

# Consensusvergadering

28 mei 2002

## Juryrapport Volledige (lange) tekst

# Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

**Promotor:**

De Heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

*Voorzitter:* M. **VERMEYLEN**

*Vice-voorzitter:* G. **VERPOOTEN**

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

**Organisatiecomité**

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Deskundigen: J. DUCOBU en F. HELLER

Leden: H. BEYERS, M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, I. LEUNCKENS, A. MENSAERT, H. PROESMANS, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

**Bibliografiegroep**

Centrum Huisartsgeneeskunde UA

**Praktische voorbereiding:**

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

# **Consensusvergadering**

**28 mei 2002**

## **Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen**

### **Juryrapport Volledige (lange) tekst**

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering**

**Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door het Centrum Huisartsgeneeskunde UIA), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be) : "Zorgverleners – Geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

## **Samenstelling van de jury**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Geneviève Bruwier (huisarts)  
Ivan Leunckens (huisarts – Voorzitter)  
Michel Roland (huisarts)  
Jos Tits (specialist)  
Jacques Unger (specialist – Ondervoorzitter)  
Caroline Weytjens (specialist)

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Valérie Fabri  
Luc Hutsebaut

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Daniel Duh

### *Vertegenwoordiger publiek*

Jacques Debast

### *Vertegenwoordiger verpleegkundigen*

Marie-Louise Braidà

### *Vertegenwoordiger diëtisten*

Lutgarde Knoops

### *Secretaris tijdens de juryvergaderingen*

André De Swaef

# Inleiding

## 1. Belang van de consensusvergadering

**Om verschillende redenen is deze consensusconferentie en haar thema “Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen” belangrijk:**

- Ischemische coronaire morbiditeit en mortaliteit of **coronaire hartziekte** (CHZ) is een belangrijk **probleem voor de volksgezondheid**.
- Bij mannen in Vlaanderen, Brussel en Wallonië is coronaire hartziekte de meest frequente doodsoorzaak.
- Bij vrouwen in Vlaanderen en Brussel komen ischemische hartproblemen op de tweede plaats, na cerebrovasculaire aandoeningen.
- Bij vrouwen in Wallonië komt coronaire hartziekte op de derde plaats, na hartfalen en cerebrovasculaire aandoeningen (1, 2).
- Ook de prevalentie van hyperlipidemie in de populatie is groot.
- Sinds vele jaren wordt het totale **serumcholesterolgehalte** beschouwd als een belangrijke **risicofactor** voor ischemische coronaire aandoeningen (3, 4, 5). Artsen en patiënten laten zich leiden door de opvatting dat er een enkelvoudige en rechtlijnige relatie bestaat tussen gestegen serumlipiden en cardiovasculaire accidenten. Hyperlipidemie en vooral hypercholesterolemie wordt also geïsoleerd binnen het risicoprofiel van de patiënt.
- Deze - biologische en epidemiologische onderbouwde - vaststelling van de rol van cholesterol in het arterioscleroseproces, mondt vanzelfsprekend uit in een **therapeutisch model**. Dit model steunt in tweede instantie op een fysiopathologische redenering dat de daling van het serumcholesterolgehalte zou moeten kunnen leiden tot een reductie van de kans op coronaire accidenten.
- Een reeks **medicamenteuze interventies** leidt tot een daling van het cholesterolgehalte. Dit wil daarom niet zeggen dat, als vanzelfsprekend, het aantal coronaire problemen op een klinisch relevante wijze daalt.
- De cholesteroldaling is slechts een intermediair eindpunt. De absolute daling van het aantal coronaire en/of andere vasculaire (cerebrovasculaire en perifere) incidenten die verantwoordelijk is voor de absolute toename van de overleving is het waardevolle eindpunt.
- Ondanks de algemeen erkende **effectiviteit** van **serumcholesterolreductie** bestaan er heel wat **controversen** in dit domein. RCT's en ook meta-analyses geven tegenstrijdige resultaten (3). Hoewel de onderzoeksresultaten duidelijk een **verschillende effectiviteit** aangeven voor **primaire en secundaire preventie**, wordt vaak gezondigd tegen dit onderscheid door een bezorgde twijfel van artsen en door de druk van de bevolking die de cholesterol als de belangrijkste risicofactor zijn gaan beschouwen.
- De jury wil tevens opmerken dat met de **begrippen** primaire en secundaire preventie niet altijd hetzelfde bedoeld wordt.

- De literatuurgroep stelt wat volgt:
  - “In het domein van hart- en vaataandoeningen betekent ‘primaire preventie’: de therapeutische begeleiding van personen met een verhoogd risico van een coronaire hartziekte. Het zijn personen van wie de slagaders heel waarschijnlijk al atherosclerotisch zijn.
  - De term ‘secundaire preventie’ wordt gebruikt wanneer het gaat om personen die lijden aan coronaire hartziekte.
  - In dit kader zou het duidelijker zijn om van primaire, secundaire en tertiaire preventie te spreken. Het is duidelijk aangetoond dat zelfs bij optimale cholesterolspiegels er atherogenese optreedt. Immers is hier niet duidelijk welke ‘ziekte’ men wil voorkomen met de primaire preventie: coronaire hartziekte of de arteriosclerose die coronaire hartziekte veroorzaakt. Primaire preventie zou kunnen betekenen het voorkomen van arteriosclerose, secundaire preventie het voorkomen van coronaire hartziekte bij personen die hiervoor een hoger risico vertonen en tertiaire preventie het voorkomen van verdere complicaties bij personen met coronaire hartziekte.
  - In de literatuur van coronaire hartziekte wordt het voorkomen van arteriosclerose de primordiale preventie of bevolkingsstrategie genoemd, de primaire preventie het voorkomen van coronaire hartziekte bij personen met een verhoogd risico, en secundaire preventie het voorkomen van verwickelingen bij een persoon met de ziekte.”
- De jury besluit zich te houden aan volgende interpretatie en:
  - **Primaire preventie** te begrijpen als preventie van arteriosclerose en dus ook van coronaire hartziekten bij individuen, die nooit een coronaire hartziekte vertoonden.
  - **Secundaire preventie** te hanteren als preventie van (of van recidief van) coronaire hartziekte bij individuen, die reeds lijden aan een cardiovasculaire aandoening. De jury kiest ervoor dit begrip zeer ruim te omschrijven en verstaat onder cardiovasculaire aandoening (of stelt ermee gelijk):
    - symptomatische coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, chronisch hartfalen),
    - cerebrovasculair accident (CVA), transient ischemic attack (TIA),
    - peripheral vascular disease (PVD) (d.w.z. gedocumenteerde claudicatio intermittens en/of aangetoonde stenose)
    - hypertensie met linkerventrikelhypertrofie,
    - diabetes met nefropathie vanaf het stadium met micro-albuminurie
    - chronische nierinsufficiëntie
    - waarvan wordt aangenomen dat de kans op **cardiovasculaire aandoening groter is dan 20% op 5 jaar of 40% op 10 jaar**<sup>1</sup>. Deze visie wordt grotendeels bevestigd door de recent gepubliceerde Heart Protection Study.
- De klinische relevantie van het voorschrijven van statines in secundaire preventie lijkt voldoende te zijn onderbouwd om te besluiten dat in deze situatie geneesmiddelengebruik een evidence-based interventie is.
- Besliskundige problemen doemen op bij de primaire preventie van coronaire hartziekte. Er bestaat duidelijk minder evidentie rond het effect van de huidige geneesmiddelen.
  - Er verschenen **talrijke guidelines en consensusteksten** over de screening, de diagnose en de therapie van coronaire hartziekte. Er bestaan opvallende verschillen voor wat betreft hun inhoud en kwaliteit.

---

<sup>1</sup> De jury merkt op dat zowel risicotermijnen van 5 jaar als van 10 jaar gebruikt worden. De voorgestelde ‘Joint British societies coronary risk prediction charts’ hanteert een risicoperiode van 10 jaar. Om zoveel mogelijk verwarring te voorkomen neemt de jury aan dat een ‘risico op 5 jaar’ verdubbeld is na 10 jaar en komt hij overeen steeds een periode van 10 jaar te hanteren.

- Door deze verschillen bestaat zeker de **kans op onder- of overbehandeling** van deze patiëntengroep.
- Voor artsen blijkt het moeilijk te zijn accuraat een cardiovasculair risico in te schatten. Er bestaan daartoe **verschillende risicotabellen** die verschillende factoren opnemen en er bovendien een verschillend gewicht aan toekennen.
  - Ze hanteren verschillende afkappunten die de drempel aangeven om een behandeling te starten (10, 11, 12)
  - hanteren risicotermijnen van 5 of 10 jaar, (zie voetnoot p.2)
  - en als klap op de vuurpijl zijn er nog terugbetalingmodaliteiten aan gekoppeld (13).

- Er is een sterk stijgende trend naar geneesmiddelengebruik in dit domein van de geneeskunde.

- De **omzet van cholesterolverlagende geneesmiddelen** is in België van 1996 tot 1999 verdrievoudigd tot meer dan 105 miljoen EURO (14). In 2001 betaalde het RIZIV **155.777.012 euro** terug aan de twee voornaamste klassen van deze medicaties.
- Vanuit gezondheidseconomisch perspectief kan de vraag worden gesteld welk aandeel hypolipemiërende geneesmiddelen binnen het kader van de preventie van coronaire hartziekte in het gezondheidsbudget kan krijgen en welke gezondheidswinst dan wordt behaald.
- Een andere belangrijke vraag is vanaf welke toename van de kans op coronaire hartziekte de kostprijs van een gewonnen levensjaar maatschappelijk verantwoord is (15,16).

**RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Systematisch Literatuuronderzoek, p. 5-8**

**Referenties**

1. de Henauw S, De Bacquer D, de Smet P, Kornitzer M, De Backer G. Trends in coronary heart disease in two Belgian areas: results from the MONICA Ghent-Charleroi Study. *Journal of Epidemiology and Community Health* 1999;53:89-98
2. Capet F, Van Oyen H. Ischemische Hartaandoeningen. Huidige toestand en Aanbreng voor een Gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports. Brussel 2001-014
3. Katerndahl D, Lawier W. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. *Am J Epid* 1999;149:429-41
4. Kornitzer M, Dramaix M, Beriot I, Lannoy M, Gheysens H, Kittel F. Twenty-five-year mortality follow-up in the Belgian bank study. *Cardiology* 1993;82:153-71
5. Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1995;332:512-21
6. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and to teach EBM. Churchill Livingstone, New York 1997
7. Van Diest E, Stoffelen E, Wydooghe L, Van Duppen D, Seuntjens L, Van der Struyft P. Grote discrepanties tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statines in de huisartspraktijk. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-66
8. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000;320:650-61
9. Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, Croft P, Neary RH. Should treatment recommendations for lipid lowering drugs be based on absolute coronary risk or risk reduction? *BMJ* 2000;320:677-79
10. Simoons ML, Casparie AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2092-101
11. Thomas S, Weijden T van der, Drenth BB van, Haverkort AFM, Laan JD van der. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). *Huisarts Wet* 1999;42:406-17
12. Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancina G, Pyorola K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. *Atherosclerosis* 1998;140:199-270
13. Criteria van het Rijksinstituut voor Ziekte – en Invaliditeitsverzekering (RIZIV). Par 79-2. *Belgisch Staatsblad* 1 oktober 1999:532-3
14. Dienst Geneeskundige Verzorging. Farmanetgegevens. Brussel: RIZIV: 2000
15. Themanummer Cholesterol. *Huisarts Nu (Minerva)* 2000;9:379-402
16. Themanummer Cholesterol. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;2:85-107



## 2. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie<sup>2</sup>).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het "Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen". Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep experts, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 28 mei 2002. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgend rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de experts, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

De voorwaarden waaronder de consensusvergadering heeft plaats gehad werden bepaald en zijn de volgende: (?)

1. Het gaat erom aanbevelingen uit te werken betreffende een medische interventie of een therapeutische benadering.
2. Het thema moet beantwoorden aan een vraag die de algemene volksgezondheid aanbelangt.
3. Het thema van de conferentie moet aanleiding gegeven hebben tot voldoende wetenschappelijke publicaties om de beslissing van de jury voldoende te ondersteunen.
4. Er moeten in de wetenschappelijke wereld meningsverschillen bestaan betreffende de interpretatie van de bestaande gegevens. Ook kan er een verschil bestaan tussen de werkelijke praktijk en de beschikbare kennis.
5. Het moment moet gunstig gekozen zijn.

Al deze voorwaarden zijn sterk van toepassing voor het gekozen onderwerp vermits het voorschrijven van lipidenverlagende medicatie een belangrijk economisch probleem vormt, maar ook en vooral, de prevalentie van hart en vaatziekten een probleem voor de volksgezondheid betekent waarvoor behandeling en vooral maximale preventie van groot belang zijn. Daarenboven zijn ook de huidige terugbetalingsmodaliteiten in België niet meer aangepast aan de huidige stand van de wetenschap.

---

<sup>2</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5

### 3. Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies

De jury sluit zich aan bij de visie van de bibliografiegroep:

- Bij het toekennen van de niveaus van bewijskracht wordt enkel rekening gehouden met studies van voldoende kwaliteit waarvan de resultaten statistisch getoetst zijn.
  - Waar alleen studies van onvoldoende kwaliteit beschikbaar zijn, worden deze in de conclusies vermeld zonder toekenning van niveau van bewijskracht. Als er in de conclusie sprake is van een verschil, wordt bedoeld statistisch significant verschil.
  - Deze niveaus zijn gebaseerd op bestaande indelingen. Zij werden reeds toegepast in een eerder literatuuronderzoek van het Project Farmaka. Omdat in dit literatuuronderzoek werd vertrokken vanuit meta-analyses, werden deze mee opgenomen in de bepaling van niveaus van bewijskracht. Ze zijn als volgt gedefinieerd:
    - Niveau 1: meerdere RCT's van voldoende kwaliteit of één meta-analyse van voldoende kwaliteit
    - Niveau 2: 1 RCT van voldoende kwaliteit
    - Niveau 3: tegenstrijdige resultaten van RCT's van voldoende kwaliteit
- Geen uitspraak mogelijk:
- als de betreffende vraag onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van voldoende kwaliteit, maar zonder vermelding van statistische toets van de resultaten;
  - als de betreffende vraag enkel onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van onvoldoende kwaliteit
  - als over de betreffende vraag geen dubbelblinde RCT's werden gevonden

**RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Systematisch Literatuuronderzoek, p. 12**

In verband met het toekennen van niveau's van bewijskracht verwijst de jury dan ook naar deze literatuurstudie en de daarin verstrekte antwoorden op de aan de bibliografiegroep gestelde vragen.

In deze consensustekst over “Het doelmatig gebruik van hypolipidemiërende geneesmiddelen” geeft de jury telkens zoveel mogelijk aanwijzingen over de graad van evidentie die aan de verschillende mogelijke behandelingen kan toegekend worden.

# Vragen aan de jury

## 1. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de experten, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

### Vraag 1:

**Hoe kan je het individueel cardiovasculair risico van iemand inschatten?**

- **Wat is de plaats van lipoproteïnes binnen de risicofactoren?**
- **Belang van de genetische vorm van hyperlipidemie?**

### Vraag 2:

**Hoe moet je de diagnose 'lipidenstoornis' stellen?**

- **Welke lipiden meten en in welke omstandigheden?**
  - biologische variabiliteit?
  - genetische factoren?
  - factoren, die de metingen beïnvloeden?
- **Hoe de waarden interpreteren?**

### Vraag 3:

**Welke zijn de therapeutische mogelijkheden?**

- **Hygiëno-diëtetische maatregelen?**
- **Medicatie?**
  - Verschillende beschikbare klassen/producten?
  - Werkingsmechanisme?
  - Neveneffecten?
  - Interacties?
  - Zin/onzin van associaties?

## Vraag 4:

### Hoe groot zijn de risicopopulaties in België?

- Evolutie van cardiovasculaire aandoeningen gedurende de laatste jaren?
- Noord - Zuid verschillen?
- **Kan deze risicopopulatie verder ingedeeld worden volgens graad van risico op morbiditeit en mortaliteit?**
  - geslacht? leeftijd? andere aandoeningen? sociale status?
  - primaire of secundaire preventie?
- **Hoe groot zijn de populatie die, in België, in aanmerking komt voor behandeling met hypolipemiërende stoffen?**

## Vraag 5:

### Welk geneesmiddel voor wie? Wat leren klinische studies ons?

- **Welke parameters zouden ze moeten evalueren?**
  - Op het vlak van coronaire, cerebro-vasculaire en perifere risicopreventie?
  - Welke zijn belangrijke 'harde eindpunten'? fatale en niet-fatale acute myocardinfarcten? revasculariserende ingrepen? hospitalisaties? totale mortaliteit? NNT?
- **Welke resultaten kunnen deze studies voorleggen?**
  - Verschillen binnen de populatie? mannen, vrouwen, bejaarden, diabeten?
  - Verschillen tussen de gebruikte geneesmiddelen?
  - Verschillen in primaire en secundaire preventie?
  - Bestaan er voorspellende factoren? LDL? HDL?
  - Bestaan er streefwaarden? Welke? LDL?
  - Is er een rechtstreekse verband tussen het verlagen van LDL en een vermindering van cardiovasculaire accidenten?
- **In welke bevolkingsgroep en in welke omstandigheden hebben de verschillende hypolipemiërende substanties een effect bewezen? Welke voor- en nadelen hebben ze? Kan eventueel binnen elke groep een keuze gemaakt worden? Fibraten? Nicotinezuur? Statines? Harsen? Associaties?**
- **Is de cholesterol een goede "surrogate marker" voor (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit?**

## Vraag 6:

- **Hoe zouden de toekomstige terugbetalingcriteria er kunnen uitzien?**
- **Met welke farmaco-economische gevolgen?**

## 2. Antwoorden op de gestelde vragen

Na doornemen van het systematisch literatuuronderzoek, na het aanhoren van de uiteenzettingen van de experts en het bijwonen van het debat tussen experts onderling en met het publiek tijdens de openbare consensusconferentie op 28 mei 2002, en na deliberatie op 29 mei 2002, komt de jury unaniem tot volgende besluiten en antwoorden op de verschillende gestelde vragen:

### VRAAG 1 - Hoe kan je het individueel cardiovasculair risico van iemand inschatten? (deel 1)

#### Wat is de plaats van lipoproteïnes binnen de risicofactoren?

- Cardiovasculaire ziekten omvatten als groep een aantal **klinische entiteiten**, die allen een min of meer vergelijkbare fysiopathologische achtergronden hebben. Zij worden ingedeeld volgens hun anatomische lokalisatie:
  - **Coronaire** hartziekten
  - Atherothrombotische **cerebrovasculaire** aandoeningen
  - **Perifeer** vaatlijden
  - Zeker bij de leeftijdscategorie onder de 75 jaar is **kwantitatief** de coronaire pathologie de belangrijkste deelgroep. Over cerebrovasculair en perifeer vaatlijden zijn in België weinig gegevens beschikbaar. Zelfs over de **prevalentie** van coronaire risicofactoren worden in België niet op een systematische manier gegevens geregistreerd bij de algemene bevolking. Het enige totnogtoe uitgevoerd onderzoek is de BIRNH studie (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health). Dit dateert uit de eerste helft van de jaren 80!
- Uit de fragmentarische gegevens kunnen wel een aantal **tentatieve conclusies** gehaald worden:
  - De Belgische bevolking vertoont globaal een **vrij hoge prevalentie** van de klassieke **risicofactoren** zoals roken, hoge bloeddruk en serumcholesterol. Ook de voeding vertoont een eerder ongunstig profiel.
  - Op basis van deze risicofactoren wordt het globaal coronair risicoprofiel **hoger** ingeschat **in Wallonië dan in Vlaanderen**. Vooral de inname van verzadigde vetten en de serumcholesterol is hoger in het zuiden van België.
  - In **lagere socio-economische** lagen van de **bevolking** is de prevalentie van coronaire risicofactoren eveneens hoger.
  - **Obesitas** neemt opvallend toe de laatste jaren (De Henauw; 7).
  - **Roken** neemt af bij mannen van middelbare leeftijd doch neemt toe bij jongeren en bij vrouwen.
- Aan de basis van hart- en vaatziekten ligt een langdurig en aanvankelijk waarschijnlijk reversibel proces van **beschadiging van de arteriële vaatwand**, die resulteert in de macroscopisch zichtbare zogenaamde “atheromateuse plaques”. Dit proces begint – in de Westerse wereld – op jonge leeftijd bij vele individuen.

