hormoon (TSH); glucose en eiwit in urine.

#### behandeling

primaire, secundaire en familiale hyperlipoproteïnemie

serumcholesterolconcentratie > 8 mmol/l en (of) triglycerideconcentratie > 4 mmol/l: verwijz naar specialist overige personen

geef voorlichting over risicofactoren; stoppen met roken; gewichtsreductie bij overgewicht; voedingsadvies conform de 'Richtlijn goede voeding'

indien familiale hypercholesterolemie, diabetes mellitus en (of) hypercholesterolemie met belangrijk overgewicht: schrijf individuele dieetbegeleiding voor

indien indicatie voor statine: simvastatine 20-40 mg/dag, pravastatine 20-40 mg/dag, fluvastatine 40 mg/dag, atorvastatine 10 mg/dag of cerivastatine 0,1-0,2 mg/dag. Controleer cholesterolconcentratie na 3 maanden; indien  $\leq$  5 mmol/l: continueer dosis; indien > 5 mmol/l: verdubbel dosis (eenmalig).

waarden.<sup>9</sup> Behandeling is evenmin effectief bij personen met een beperkte levensverwachting, terwijl het risico samenhangend met een hogere cholesterolconcentratie op oudere leeftijd afneemt.<sup>11</sup> Daarom lijkt starten van de behandeling niet zinvol bij mannen boven de 70 jaar en vrouwen boven de 75 jaar, temeer daar er geen specifieke gegevens van het effect van behandeling bij ouderen bekend zijn.

#### *Primaire preventie*

De kans op een nieuwe cardiovasculaire complicatie bij patiënten met CHZ is zo'n 30-50% in 10 jaar. Zo was het risico van patiënten in het CARE-onderzoek 36% en in 4S 48% in 10 jaar.<sup>8,9</sup> Bij personen zonder manifeste CHZ met een belangrijk risico op het ontstaan van deze ziekte acht de werkgroep een enigszins ruimere indicatiestelling acceptabel, bijvoorbeeld een kans van 25% of hoger op het ontstaan van CHZ bij personen op middelbare leeftijd. Rekening houdend met verschillen in levensverwachting en met een afnemend effect (in absolute zin) van cholesterolverlaging bij toenemende leeftijd, adviseert de werkgroep de grens van behandeling van personen zonder manifeste CHZ, maar met een belangrijk verhoogd risico te stellen op 25% per 10 jaar bij een leeftijd van 40 jaar, opklimmend tot 35-40% per 10 jaar voor een 70-jarige.

De geschiktste maat om het risico van CHZ te schatten aan de hand van de lipideconcentraties is de ratio van de totaal- en de HDL-cholesterolconcentratie. Deze ratio reflecteert immers het hoge risico bij de combinatie van een hoge totaalcholesterol- of een hoge LDL-cholesterolconcentratie met een lage HDL-cholesterolconcentratie. Daarnaast moet rekening gehouden worden met andere risicofactoren. Het 'coronair-risicomodel', gebaseerd op de Framingham-gegevens,<sup>12</sup> is de beste voorspeller van het risico, met een sensitiviteit van 70% en een specificiteit van 82%. In dit model is het jaarlijkse risico op CHZ een functie van leeftijd, geslacht, bloeddruk, totaal- en HDL-cholesterolconcentratieratio, en de aan- of afwezigheid van diabetes mellitus en roken (figuur).

#### *Kosteneffectiviteit*

Omdat behalve patiënten met bekende vaataandoeningen grote groepen personen zonder manifeste CHZ in aanmerking zouden kunnen komen voor preventieve behandeling met geneesmiddelen en deze behandeling met aanzienlijke kosten gepaard gaat, is de werkgroep van mening dat bij de indicatiestelling overwegingen van kosteneffectiviteit moeten worden betrokken. Nederlandse gegevens zijn slechts in beperkte mate beschikbaar. De werkgroep heeft daarom de kosteneffectiviteit bepaald van cholesterolverlaging door behandeling met statinen aan de hand van 3 onderzoeken waarvan de gegevens waren gepubliceerd: 4S, CARE (beide secundaire preventie) en WOSCOPS (primaire preventie).<sup>8-10</sup> Aan de gerapporteerde gebeurtenissen werden voor deze analyse Nederlandse kosten toegerekend. Van LIPID en AFCAPS, die voor het eerst werden gepresenteerd in november 1997, waren tijdens de voorberei-

ding van dit rapport niet voldoende gedetailleerde gegevens beschikbaar voor een soortgelijke analyse.