- Deze plaques kunnen ‘instabiel’ worden waardoor uiteindelijk de weefseldoorbloeding beneden een kritische drempelwaarde gereduceerd wordt en klinisch **manifeste pathologie** ontstaat.
- In dit proces spelen **zowel genetische als omgevingsgebonden factoren** een bevorderende en een beschermende rol.
- De best gedocumenteerde **modificeerbare** risicofactoren zijn momenteel:
  - Roken van tabak
  - Arteriële hypertensie
  - Serumlipiden
  - Bepaalde voedingsfactoren
  - Obesitas
  - Fysieke inactiviteit
  - Diabetes
  - Psychosociale factoren
- De best gekende **niet modificeerbare** factoren met sterke wetenschappelijke evidentie zijn:
  - Het mannelijk geslacht
  - De leeftijd
  - Eerstegraads verwantschap met patiënten met prematuur coronair lijden
- Met betrekking tot het **inschatten** van een **risico** op cardiovasculaire aandoeningen op individueel niveau kunnen twee belangrijke conclusies weerhouden worden:
  1. dichotomiseren / categoriseren van risicodeterminanten in categorie normaal versus afwijkend/abnormaal gaat onvermijdelijk gepaard met een belangrijke reductie van een veel **complexere realiteit**
  2. evaluatie van risico op coronaire hartziekte dient steeds te gebeuren op basis van een uitgebreide (historische) analyse van het volledig (gekende) risicoprofiel van de persoon in kwestie.
- De **beslissing** ofwel niet te behandelen, ofwel te **behandelen** met advies tot leefstijlaanpassing en al dan niet bijkomende medicatie moet steeds uitgaan van een inschatting van het absoluut individueel risico op basis van de constellatie van de gekende risicofactoren.
- Bij deze inschatting dient rekening gehouden te worden met enerzijds de mate waarin de gedetecteerde factor(en) gepaard gaan met een verhoogd risico en anderzijds met de potentiële interactie tussen de aanwezige risicofactoren.
- Het blijkt moeilijk te zijn voor artsen om accuraat het cardiovasculaire risico in te schatten. Om deze inschatting enigszins te vergemakkelijken werden risicokaarten ontwikkeld ten behoeve van clinici. Deze risicotabellen geven een visuele weergave van het absolute risico en zijn eenvoudig te hanteren in de dagelijkse praktijk en men raadt daarom het gebruik van risicotabellen, die de belangrijkste risicofactoren integreren, aan.
- Er bestaan echter verschillende risico-inschattinginstrumenten die verschillende risicofactoren opnemen en bovendien aan deze factoren een verschillend gewicht toekennen. Ze hanteren verschillende afkappunten die de drempel aangeven om een behandeling te starten. Ze hanteren risicoterminen van 5 of 10 jaar.
- RCT's hebben aangetoond dat, bij personen met een hoog cardiovasculair basisrisico, de verlaging van het serumcholesterolgehalte het aantal niet-fatale acute myocardinfarcten (AMI) doet dalen. Deze winst is gerelateerd aan het individuele basisrisico voor cardiovasculaire accidenten en aan de grootte van de cholesteroldaling eerder dan de absolute waarde van de serumcholesterol (1).

- Uit systematische reviews komt naar voor dat de cholesterolverlaging met statines een gunstig effect heeft op coronaire morbiditeit en mortaliteit. Er bestaat echter geen evidentie voor een gunstig effect op de totale mortaliteit in geval het gaat om primaire preventie (4-8).
- In de klinische praktijk gebruikt men het **individueel coronair risico**. De berekening berust op de incidentie- en sterftcijfers van prospectief onderzoek zoals de Framinghamstudie (9). Er bestaan verschillende berekeningsmethoden en tabellen die toelaten het cardiovasculair risico te berekenen, dit is dan het coronaire plus het cerebrovasculaire risico (1). De tabellen die op de Framinghamstudie gebaseerd zijn, laten de HDL-spiegels buiten beschouwing om ze ook bruikbaar te maken in regio's waar de HDL niet routinematig kan worden bepaald (1).
- In het **verleden** werd vooral aandacht geschonken aan individuele cardiovasculaire risicofactoren en vooral aan een hoog serumcholesterolgehalte. De bestaande richtlijnen, gericht op de aanpak van deze risicofactoren, zijn gebaseerd op evidentie uit cohortstudies die aantonen dat personen met een hoger risicoprofiel ook een gestegen relatief risico vertonen op coronaire hartziekte. Verder steunen ze op RCT's die een relatieve winst aan coronaire morbiditeit en mortaliteit bij daling van dit profiel aantonen (10).
- De **essentie van de primaire preventie** is de reductie van de omvang van, en van het aantal risicofactoren voor coronaire hartziekte. Risico-inschatting kan gebeuren door het optellen van factoren (vb familiale anamnese van vroegtijdige coronaire hartziekte + roken + hypertensie). De eenvoudige optelling is geen kwantitatieve methode en houdt evenmin rekening met de intensiteit, noch de variabiliteit van een factor (11).
- De laatste 10 jaar heeft er zich op dit vlak een belangrijke verschuiving voorgedaan namelijk dat men zich minder ging baseren op het relatieve risico (RR), maar meer op het absolute risico (AR), de incidentie. Er wordt gesteld dat RR bestemd is voor gebruik door onderzoekers en AR is voor beleidsmakers en klinici. Het relatieve risico wordt gedefinieerd als het absolute risico van een persoon in vergelijking tot het laagste absolute risico in dezelfde leeftijdsgroep. Het relatieve risico geeft echter een onderschatting van de gezondheidswinst die kan worden geboekt door het verbeteren van risicofactoren (1).
- De inschatting van het absolute of globale risico op coronaire hartziekte is een kwantitatieve methode, het is een opkomende wetenschap die complex is en tot nu toe nog onvoldoende onderbouwd is (1).
- Het totale **serumcholesterolgehalte** is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van coronaire hartziekte. Vaak wordt het cholesterolgehalte gebruikt om het individuele risico van een persoon in te schatten.
- De **andere onafhankelijke risicofactoren** (roken, diabetes, hypertensie, ....) zijn wellicht van 'even groot' belang. De coronaire en ook de totale cardiovasculaire mortaliteit stijgt met de associatie van verschillende factoren. De cholesterolverlaging moet worden gezien in een bredere context van andere medicamenteuze en niet-medicamenteuze interventies (7).
- Het **cholesterolgehalte alleen is echter een slechte voorspellende factor**, een slechte discriminerende factor om te weten of iemand zal evolueren naar coronaire hartziekte of niet (21). Dit kan geïllustreerd worden door de berekening dat slechts 1% van de mannen tussen 35 en 75 jaar die in het 20% hoogste cholesterolemiesegment gelegen zijn, zullen sterven aan AMI in de loop van de volgende 5 jaar. Deze vaststelling was al overduidelijk in de Framinghamstudie (22).
- De relatie tussen het cholesterolgehalte en coronaire hartziekte is niet dichotoom, maar continu van aard. Het gebruik van categorieën zoals hoog of laag, is alleen een 'operationeel' etiket, eerder dan een weerspiegeling van het onderliggende proces van coronaire hartziekte (21). Er is trouwens ook **geen drempel vanaf waar het coronaire hartziekerisico begint te stijgen** (7).
- Oudere multivariante analyses leidden tot de conclusie dat **triglyceriden** (TG) geen onafhankelijke risicofactor zijn voor coronaire hartziekte (23). Recentere meta-analyses vinden deze dan weer wel (24).

- Een Europees (25), en een gelijkaardig onderzoek in de UK (26), hebben aangetoond dat patiënten met coronaire hartziekte nog heel wat **onbehandelde modificeerbare risicofactoren** hebben.
  - 19% van de personen met coronaire hartziekte in Europa roken,
  - 25% heeft een BMI >30,
  - 53% heeft onvoldoende behandelde hypertensie,
  - 44% heeft een totaal cholesterolgehalte van > 5.5 mmol/l ( =213 mg/dl ) en
  - 18% heeft een slecht geregelde diabetes.
 In de UK hebben
  - 75% van de coronaire hartziekte personen obesitas en
  - heeft 75% een te hoog cholesterolgehalte.
  - Bovendien blijkt dat 20% postinfarctpatiënten geen acetylsalicylzuur te nemen
  - en 30% geen betablokker.
- Uit wetenschappelijk onderzoek en de kritische evaluatie van de resultaten blijkt dat er voor de toepassing van drempels of afkappunten om tot behandeling over te gaan, in primaire preventie, onvoldoende evidentie voorhanden is.

### Tabellen voor risicobepaling (in primaire preventie)

#### De auteurs van de literatuurstudie zeggen hierover:

- “De bestaande richtlijnen zijn aangepast (12) en gebaseerd op het AR. Het gebruik van het absolute risico biedt de mogelijkheid om gestandaardiseerde behandelingsschema’s op te stellen, tabellen op te maken en de winst, met andere woorden de vermindering aan coronair risico te bepalen zo beïnvloedbare risicofactoren worden aangepakt. Het is tevens een uitnodiging voor de behandelende arts om rekening te houden met een geheel van risicofactoren en zich niet te beperken tot één of enkele klinische of biologische parameters. (1)
- Deze tabellen zijn alleen bedoeld om te gebruiken in de primaire preventie van coronaire hartziekte, immers bij personen die al een coronair vaataccident hebben gehad is het AR hoe dan ook het grootst. Bij hen is het absolute 5-jaarsrisico meer dan 20% (1).
- Deze nieuwere richtlijnen geven de prioriteit voor de behandeling aan personen met een hoog AR voor coronaire hartziekte, gedefinieerd als de kans op de ontwikkeling van coronaire hartziekte in een duidelijk omschreven periode, eerder dan de nadruk te leggen op het individuele risico.
- Tabellen om het AR op coronaire hartziekte snel te bepalen begeleiden deze guidelines. Er bestaan verschillende van deze tabellen zoals
  - de NHG-standaard,
  - de Nieuw-Zeelandse tabellen, (13)
  - de ‘joint British guidelines’, (14)
  - de Sheffield tabellen (15)
  - en de joint European Society Charts (16).
- Tussen de eenvoudige optelling van factoren en de berekening van het AR ligt een aantal algoritmes. Deze houden wel rekening met de variabiliteit van de intensiteit van een factor, met de voortgang van het risico met de leeftijd en laten correcties toe voor allerlei interacties (11).



- Het is belangrijk om weten dat de Framinghamvergelijking niet werd opgemaakt voor mensen met vooraf bestaande coronaire pathologie omdat deze personen in de oorspronkelijke studie werden uitgesloten. In de oorspronkelijke **Framinghamformule** worden opgenomen: de leeftijd ( per 10 jaar), het geslacht, al dan niet roken, het totale serumcholesterolgehalte, de systolische bloeddruk en het al dan niet hebben van diabetes.
- Andere risicofactoren worden in andere formules gebruikt zoals het verlaagd serumgehalte aan HDL door de American Heart Association. De verhouding van het totale cholesterolgehalte op de HDL wordt ook opgenomen in andere formules als een majeur risico (1).
- Anderzijds heeft, omwille van de behoefte aan een zekere internationale standaardisatie, de European Task Force slechts het totale cholesterolgehalte opgenomen. De op deze basis berekende risico's zijn uitsluitend geldig bij een voor mannen HDL-gehalte >39 mg/100 ml (of 1 mmol/l) en voor vrouwen > 43 mg/100ml(of 1,1 mmol/l) (1).
- Een aantal risicofactoren wordt niet opgenomen in de meeste formules zoals de familiale voorgeschiedenis aan coronaire hartziekte, overgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging en stress.
- Het is ook niet volledig duidelijk of de Framinghamformule op alle bevolkingsgroepen kan worden toegepast. Het is duidelijk dat deze formule waarschijnlijk een overschatting geeft van het risico van coronaire hartziekte bij bevolkingen met een globaal lager risico zoals de Europeanen (1).
- De meeste auteurs van de risicoscoresystemen nemen aan dat een 3% jaarrisico op coronaire hartziekte de drempel uitmaakt tussen het al of niet kosteneffectief zijn van het gebruik van cholesterolverlagende medicatie (7).
- Er bestaan dus inderdaad nogal wat verschillen. De risicofactoren zijn meestal wel dezelfde, maar de verschillen bestaan onder andere of een 5 jaarrisico in 5 verschillende categorieën wordt genomen, zoals bij de Nieuw-Zeelandse kaart, of het 10 jaarrisico in 3 risicobanden zoals de joint British charts doen.
- Met de Nieuw-Zeelandse kaart kan het 5 jaarrisico op coronaire hartziekte worden berekend maar ook de 5 jaarswinst van de behandeling uitgedrukt als NNT over 5 jaar.
- De meeste van deze kaarten gebruiken de risicovoorspellingsformules uit de Framingham-studie (17).
- Recentere tabellen zoals de Sheffieldtabellen nemen ook andere risicofactoren op zoals een hoge LDL.
- De toepassing van verschillende tabellen leidt ook tot een verschillend therapeutisch beleid (18, 19). Bovendien zijn deze tabellen niet praktisch om een risico tussen 15 en 30% in te schatten, wat van belang kan worden als, zoals sommigen voorzien, de statineprijzen zullen dalen en misschien meer mensen zouden kunnen worden behandeld (20).
- Het gebruik van kaarten of computerprogramma's gebaseerd op het AR wordt ook onder vuur genomen. Het AR heeft een verschillende waarde naargelang de leeftijd. Dit betekent niet dat de waarde van een leven wijzigt met de leeftijd! Het is omdat het AR hier een maat is voor dood en niet voor leven. Een 40-jarige die overlijdt aan een AMI 'verliest' 40 levensjaren die hij of zij normaal zou hebben gehad.
- Er zou een beter evenwicht bestaan zo de jongeren meer en de ouderen minder zouden worden behandeld dan zoals de tabellen voorstellen (20). En 40-jarige met een 30% risico op dood door AMI in de komende 10 jaar heeft 70% kans om 50 jaar te worden, 49% kans om 60 en 34.3% kans om 70 jaar te worden als er geen behandeling wordt ingesteld. Stof tot nadenken.
- Een pragmatische aanpak zou kunnen bestaan uit een initiële risico-inschatting met het tellen van factoren en het gebruik van een algoritme in tweede instantie om de risicoscore te verfijnen. Dit laat toe ook de klinische doelstellingen te verfijnen (11)."

### Na grondige bespreking komt de jury tot volgende besluiten:

In geen enkele risicotabel wordt rekening gehouden met:

- Familiale voorgeschiedenis
- Overgewicht
- Gebrek aan lichaamsbeweging
- (Stress?)
- Bevolkingsgroep
- Triglyceriden

Om verschillende redenen wordt geopteerd voor de **Joint British Societies coronary risk prediction chart**. Deze redenen zijn de volgende:

- deze tabellen houden – in vergelijking met andere – rekening met het **grootst aantal risicofactoren**. Deze zijn:
  - het geslacht
  - het al dan niet lijden aan diabetes
  - het al dan niet roken van tabak
  - de leeftijd
  - de bloeddruk
  - totaal cholesterol
  - HDL cholesterol
- deze tabellen houden dus niet alleen rekening met de totaal cholesterol maar, door de verhouding van de totale cholesterol over de HDL cholesterol op te nemen, eveneens met de **HDL cholesterol**.
- In **secundaire preventie<sup>3</sup>** en bij **familiale hypercholesterolemie** zijn tabellen overbodig. Deze patiënten hebben sowieso een **risico** op 'coronaire hartziekte binnen de **5 jaar**' **groter dan 20%** (of > 40% op 10 jaar)(1).
- Ten slotte dient over kaarten en tabellen gezegd te worden dat zij dienen om het cardiovasculaire risico in te schatten en dat zij **niet zijn opgevat als beslisboom om patiënten met een coronair risico te begeleiden en een therapie op te volgen** (zie antwoord Vraag 5). Zij kunnen wel gebruikt worden als hulpmiddel om patiënten te wijzen op het belang de verschillende risicofactoren aan te pakken.

---

<sup>3</sup> **Secundaire preventie** = preventie van (of van recidief van) coronaire hartziekte bij individuen, die reeds lijden aan een cardiovasculaire aandoening. Hieronder wordt verstaan of gelijkgesteld:

- symptomatische coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, chronisch hartfalen),
- cerebrovasculair accident (CVA), transient ischemic attack (TIA),
- peripheral vascular disease (PVD) (d.w.z. gedocumenteerde claudicatio intermittens en/of aangetoonde stenose)
- hypertensie met linkerventrikelhypertrofie,
- diabetes met nefropathie vanaf het stadium met micro-albuminurie
- chronische nierinsufficiëntie

waarvan wordt aangenomen dat het **risico op cardiovasculaire aandoening groter is dan 40% op 10 jaar**. Deze visie wordt grotendeels bevestigd door de recent gepubliceerde Heart Protection Study.

- Tevens wil de jury de aandacht trekken op het bestaan van risicocalculatoren, gebaseerd op deze tabellen. Een handige is terug te vinden op de Nieuw-Zeelandse site: <http://www.nzgg.org.nz/>. De tabellen van de Joint British Societies Coronary Risk Prevention Chart zijn terug te vinden in [Addendum 2](#).

**RIZIV, Consensusconferentie “Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Systematisch Literatuuronderzoek, p. 17-22**

**Referenties**

1. Capet F, Van Oyen H. Ischemische Hartaandoeningen. Huidige toestand en Aanbreng voor een Gezondheidsbeleid. IPH/EPI Reports, Brussel 2001-014.
2. Law MR, Thompson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-9
3. Castelli WP, Anderson K, Wilson PWF, Levy D. Lipids and coronary heart disease. The Framingham Study. *AEP* 1992;2:23-8
4. Primary prevention of ischaemic cardiac events. Clinical Evidence Issue BMJ Publishing Group, London 6, 2001
5. Katerndahl DA, Lawler WR. Variability in Meta-analytic Results Concerning the Value of Cholesterol Reduction in Coronary Heart Disease: A Meta-Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 1999;149:429-41
6. Froom J, Froom P, Benjamin M, Benjamin BJ. Measurement and management of Hyperlipidemia for the primary prevention of coronary heart disease. *JABFP* 1998;11:12-22
7. Ebrahim S, Davey Smith G, McGabe C et al. What role for statins? A review and economic model? *Health Technology Assessment* 1999;3:1-75
8. Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Use of lipid lowering drugs for primary prevention of coronary heart disease: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2000;321:983-6
9. Farquhar JW. Primordial prevention: the path from Victoria to Catalonia. *Prev Med* 1999;29:S3-S8
10. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000;320:659-61
11. National Cholesterol Education Program. Adult Treatment panel III Report. USA 2001.
12. British Cardiac Society, British Hyperlipaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80 (suppl 2): S1-29
13. Dyslipidaemia Advisory group. 1996 National Heart Foundation Guidelines for the Assessment and Management of Dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996;109:224-32
14. Working Group of the British Cardiac Society BH. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80 (Suppl 2): S1-S29
15. Haq IU, Ramsay LE, Pickin DM, Yeo WW, Jackson PR, Payne JN. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci (Colch)* 1996;91:399-413
16. Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Atherosclerosis* 1994;110:121-161
17. Anderson KV, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-8
18. Van Diest E, Stoffelen E, Wydooghe L, Van Duppen D, Seuntjens L, Van der Stuyft P. Grote verschillen tussen Europese, Nederlandse en Belgische criteria voor primaire cardiovasculaire preventie met statines in de huisartsenpraktijk. *Ned. Tijdschr Geneesk* 2001;145:361-6
19. Durrington PN. Joint British societies recommend their computer program for risk calculation. *BMJ* 2000;321:174
20. Albert D. Absolute cardiovascular risk is not most appropriate measure to use. *BMJ* 2000; 321:175

21. Sheldon TA, Song F, Davey Smith G, et al. Cholesterol screening and cholesterol lowering treatment. *Quality in Health Care* 1993;2:134-7
22. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Int Med* 1979;90:1985-91
23. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions: The association between triglycerides and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1980;302:1383-9
24. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998;81:7B-12B
25. Euroaspire Study Group. Euroaspire. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: principal results. *Eur Heart J* 1997;18:1569-82
26. Aspire Steering Group. A British Cardiac Society survey of the potential for the secondary prevention of coronary disease: ASPIRE (Action on Secondary Prevention through Intervention to Reduce Events). *Heart* 1996;75:334-42

**RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Teksten van de deskundigen, Stefaan De Henauw, Guy De Backer, Hoe is het cardiovasculair risico in te schatten?**

**Referenties**

1. De Backer G. Epidemiologie en preventie van coronaire hartziekten. Lezingen gehouden in het kader van de binnenlandse Francqui leerstoel aan de Faculteit Lichamelijke Opvoeding en Kinesitherapie, Vrije Universiteit Brussel. Academiejaar 2000-2001. Wettelijk depot: D/2001/4531/2. ISBN: 90-806261-1-2. Gent 2001.
2. Capet F, Van Oyen H. Ischemische hartaandoeningen: huidige toestand en aanbreng voor een gezondheidsbeleid. IPH/EPI Report N° 2001-014Wettelijk depot: D/2001/2505/26.
3. De Henauw S. Trends and regional differences in coronary heart disease incidence and risk factors in Belgium. Main findings from the WHO-MONICA Ghent-Charleroi study. March 2000. ISBN 90-804088-6-7
4. De Henauw S, de Smet P, Aelvoet W, Kornitzer M, De Backer G. Misclassification of coronary heart disease in mortality statistics. Evidence from the WHO-MONICA Ghent - Charleroi study in Belgium. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:513-19.
5. De Henauw S, De Backer G. Coronair lijden in België. *Tijdschr voor Geneesk*, 1995;51(23):1607-16.
6. Kornitzer M, Bara L. Differences between north and south in coronary risk factors, food habits and mortality in Belgium. *Acta Cardiol* 1989;44:145-55.
7. Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, De Henauw S, De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1977-1992. *Int J Obes*, 1998;22:988-992
8. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. on behalf of the Task Force. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
9. Annemans L, De Backer G, De Bacquer D et al. Preventie van coronaire aandoeningen in België: kostprijs van statines. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2001;57:943-51.
10. De Backer G. Regional differences in dietary habits, coronary risk factors and mortality rates in Belgium Design and Methodology. *Acta Cardiol* 1984;39:285-92.
11. Chambless LE, Dobson AJ, Patterson CC et al. On the use of a logistic risk score in predicting risk of coronary heart disease. *Stat Med* 1990;9:385-96.

## VRAAG 1 - Hoe kan je het individueel cardiovasculair risico van iemand inschatten? (deel 2)

### Belang van de genetische vorm van hyperlipidemie?

- Aan familiale hyperlipidemie moet worden gedacht als in de familie veel coronaire hartziekte of coronaire hartziekte op jeugdige leeftijd voorkomt en/of een familielid een extreem verhoogd totaal serumcholesterolgehalte heeft (>7,5 mmol/l of 290 mg/dl) (2).
- Er zijn verschillende types familiale hyperlipoproteïnemiën. Ze bestaan uit de familiale lipoproteïne lipasedeficiëntie, de familiale type 3 hyperlipoproteïnemie, de familiale hypercholesterolemie, de familiale hypertriglyceridemie en de multiële lipoproteïnehyperlipidemie (1).
- De familiale hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie zijn de frequentst voorkomende stoornissen in deze groep. Beiden zijn autosomaal dominante genetische stoornissen (1). Wat betekent dat de kans aan de aandoening te lijden 1 op 2 is voor eerste graadsverwanten (kind, broer/zus, ouder), 1 op 4 voor tweede graadsverwanten (oom/tante, neef/nicht, grootouder, kleinkind), 1 op 8 voor derde graadsverwanten, enz.
- De prevalentie wordt wereldwijd geschat op 1/500. In België zouden 20000 personen eraan lijden (Descamps 2).
- De prognose is slecht. Ook zonder andere risicofactoren. Coronaire hartziekten zou bij mannen voorkomen vanaf 30 jaar, bij vrouwen vanaf 40 jaar. De mortaliteit wordt geschat op 50% voor de leeftijd van 60 jaar (Descamps 1, 3).
- Statines kunnen bij voldoende dosis het LDL-C cholesterol doen zakken onder de 115 mg/dl of 3 mmol/l. Hierdoor kon – in Angelsaksische landen - de cardiovasculaire mortaliteit gehalveerd worden (Descamps 3).
- De diagnose kan eveneens vermoed worden bij voorkomen van peesxanthomen. Deze kunnen soms op echografie gezien worden. (zie antwoord op vraag 2)
- De diagnose dient gesteld door middel van genetisch onderzoek. Door het ontbreken van terugbetaling beschikt de Belgische arts momenteel niet over deze techniek om de diagnose te bevestigen. Hierdoor wordt deze dikwijls niet gesteld. (zie antwoord op vraag 2)
- Hierdoor is er tevens vaak onderbehandeling. (zie antwoord op vraag 2)
- De jury wil dan ook de aandacht trekken op het feit dat – door het voorkomen van coronaire hartziekte op jonge leeftijd - een vroegtijdige diagnose én voor betrokkene, én voor de volksgezondheid uiterst belangrijk is. Daarenboven is degelijke preventie hier duidelijk kostenbesparend. Terugbetaling van genetisch onderzoek dat precieze diagnose mogelijk maakt is dan ook meer dan wenselijk.

**RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Systematisch Literatuuronderzoek, p. 64**

**Referenties**

1. Isselbacher, Braunwald, Wilson, et al., ed. Harrison's Principles of internal medicine. 13<sup>th</sup> edition. McGraw-Hill, Inc; 1994:2061-67
2. NHG-Standaard Cholesterol
3. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Rodriguez C, Park JS, Cole T, Schaefer EJ. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995;113:157-62
4. Illingworth DR. How effective is drug therapy in heterozygous familial hypercholesterolemia? *Am J Cardiol* 1993;72:54-60

**RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Teksten van de experts, deel 1, O. Descamps, Diagnostic de l'hypercholestérolémie familiale.**

**Referenties**

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 7<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, Inc, 1995:1981-2030.
2. Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. *Acta Cardiologica* 2000, 55(6), 327-333.
3. Scientific steering Committee on Behalf on the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999, 142, 105-112.
4. Neil H, Hammond T, Huxley R, Humphries S. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. *BMJ* 2000, 321, 148-149.
5. Umans-Eckenshausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of the first 5 year of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet* 2001, 357, 165-168.
6. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001, 157, 514-518.
7. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. *Eur J Clin Invest* 2001, Nov, 31(11), 958-65.

## VRAAG 2 - Hoe moet je de diagnose 'lipidenstoornis' stellen?

- Welke lipiden meten en in welke omstandigheden?
- Biologische variabiliteit?
- Genetische factoren?
- Factoren, die de metingen beïnvloeden?
- Hoe de waarden interpreteren?

Gezien er geen klinische studies bestaan over dit onderwerp, wil de jury doen opmerken dat geen uitspraak mogelijk is over de evidentie van deze antwoorden. Zij berusten enkel op de mening van experts en/of op consensus.

TABEL: Wanneer wat doseren?

	niets	TC	HDL	TG	LDL berekend
1. Secundaire preventie		X	X	X	X
2. Primaire preventie (hoog potentieel risico)		X	X	X	X
3. Primaire preventie (matig potentieel risico)		X	X		
4. Primaire preventie (laag potentieel risico) (man < 35j, vrouw <45j (tenzij zie 1.A.a))	X (of)	(X)			
5. > 80j	X				

## Wat doseren?

Volgende keuzemogelijkheden dienen zich aan:

- Geen lipidenbepaling
- Bepaling van totaal cholesterol
- Bepaling van totaal cholesterol en van HDL-cholesterol
- Bepaling van totaal cholesterol, HDL-cholesterol en triglyceriden en berekening van LDL-cholesterol

### 1. Wanneer is niet opsporen van eventuele dyslipidemie te verantwoorden?

(deze vraag stelt zich enkel in primaire preventie)

#### 1.1. omstandigheden waarin opsporen niet aanbevolen is

- a) Bij kinderen en jonge volwassenen (mannen jonger dan 35 jaar, vrouwen onder 45 jaar, tenzij vroegtijdig gemenopauzeerd) zonder cardiovasculaire risicofactoren en zonder antecedenten van familiale hypercholesterolemie of vroegtijdige cardiovasculaire accidenten, is het opsporen van dyslipidemie niet aangewezen wegens de lage prevalentie van coronaire aandoeningen binnen deze populatie.

- b) Bij personen ouder dan 80 jaar blijkt de relatie tussen totaal cholesterol en levensexpectantie te veranderen<sup>4 5</sup>. Verschillende studies bij oude mannen en vrouwen hebben een verhoogde mortaliteit aangetoond in aanwezigheid van een laag cholesterolgehalte of bij daling ervan. Wie zeer oud wordt zou 'ongevoelig' kunnen zijn aan hypercholesterolemie. Een laag cholesterolgehalte zou ook een indicator kunnen zijn voor een niet-cardiale chronische aandoening.

### 1.2. Omstandigheden waarin opsporen controversieel is

Bij de oudere volwassenen (60-70 tot 80 jaar) hangt het cardiovasculair risico minder af van de cholesterolemie dan bij volwassenen van middelbare leeftijd. In sommige studies vindt met dit cholesterolgerelateerde risico terug<sup>6</sup>. In een andere studie verdwijnt dit risico na 64 jaar. Zelfs indien de relatie tussen cholesterol en cardiovasculaire aandoening verzwakt met de leeftijd, veroorzaakt hypercholesterolemie altijd een belangrijke toename van het absolute risico wegens de verhoogde incidentie van cardiovasculaire mortaliteit bij mannen ouder dan 65 jaar.

### 1.3. Omstandigheden waar opsporen overwogen kan worden zonder een formele indicatie te vormen: mannen tussen 35 en 70 jaar, vrouwen tussen 45 en 70 jaar.

Bij personen met een laag potentieel risico is er, in primaire preventie, geen formele indicatie tot systematisch opsporen. Serumcholesterol is slechts een zwakdiscriminerende factor tussen personen die een symptomatische cardiovasculaire aandoening zullen ontwikkelen en degenen die asymptomatisch zullen blijven. In de Framingham-cohorte is de spreiding van serumcholesterolwaarden bij mannen onder de 50 jaar met cardiovasculaire aandoening sterk gelijkend op deze bij degenen die asymptomatisch bleven.

Bij elke cholesterolwaarde varieert het risico sterk in functie van de andere risicofactoren.

## 2. Bepaling van Totaal Cholesterol alleen (TC)

Gezien de lage kostprijs en de grote beschikbaarheid kan een niet-nuchtere totaal-cholesterolbepaling, de initiële opsporingstest uitmaken bij personen met een laag potentieel cardiovasculair risico (mannen 35-70 jaar, vrouwen 45-70 jaar (SSMG)) Totaal cholesterol zegt voornamelijk iets over LDL-cholesterol (70% van de TC wordt vervoerd in LDL-partikels), waarvan een teveel een rol speelt in de pathogenese van atherosclerose. Hypercholesterolemie is een majeure coronaire risicofactor. De relatie tussen de kans op coronaire mortaliteit en het totaal cholesterolgehalte is curvilineair. Het risico en de mortaliteit zijn minimaal onder de 190mg/dl of 5 mmol/l. Hoewel de indicatie tot opsporen nooit gevalideerd is op zijn doelmatigheid, wordt het nut ervan quasi unaniem erkend door experts.

---

<sup>4</sup> Logan A.G. Lowering the blood total cholesterol level to prevent coronary heart disease. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. [Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care](#). Ottawa: Health Canada, 1994; 650-69.

<sup>5</sup> Pekkanen J, Nissinen A, Vartiainen E, *et al*: Changes in serum cholesterol level and mortality: a 30-year follow-up. The Finnish cohorts of the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 155-165

<sup>6</sup> Dyer AR, Stamler J, Shekelle RB: Serum cholesterol and mortality from coronary heart disease in young, middle-aged, and older men and women from three Chicago epidemiologic studies. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 51-57



## 2.1. Voorwaarden bij dosering

Hoewel de niet-nuchtere cholesterol marginaal hoger is dan de nuchtere waarde kan een niet-nuchtere bepaling op praktische redenen aangeraden worden.

Omdat het cholesterolgehalte kan dalen na een acuut incident dat een inflammatoire reactie veroorzaakt zoals een operatie, een pneumonie of een myocardinfarct moet deze bepaling plaats vinden op afstand van zulke aandoening.

Wegens de analytische en biologische variabiliteit (zie verder) dienen doseringen binnen de 2 maanden (na 1 tot 8 weken) 1 tot 2 maal herhaald te worden. Het gemiddelde kan dan gebruikt worden om het cardiovasculair risico te evalueren.

## 2.2. Gebruik

Bij cholesterolwaarde groter dan 250 mg/dl of 6,45 mmol/l, zal een bijkomende dosering van HDL-cholesterol het lipidegebonden cardiovasculair risico kunnen verfijnen. (zie verder)

## 2.3. Herhaling van het onderzoek

De optimale controlefrequentie bij personen met een totaal cholesterol onder de 250 mg/dl of 6,45 mmol/l is niet gekend. Wellicht is het een voorzichtige aanpak de dosering alle 5 jaar te herhalen.

## 3. Doseran van totaal cholesterol en van HDL cholesterol

### Betekenis van HDL-cholesterol

HDL-cholesterol is een krachtige en onafhankelijk beschermende factor tegen coronaire hartziekte met een significante omgekeerde relatie tussen HDL-cholesterol en coronaire hartziekte (Procamb studie, Framingham studie, Helsinki Heart Study)

Bij personen met laag potentieel cardiovasculair risico kan het gelijktijdig, en niet noodzakelijk nuchter, bepalen van totaal cholesterol en van HDL-cholesterol (ref 15-Canada) individuen identificeren met een hoog beschermend HDL-cholesterolgehalte (meestal vrouwen) met een laag lipidegebonden cardiovasculair risico, alsook individuen met een laag HDL-cholesterol, die – zelfs zonder hoog totaal cholesterol - een verhoogd cardiovasculair risico vertonen: de meeste van deze patiënten met laag HDL-cholesterol (minder dan 30 mg/dl of 0,77 mmol/l) vertonen hoge triglyceridenspiegels, talrijke kleine en dense LDL-partikels en verhoogde concentratie aan sterk atherogene residuele chylomicronenpartikels (remnant chylomicrons).

Het initieel gelijktijdig doseren van totaal cholesterol en HDL-cholesterol stelt eveneens in staat de TC/HDL verhouding te berekenen. Hiermede kan dan met behulp van de **Joint British Societies coronary risk prediction chart** het cardiovasculair risico ingeschat worden. Deze aanpak zou wel meer kosten en een grotere analytische en biologische variabiliteit invoeren (zie verder).

Bij personen met een matig verhoogd potentieel cardiovasculair risico (met niet of onvoldoende gecontroleerde arteriële hypertensie en rokers) is een nauwkeurige inschatting van het cardiovasculair risico wenselijk en wordt het lipidegebonden cardiovasculair risico ingeschat door gebruik te maken van de verhouding TC/HDL (Joint British Societies coronary risk prediction chart); wegens een grotere intra-individuele biologische en analytische variabiliteit van HDL-cholesterol, is een herhalen van de dosering 1 tot 2 maal aangewezen met de bedoeling de gemiddelde waarde van totaal cholesterol en van HDL-cholesterol te gebruiken om de verhouding TC/HDL te berekenen en vervolgens het globale cardiovasculaire risico. Indien dit groter is dan 20% op 10 jaar dient een volledig lipidenprofiel (TC, HDL, TG, LDL) bepaald te worden opdat therapeutische objectieven op zekere lipiden parameters gebaseerd zouden kunnen worden.

## 4. Volledig lipidenprofiel (TC, HDL, TG, LDL)

### 4.1. Betekenis van triglyceriden

zowel epidemiologische als primaire en secundaire preventiestudies tonen aan dat het cardiovasculair risico ook gebonden is aan triglyceridenwaarden. Volgens de PROCAM studie vormen triglyceriden een onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor.

### 4.2. Betekenis van LDL-cholesterol

LDL-partikels worden aanzien als sterk atherogeen. Dit is aangetoond bij patiënten met familiale hypercholesterolemie, die aan een coronaire aandoening overlijden voor hun 20 jaar, en door de rechtstreekse relatie tussen het reductiepercentage van LDL-cholesterol en het reductiepercentage van het coronaire risico.

### 4.3. Indicaties voor bepaling van het volledig lipidenprofiel

#### a) Bij potentieel hoogrisicopersonen in primaire preventie.

D.w.z. personen met vroegtijdige familiale cardiovasculaire antecedenten (eerste graad verwanten; mannen jonger dan 55 jaar, vrouwen jonger dan 65 jaar), of met diabetes of met syndroom X of personen waarbij een initieel onderzoek (TC gevolgd door HDL of TC + HDL) een cardiovasculair risico aantoonde groter dan 20% op 10 jaar.

#### b) In secundaire preventie<sup>7</sup>

##### Voorwaarden bij het doseren

Triglyceriden dosage moet na nuchtere bloedafname gebeuren (minstens 12 uren)

Intra-individuele biologische variabiliteit en aanvaardbare analysefout zijn hoog en verantwoorden het doseren 1 tot 2 maal te herhalen en het gemiddelde ervan te berekenen.

LDL-cholesterol wordt in de praktijk berekend met de formule van Friedewald, die slechts bruikbaar is bij triglyceridemie lager dan 400 mg/dl of 4,56 mmol/l:

$$\text{LDL} = \text{TC} - \text{HDL} - \text{TG}/5 (\text{VLDL}) .$$

Deze berekening is gebaseerd op drie verschillende onafhankelijke lipidenmetingen. Elk van hen heeft een potentieel foutrisico. Daarenboven is inschatten van VLDL-cholesterol door berekening (TG/5) en niet door meting eveneens een oorzaak van fouten.

---

<sup>7</sup> **Secundaire preventie** = preventie van (of van recidief van) coronaire hartziekte bij individuen, die reeds lijden aan een cardiovasculaire aandoening . Hieronder wordt verstaan of gelijkgesteld:

- symptomatische coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, chronisch hartfalen),
- cerebrovasculair accident (CVA), transient ischemic attack (TIA),
- peripheral vascular disease (PVD) (d.w.z. gedocumenteerde claudicatio intermittens en/of aangetoonde stenose)
- hypertensie met linkerventrikelhypertrofie,
- diabetes met nefropathie vanaf het stadium met micro-albuminurie
- chronische nierinsufficiëntie

waarvan wordt aangenomen dat het **risico op cardiovasculaire aandoening groter is dan 40% op 10 jaar**. Deze visie wordt grotendeels bevestigd door de recent gepubliceerde Heart Protection Study.

## Gebruik

Een volledig lipidenprofiel maakt een biologische indeling van hyperlipidemiën mogelijk ( fig 8-Blaton)

Biologische indeling van de hyperlipidemiën			
	Totale cholesterol	LDL- cholesterol	Triglyceriden
Geïsoleerde hypercholesterolemie	> 190 mg/dl (5 mmol/l)	> 115 mg/dl (3 mmol/l)	< 180 mg/dl (2 mmol/l)
Gemengde hyperlipidemie	> 190 mg/dl	> 115 mg/dl	> 180 mg/dl
Geïsoleerde hypertriglyceridemie	< 190 mg/dl	< 115 mg/dl	> 180 mg/dl
Hypo-HDL <35 mg/dl (0,9mmol/l)	< 190 mg/dl	< 115 mg/dl	> 180 mg/dl

De waarden werden gekozen in overeenstemming met de waarden van de Europese aanbevelingen (zie verder) Er zijn geen drempelwaarden maar een continuüm aan risico in verhouding tot de lipidenparameters.

Deze biologische classificatie houdt rekening met 4 voorspellende factoren voor coronaire aandoeningen (TC-HDL-TG-LDL). Zij is beter bruikbaar dan de biochemische classificatie of de fenotypische van Frederickson. Weliswaar moeten oorzaken van hyperlipidemie opgespoord en beheerst worden..

Tabel :biochemische classificatie van de hyperlipidemiën (Blaton, fig. 9)

Biochemische classificatie van de hyperlipidemieën				
	Mechanisme	Risico voor		Prevalentie
		Athero sclerose	Pan creatitis	
<b>A. Geïsoleerde hypercholesterolemie</b>				
<u>Familiale hypercholesterolemie</u>	Defect van de LDL receptoren of anomalieën van het Apo-B	+++	-	1:1.000.000
- <u>Homozygote</u>		++	-	1:500
- <u>Heterozygote</u>				
<u>Polygenetische hypercholesterolemie</u>	Polygeen en te vette voeding	++	-	+/- 1:6
<b>B. Geïsoleerde hypertrygliceridemie</b>				
<u>Familiale hypertriglyceridemie</u>	Overproductie van VLDL-TG en vertraagd catabolisme van VLDL	+	(+)	1:500
<u>Hyperchylomicronemie</u>	Kwantitatief of kwalitatief defect van de lipoproteïne lipase (LPL)	-	+++	1:10.000
<b>C. Gemengde hyperlipidemie</b>				
<u>Dysbetalipoproteïnemie (type III)</u>	Defect van APO-E en overproductie van de VLDL	+++	-	1:5000
<u>Gemengde familiale hyperlipidemie</u>	Overproductie van APO-B	++	(+)	1:100

Tabel :fenotypische classificatie van hyperlipidemiën  
(Belgian Lipid Club 1999, p.18)

	<b>Verhoogde lipoproteïnen</b>	<b>Verhoogde lipiden</b>
I	Chylomicronen	TG +++ en CT +
IIa	LDL	CT ++ en normale TG
IIb	LDL en VLDL	CT ++ en TG +
III	LDL	CT ++ en TG ++
IV	VLDL	TG ++ en CT + (of normaal)
V	Chylomicronen en VLDL	TG +++ en CT +

+: niet hoog ; ++: hoog ; +++: zeer hoog.

## 5. Andere metingen

Is doseren van apolipoproteïnen A-1, B, la Lp(a) of de grootte van LDL-partikels nuttig?

In prospectieve studies is, binnen deze parameters, enkel Lp(a) een onafhankelijke risicofactor gebleken. En dan nog na tabak, arteriële bloeddruk, diabetes, LDL- en HDL-cholesterol. Naar de toekomst toe zouden Lp(a) dosering (wat routinematig nog niet mogelijk is) en van residuele lipoproteïnepartikels (remnant lipoproteïen) het doseren van HDL- en LDL-cholesterol kunnen aanvullen bij de evaluatie van het lipidegebonden cardiovasculair risico. De differentiatie van lipoproteïnen enkel en alleen op basis van HDL en LDL is onvoldoende. Sommige experts wensen dat – na initiële bepaling van het klassieke lipidenprofiel – een grondiger elektroforetische onderzoek van lipoproteïnen mogelijk wordt in secundaire preventie.