De eerdergenoemde grens van een 10-jaarsrisico op sterfte door hartinfarct of beroerte van 25% (uitgaande van personen op middelbare leeftijd) komt overeen met een kosteneffectiviteit van ongeveer f 40.000,- per gewonnen levensjaar. Daarnaast resulteert cholesterolverlaging behalve in vermindering van sterfte ook in een daling van niet-fatale hartinfarcten en beroerten. Voor een harttransplantatie zijn de kosten per gewonnen levensjaar ongeveer f 60.000,-, voor een levertransplantatie f 80.000,- en voor screening op borstkanker f 30.000,-, waarbij moet worden gesteld dat wat acceptabel is mede afhangt van het aantal personen dat voor behandeling of screening in aanmerking komt en van de tijd waarbinnen de effecten worden verwacht. In vergelijking met andere programma's acht de werkgroep een kosteneffectiviteitsratio van f 40.000,-/gewonnen levensjaar redelijk.

Het resultaat van de kosteneffectiviteitsanalyse ondersteunt dus de in de vorige paragraaf geformuleerde conclusie dat behandeling met cholesterolverlagende geneesmiddelen als secundaire preventie moet worden overwogen bij alle patiënten met bekende coronaire, cerebrale of perifere arteriële vaataandoeningen, behalve indien de totaalcholesterolconcentratie < 5,0 mmol/l of de LDL-cholesterolconcentratie < 3,2 mmol/l is, en indien de levensverwachting < 5 jaar is, met name op oudere leeftijd. Behandeling moet evenmin worden overwogen indien manifest hartfalen, een belangrijk verminderde linkerkamerfunctie of een andere ernstige ziekte aanwezig is. Medicamenteuze behandeling als primaire preventie kan worden aanbevolen bij personen met een risico op sterfte of hartinfarct > 25% per 10 jaar op middelbare leeftijd en > 35%-40% per 10 jaar op oudere leeftijd en met een levensverwachting van tenminste 5 jaar (leeftijd < 70 jaar (mannen) of < 75 jaar (vrouwen), zie de figuur). Dit betreft een groot aantal patiënten met diabetes mellitus en een beperkt aantal risicofactoren voor het ontstaan van CHZ.

De werkgroep is van mening dat de waargenomen effectiviteit een groepseffect van statinen is, hetgeen inhoudt dat verwacht wordt dat alle statinen dezelfde effecten en eventuele bijwerkingen hebben. De in de klinische trials toegepaste medicamenten waarmee voldoende ervaring is opgedaan, zijn simvastatine en pravastatine in een dosering van 20 of 40 mg per dag. Klinische trials met andere statinen zijn nog gaande.

#### **conclusie**

Om de cholesterolconcentratie in de bevolking omlaag te brengen en de kans op CHZ te verminderen, beveelt de werkgroep voor de gehele bevolking een voeding aan, die beantwoordt aan de 'Richtlijn goede voeding'. Het risico op CHZ daalt tevens aanzienlijk, indien het roken wordt gestaakt. De werkgroep adviseert dat alle patiënten met manifeste vaataandoeningen en alle personen met een verhoogd risico op het ontstaan daarvan een cholesterolverlagende voeding gebruiken, niet roken en lichamelijke actief zijn.

		<i>mannen</i>															
		niet diabetes				diabetes											
		roken nee		roken ja		roken nee		roken ja									
hypertensie	ja	20	25	29	32	28	33	38	42	25	30	34	38	34	39	44	48
	nee	16	20	24	27	24	29	33	37	21	25	30	33	29	34	39	43
	ja	14	18	21	24	21	25	30	33	18	22	26	30	26	31	35	39
	nee	11	14	17	20	17	21	25	28	14	18	22	25	21	26	30	34
hypertensie	ja	8	11	14	17	14	17	21	24	12	15	18	21	18	22	26	30
	nee	6	8	11	13	10	13	16	19	9	11	14	17	14	18	21	24
	ja	4	5	7	9	7	9	12	14	6	8	10	12	10	13	16	19
	nee	3	4	5	7	5	7	9	11	4	6	7	9	7	10	12	15
		4	5	6	7	4	5	6	7	4	5	6	7	4	5	6	7
		totaalcholesterol-HDL-ratio															
		<i>vrouwen</i>															
		niet diabetes				diabetes											
		roken nee		roken ja		roken nee		roken ja									
hypertensie	ja	10	13	16	18	15	19	23	26	18	22	26	29	26	31	35	39
	nee	8	10	13	15	12	16	19	22	15	19	22	25	22	26	31	34
	ja	8	11	14	16	13	17	20	24	15	19	23	27	23	28	32	36
	nee	6	8	10	13	10	13	16	19	12	16	19	22	18	23	27	30
hypertensie	ja	5	7	9	11	9	12	15	17	11	14	17	20	17	21	25	28
	nee	3	5	7	8	6	9	11	13	8	10	13	15	13	16	20	23
	ja	2	3	4	5	3	5	6	8	4	6	8	10	8	10	13	15
	nee	1	2	2	3	2	3	4	6	3	4	5	7	5	7	9	11
		4	5	6	7	4	5	6	7	4	5	6	7	4	5	6	7
		totaalcholesterol-HDL-ratio															