### BESLUIT :

1. De verschillende guidelines geven niet enkel verschillende streefwaarden op, ook de formulering is veelal verschillend (al dan niet in functie van risicofactoren). In elk geval ontbreekt harde evidentie om precies deze streefwaarden voor te stellen, gezien geen enkele studie dit opzette had.
2. Er lijkt een lineaire relatie te bestaan tussen enerzijds het coronaire risico en de LDL-cholesterol (semi-logaritmische schaal).
3. De RCT's op harde eindpunten tonen voor de statines een risicoreductie tussen 22 en 38% als gevolg van het gebruik gedurende 5 jaar van een (meestal) vaste dosis van het medicament.
4. Een verdere afname van het risico door optitratie van het statine lijkt mogelijk, maar werd tot op heden niet bevestigd. Wel is het mogelijk dat de stijging van de posologie een stijging van de kans op nevenwerkingen met zich meebrengt.
5. De jury besluit dat er geen op evidentie gebaseerde streefwaarden kunnen geformuleerd worden en dat de posologie, equivalent aan deze gebruikt in de studies aanvaardbaar is.

## VRAAG 2 – Bijlage 1 – Moleculaire diagnostiek van familiale hypercholesterolemie

De jury wil hierbij het essentiële uit de voordracht van de expert terzake, Dr. Descamps, aanhalen.

### Samenvatting

Familiale hypercholesterolemie (FH) is een genetisch dominante aandoening. In het kader van cardiovasculaire preventie neemt zij een bijzondere plaats in doordat de hypercholesterolemie gepaard gaat met een zeer slechte prognose zowel met als zonder andere risicofactoren.

Ongeveer 20.000 Belgen zouden eraan lijden. Zonder tijdige, intensieve en adequate behandeling riskeert de helft te overlijden voor de leeftijd van 60 jaar.

Door gebrek aan diagnostische mogelijkheden wordt deze aandoening vaak ondergediagnosticeerd en tengevolge daarvan onderbehandeld ondanks het bestaan van doelmatige behandelingsmogelijkheden. Algemeen wordt aanvaard dat enkel de genetische test een voldoende sensitieve en specifieke techniek is. Dit onderzoek dient heden ten dage - ook in ons land - deel uit te maken van het diagnostisch arsenaal om vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen te kunnen voorkomen.

### 1. Descamps: korte samenvatting betreffende de familiale hypercholesterolemie (1,2,3)

- Genetische aandoening met autosomaal dominante overdracht: d.w.z. dat bij ontdekking ervan bij een patiënt er een kans bestaat dat 1 op 2 eerstegraadsverwanten (kind, broer/zus, vader/moeder), 1 op 4 tweedegraadsverwanten (oom/tante, neef/nicht, grootouder, kleinkind), 1 op 8 derdegraadsverwanten, enz. ... eraan lijdt.
- Prevalentie : 1/500 wereldwijd. Voor België zou dit  $\pm$  20.000 personen zijn. In de 'région du Centre' (2), wordt er geschat dat de aandoening frequenter voorkomt dan type I diabetes.
- Moleculaire oorzaak: aanwezigheid van een muterend alleel in heterozygote staat op het gen van de LDL-receptoren (85%), van het apolipoproteïne B (5%) of, zeldzaam, op andere genen.
- Complicaties : cardiovasculaire aandoeningen vanaf 30 jaar bij mannen en vanaf 40 jaar bij vrouwen. De mortaliteit wordt geschat op 50% voor de leeftijd van 60 jaar (1, 3).
- Behandeling : statine aan voldoende hoge dosis om de LDL-C onder de 115 mg/dl (of 3 mmol/l) te doen dalen. In Angelsaksische landen hebben statines de mogelijkheid geboden de cardiovasculaire mortaliteit tot de helft te reduceren (3).

### 2. Huidige situatie in België:

- De diagnose van familiale hypercholesterolemie wordt vaak niet gesteld (2-5) omdat de Belgische arts geen middel ter beschikking heeft om deze te bevestigen.
- Niet enkel ten gevolge daarvan wordt ze onvoldoende behandeld. Ook omdat geneesheren, bij gebrek aan zekerheidsdiagnose, ervoor terugschrikken een behandeling in te stellen bij jonge mensen zonder andere risicofactoren, ook al hebben ze een totaal cholesterol van meer dan 300 mg/ml (of 8 mmol/l)

### ! Artsen moeten kunnen beschikken over effectieve diagnostische middelen!

### 3. Diagnose van familiale hypercholesterolemie: technische aspecten

- Gezien het om een zeldzame ziekte gaat, vraagt een diagnostische test maximale specificiteit (100%) om teveel « vals positieve » resultaten te vermijden.
- Klinische criteria (5) zijn onnauwkeurig en weinig specifiek en dus weinig bruikbaar.
- Peesxanthomen of opstapeling van cholesterol in pezen, soms zichtbaar op echografie, zijn wel specifiek, maar weinig sensitief. Tevens is in de praktijk standaardisatie moeilijk te bereiken (6).
- Genetische analyse van het DNA van de betrokken genen van één individu maakt de diagnose mogelijk bij meer dan 75% van de patiënten (4,5). Bij toepassing van deze technieken bij verschillende familieleden (erfelijkheidsonderzoek) wordt een sensibiliteit van 100% bereikt.

Tabel : Efficaciteit van de verschillende tests

	Sensibiliteit	Specificiteit	positief voorspellende waarde *	% gemiste diagnoses
Peesxanthomen (6)	25%	~100%	100%	75%
Pees echografie (dikte > 5.7 mm) (6)	70%	94%	2%	30%
Moleculaire diagnose (2, 4, 5)	80 - 100 %	~100%	100%	0-20%

\* Bij een frequentie van 1/500, is de pre-test probabiliteit op familiale hypercholesterolemie 4% indien enkel patiënten met een cholesterolemie boven percentiel 95 in aanmerking genomen worden (290 mg/dl of 7,5 mmol/l).

### 4. Voordelen van moleculaire diagnostiek van familiale hypercholesterolemie

#### 4.1. Voordelen van een precieze diagnose:

- Betere inschatting van het cardiovasculaire risico. Atherosclerose ontwikkelt zich veel sneller bij patiënten met genetisch bewezen familiale hypercholesterolemie dan bij personen met hoge cholesterolspiegels en een geschiedenis van familiale vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen zonder familiale hypercholesterolemie (7).
- Motivatie voor arts en patiënt om de therapeutische opvolging te optimaliseren.
- Motivatie voor de arts om de aandoening grondiger op te sporen binnen de familie (4, 5).

#### 4.2. Specifieke voordelen van moleculaire diagnostiek.

- Gestandaardiseerde en beproefde methodes.
- Eenvoudige screening binnen de familie (4, 5). (Zie indicaties).
- Vroegtijdige bevestiging wordt al mogelijk bij kinderen. Dit is belangrijk om te kunnen motiveren tot strikte hygiëno-diëtetische opvoeding vanaf jonge leeftijd.
- Informeren over de prognose en de therapeutische sensibiliteit volgens het type mutatie.

### 5. Indicaties van de genetische test.

#### 5.1. Eerste genetisch onderzoek binnen een familie (volledige genetische analyse)

- Deze test dient slechts bij één familielid te gebeuren bij vermoeden van familiale hypercholesterolemie op basis van volgende criteria:
- Cholesterol > 290 mg/dl of 7,5 mmol/l (bij een volwassene) plus
  - arcus juvenilis (<45 jaar) of peesxanthomen bij patiënt of bij een familielid,

- persoonlijke of familiale voortijdige cardiovasculaire antecedenten
- een kind in de familie met een cholesterolwaarde boven 95<sup>e</sup> percentiel.

5.2. Lid van een familie waar de oorspronkelijke mutatie reeds aangetoond werd (minder uitgebreide test) Dank zij deze procedure zal bij de grote meerderheid van de patiënten de diagnose kunnen gesteld worden (4, 5)

- Elk familielid met cholesterol > 270 mg/dl of 7 mmol/l (volwassene) of > 190 mg/dl of 5 mmol/l (kind).

Het voorschrijven van deze genetische test zal steeds de bescherming van de privacy moeten respecteren en voorafgegaan worden door een volledige informatie (informed consent)

## 6. Doenbaarheid

6.1. Positieve ervaring van Nederland (5).

- In Nederland wordt sinds 1995 op systematische wijze een genetische test uitgevoerd bij elke patiënt, waarbij op klinische grond een vermoeden bestaat.
- Eenmaal een genetische afwijking gevonden, wordt deze opgespoord bij de andere familieleden.
- Het testen wordt door patiënten goed aanvaard. Slechts 10% weigerde de test uit schrik voor een negatieve beïnvloeding van hun job of verzekering (3%), op negatief advies van hun arts (5%) of door gebrek aan interesse (2%).

6.2. In België (2).

- In ons onderzoek (2) waren de selectiecriteria een cholesterol > 295 mg/dl of 7,6 mmol/l én
  - een familiale geschiedenis van familiale hypercholesterolemie of
  - xanthomen of
  - een hypercholesterolemie bij een kind in de familie
- Bij 400 patiënten heeft men op de genen voor LDL-R of APOB een mutatie kunnen aantonen.

## Referenties

1. Goldstein JL, Hobbs HH, Brown MS. Familial hypercholesterolaemia. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D., eds. The metabolic basis of inherited disease, 7th ed. McGraw-Hill, Inc, 1995:1981-2030.
2. Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. Acta Cardiologica 2000, 55(6), 327-333.
- 3 Scientific steering Committee on Behalf on the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia implications for clinical management. Atherosclerosis 1999, 142, 105-112.
4. Neil H, Hammond T, Huxley R, Humphries S. Extent of underdiagnosis of familial hypercholesterolaemia in routine practice: prospective registry study. BMJ 2000, 321, 148-149.
5. Umans-Eckenshausen MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Scheerder RL, Kastelein JJ. Review of the first 5 year of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. Lancet 2001, 357, 165-168.
6. Descamps OS, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. The use of Achilles tendon ultrasonography for the diagnosis of familial hypercholesterolemia. Atherosclerosis 2001, 157, 514-518.
7. Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. Eur J Clin Invest 2001, Nov, 31(11), 958-65.



## VRAAG 2 – Bijlage 2 – Laboratoriumaspecten met betrekking tot de bepaling van serum-of plasmalipiden

Ook in verband met dit onderwerp wil de jury citeren uit de voordracht van de expert, Prof. Blaton.

### Laboratoriumaspecten met betrekking tot de bepaling van serum-of plasmalipiden (1 – 3).

- De totaalcholesterol, 'high-density'-lipoproteïnecholesterol (HDL-c)-, 'low-density'-lipoproteïnecholesterol (LDL-c)- en triglycerideconcentratie in het bloed zijn in de loop van de tijd per individu niet constant.
- Het probleem van wisselende waarden manifesteert zich duidelijk bij herhaling van lipidenanalyses bij patiënten.
- Wisselende laboratoriumwaarden zijn een reflectie van **biologische, preanalytische en analytische variatie**.
- Als men uitgaat van een gestandaardiseerde voorbereiding van de patiënt en de bloedafnamecondities, en als men aanneemt dat de lipidenbepalingen worden verricht door een gestandaardiseerd laboratorium, is het grootste deel van de totale variatie te wijten aan biologische variatie.

#### 1. Biologische variabiliteit

De biologische variatie is een vast gegeven, dat niet beïnvloed kan worden. Gemiddelden en uitersten zijn weergegeven in tabel 1.

Tabel 1.

**Gemiddelden en uitersten van biologische intra-individuele variatie (%) voor de concentraties van totaalcholesterol, HDL-c, LDL-c en triglyceriden.**

Lipiden	Gemiddelden	(Uitersten)
totaalcholesterol	6.0 %	(1.7 – 11.6 %)
HDL-c	7.5 %	(2.2 – 13.7 %)
LDL-c	8.2 %	(2.0 – 15.3 %)
triglyceriden	23.7 %	(5.3 – 74.0 %)

HDL-c 'high-density' – lipoproteïnecholesterol;

LDL-c 'low-density' - lipoproteïnecholesterol

#### 2. Preanalytische variatie

De preanalytische variatie dient geminimaliseerd te worden op de volgende wijze:

- patiënten handhaven hun **gewone voeding**; hun **gewicht is stabiel** gedurende 2 weken voorafgaand aan de bloedafname.
- metingen worden uitgevoerd **3 maanden na een 'clinical event'** (bijvoorbeeld een niet-fataal hartinfarct).
- bloedafname gebeurt als de patiënt **12 uur heeft gevast** (alleen als **triglyceride**concentratie moet worden bepaald)
- bij voorkeur wordt ook de **houding** van de patiënt bij de bloedafname **gestandaardiseerd**.

### 3. Analytische meetfouten.

Er dient een onderscheid gemaakt te worden tussen een **systematische** en een **toevallige** meetfout.

#### Systematische meetfout.

- Voor correcte risicoclassificatie en controle van patiënten dienen lipidenanalyses te worden uitgevoerd door gestandaardiseerde laboratoria.
- De systematische analysefout dient geminimaliseerd te worden, bij voorkeur door **standaardisatie** ten opzichte van Definitieve Methoden of Referentie Methoden van de Centers for Disease Control (CDC, Atlanta, Georgia, V.S.)
- In België dient vooralsnog een grote inspanning geleverd te worden om de juistheid van lipidenmeetresultaten te garanderen.

#### Toevallige meetfout.

- Toevallige variatie van de meting is **onvermijdelijk**.
- Gezien de verregaande graad van automatisering van de serum/plasma lipidenbepalingen en de opkomst van de directe HDL-c respectievelijk LDL-c meetmethoden, worden de normen doorgaans gemakkelijk(er) gehaald.

### 4. Kwaliteitsaanbevelingen voor klinisch-chemische laboratoria.

- De minimale kwaliteitsaanbevelingen voor lipidenbepalingen in klinisch chemische laboratoria zijn samengevat in tabel 2.
- Belangrijk is dat het criterium voor de totale meetfout maatgevend is en niet overschreden mag worden.
- Verder kan de totale meetfout beschouwd worden als een 'error budget', hetwelk willekeurig verdeeld mag worden over de systematische en de toevallige meetfout.

Tabel 2.

Maximaal toegestane meetfouten volgens de kwaliteitsaanbevelingen met betrekking tot lipidenbepalingen voor klinisch-chemische laboratoria (volgens de National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements, 1995)<sup>1-3</sup>

lipidenconcentratie	systematische fout (%)	toevallige fout (%)	totale fout (%)
totale-cholesterol	+/- 3	3	9
HDL-c	+/- 5	4	13
LDL-c	+/- 4	4	12
triglyceriden	+/- 5	5	15

HDL-c = 'high-density'-lipoproteïnecholesterol:

LDL-c = 'low-density' lipoproteïnecholesterol.

\* Totale meetfout = (1.96 x toevallige fout) + absolute systematische fout.

## 5. Noodzaak van herhaalde metingen.

Omwille van de (normale) intra-individuele biologische variabiliteit, de toevallige meetfout en de preanalytische variabiliteit is één enkelvoudige analyse niet representatief voor de gemiddelde toestand (homeostatische setpoint) van de onderzochte patiënt.

Tabel 3: impact van herhaalde bloedafnames op de betrouwbaarheid van de meting.

	verondersteld		geobserveerd			
	intra-individuele variatie %	toevallige meetfout %	bij 2x meten		bij 3x meten	
totale meetfout %			B.I.	totale meetfout %	B.I.	
totale cholesterol	6	3	4.7	9.3	3.9	7.6
HDL-c	7.5	4	6.0	11.8	4.9	9.6
triglyceriden	23.7	5	17.1	33.6	14.0	27.4

HDL-c = 'high-density'-lipoproteïnecholesterol.

Geobserveerde totale meetfout =  $[(\text{intra-individuele variatie})^2 + (\text{toevallige meetfout})^2]^{0.5} / (\text{aantal bloedmonsters})^{0.5}$ . De geobserveerde waarde bevindt zich met 95% betrouwbaarheid binnen het gebied van het werkelijke gemiddelde +/- betrouwbaarheidsinterval (BI) [BI =  $(1.96 \times \text{totale meetfout}) / (\text{aantal bloedmonsters})^{0.5}$ ].

Rekening houdend met de gemiddelde biologische variatiecoëfficiënt van cholesterol-, HDL-c- en triglycerideconcentratie, **volstaat één enkelvoudige meting niet** om een goede inschatting te krijgen van de werkelijke bloedspiegels.

## 6. Conclusie

**Tweemaal meten dient als een minimale inspanning beschouwd te worden om de kwaliteit van de beoordeling te verbeteren. Aanbevolen wordt om minstens 2 steriele monsters af te nemen teneinde de beste benadering van de werkelijke uitgangswaarden te verkrijgen.**

### Niet analytische variatie van lipid en lipoproteïne analyses.

Veranderingen die lipid metingen beïnvloeden buiten de analytische zijn zeer belangrijk en de bronnen hiervoor zijn de biologische en preanalytische factoren.

1. **Biologische** veranderingen, omvatten fysiologische wijzigingen, omgevingsvariëaties en klinische veranderingen.
  - a. **Fysiologische variatie: dagschommelingen en seizoenafhankelijkheid (3-5 %): ouderdomsafankelijk: menstruele cyclus en zwangerschap.**
  - b. **Omgevingsvariëatie: voeding, obesitas, fysieke activiteit, roken en alcohol.**

c. **Klinische variaties: farmaca interferentie, MI, infectie en inflammatie, ingreep, secundaire hyperlipemie.**

2. **Preanalytische variaties.**

**Voorbereiding patiënt, houding bij afname, staalbehandeling en bewaring.**

#### **Kwaliteitsborging lipidbepalingen in België**

- De afwijkingen van lipidbepalingen tussen laboratoria worden aangegeven door de bekomen resultaten van de externe kwaliteitscontrole, georganiseerd door het Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu.
- Voor totale cholesterol bedraagt de % CV 2,4 op 201 laboratoria die de methode van cholesterol esterase-oxydase gebruiken.
- In totaal zijn 253 laboratoria onderworpen aan deze controle.

#### **Referenties:**

1. Scott Grundy, Circulation (1998)97, 1436.
2. Gerd Assmann, Procarn study, Am.J.Cardiol. (1996)77, 1179.
3. Aanbevelingen voor de diagnose en behandeling van Hyperlipidemieën, Belgian Lipid Club 3<sup>de</sup> uitgave 1999.
4. D. Wood, G.De Backer, Ole Fagerman, Ian Graham, Giuseppe Mancina, K. Pyörälä. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical Practice. Atherosclerosis (1998)140 (2): 199-270.
5. Detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults, third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) National Institutes of Health Bethesda (USA), NIH Publication (2001) N° 01-3670.
6. F.T. Lindgren, H.A. Elliott, J.W.Gofman. The ultracentrifugal characterization and isolation of human blood lipids and lipoproteins, with applications to the study of atherosclerosis. J.Phys. Colloid Chem. (1951)55: 80-93.
7. D.S. Fredrickson, R.I. Levy RS LEES. Fat transport in lipoproteins – an integrated approach to mechanisms and disorders. N.Engl. J.Med.(1967) 276:34-44, 94-103, 148-156, 215-225, 273-281
8. Bachorik PS and Ross JW, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program Recommendations for Low-Density Lipoprotein Cholesterol Measurement: Executive Summary. Clin.Chem 1995; 41: 1414-20.
9. Warnick GR and Wood PD, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program Recommendations for High-Density Lipoprotein Cholesterol Measurement: Executive Summary. Clin Chem 1995; 41: 1427-33.
10. Stein EA and Myers GL, for the National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurements. National Cholesterol Education Program; Recommendations for the Triglyceride Measurements Executive Summary . Clin Chem 1995; 41:1421-6.

## VRAAG 3 - Welke zijn de therapeutische mogelijkheden? (deel 1)

### Hygiëno-diëtetische maatregelen?

Hygiëno-diëtetische maatregelen met bewezen doeltreffendheid om cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit te reduceren zijn een aangepaste voeding arm aan verzadigd vet en rijk aan groenten en fruit, rookstop en regelmatige fysieke activiteit.

De jury onthoudt hierover uit de uiteenzetting van o.a. Prof. Scheen:

#### 1. Voeding

- Volgens de Europese aanbevelingen moet een voeding voldoen aan de volgende richtlijnen:
  - Lipiden mogen 30% van de totale energie-inname uitmaken:
  - waarvan max. een derde afkomstig mag zijn van verzadigde vetzuren,
  - ten voordele van mono-onverzadigde vetzuren die een derde tot de helft en
  - poly-onverzadigde vetzuren die maximaal een derde van de totale vetinname mogen uitmaken.
  - Verder volgens diezelfde aanbevelingen dient de cholesterolinname op maximum 300 mg/dag gesteld te worden.
- Volgens de laatste aanbevelingen van het American National Cholesterol Education Program (NCEP III 2001) moet men:
  - de dierlijke vetten, afkomstig van melkproducten en vet vlees, beperken en
  - de voorkeur geven aan de plantaardige vetten (meer bepaald olijfolie) en visvetten.
  - Het vervangen van verzadigd vet door koolhydraten heeft als nadeel dat er tevens een verlaging van het HDL-cholesterol optreedt, hetgeen niet het geval is bij vervanging van verzadigd vet door onverzadigd vet
  - Daarnaast moet de aandacht gaan naar voldoende vezelrijke producten zoals groenten, fruit, volle granen, peulvruchten en noten.
  - De richtlijnen voor gezonde voeding en voor een dieet bij dyslipidemie verschillen niet echt van de aanbevelingen bij een 'mediterrane voeding'. Met een mediterrane eetpatroon bedoelt men de typische voeding uit de vroege jaren 60 in de landen rond de Middellandse Zee. Deze voeding had als kenmerken: voornamelijk plantaardige voedingsmiddelen (groenten, fruit, brood en pasta, peulvruchten, aardappelen en rijst), olijfolie als voornaamste bron van vet, matige hoeveelheid zuivelproducten, matige hoeveelheid gevogelte en vlees van lam, kalf, varken en rund (rood vlees en charcuterie in beperkte hoeveelheden), rode wijn in matige hoeveelheden bij de maaltijd (1 tot 2 glazen per dag). Het zijn wellicht de gunstige vetzurencombinatie (overwegend mono-onverzadigde vetzuren) en de aanwezigheid van antioxidanten (tocoferolen, vitamine C, carotenoiden en polyfenolen) die verantwoordelijk zijn voor het gunstige effect op de gezondheid. Men vermoedt dat naast de voeding ook nog andere leefstijlfactoren (meer ontspannen levensstijl met regelmatige lichaamsbeweging) van de mediterrane landen van invloed zijn.
- Een matige hoeveelheid alcohol (1 à 2 glazen per dag, met wellicht een voorkeur voor rode wijn), alsook lichamelijke activiteit, doen de HDL-waarde significant verhogen. Alhoewel er een gezondheidsvoordeel lijkt te zijn, volgens prospectieve trials en bij hogere risicogroepen, moet men voorzichtig zijn met algemene aanbevelingen inzake alcohol.
- Voorts moet gestreefd worden naar een normaal gewicht: Body Mass Index (BMI) of Quetelet Index (kg/m<sup>2</sup>) onder 25 (of zelfs naar een ideaal gewicht met een B.M.I. of Quetelet Index tot 22). Naast de hoeveelheid lichaamsvet is de vetverdeling over het lichaam van belang. Bij éénzelfde hoeveelheid lichaamsvet is de kans op ischemische hartziekten hoger wanneer dit vet voornamelijk abdominaal gelokaliseerd is. Een middelomtrek van 94 cm en hoger bij mannen en van 80 cm en hoger bij vrouwen zou geassocieerd zijn met stofwisselingsproblemen en cardiovasculaire risicofactoren (Basoconsensus, 2002).

- Bij hypertriglyceridemie moet de alcoholconsumptie en de koolhydraatname gecontroleerd worden.
- Het gebruik van voedingsmiddelen verrijkt met plantenstanolen zou, volgens klinische studies, een daling van 10% in de totale cholesterol geven en een verlaging van de LDL-cholesterol met 15%. Dit bij een consumptie van 2 à 3 g per dag wat overeenkomt met 20 à 25 g smeervet verrijkt met plantenstanolen. Er zijn tot op heden geen langetermijnresultaten bekend.
- De voordelen van extra omega-3-vetzuren (alfa-linoleenzuur als bekendste) en omega-6-vetzuren (linolzuur als belangrijkste vertegenwoordiger) konden niet door alle studies aangetoond worden (meta-analyse van Harris). Volgens recente wetenschappelijke inzichten is het vooral de verhouding linoleenzuur/linolzuur die van belang is bij de aggregatie van bloedplaatjes en trombosevorming. Algemeen wordt aangenomen dat een ratio van 1 op 5 optimaal is. Een verrijking met omega-3-vetzuren (dmv. het invoeren van 2 keer per week vette vis en/of visoliecapsules), samen met een striktere vetbeperking (max. 25 energie% totaal vet) en een absoluut alcoholverbod wordt aangeraden bij personen met een sterk verhoogd triglyceridegehalte en relatief lage LDL cholesterol.
- Antioxidanten zoals vitamine C en E, bètacaroteen en flavonoïden hebben mogelijk een gunstig effect op het serumcholesterolgehalte. Maar het toedienen van supplementen zoals de vitaminen C en E lijkt onvoldoende bewijskracht te vinden in de literatuur. De resultaten van prospectieve studies zijn niet eenduidig en de resultaten van interventiestudies zijn eerder teleurstellend (Hennekens, 1997).
- Te verwachten effecten:
  - Er bestaan verschillende studies die het effect van dieet op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bestudeerd hebben. Het verband tussen cardiovasculair effect en een verandering van lipidenprofiel door dieet is niet altijd (samen in 1 studie) aan te tonen.
  - Een belangrijk secundair preventieonderzoek is de Lyon Heart Study. Deze RCT toonde het belang aan van een verandering in dieet bij recente myocardpatiënten. De interventiegroep ontving richtlijnen volgens de principes van het mediterrane dieet aangevuld met alfa-linoleenzuur in tegenstelling met de controlegroep die de aanbevelingen volgens de toenmalige NCEP I volgden. De gebruikelijke medicatie bleef behouden. Na vier jaar was bij de interventiegroep een daling waarneembaar van 70% in fatale en niet fatale hartinfarcten. Tussen de groepen werd geen verschil in plasmalipiden waargenomen.
  - Een strikte voedingsaanpassing kan volgens Denke (1999) een 20% daling (volgens Yu-Poth et al. 1999: een 10 tot 15% daling) bij een maximum inname van 7 energie% verzadigde vetten en 200 mg voedingscholesterol in de totale serumcholesterol doen bekomen gedurende de eerste maanden, met een algemeen effect van 10%.
- Omdat voedingsaanbevelingen zoals deze bij dyslipidemie eveneens een positief effect hebben op andere aandoeningen (diabetes, hypertensie en bepaalde vormen van kanker), is het potentieel te behalen gezondheidswinst door middel van verandering in de voeding en andere leefstijlaanpassingen wellicht veel groter.

## Referenties

1. Basoconsensus: Belgian Association for the Study of Obesity, een praktische gids voor de evaluatie en behandeling van overgewicht en obesiteit, 2002.
2. Denke MA. Revisiting the effectiveness of the national cholesterol education program's step I and step II diets: cholesterol-lowering diets in a pharmaceutically driven world. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:581-582
3. Harris WS. Fish oil and plasma lipoprotein metabolism in humans: a critical review. *Journ lipid Res.* 1989; 30 :785-805
4. Hennekens CH. Anti-oxidant vitamins and cardiovascular disease: current perspectives and future directions. *Eur Hear J* 1997, 18:177-9
5. Yu-Poth S, Zha G, Etherton T, et al. Effects of the national cholesterol education program's step I and step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors : a meta analysis. *Am J Clin Nutr* 1999; 69:632-646

## 2. Rookstop

In de WOSCOPS-studie is in primaire preventie, de incidentie van coronaire hartziekte groter in de subgroep 'rokers onder statine' dan in de subgroep 'niet-roker onder placebo'. Hieruit blijkt duidelijk dat stoppen met roken van primordiaal belang is.

## 3. Een regelmatige fysieke activiteit

- Aan **sedentaire patiënten** wordt aangeraden gemiddeld 30 minuten per dag een middelzware fysieke activiteit te ontwikkelen: flink doorstappen, fietsen, tuinieren, ..... (inspannende activiteit, die toch geen zweten veroorzaakt)
- **Actieve patiënten** kunnen een cardio-respiratoir trainingsprogramma instellen door drie maal per week gedurende 20 tot 60 minuten te joggen, te fietsen, te zwemmen, ..... (inspannende activiteit die hen licht kortademig maakt en doet zweten zonder dat ze niet meer kunnen praten).

## VRAAG 3 - Welke zijn de therapeutische mogelijkheden? (deel 2)

### Medicatie?

Vier verschillende medicatieklassen: statines, fibraten, harsen en nicotinezuur(derivaten) zijn beschikbaar.

Voor elk van hen geeft de jury een overzicht van

- Verschillende beschikbare producten
- Werkingsmechanisme
- Neveneffecten
- Interacties
- Zin/onzin van associaties

### 1. Inhibitoren van het HMG-CoA-reductase (Statines)

#### • Producten

Atorvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine.

#### • Werkingsmechanisme

- De statines zijn, o.a. in de hepatocyten, competitieve inhibitoren van het HMG-CoA reductase, een belangrijk enzyme bij de synthese van cholesterol. Zij gaan de concentratie van de intracellulaire vrije cholesterol doen dalen. Alzo veroorzaken zij een inductie van de LDL membraanreceptoren. Hierdoor ontstaat een klaring van LDL partikels. Daarenboven vermindert de synthese van LDL-cholesterol.
- Een gevolg is een belangrijke vermindering van het totale en van het LDL-cholesterolgehalte. Bovendien veroorzaken statines een lichte daling van de triglyceridenspiegel en een lichte verhoging van het HDL-cholesterol.
- Recent werden de pleiotrope effecten van statines zoals antioxiderende en anti-inflammatoire eigenschappen, stabilisatie van de atheromateuze plaque en verbetering van de endotheliale functie (NO productie) aangehaald om hun klinische effectiviteit uit te leggen

- **Neveneffecten**

- Statines kunnen een flinke stijging van de creatinine-phosphokinasen veroorzaken, met uitzonderlijk rhabdomyolyse; deze bijwerking werd vooral beschreven bij gebruik in combinatie met andere geneesmiddelen en bij nierfalen.
- Een toename van de lever transaminasen, gastro-intestinale stoornissen en huidruptie kunnen eveneens optreden.

- **Interacties**

- Substanties die het CYP3A4 inhiberen, zoals sommige macroliden, de azolen en de proteaseinhibitoren kunnen voor atorvastatine en simvastatine de kans op myopathie doen toenemen. In tegenstelling tot de vetoplosbare statines, zou pravastatine, het enige wateroplosbare statine niet onderhevig zijn aan interacties met geneesmiddelen die interfereren met het cytochroom P450. Fluvastatine wordt gemetaboliseerd door het CYP2C9.
- Statines kunnen het effect van orale anticoagulantia, van digoxine en zijn afgeleiden potentialiseren.
- De kans op myopathie neemt toe bij associatie met een fibraat.
- De harsenanionen uitwisselaars verminderen de resorptie van statines.
- Pompelmoessap kan de biodisponibiliteit van atorvastatine en van simvastatine doen toenemen.

- **Zin/onzin van associaties**

- Gezien hun complementair werkingsmechanisme kan een associatie statine / harsen overwogen worden bij zeer ernstige dyslipidemie en bij een heterozygote familiale hypercholesterolemie (type IIa).
- De doeltreffendheid op lange termijn van de associatie statine / fibraat is niet gekend. Theoretisch lijkt, vanuit farmacologisch oogpunt, deze associatie interessant. De jury stelt echter vast dat er geen studies bestaan met klinische doelstellingen (harde eindpunten) en tevens dat bij de combinatie gemfibrozil – cerivastatine zeer ernstige neveneffecten voorgevallen zijn.

- **Aanbevelingen voor doelmatige toediening**

- Het HMG-CoA reductase heeft een grotere activiteit 's nachts dan overdag. Inname bij het slapengaan lijkt dan ook aangewezen.
- De jury constateert dat enkel die dosissen op evidentie gebaseerd zijn, die gebruikt worden in RCT's, die het effect van statines op preventie van coronaire hartziekten bestuderen.

- **Aanbevelingen om de behandeling op te volgen**

- Bij het begin van de behandeling en bij myalgiën is het aan te raden regelmatig transaminasen en creatinine-phosphokinase te bepalen.
- Patiënt dient ook geïnformeerd te worden van de kans op myopathie en de voornaamste symptomen te kennen.

## 2. Fibraten

- **Producten**

Bezafibraat, ciprofibraat, fenofibraat



- **Werkingsmechanisme**

- Fibraten zijn agonisten van PPAR-alpha (Peroxisome Proliferator Activated Receptors) nucleaire receptoren et moduleren alzo de genenexpressie van verschillende enzymen, die tussenkomen in de lipidenstofwisseling zoals het lipoproteïne lipase (LPL).
- Het gevolg is vooral een daling van het gehalte aan triglyceriden, eveneens een daling van het totale cholesterol gehalte, van het LDL cholesterol en een stijging van het HDL cholesterol.

- **Neveneffecten :**

- Fibraten kunnen myalgiën veroorzaken, een verhoging van het creatinine-fosfokinase met zeldzaam een rhabdomyolyse.
- Gastro-intestinale stoornissen (diarree, nausea, braken, constipatie), een verhoging van transaminasen en cholelithiasis kunnen optreden.

- **Interacties:**

- Fibraten kunnen het effect van orale anticoagulantia en van sommige antidiabetica potentialiseren.
- De kans op myopathie neemt toe bij associatie met een statine.

- **Zin/onzin van associaties:**

- De associatie fibraat / harsen kan overwogen worden bij ernstige dyslipidemie.
- De doeltreffendheid op lange termijn van de associatie statine / fibraat is niet gekend. Theoretisch lijkt, vanuit farmacologisch oogpunt, deze associatie interessant. De jury stelt echter vast dat er geen studies bestaan met klinische doelstellingen (harde eindpunten) en tevens dat bij de combinatie gemfibrozil – cerivastatine zeer ernstige neveneffecten voorgevallen zijn.

- **Aanbevelingen om de behandeling op te volgen:**

- Bij het begin van de behandeling en bij myalgiën is het aan te raden regelmatig transaminasen en creatinine-fosfokinase te bepalen.
- Patiënt dient ook geïnformeerd te worden van de kans op myopathie en de voornaamste symptomen te kennen.

### 3. Harsen anionenuitwisselbaar

- **Producten:**

Colestipol, colestyramine

- **Werkingsmechanisme**

- Harsen inhiberen de reabsorptie van galzuren uit het darmlumen (onderbreking van de entero-hepatische cyclus). Dit vermindert de biodisponibiliteit van cholesterol voor de lever en veroorzaakt een toename van het aantal membraanreceptoren voor LDL op de hepatocyten met tot gevolg een toename van de klaring van het circulerende plasma LDL.
- Het gevolg is een daling van totaal cholesterol en van LDL-cholesterol. Daarenboven veroorzaken harsen een lichte toename van triglyceriden en van HDL-cholesterol.

- **Neveneffecten:**

- Harsen veroorzaken gastro-intestinale stoornissen (constipatie, flatulentie, nausea, ..... ) alsook een deficiëntie aan vetoplosbare vitamines en aan foliumzuur.

- **Interacties:**

- Harsen verminderen de resorptie van talrijke geneesmiddelen (orale anticoagulantia, schildklierhormoon, hartglycosiden, desoxychol zuur, statines ...).

- **Zin/onzin van associaties**

- Gezien hun complementair werkingsmechanisme kan een associatie statine / harsen overwogen worden bij zeer ernstige dyslipidemie en bij een heterozygote familiale hypercholesterolemie (type IIa).
- De associatie fibraat / harsen kan overwogen worden bij ernstige dyslipidemie

- **Aanbevelingen voor doelmatige toediening:**

- Harsen dienen in suspensie gebracht te worden en ingenomen bij de maaltijd. (Om de maagdasherm tolerantie te verbeteren mag de suspensie daags tevoren bereid worden en in de ijskast bewaard blijven).
- In functie van de maagdasherm tolerantie dient de dosis progressief verhoogd te worden.
- Sommige geneesmiddelen (hartglycosiden, orale anticoagulantia, statines, . ... ) worden door harsen gefixeerd. Zij moeten minstens twee uur voor of vier uur na de harsen ingenomen te worden.

#### 4. Nicotinezuur en derivaten

- **Producten:**

Nicotinezuur, acipimox

- **Werkingsmechanisme**

- Nicotinezuur en zijn derivaten zouden de synthese van VLDL in de lever verminderen. Daarenboven zouden ze de lipolyse van vetweefsels inhiberen. Hierdoor zou een vermindering van mobilisatie van vrije vetzuren naar de lever verminderen.
- Dit resulteert in een daling van de triglyceridenspiegels, van LDL-cholesterol en totaal cholesterol, alsook in een toename van HDL-cholesterol.

- **Neveneffecten:**

- Nicotinezuur kan flush veroorzaken (die kan afgezwakt worden door 100 mg aspirine in te nemen 30 minuten voor het nicotinezuur), gastro-intestinale stoornissen, een toename van transaminasen, een hyperuricemie en een hyperglycemie.
- Acipimox wordt beter verdragen (flush, urticaria, rash et milde maagdasherm stoornissen) maar is ook minder effectief.

- **Interacties:**

- Geen klinisch significante interacties

- **Zin/onzin van associaties**

- De associatie nicotinezuur met een andere hypolipemiërende medicatie kan overwogen worden gezien de complementaire werkingsmechanismen. In België wordt nicotinezuur zelden gebruikt als eerstelijns product, doch meestal in associatie met een ander hypolipemiërend geneesmiddel. Indien dit een statine of een fibraat is dient regelmatig het creatinine-phosphokinase bepaald te worden.

### Beschikbare specialiteiten op de Belgische markt (04/2002)

Nicotinezuur:	magistraal
Acipimox :	Olbetam® (250 mg)
Atorvastatine :	Lipitor 10®, Lipitor 20®, Lipitor 40®
Bezafibraat:	Cedur® (200mg), Eulitop® (400mg)
Ciprofibraat:	Hyperlipen® (100mg)
Colestipol :	Colestid® (5 g)
Colestyramine :	Questran® (4 g)
Fenofibraat:	Fenogal 200 Lidose®, Lipanthyl 67 Micronised®, Lipanthyl 100®, Lipanthyl 200 Micronised®, Lipanthyl 267 Micronised®
Fluvastatine :	Lescol® (40 mg)
<i>Gemfibrozil :</i>	<i>niet beschikbaar op Belgische markt</i>
<i>Lovastatine :</i>	<i>niet beschikbaar op Belgische markt</i>
Pravastatine :	Pravasine® (20, 40 mg)
Simvastatine :	Zocor® (5, 20, 40 mg), Zocor Aktuapharma® (20 mg), Zocor Olympo® (20 mg)

N.B.: Lipanthyl Micronised® is een meer recente vorm, gedoseerd aan 67, 200 et 267 mg gemicroniseerd fenofibraat met hoge biodisponibiliteit. Een gelule Lipanthyl 67 Micronised® is equivalent aan een gelule Lipanthyl 100®. Fenogal 200 Lidose® est is een ander presentatievorm van fenofibraat met hoge biodisponibiliteit gedoseerd aan 200 mg.

Klasse/Product	werkingsmechanisme	neveneffecten	interacties
<b>Statines</b>	- Inhibitie HMG-CoA-reductase, waardoor - sterke daling TC, - sterke daling LDL - lichte daling TG - lichte stijging HDL	- stijgen CPK - myalgie - rhabdomyolyse - stijgen SGPT - GI stoornissen - huidruptie	Potentialiseren effect - orale anticoagulantia - digoxine + afgeleiden Met fibraat hoger risico op myopathie Harsen verminderen resorptie statines.
Simvastatine Atorvastatine	Idem	Idem	Via CYP3A4 - macroliden - azolen - proteaseinhibitoren toename risico spier. Pompelmoessap doet biodisponibiliteit toenemen
Fluvastatine	Idem	Idem	Via CYP2C9
Pravastatine	idem	Idem	Wateroplosbaar -> minder interacties
<b>Fibraten</b>	PPAR-alpha agonisten - daling TG - daling TC, LDL - stijging HDL	- stijgen CPK - myalgie - rhabdomyolyse - GI stoornissen - stijgen SGPT - cholelithiasis	Potentialiseren effect - orale anticoagulantia - orale antidiabetica Met statine hoger risico op myopathie
<b>Harsen</b>	Inhibitie reabsorptie galzuren uit darm - daling TC, - daling LDL - lichte stijging TG - lichte stijging HDL	- GI stoornissen - tekort aan vetoplosbare vitamines en foliumzuur	Resorptievermindering van - orale anticoagulantia - schildklierhormoon - hartglycosiden - desoxycholzuur - statines
<b>Nicotinezuur</b>	Synthese VLDL in lever wordt verminderd Inhibitie lipolyse vetweefsel - daling TG, - daling LDL - daling TC - stijging HDL	Flush GI stoornissen Toename - SGPT - urinezuur - glycemie	Geen significante!
<b>Acipimox</b>	Idem	Minder, maar ook minder effectief	

## Referenties

- **RIZIV, Consensusconferentie “ Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”, Teksten van de experten:**
  - Prof. Dr. L. Van Gaal: Welk geneesmiddel voor welke populatie? Fibraten, nicotinezuur en afgeleiden.
  - Prof. Dr.F.H.Heller: Quel médicament pour quelle population ? Statines et résines.
  - Prof. Dr. A. Scheen : Médicaments Hypolipidémiants - Quelles sont les moyens thérapeutiques?
- 1. Oliver MF, Pyörälä K, Shepherd J. Evidence-based cardiology. Management of hyperlipidaemia. Why, when and how to treat. *Eur Heart J* 1997, 18, 371-375.
  2. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J*, 1998, 19, 1434-1503.
  3. Belgian Lipid Club. Recommandations pour le diagnostic et le traitement des hyperlipidémies. Guide de poche (3ème édition), 1999.
  4. Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. 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, 2486-2497.
  5. Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Dietary reduction of serum cholesterol concentration : time to think again. *Br Med J* 1991, 303, 953-957.
  6. Kreisberg RA, Oberman A. Lipids and atherosclerosis : lessons learned from randomized controlled trials of lipid lowering and other relevant studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87, 423-437.
  7. Miettinen TA, Gylling H. Regulation of cholesterol metabolism by dietary plant sterols. *Curr Opin Lipidol* 1999, 10, 9-14.
  8. Centre belge d'Information Thérapeutique. Répertoire commenté des médicaments 2001.
  9. Chong PH, Bachenheimer BS. Current, new and future treatments in dyslipidaemia and atherosclerosis. *Drugs* 2000, 60, 55-93.
  10. Fruchart JC, Brewer HB, Leitersdorf E, et al. Consensus for the use of fibrates in the treatment of dyslipoproteinemia and coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998, 81, 912-917.
  11. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000, 101, 207-213.
  12. Blumenthal RS. Statins : effective antiatherosclerotic therapy. *Am Heart J* 2000, 139, 577-583.
  13. Jacobson TA. Combination lipid-altering therapy : an emerging treatment paradigm for the 21st century. *Curr Atheroscler Rep* 2001, 3, 373-382.
  14. Société Scientifique de Médecine Générale, Recommandations de bonne pratique.
  15. NHG Standaard Cholesterol
  16. National Cholesterol Education Program – Adulte Treatment Panel III
  17. Dr Martine S. Bermstein. Essais cliniques randomisés sur les bénéfices de l'augmentation de l'activité physique chez les adultes. *Mes Hyg* 2002 ;60(2378) : p281-288
  18. AGIM, Compendium 2001
  19. de Lorgeril M., Renaud S., Mamelle N. & al. Mediterranean alpha-linoleic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;**343**: 1545-9
  20. de Lorgeril ., Salen P., Martin J.L., monjaud I., Delaye J, Mamelle N. Mediterranean M diet, traditional risk factors and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction. Final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; **99**: 779-85
  21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I & al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia *N Engl J Med* 1995; **333** : 1301-7.