Absolute risico's (in %) voor het ontstaan van coronaire hartziekten in de komende 10 jaar voor personen zonder hart-vaatziekten, die eerstegraadsfamilieleden < 60 jaar met coronaire hartziekten hebben en (of) diabetes mellitus en (of) al dan niet behandelde hypertensie, berekend op basis van de Framingham-risicoscore. Na het bepalen van de risicofactoren van de patiënt wordt de ratio totaalcholesterol-'high-density'-lipoproteïne(HDL)-cholesterol berekend. Vervolgens is in de figuur het absolute risico af te lezen voor verschillende leeftijden. Voor leeftijden tussen de decaden en tussenliggende waarden voor de totaalcholesterol-HDL-cholesterolratio kan door interpolatie een schatting van het absolute risico gemaakt worden. De indicatie voor statinebehandeling is weergegeven in rood; bij de oranje hokjes bestaat er een indicatie voor behandeling met statinen, indien er coronaire hartziekten bestaan bij eerstegraadsfamilieleden < 60 jaar. De figuur is niet te gebruiken voor personen met hart- en vaatziekten (zie de tabel, onder 'secundaire preventie'), een serumcholesterolconcentratie > 8 mmol/l en (of) triglycerideconcentratie > 4 mmol/l (zie de tabel) of een leeftijd > 70 (mannen) of > 75 jaar (vrouwen).

Medicamenteuze behandeling, in het bijzonder behandeling met cholesterolsyntheseremmende middelen, moet worden overwogen bij (a) patiënten met familiale hypercholesterolemie (totaalcholesterolconcentratie > 8 mmol/l); deze patiënten behoren te worden verwezen naar een specialist met ervaring op dit gebied; (b) alle

patiënten met een voorgaand hartinfarct of anderszins symptomatische vaataandoeningen met een totaalcholesterolconcentratie > 5,0 mmol/l of een LDL-cholesterolconcentratie < 3,2 mmol/l en met een levensverwachting van tenminste 5 jaar; (c) personen met een hoog absoluut risico op het ontstaan van manifeste vaataandoe-

ningen, als gevolg van de aanwezigheid van diabetes mellitus, hypertensie, roken en een verhoogde serumcholesterolconcentratie. Deze behandeling wordt effectief en kosteneffectief geacht bij een risico van 25% per 10 jaar op 40-jarige leeftijd tot 35-40% per 10 jaar op 70-jarige leeftijd. Ook bij deze personen is behandeling alleen zinvol als de levensverwachting tenminste 5 jaar is.

De voorbereidingswerkgroep bestond uit: mw.dr.A.J.Azar, secretaris, klinisch epidemioloog, Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO), Utrecht; mw.P. Bengel-ten Voorde, diëtist, Roosendaal; mw.dr.C.M.Boersma-Cobbaert, klinisch chemicus, Rotterdam; dr.H.Bruins Slot, vaatchirurg, Goes; prof.dr.A.F.Casparie, voorzitter, Rotterdam; mw.ir.S.J.van Dis, voedingsdeskundige, Nederlandse Hartstichting, Den Haag; B.B.van Drenth, huisarts, Wijchen; dr.J.J.E.van Everdingen, secretaris, CBO, Utrecht; A.F.M. Haverkort, huisarts, Beuningen; dr.B.A.van Hout, econoom, Rotterdam; C.Hulst, directeur Hartezorg, Epe; dr.L.W.M. Janssen, thoraxchirurg, Utrecht; dr.J.W.Jukema, cardioloog, Leiden; dr.J.J.P.Kastelein, internist, Amsterdam; prof.dr. J.G.P.Tijssen, klinisch epidemioloog, Amsterdam; prof.dr.ir. F.J.Kok, epidemioloog, Wageningen; prof.dr.ir.D.Kromhout, epidemioloog, Bilthoven; mw.P.M.Rijke-van Zeijl, diëtist, Waddinxveen; prof.dr.M.L.Simoons, voorzitter, cardioloog, Rotterdam; dr.A.H.M.Smelt, internist, Leiden; prof.dr.A.H.F. Stalenhoef, internist, Nijmegen; I.Stoel, cardioloog, Dordrecht; prof.dr.S.Thomas, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), Utrecht; dr.N.J.Verhoef, klinisch chemicus, Oosterhout; dr.L.Verschoor, internist, Arnhem; mw.T.van der Weijden, arts-onderzoeker, NHG, Utrecht.