## VRAAG 4 - Hoe groot zijn de risicopopulaties in België?

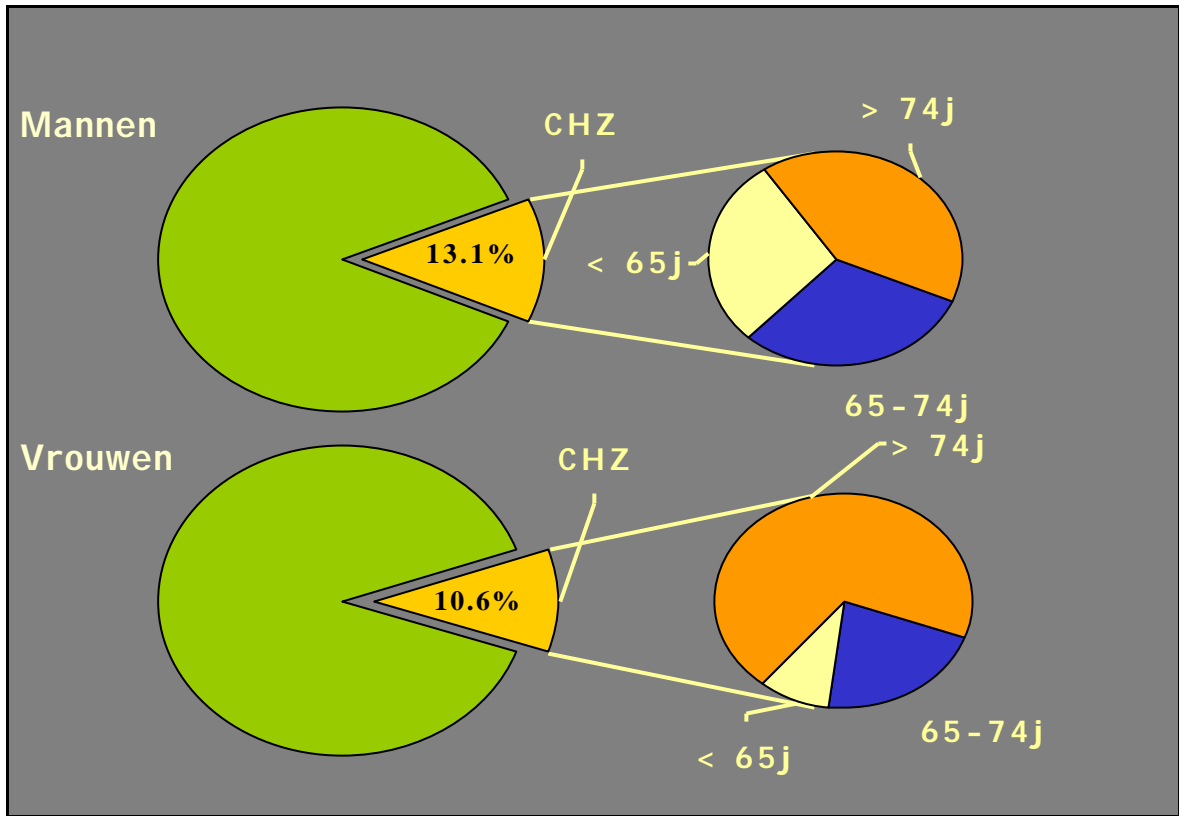
- Evolutie van cardiovasculaire aandoeningen gedurende de laatste jaren?
- Noord - Zuid verschillen?
- Kan deze risicopopulatie verder ingedeeld worden volgens graad van risico op morbiditeit en mortaliteit?
- geslacht? leeftijd? andere aandoeningen? sociale status?
- primaire of secundaire preventie?
- Hoe groot zijn de populaties die, in België, in aanmerking komt voor behandeling met hypolipemiërende stoffen?

### 1. Hoe groot zijn de risicopopulaties in België?

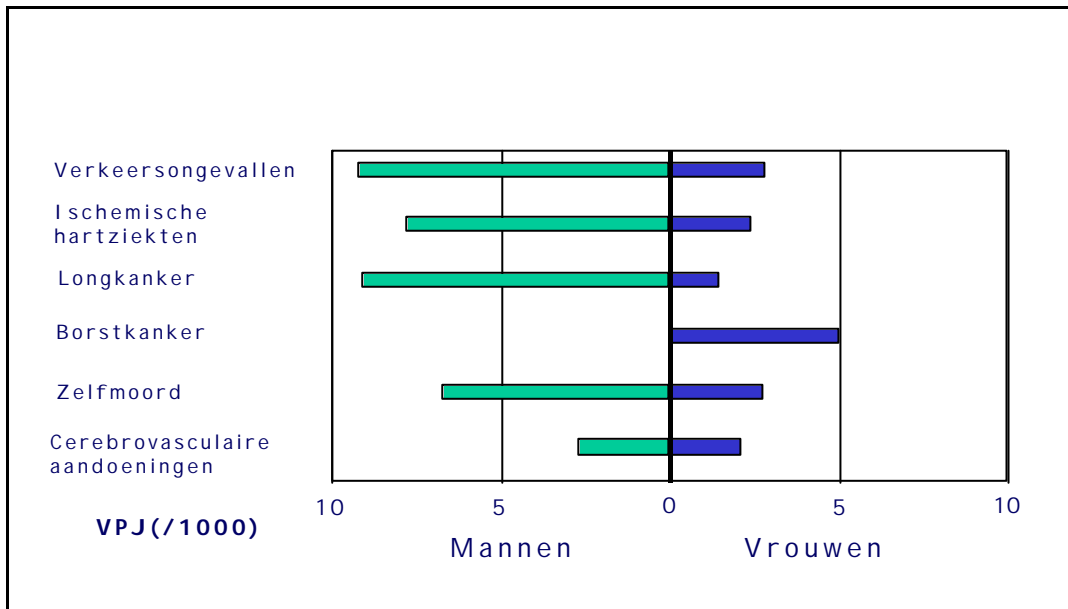
Onder risicopopulatie verstaat men die populatie die een verhoogd risico vertoont op coronaire incidenten (vnl. fataal en niet fataal myocard infarct).

Om de grootte van de risicopopulatie in België in te schatten, baseert men zich op de officiële overlijdensstatistieken en op incidentie cijfers.

- De officiële oorzaakspecifieke overlijdensstatistieken vormen een belangrijke bron van informatie m.b.t. de impact van deze aandoeningen op de volksgezondheid. Hierbij dient evenwel opgemerkt te worden dat deze statistieken in België in het verleden vaak een onderschatting gaven van de werkelijke impact (1). Mortaliteitscijfers verstrekken zeer waardevolle informatie maar geven slechts een partieel beeld van het werkelijke voorkomen van coronaire pathologie.
- Uit de BIRNH (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health) studie, die dateert uit begin jaren '80, wordt het procentueel aandeel van deze pathologie als oorzaak van overlijden in België geschat op gemiddeld 13 % bij de mannen en gemiddeld iets minder dan 11 % bij de vrouwen (fig. 1).
- Wanneer men de mortaliteitscijfers voor België bekijkt in een internationaal perspectief, dan stelt men vast dat – volgens de officiële statistieken – België samen met enkele mediterrane landen behoort tot de groep van landen met de laagste sterfte aan coronaire hartziekten in Europa (2). Zoals reeds gesteld, wordt dit waarschijnlijk ten dele verklaard door een onderschatting van de mortaliteit in de sterftestatistieken.
- Teneinde een volledig beeld te bekomen van de impact op de volksgezondheid dient men zoals vermeld naast de overlijdensstatistieken te beschikken over incidentiecijfers. Deze incidentiecijfers zijn in België in beperkt mate voorhanden via het MONICA Gent-Charleroi project. Het WHO MONICA Project (Multinational monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) was een wereldwijde gestandaardiseerde studie naar trends in incidentie van coronaire hartziekten en naar trends in de prevalentie van risicofactoren van coronair lijden, uitgevoerd in de jaren '80 en '90 (3). Voor België werd aan dit project deelgenomen met één studiegebied in Wallonië en één studiegebied in Vlaanderen, respectievelijk de steden Charleroi en Gent.
- De incidentie van coronaire events zoals afgeleid uit de MONICA studie hangt af van de leeftijd en het geslacht en wordt weergegeven in figuur 2.
- Een indicator die eveneens op een aanschouwelijke wijze de impact van een doodsoorzaak op de volksgezondheid uitdrukt is het “Verloren aantal potentiële levensjaren”. Figuur 2 toont deze indicator (voor de leeftijdscategorie 1-74 jaar) voor Vlaanderen in de periode 1992-1994. Deze maat drukt onrechtstreeks uit in welke mate de levensverwachting zou kunnen worden opgetrokken indien een bepaalde doodsoorzaak zou kunnen worden geëlimineerd.
- Uit figuur 2 blijkt dat het hoogste aantal verloren levensjaren bij mannen in deze leeftijdsgroep veroorzaakt wordt door verkeersongevallen, gevolgd door longkanker en coronaire hartziekten. Bij vrouwen is het totaal aantal verloren levensjaren in deze leeftijdsgroep globaal veel lager en komen coronaire hartziekten na borstkanker, verkeersongevallen en zelfmoord.



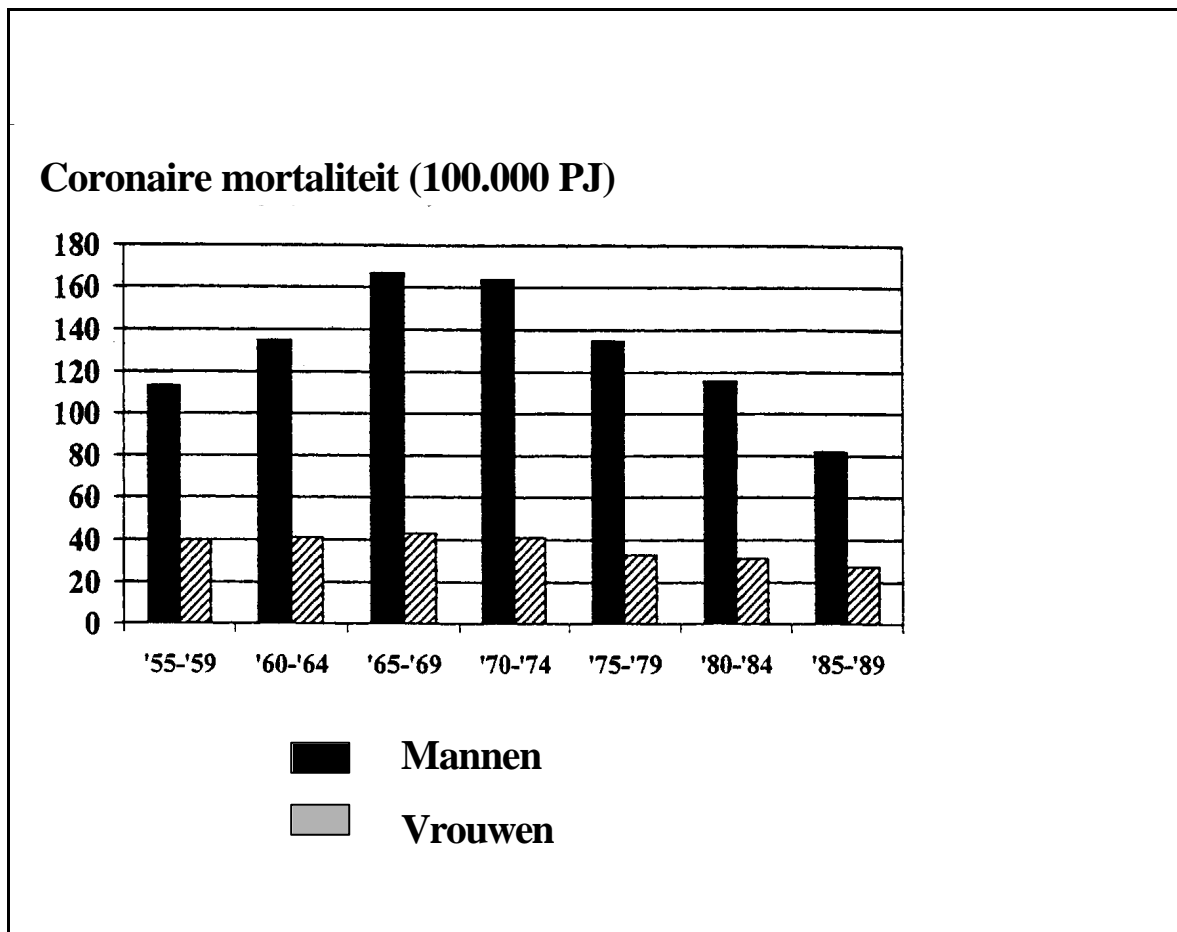
Figuur 1: proportionele mortaliteit voor coronaire hartziekten België



Figuur 2: aantal verloren potentiële levensjaren (VPJ) in het Vlaams Gewest in de leeftijdsgroep 1-74 jaar (gegevens voor 1992-1994).

## 2. Hoe verloopt de evolutie van cardiovasculaire aandoeningen gedurende de laatste jaren?

- Na de tweede wereldoorlog werd bij de mannen een epidemisch stijging gezien in de coronaire mortaliteit. Sinds de jaren '70 wordt er daarentegen een graduele daling geobserveerd. (fig. 3)
- Bij de vrouwen is de evolutie gelijkaardig, doch minder uitgesproken. Ook in de evolutie van de coronaire incidenties (gebaseerd weer op de gegevens van de MONICA studie) ziet men een daling tijdens de laatste jaren .



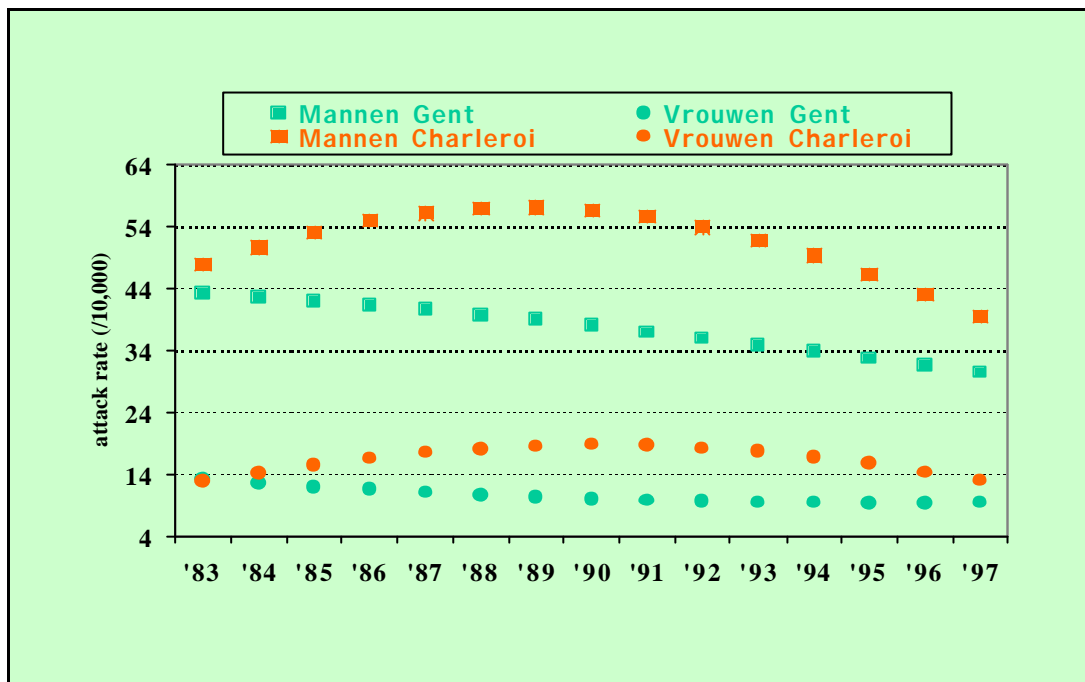
Figuur 3: evolutie van de coronaire mortaliteit in België van 1955 tot 1990 bij mannen en vrouwen van 25-64 jaar



### 3. Zijn er Noord-Zuid verschillen?

Men noteert hier duidelijke Noord-Zuid verschillen

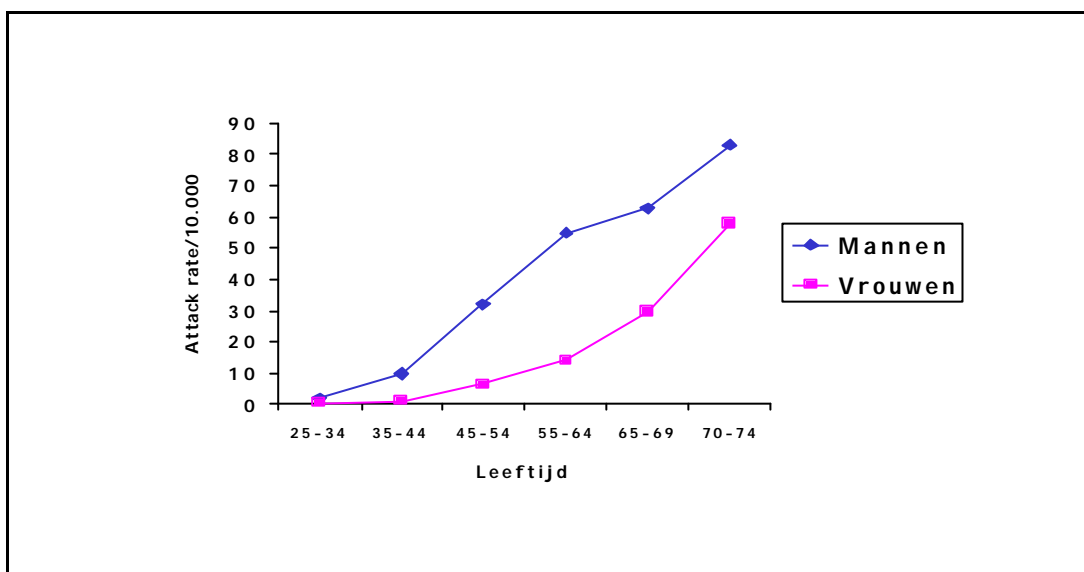
- in die zin dat in Wallonië (Charleroi) de incidentie van coronaire hartziekten gemiddeld 50 % hoger ligt voor wat de beide geslachten betreft. (fig. 4)
- in Gent werd sedert eind jaren tachtig een progressieve daling van de coronaire incidenten waargenomen, terwijl dit in Charleroi pas in de tweede helft van de jaren negentig tot uiting komt.



Figuur 4: trends in totale attack rates tussen 1983 en 1997 bij mannen en vrouwen van 25-69 jaar uit de regio Gent en Charleroi.

#### 4. Kan deze risicopopulatie verder ingedeeld worden naar geslacht, leeftijd, aandoeningen, sociale status?

- Zoals reeds vermeld ligt de incidentie van coronaire hartziekten **hoger bij mannen dan bij vrouwen**.
- Bovendien is er een duidelijke **toename** van deze incidentie met de **leeftijd**;
- Er is echter een fundamenteel verschil in de leeftijdsverdeling tussen de twee geslachten:
  - daar waar meer dan de helft van de gevallen zich voordoen onder de leeftijd van 75 jaar bij de mannen, zal
  - bij de vrouwen ongeveer driekwart van de gevallen voorkomen na de leeftijd van 75 jaar.



Figuur 5: incidentie van acute coronaire aanvallen per leeftijd en geslacht, Gent, 1998.

- Naast geslacht en leeftijd (die behoren tot de niet modifiëerbare risicofactoren) zijn er een **aantal aandoeningen** die het risicoprofiel mede bepalen en waar effectief iets aan kan gedaan worden (modifiëerbare cardiovasculaire risicofactoren). Als voornaamste weerhoudt men
  - diabetes mellitus,
  - arteriële hypertensie,
  - hypercholesterolemie,
  - roken en
  - obesitas.

- Daarnaast dient men erop attent te zijn dat de **persoonlijke en familiale coronaire voorgeschiedenis** eveneens het risicoprofiel in belangrijke mate beïnvloeden.
- Gegevens over de prevalentie van coronaire risicofactoren worden in België bij de algemene bevolking niet op systematische wijze geregistreerd. Het enige onderzoek dat tot dusver in deze context werd uitgevoerd voor het ganse Belgische grondgebied is de BIRNH studie – Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health (4)
- Dit onderzoek dateert echter uit de eerste helft van de jaren '80.
- Voor een overzicht van de belangrijkste resultaten tabel 1 (p. 52).
- Uit de beschikbare fragmentarische gegevens kunnen wel een aantal tentatieve conclusies worden gehaald:
  - De Belgische bevolking vertoont globaal een **vrij hoge prevalentie** van de klassieke coronaire **risicofactoren**: roken, verhoogde arteriële bloeddruk en serumcholesterol.
  - Ook de **voeding** vertoont globaal een eerder **ongunstig** profiel.
  - Uit verschillende studies is gebleken dat het globaal coronair risicoprofiel – ingeschat op basis van deze risicofactoren - gemiddeld **hoger** is **in Wallonië** dan in Vlaanderen. Vooral de inname van verzadigde vetzuren en het serumcholesterol is hoger in het zuiden van België.
  - De prevalentie van coronaire risicofactoren is **hoger** in de **lagere socio-economische lagen** van de bevolking.
  - Voor wat betreft trends in risicofactoren kan worden weerhouden uit de literatuur dat:
    - de prevalentie van **obesiteit** zeer opvallend toeneemt (5)
    - **roken** bij mannen op middelbare leeftijd is afgenomen doch bij jongeren terug toeneemt. Anderzijds is de prevalentie rokers bij vrouwen de laatste decennia aanzienlijk toegenomen.
    - voor wat betreft **serumlipiden, bloeddruk, fysieke activiteit en voeding** zijn er in ons land onvoldoende gegevens voorhanden teneinde op een betrouwbare manier trends te kunnen bestuderen.
- Op grond van bovenstaande overwegingen en op basis van een uitgebreid literatuuronderzoek, werden recent consensusaanbevelingen geformuleerd in verband met de preventie (zowel primaire als secundaire) van coronaire hartziekten ten behoeve van de clinicus in zijn/haar dagelijkse praktijk.
  - Deze consensusaanbevelingen kwamen tot stand op basis van een expertcomité (de zogenaamde “Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention”) met vertegenwoordigers uit diverse Europese verenigingen (cardiologen, hypertensiologen, lipidologen, gedragswetenschappers, omnipracticci, etc.) – verder in de tekst afgekort tot “Joint task Force” - en werden gepubliceerd in de internationale en ook lokale vakliteratuur (6).
  - De tweede versie van deze aanbevelingen werd gepubliceerd in 1998. Een derde herziene versie wordt verwacht in de loop van het jaar 2003.
  - Het basisuitgangspunt van dit consensusdocument is dat artsen – bij het uitstippelen van hun strategie ten aanzien van een individuele patiënt (hetzij geen behandeling, leefstijlaanpassing en/of medicamenteuze behandeling) - steeds moeten uitgaan van een inschatting van het absoluut individueel risico op basis van een constellatie van gekende risicofactoren bij de betreffende patiënt.

## 5. Kan deze risicopopulatie verder ingedeeld worden in primaire en secundaire preventie?

- In de risicobepaling werd tot op heden een onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire preventie, daar personen die reeds een cardiovasculair incident hebben doorgemaakt zich in een hogere risicoklasse bevinden.
- Tegenwoordig zijn er aanbevelingen om een populatie eerder te gaan indelen in verschillende risicogroepen. Het risico uitgedrukt in % geeft een schatting weer van de kans op fataal of niet fataal acuut coronair incident binnen de 10 of 5 jaar. De verschillende tabellen kennen een verschillende risicograad (laag, matig, hoog, zeer hoog en uiterst hoog) toe aan de verschillende risicopercentages. De 'Joint British societies coronary risk prediction chart' maakt het onderscheid tussen volgende risicopercentages: laag (<15%), matig (15-20%), hoog (20-30%) en zeer hoog (>30%) risico op 10 jaar.
- Patiënten met een bewezen coronaire hartziekte (secundaire preventie) behoren automatisch tot de zeer hoog risicogroep (> 20% op 5 jaar of > 40% op 10 jaar).
- In geval van **primaire preventie** zal een risico-inschatting best gebeuren door gebruik te maken van risicotabellen, ontwikkeld ten behoeve van de clinicus. Deze risicotabellen ( "coronary risk charts") geven een visuele weergave van het absolute risico en zijn op eenvoudige en ondubbelzinnige manier hanteerbaar in de dagelijkse klinische praktijk. Onze voorkeur gaat naar het gebruik van de 'Joint British societies coronary risk prediction chart'.
- De algoritmes die aan de basis liggen van deze risicotabellen vinden hun oorsprong in de analyse van grootschalig prospectief epidemiologisch onderzoek, met name de Framingham Heart Study.

## 6. Hoe groot zijn de populaties die in België in aanmerking komen voor de behandeling van hypolipidemiërende stoffen?

- Op basis van de bovenstaande beslissingsbomen en de bestaande epidemiologische gegevens met betrekking tot de prevalentie van coronair lijden en van coronaire risicofactoren in België, kan een approximatieve inschatting gemaakt worden van het aantal individuen in ons land, dat redelijkerwijs in aanmerking komt voor een behandeling met hypolipemiërende middelen.
- De analyse van het aantal personen in België dat volgens de aanbevelingen van de tweede Joint Task Force (cfr. supra) in aanmerking komt voor cholesterolverlagende medicatie, de vergelijking daarvan met het aantal dat in aanmerking komt op basis van de huidige vigerende normen voor terugbetaling van deze middelen en de geschatte impact op het budget van de sociale zekerheid in ons land, werd in extenso gepubliceerd in een recent artikel in het Tijdschrift voor Geneeskunde (7). In wat volgt zal een bondige samenvatting van de belangrijkste elementen uit die analyse worden weergegeven, aangepast aan de besluiten van de jury van deze consensusconferentie.
- Het uitgangspunt voor de berekeningen werd gevormd door de numeriek grootste en bovendien enige nationaal representatieve epidemiologische momentopname die in België voorhanden is en waarin alle elementen, nodig voor deze analyses, op individueel niveau voorhanden waren - namelijk het BIRNH onderzoek (Belgian Interuniversity Research on Nutrition and Health). Dit onderzoek werd uitgevoerd in de eerste helft van de jaren tachtig in een samenwerking tussen vier Belgische universiteiten. Een totaal van iets meer dan 11.000 individuen van 25-74 jaar (op toevalsbasis gerekruteerd uit de kieslijsten van 170 Belgische gemeenten) werd in dit onderzoek op een gestandaardiseerde wijze onderworpen aan een uitgebreide reeks vragenlijsten (o.m. naar levensstijl) en enkele bioklinische onderzoeken (o.m. bepaling van serumlipiden door een centraal gestandaardiseerd labo en een gestandaardiseerde bloeddrukmeting) (8).

Men kan de populaties, die eventueel voor behandeling met hypolipemiërende medicaties in aanmerking komen, indelen in drie groepen, die elk afzonderlijk zullen besproken worden: de familiale hyperlipidemie, de secundaire preventie en de primaire preventie.

### Familiale hyperlipidemie

- Individuen met een “familiale, erfelijke” vorm van dyslipidemie: enerzijds neemt deze groep van patiënten een aparte plaats in binnen de discussie over behandelingsstrategieën – welke overigens het onderwerp vormen van specialistische lipidologische behandeling en follow-up – waarbij de noodzaak voor hypolipemiërende interventie wellicht binnen de medische wereld niet ter discussie staat.
- De prevalentie van deze aandoening bedraagt ongeveer 1/500 wat in België neerkomt op 20000 individuen.
- De jury zou het als uiterst positief ervaren moesten er inspanningen gedaan worden om deze groep maximaal te bereiken en hoopt dat minstens 80% van deze ‘extreem hoogrisico’ personen adequaat behandeld zou kunnen worden.

### Secundaire preventie

Raming van het aantal personen dat in aanmerking komt voor behandeling met hypolipemiërende middelen in de secundaire preventie:

- Volgens de aanbevelingen van de Joint Task Forces dienen alle patiënten met een gekende medische voorgeschiedenis van klinische manifest atherosclerotisch vaatlijden worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en bijgevolg behandeld te worden met hypolipemiërende middelen indien de totale serumcholesterolwaarde hoger is dan 190 mg/dl (of 5 mmol/l) en/of het LDL-gehalte hoger is dan 115 mg/dl (of 3 mmol/l) en indien interventies om de levensstijl aan te passen geen verbetering brengen binnen realistisch termijn.
- Volgens de consensus binnen de jury, gebaseerd op de conclusies van het literatuuronderzoek en de mening van de experten dient – in deze populatiegroep – geen rekening gehouden te worden met initiële lipidenwaarden en dient er steeds behandeld te worden. Deze consensus wordt bevestigd door de HPS studie, die weliswaar slechts op 6 juli 2002 in the Lancet gepubliceerd werd.
- De geschatte prevalentie en het geschatte aantal personen dat in België een medische voorgeschiedenis heeft van coronair lijden (op basis van extrapolaties van de BIRNH bevindingen naar de totale bevolking) is weergegeven in tabel 1, gestratificeerd voor geslacht en leeftijd.
- Voor de leeftijdsgroep 75-84 jaar (niet vertegenwoordigd in BIRNH) werd een schatting gemaakt met behulp van cijfers uit een vervolgonderzoek van BIRNH bij een oudere populatie en met behulp van gepubliceerde cijfers afkomstig van longitudinaal onderzoek m.b.t. de evolutie van serum cholesterolspiegels op hogere leeftijd.
- **In de leeftijdsgroep tot 84 jaar wordt een geschat aantal van 181.711 mannen en 96.619 vrouwen bekomen, samen goed voor 278.330 individuen ongeacht het cholesterolgehalte.**
- De jury hoopt dat door een maximale behandeling van deze hoogrisicogroep een groot aantal levensjaren kan gewonnen worden. In akkoord met L.Annemans e.a.(7) meent de jury dat een bereik van 60% binnen deze groep reeds een succes zou betekenen.
- Als kritische bedenking bij deze analyse dienen de volgende opmerkingen in acht genomen te worden:
  - De BIRNH studie is bijna 20 jaar oud. Het is moeilijk in te schatten of de prevalentie ondertussen gestegen, dan wel gedaald is (gedaalde incidentie versus toegenomen vergrijzing van de bevolking).

- De participatie in de BIRNH studie was eerder laag. Vermoed kan worden dat een onderschatting van de werkelijke prevalentie bekomen werd, aangezien in bevolkingsonderzoek meestal selectieve non-participatie wordt aangenomen in subgroepen van de bevolking met meer uitgesproken risicogedrag.
  - De prevalentie van coronair lijden werd geschat op basis van zelfgerapporteerde gegevens.
  - Enkel coronair lijden werd in acht genomen.
- Hoewel speculatief, kan op basis van deze kritische beschouwingen redelijkerwijs worden aangenomen dat de geschatte aantallen van mensen die in aanmerking komen voor hypolipemiërende medicatie in secundaire preventie eerder een onderschatting van de werkelijkheid is.

### Primaire preventie

Raming van het aantal personen dat in aanmerking komt voor behandeling met hypolipemiërende middelen in de primaire preventie:

- Patiënten met een verhoogd globaal coronair risico en met een totaal serumcholesterol gehalte van meer dan 190mg/dl (of 5 mmol/l) en/of een LDL-cholesterolgehalte van meer dan 115 mg/dl (of 3 mmol/l) en die na doorgedreven en professionele inspanningen via levensstijlaanpassing niet onder deze drempels vallen, dienen volgens de richtlijnen van de Joint Task Force met hypolipemiërende medicatie behandeld te worden.
- Op basis van cijfers uit de BIRNH studie en uit NIS-gegevens wordt - in tabel 5 van het artikel van L.Annemans e.a. (7) - voor de leeftijdscategorie van 35 tot 74 / 84 jaar het aantal individuen dat in ons land een risico op majeur coronair incident als volgt berekend en ingedeeld:

Leeftijd	Populatie	RISICO op majeur coronair incident		
		≈ 15% op 10 jaar	≈ 20% - 10j	≈ 30% - 10j
35 – 74 jaar	4.953484	1.297.228	752.566	220.479
<b>35 – 84 jaar</b>	<b>5.485.543</b>	<b>1.739.963</b>	<b>974.763</b>	<b>353.714</b>

De auteurs merken op dat enkel personen zonder voorgeschiedenis van coronair lijden in aanmerking genomen werden bij deze berekeningen.

- De jury stelt vast dat uit IMS cijfers (7) blijkt dat slechts 20% van de totale groep, die momenteel potentieel in aanmerking komt voor behandeling (>250mg/dl of 6,5 mmol/l TC), hypolipemiërende geneesmiddelen gebruikt. De jury hoopt dat dit aantal binnen de hoogrisicogroep in primaire preventie zal toenemen tot bvb 30%.
  - In de groep met een risico  $\geq$  30% op 10 jaar zou dit betekenen 353.714 x 30% of 104.114 individuen
  - In de groep met een risico  $\geq$  20% op 10 jaar zou dit betekenen 974763 x 30% of 292429 personen.
  - Indien men ervan uitgaat dat binnen deze groep maar 20% bereikt zal worden komt men op 194952 individuen.

- Als kritische bedenking bij deze analyse dienen uiteraard opnieuw de volgende opmerkingen in acht genomen te worden:
  - De BIRNH studie is bijna 20 jaar oud. Het is moeilijk in te schatten of de prevalentie ondertussen gestegen, dan wel gedaald is (gedaalde incidentie versus toegenomen vergrijzing van de bevolking).
  - De participatie in de BIRNH studie was eerder laag. Vermoed kan worden dat een onderschatting van de werkelijke prevalentie bekomen werd, aangezien in bevolkingsonderzoek meestal selectieve non-participatie wordt aangenomen in subgroepen van de bevolking met meer uitgesproken risicogedrag.
  - De prevalentie van coronair lijden werd geschat op basis van zelfgerapporteerde gegevens.
  - Enkel coronair lijden werd in acht genomen.
  - Er wordt uitgegaan van een bepaald bereik zoals dit met de vroegere terugbetalingcriteria werd vastgesteld. Men kan niet met zekerheid zeggen of het bereik met de nieuwe richtlijnen identiek zal zijn.

### Referenties

1. De Henauw S, de Smet P, Aelvoet W, Kornitzer M, De Backer G. Misclassification of coronary heart disease in mortality statistics. Evidence from the WHO-MONICA Ghent - Charleroi study in Belgium. *J Epidemiol Community Health* 1998;52:513-19.
2. De Henauw S, De Backer G. Coronair lijden in België. *Tijdschr voor Geneesk*,1995;51(23):1607-16.
3. De Henauw S. Trends and regional differences in coronary heart disease incidence and risk factors in Belgium. Main findings from the WHO-MONICA Ghent-Charleroi study. March 2000. ISBN 90-804088-6-7
4. Kornitzer M, Bara L. Differences between north and south in coronary risk factors, food habits and mortality in Belgium. *Acta Cardiol* 1989;44:145-55.
5. Stam-Moraga MC, Kolanowski J, Dramaix M, De Henauw S, De Bacquer D, De Backer G, Kornitzer M. Trends in the prevalence of obesity among Belgian men at work, 1977-1992. *Int J Obes*, 1998;22:988-992
6. Wood D, De Backer G, Faergeman O et al. on behalf of the Task Force. Prevention of Coronary Heart Disease in Clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-1503.
7. Annemans L, De Backer G, De Bacquer D et al. Preventie van coronaire aandoeningen in België: kostprijs van statines. *Tijdschr. Voor Geneeskunde* 2001;57:943-51.
8. De Backer G. Regional differences in dietary habits, coronary risk factors and mortality rates in Belgium Design and Methodology. *Acta Cardiol* 1984;39:285-92.

**Tabel 1.** Prevalentie (%) van coronair lijden in de BIRNH studie en extrapolatie ervan naar een schatting van het aantal personen in België dat potentieel in aanmerking komt voor hypolipemiërende medicatie.

Leeftijd	Prevalentie (%)		Geschatte aantallen (%)		
	Mannen	Vrouwen	Mannen	Vrouwen	Totaal
35-44	0.6	0.4	3.815	2.486	6.301
45-54	3.3	1.1	18.147	5.936	24.083
55-64	9.1	3.4	36.858	14.421	51.279
65-74	12.8	5.6	45.330	24.213	69.543
75-84	25.7	11.4	41.220	30.240	71.460
35-84			145.370	77.296	222.666

**Tabel 2.** Prevalentie van globaal coronair risico t.o.v. bepaalde grenswaarden op basis van de BIRNH gegevens bij mannen en vrouwen 35-74 jaar.

Leeftijd	≥ 15% op 10j		≥ 20% op 10j		≥ 30% op 10j	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw
35-44	5.7	0.3	1.5	0.0	0.0	0.0
45-54	34.6	2.8	14.1	0.4	1.6	0.0
55-64	69.2	14.6	45.3	3.6	10.8	0.3
65-74	91.4	29.7	76.6	9.9	34.0	0.5



## VRAAG 5: Welk geneesmiddel voor wie? Wat leren de klinische studies ons? (deel 1)

- Welke parameters zouden ze moeten evalueren?
- Op het vlak van coronaire, cerebro-vasculaire en perifere risicopreventie?
- Welke zijn belangrijke 'harde eindpunten'? Fatale en niet-fatale acute myocardinfarcten? Revasculariserende ingrepen? Hospitalisaties? Totale mortaliteit? NNT?
- Welke resultaten kunnen deze studies voorleggen?
- Verschillen binnen de populatie? Mannen, vrouwen, bejaarden, diabetes?
- Verschillen tussen de gebruikte geneesmiddelen?
- Verschillen in primaire en secundaire preventie?

In dit hoofdstuk worden de Randomized Clinical Trials (RCT) met hypolipemiërende middelen besproken met als eindpunten klinische incidenten, evenals de besluiten die men hieruit kan trekken.

De evolutie van arteriosclerotische letsels met beeldvormingstechnieken blijkt geen goede predictor te zijn van nieuwe cardiovasculaire accidenten. Zij worden daarom buiten beschouwing gelaten.

Voorafgaandelijk is het nuttig enkele begrippen te verduidelijken:

- Relatieve risicoreductie (RRR): het percentage waarmee het risico een bepaald eindpunt te bereiken vermindert in de behandelde groep t.o.v. de niet behandelde groep.
- Absoluut risicoverschil (ARV): het verschil in procent uitgedrukt van het aantal patiënten dat een eindpunt bereikt tussen de behandelde en de niet behandelde groep.
- Number needed to treat (NNT): het aantal patiënten dat men dient te behandelen om te voorkomen dat één van hen een eindpunt bereikt.
- Kans op gezondheid (KG): de kans vrij te blijven van het bereiken van een eindpunt wanneer men de behandelde groep vergelijkt met de niet behandelde groep.

De eindpunten van de te bespreken studies zijn niet volledig identiek; de belangrijkste zijn echter: de coronaire mortaliteit, het optreden van nieuwe coronaire incidenten (myocardinfarct, noodzaak tot interventie: CABG, PTCA), hospitalisatie voor onstabiele angor of een combinatie van meerdere van deze eindpunten en de totale mortaliteit.

In sommige studies komen als eindpunt ook de incidentie van het CVA en van perifere vasculaire aandoeningen voor.

Men maakt een onderscheid tussen primaire en secundaire preventie.

In de primaire preventie gaat het om het voorkomen van coronaire en eventueel vasculaire incidenten bij patiënten waar zich deze in hun ziektegeschiedenis nog niet hebben voorgedaan.

In de secundaire preventie behandelt men patiënten die al een myocardinfarct hebben gehad (of instabiele angor). Recent werden twee studies gepubliceerd waarin het begrip secundaire preventie werd uitgebreid naar patiënten die een coronaire interventie (CABG, PTCA) ondergingen enerzijds en patiënten met een gekend cerebrovasculair en perifeer arterieel lijden.

Een bijzondere groep wordt gevormd door de diabetespatiënten zonder cardiovasculaire complicaties, die evenwel een cardiovasculair risico hebben dat nagenoeg gelijkgesteld kan worden met dit van de patiënten behandeld in de secundaire preventie.

## 1. Trials met statines

Voor de statines waren er op het ogenblik waarop de consensusvergadering werd georganiseerd 5 studies gepubliceerd. 2 studies in de primaire preventie (WOSCOPS en AFCAPS-TexCAPS) en 3 secundaire preventiestudies (4S, LIPID en CARE). In deze studies is er geen verdere stratificatie gebeurd naar het risicoprofiel (hypertensie, diabetes, andere rookgedrag enz.) van de geïncludeerde patiënten. Sommige bijkomende risicofactoren golden in bepaalde studies als exclusiecriteria. Er gebeurden wel een aantal posthocanalyses van verschillende risicogroepen.

De gegevens van deze studies zijn weergegeven in bijgaande tabellen.

In de WOSCOPS en de 4S-studie is er een belangrijke verhoging van de initiële cholesterolwaarde. In de AFCAPS-TexCAPS, CARE- en LIPID- studie is de cholesterolverhoging slechts matig.