#### abstract

*Treatment and prevention of coronary heart disease by lowering the serum cholesterol level; third consensus 'Cholesterol'.* – For the second time the consensus text for lipid lowering therapy is revised. In angiographic studies it was shown that a decrease in the total cholesterol as well as the low-density lipoprotein cholesterol level results in a reduction of the progression of vascular disease. Furthermore, intervention trials demonstrated that therapy with cholesterol synthesis inhibitors reduces not only both the cardiovascular and total mortality, but also other manifestations of coronary heart disease (CHD). Hypercholesterolaemia is treated with a low-fat diet and normalisation of the weight. For individuals, this might result in a reduction of the risk for myocardial infarction or death and for the population in a decrease of the mean serum cholesterol concentration and the incidence of CHD. The indication for drug therapy is founded on the expected effectiveness to reduce the incidence of (new manifestations of) CHD, which is related to the level of the absolute risk of vascular disease. In persons without known vascular diseases this risk is calculated from the total and high-density lipoprotein cholesterol ratio, age, sex, blood pressure, diabetes mellitus, and smoking. Treatment with cholesterol synthesis inhibitors must be considered in (a) patients with familial hypercholesterolaemia, (b) all patients with a history of myocardial infarction or other symptomatic vascular disease with a total cholesterol concentration above 5.0 mmol/l and a life expectancy of at least five years; (c) persons with a combination of diabetes mellitus, hypertension, hypercholesterolaemia and high risk for development of CHD, rising from 25% per 10 years at the age of 40 years to 35-40% per 10 years at the age of 70 years, with a life expectancy of at least five years. If these guidelines are followed, the upper limit of the

calculated cost-effectiveness is about Dfl. 40,000 per life year gained. The working group judges this reasonable in comparison with other therapeutic interventions in the Netherlands.

#### Literatuur

- 1 Erkelens DW. Cholesterol-consensus in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1987;131:1564-9.
- 2 Erkelens DW. Herziening consensus cholesterol. Ned Tijdschr Geneesk 1991;135:2337-40.
- 3 Jukema JW, Brusckhe AVG, Boven AJ van, Reiber JHC, Bal ET, Zwiderman AH, et al. Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). Circulation 1995;91:2528-40.
- 4 MAAS Investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the Multicentre Anti-Atheroma Study (MAAS). Lancet 1994;344: 633-8.
- 5 Vos J. Retardation of progression of coronary atherosclerosis [proefschrift]. Rotterdam: Erasmus Universiteit Rotterdam, 1997.
- 6 Truswell AS. Review of dietary intervention studies: effect on coronary events and on total mortality. Aust N Z J Med 1994;24:98-106.
- 7 Nader advies inzake de richtlijn m.b.t. de vetconsumptie uit het advies Richtlijn Goede Voeding 1986. Voedingsraad. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding, 1991.
- 8 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.
- 9 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med 1996;335:1001-9.
- 10 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
- 11 Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? BMJ 1994;308:367-73.
- 12 Grover SA, Coupal L, Hu XP. Identifying adults at increased risk of coronary disease. How well do the current cholesterol guidelines work? JAMA 1995;274:801-6.

Aanvaard op 18 juni 1998

## Bladvulling

### Een held

De officier van gezondheid HUGO heeft in den grensoorlog in Voor-Indië een daad verricht, die de herinnering waard is, en, volgens de meening van *the Brit. med. Journ.* meer verdiend had dan de 'Distinguished Service Order', hem door de Regering toegekend. Een luitenant werd in den schouder geschoten, waarbij de axillaris verwond werd. Het vuur was te sterk om een licht te ontsteken, maar de arts stak een lucifer aan om de wond te bezien. De lucifer doofde uit door de aarde, die door de kogels werd opgewoeld. Intusschen had HUGO den aard der verwonding gezien en de arterie tusschen vinger en duim gegrepen. In deze houding bleef hij drie uren aan het vuur blootgesteld en toen de versterking door den vijand genomen werd, nam hij den bewustlozen officier op, zonder de arterie los te laten en bracht hem in veiligheid.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1898;42II:200.)