	WOSCOPS (1)		AFCAPS TexCAPS (2)	
	Schotland		Texas (USA)	
Interventie	pravastatine (40 mg)		lovastatine (20-40 mg.)	
Duur (jaren)	4.9		5.2	
N	6595		6605	
<b>risicofactoren</b>				
- % mannen	100		84.9	
- leeftijd	45-64		45-73	
- hypertensie	15%		20.5%	
- diabetes	1%		2.3%	
- rokers	44%		12.3%	
- coronaire hartziekten bij aanvang	5%		0%	
Tot chol mg%(SD)	272(+/-17)		228(+/-28)	
HDL chol mg%(SD)	44(+/-9)		38(+/-8)	
LDL chol mg%(SD)	192(+/-17)		156(+/-25)	
	placebo 3293	interventie 3302	placebo 3301	interventie 3304
primair eindpunt*	248 (7.5%)	174 (5.2%)	183 (5.5%)	116 (3.5%)
ARV	2.2%		2	
RRR (p,95%BI)	30.7%, p<0.001, BI(17-43)		36.7%	
NNT	45		50	
KG	92.5% ->94.7%		94.5%->96.5%	
secundair eindpunt**			95 (2.9%)	57(1.7%)
ARV			1.2	
RRR			42%	
NNT			84	
KG			97.1->98.8	
totale sterfte	135 (4.1%)	106 (3.2%)	77 (2.3%)	80 (2.4%)
ARV	0.9%		0,1%	
RRR	22.0%, p:0.051, BI(0-40)		NS	
NNT	111		NS	
KG	95.9->96.8		NS	

\* definitie primair eindpunt WOSCOPS: de onderzoekers geven 4 verschillende primaire eindpunten aan, voor de tabel werd gekozen voor: niet fataal myocardinfarct en dood door coronaire hart ziekte. Voor de AFCAPS TexCAPS werd als primair eindpunt gedefinieerd: acuut fataal en niet fataal myocardinfarct, onstabiele angina of plotse dood door hartstilstand.

\*\* Uit de AFCAPS TexCAPS werd hier ter vergelijking een secundair eindpunt gekozen dat werd gedefinieerd als fataal en niet fataal myocardinfarct.

	<b>4S</b>		CARE		LIPID	
	Scandinavië		Canada USA		Australië, Nieuw Zeeland	
interventie	simvastatine (20-40 mg)		pravastatine (40 mg)		pravastatine (40 mg)	
Duur	5.4 jaar		5jaar		6.1 jaar	
N	4444		4159		9014	
<b>risicofactoren</b>						
% mannen	81.4%		86%		83%	
leeftijd	35-70		21-75		31-75	
hypertensie	26%		42.5%		37%	
diabetes	4.5%		15%		9%	
rokers	26%		21%		10%	
coronaire hartziekten bij aanvang	100%		100%		100%	
tot chol mg%	260 (+/-25)		209(+/-17)		218(196-240)	
HDL chol	46(+/-11)		39(+/-9)		36(31-42)	
LDL chol	189(+/-25)		139(+/-15)		150(131-170)	
	placebo	interventie	placebo	interventie	placebo	interventie
	222	3	2078	2081	4502	4512
primair eindpunt: fataal/niet fataal myocardinfarct	811	542	274	212	715	557
	36.4%	24.3	13.2%	10.2%	15.9%	12.3%
ARV	10.1%		3%		3.6%	
RRR(p,BI)	33%(BI:20-34)		24%,p=0.003,BI(9-36)		24%, p<001,BI(15-32)	
NNT	10		33		28	
TKG	63.6->75.7		86.8%->89.6%		84.1%->87.7%	
totale sterfte*	256	182	196	180	633	498
	11.5%	8.2%	9.4%	8.6%	14.1%	11%
ARV	3.3%		0.8		3.1%	
RRR(p,BI)	28.9%		NS		22%, p<0.001, BI(13-31)	
NNT	30		NS		32	
TKG	88.5%->91.8%				85.9%->89%	

Al deze studies laten een significante reductie van het relatieve risico van coronaire incidenten zien van tussen de 24 en 36,7%. Het absolute risicoverschil is het grootst in de secundaire preventie bij patiënten met een hoog cholesterolgehalte (4S), in de secundaire preventie bij patiënten met een matig cholesterolgehalte (LIPID, CARE) is het absolute risicoverschil intermediair terwijl het in de primaire preventie (WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS) het laagst is.

In de 4S en LIPID-studie is er een significante daling van de totale sterfte. In de CARE- , WOSCOPS- en AFCAPS/TexCAPS-studie wordt de significantie niet bereikt.

De gegevens van de Heart Protection Study (HPS) waren op het ogenblik van het de consensusvergadering reeds bekend; zij waren toen echter nog niet gepubliceerd na peer review. Dit is intussen wel het geval. Deze studie had een deelnemersaantal van 20.536, waarvan 5082 vrouwen. Dit is een representatiever aandeel dan in de voorgaande studies. In de voorgaande studies werden eveneens slechts patiënten geïnccludeerd tot de leeftijd van 70 tot 75 jaar. In deze studie werden patiënten tot de leeftijd van 80 jaar opgenomen. Het ging zowel om een secundaire preventiestudie in de bredere zin (coronair, cerebrovasculair en perifere arterieel lijden) dan om een primaire preventiestudie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico (diabetes en mannen met hypertensie ouder dan 65 jaar). Aan deze studie namen ook patiënten met een laag cholesterolgehalte (totaal cholesterol vanaf 135 mg/dl) deel. Er kon in alle subgroepen een significante reductie van de coronaire en totale mortaliteit aangetoond worden evenals van coronaire incidenten, CVA en cardiale en anderen revascularisatie-ingrepen. De eindpunten werden in deze studie dus uitgebreid naar majeure niet-coronaire incidenten. De initiële cholesterolspiegel speelde geen rol in de reductie van het relatieve risico.

Van het product fluvastatine is intussen de LIPS-studie gepubliceerd die, in secundaire preventie, een risicoreductie laat zien vergelijkbaar met deze gevonden in voorgaande studies wat betreft de incidentie van majeure cardiale incidenten bij patiënten die een percutane coronaire interventie hadden ondergaan. (22%).

Uit deze studies kwam een relatieve risicoreductie naar voren van een zelfde grootteorde in de verschillende subpopulaties. Het geslacht blijkt geen rol te spelen in de relatieve risicoreductie, evenmin als de leeftijd. Het absolute risico neemt toe met de leeftijd en is duidelijk groter voor mannen dan voor vrouwen. In de 4S en LIPS-trial komt er een grotere reductie van het relatieve risico naar voren bij diabeten dan bij niet-diabeten. In de overige statinetrials is de relatieve risicoreductie bij diabeten minstens even groot. De risicoreductie is gelijk in aan- of afwezigheid van hypertensie. Rokers hebben minstens in gelijke mate baat bij een statinebehandeling als niet-rokers.

De effecten van een statinebehandeling zijn in deze lange termijnstudies vast te stellen na zes tot achttien maanden.

Tot op heden zijn van het product atorvastatine geen dubbelblind gerandomiseerde gecontroleerde studies op lange termijn gepubliceerd. Er is wel een studie van 16 weken na het doormaken van een acuut myocardinfarct, met de naam MIRACL. Er was geen significante reductie in de sterfte, het niet-fatale myocardinfarct en de incidentie van hartstilstand en reanimatie. Er was wel een significant verschil in de symptomatische myocardischemie en het fatale en niet-fatale CVA en de gecombineerde eindpunten.

Onderlinge vergelijking van de efficiëntie van de verschillende statines is op grond van deze studies niet mogelijk.

Het effect van de statines wordt in de eerste plaats toegeschreven aan de reductie van de LDL-cholesterol. Ook de lichte stijging van de HDL-cholesterol kan mee een rol spelen.

De gemiddelde vermindering van de LDL-cholesterol is onder de gebruikte dosissen in de lange termijnstudies tussen de 22 en 38 %. Volgens een meta-analyse van Prof. Heller is er bij een reductie van deze grootteorde een relatie tussen de het reductiepercentage van de LDL-cholesterol en de reductie van het cardiovasculaire risico. Het is op dit ogenblik nog onduidelijk of een meer uitgesproken reductie van de LDL-cholesterol kan bijdragen tot een verdere reductie van het cardiovasculaire risico op langere termijn. Een posthoc analyse van de CARE- en WOSCOPS-studie gaf het besluit dat er geen bijkomende winst is van een reductie van de LDL-cholesterol onder de 125 mg/dl (3,24 mmol/l). Uit de 4S-studie besloot men dat er een bijna lineaire relatie was tussen LDL-cholesterolwaarde onder behandeling en het cardiovasculaire risico voor LDL-cholesterolwaarden tussen 85 mg/dl (2.2 mmol/l) en 247 mg/dl (6.4 mmol/l). De HPS toonde aan dat bij een lage uitgangswaarde een verdere reductie van de LDL-cholesterol, bijvoorbeeld van 97 mg/dl (2.51 mmol/l) naar 65 mg/dl (1.68 mmol/l), even veilig en efficiënt kan gebeuren als bij een hogere uitgangswaarde. De vermindering van het cardiovasculaire risico is onafhankelijk van het lage of hoge uitgangswaarde van de HDL-cholesterol of triglyceriden.

Pleiotrope effecten van de statines op andere factoren in het ontstaan van arteriosclerose, zoals endotheelfunctie, plaquestabiliteit, oxidatie van het LDL, inflammatoire factoren en andere zijn mogelijk, maar hun rol is in vivo niet goed gedocumenteerd.

De meeste gegevens wijzen er op dat de relatieve risicoreductie vergelijkbaar is voor elke uitgangswaarde van de totale en LDL-cholesterol. Daarom blijkt het niet mogelijk en niet nuttig een drempelwaarde vast te leggen vanaf welke men zal behandelen. Bepalend hiervoor is het absolute cardiovasculaire risico van de patiënt. Het absolute risico bepaalt het aantal patiënten dat men moet behandelen om één cardiovasculair incident te voorkomen (NNT). Het is duidelijk dat de absolute risico het grootst is in het geval van secundaire preventie in de bredere zin. Hiermee vrijwel gelijk te stellen zijn patiënten met diabetes type 1 en 2. Een cholesterolverlagende behandeling is hier zinvol onafhankelijk van de uitgangswaarde van de cholesterol.

Andere risicofactoren zijn naast het lipidenprofiel, de leeftijd, hypertensie en roken. De risicotabellen en -formules laten toe het 5- of 10-jaarsrisico te berekenen en op basis hiervan te beslissen over de wenselijkheid van behandeling.

Ook blijkt het moeilijk om een streefwaarde voor de totale en LDL-cholesterol onder behandeling vast te leggen, daar in de meeste lange termijnstudies een vaste dosis van het statine werd aangewend met een vergelijkbare daling van de LDL-cholesterol en ook bij lage uitgangswaarden van de cholesterol nog een effect wordt waargenomen.

Wat de dosering betreft werd in alle studies met het product pravastatine (LIPID, CARE) een dosis van 40 mg gebruikt.

In de 4S-studie met simvastatine werd gestart met een dosis van 20 mg per dag, deze werd verhoogd tot 40 mg per dag zo de totale cholesterol hoger bleef dan 190 mg/dl (4.92 mmol/l). In de HPS-studie met simvastatine werd systematisch een dosis van 40 mg gebruikt.

In der studie met lovastatine (AFCAPS/TexCAPS), een product niet beschikbaar op de Belgische markt, werd gestart met 20 mg per dag en verhoogd tot 40 mg zo de LDL-cholesterol hoger bleef dan 110 mg/dl (5.82 mmol/l).

In de studie met het product fluvastatine (LIPS) is de gebezigde dosis 80mg.

De in de studies gehanteerde dosissen kunnen als richtlijn aangewend worden voor de klinische praktijk.

In de MIRACL-studie werd een dosis 80 mg atorvastatine gebruikt. Onder deze dosis was er echter een significant hogere incidentie van leverfunctiestoornissen (2,5%). Het is momenteel niet duidelijk welke de meest aangewezen dosis op langere termijn is. Een dosis van 10 mg is in de regel voldoende om een reductie van de LDL-cholesterol te bereiken vergelijkbaar met deze van de lange termijnstudies (zie bijgaande tabel). Dit is ook de dosis die gehanteerd werd in de ASCOT-studie uitgevoerd bij hypertensiepatiënten met een totale cholesterol lager dan 250 mg/dl (6,48 mmol/l) en minstens drie cardiovasculaire risicofactoren, die zopas vroegtijdig werd afgesloten wegens het bereiken van significante verschillen in de eindpunten fataal en niet-fataal infarct en CVA. Dit werd op 11 oktober 2002 door de betrokken firma meegedeeld. De definitieve gegevens zijn nog niet beschikbaar.

tabel: vergelijking van effect op daling LDL cholesterol door verschillende statines. (1)

gemiddelde LDL reductie in %					
dosis in mg	5	10	20	40	80
atorvastatine		-41	-44	-50	-61
fluvastatine		-15	-22	-27	-34
pravastatine		-22	-25	-30	
simvastatine	-23	-28	-34	-41	

1. Dujovne C.A. New lipid lowering drugs and new effects of old drugs. Current opinion in Lipidology 1997;8:362-368.

## 2. Fibraten

Wat de fibraten betreft beschikken we over twee primaire preventiestudies, de WHO coöperatieve trial met clofibrat en de Helsinki Heart Study (HHS) met het product gemfibrozil. Beide producten zijn momenteel niet meer beschikbaar op de Belgische markt.

In de clofibratstudie, gevoerd in de jaren '70, was er een reductie van het niet-fatale myocardinfarct, echter niet van de coronaire mortaliteit, en een onverklaarde verhoogde mortaliteit door niet-cardiale oorzaken van 47%.

In de HHS-studie met een exclusief mannelijke populatie was er een significante reductie van het aantal coronaire incidenten met 34%. De reductie van de coronaire mortaliteit was 26%, maar niet significant. De reductie is vergelijkbaar met deze bereikt in de WOSCOPS-studie. Er was een niet-significante stijging van de totale mortaliteit met 2%. In deze studie was de uitgangswaarde voor de totale cholesterol 289 mg/dl (7,49 mmol/l) en de HDL-cholesterol 47 mg/dl (1,22 mmol/l). Bij diabetespatiënten en patiënten met een hoog triglyceriden en laag HDL-cholesterolgehalte was de reductie van het aantal coronaire incidenten nagenoeg tweemaal groter dan in het geheel van de behandelde populatie.

In de secundaire preventie beschikken we over de gegevens van de VA-HIT (Veterans Administration HDL intervention trial) met gemfibrozil en de BIP-studie (Bezafibrat Infarction Prevention) .

In de eerste studie betrof mannelijke patiënten met een normale totale en LDL-cholesterol maar een laag HDL-cholesterol van 32 mg/dl (0,83 mmol/l). Aan de studie namen 25% diabetespatiënten deel. De coronaire mortaliteit en het niet fataal myocardinfarct daalden significant met 22%. Deze cijfers zijn globaal vergelijkbaar met de deze van de CARE- en LIPID-studie. Er was ook een reductie met 27% in het optreden van CVA. De totale mortaliteit wijzigde zich niet significant. Er werd een relatie gelegd tussen de stijging van de HDL-cholesterol en vermindering van het mortaliteitsrisico (voor een stijging van het HDL-cholesterol met 1% daling van het mortaliteitsrisico met 3%). Dit effect werd gezien bij een stijging van de HDL-cholesterol tot 40 mg/dl en was onafhankelijk van het LDL-cholesterol of het triglyceridegehalte.

Ook de tweede studie betrof een exclusief mannelijke populatie met een gemiddelde cholesterol van 212 mg/dl (5,49 mmol/l) en een HDL-cholesterol van 34 mg/dl (0,88 mmol/l). De reductie in de cardiovasculaire eindpunten en de globale mortaliteit was voor het geheel van de studie niet significant. Mogelijks heeft dit te maken met het feit dat het basisrisico van deze patiënten lager was dan in de VA-HIT-studie. Er was wel een significante reductie van alle primaire eindpunten van de studie bij patiënten met een triglyceridegehalte van meer dan 200mg/dl (2,26 mmol/l).

Het is niet duidelijk in welke mate de effecten van gemfibrozil en bezafibraat toepasbaar zijn op de andere fibraten.

Mogelijks kan aan fibraten in het algemeen een rol toebedeeld worden bij de behandeling patiënten met een laag HDL-gehalte (<40 mg/dl, 1,04 mmol/l) en verhoogde nuchtere triglyceriden (>200 mg/dl, 2,26 mmol/l) of een gecombineerde hyperlipidemie met verhoging van het VLDL, vooral zo deze vorm van dyslipidemie voorkomt in de context van een type 2 diabetes.

Zij kunnen ook als primaire therapie aangewend worden bij intolerantie voor statines.

### 3. Nicotinezuur

Er zijn geen gegevens beschikbaar van RCT's met nicotinezuur of derivaten in monotherapie, die significante verschillen aan het licht brengen met placebo.

### 4. Harsen

Het product cholestyramine werd bestudeerd in de Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial in een dosis van 24 gram per dag. Het aantal bestudeerde patiënten was 3.806, exclusief mannen. Zij werden voor gemiddeld aantal van 7,4 jaren opgevolgd. De initiële totale cholesterolwaarde was 292 mg/dl (7,56 mmol/l) en 216 mg/dl (5,59 mmol/l) voor de LDL-cholesterol. De reductie van de LDL-cholesterol in de behandelde groep was 20.3%. Er was een niet-significante reductie van de coronaire mortaliteit met 24 % en een significante reductie van het niet-fatale hartinfarct met 19%. Het absolute risico voor de primaire eindpunten daalde van 8.6 naar 7% (ARR = 1.6%). Het hiermee overeenstemmende NNT is 62,5. Het ging wel te verstaan om een primaire preventietrial zonder verdere specificatie van het risicoprofiel.

De RRR is deze te verwachten voor de gerealiseerde LDL-cholesterolreductie.



Gezien de complexiteit van de inname van het product en de nevenwerkingen gaat het om een product bestemd voor gebruik in tweede instantie.

## 5. Combinatiebehandelingen

Er zijn geen studies met een groot aantal patiënten gevolgd gedurende 5 jaar of langer.

In de FATS-studie werd de inname van 30 gram colestipol geassocieerd aan 4 gram nicotinezuur of 40 mg lovastatine. In de studie werden alleen mannen geïnccludeerd in secundaire preventie. De initiële totale cholesterolwaarde was tussen 262 mg/dl (6,79 mmol/l) en 275 mg/dl (7,12 mmol/l), de LDL-cholesterol tussen 174 mg/dl (4,53 mmol/l) en 196 mg/dl (5,08 mmol/l). De LDL-cholesterolreductie was 32 % in de nicotinezuurbehandelde groep en 45% in de lovastatinebehandelde groep. Het ging in de eerste plaats om een regressiestudie van coronaire letsels. Hier werd in beide groepen een significante regressie gezien. Er waren 2 op 48 cardiovasculaire events in de nicotinezuurbehandelde groep en 3 op 46 in de lovastatinebehandelde groep tegenover 11 op 52 in de conventioneel behandelde groep. De ARR is 13,9%, het NNT 7. Er is geen significantie gezien het gering aantal deelnemers aan de studie.

De HATS-studie was een secundaire preventietrial bij patiënten met een laag HDL-gehalte (<35 bij mannen en <40 bij vrouwen) met de combinatie simvastatine 10 tot 20 mg en nicotinezuur 1 tot 4 gram al dan niet in combinatie met antioxiderende vitamines. In het totaal werden 160 patiënten bestudeerd. Het ging in de eerste plaats om een regressiestudie van coronaire letsels. De combinatie deed de LDL-cholesterol dalen met 42% en de HDL-cholesterol stijgen met 26%. Alleen met de combinatie zonder antioxidantia werd een significante regressie van de coronaire letsels verkregen. De incidentie van 'clinical endpoints' was 3 in de behandelde groep zonder antioxidantia, 14 in de groep behandeld met de hypolipemiërende middelen en antioxidantia tegenover 24 in de placebobehandelde groep. Dit was een significante risicoreductie.

De combinatie statines – fibraten blijkt het lipidenprofiel gunstiger te kunnen beïnvloeden dan deze producten in monotherapie, vooral in het geval van een gecombineerde hyperlipidemie. De incidentie van rhabdomyolyse wordt ingeschat op rond de 1 per 1000. Er zijn tot op heden geen gegevens van 'clinical endpoint trials'.

**Besluitend kan men stellen dat er geen klinische studies beschikbaar zijn waarin op een statistisch significante manier een verschil in vooraf vastgelegde harde eindpunten werd aangetoond tussen behandelde en niet-behandelde groepen, dit door een onvoldoende aantal bestudeerde patiënten en een te korte follow-upduur. Toch worden in een aantal kleine studies belangrijke reducties van cardiovasculaire eindpunten vastgesteld. De combinaties hebben bovendien dikwijls ook een grotere efficiëntie in de reductie van de lipidenwaarden dan een monotherapie. Daarom hebben de combinatietherapieën een potentieel in de behandeling van lipidenstoornissen. Grote lange termijnstudies moeten echter hun efficiëntie, kosteneffectiviteit, tolerantie en veiligheid in het algemeen nog aantonen. Qua veiligheid is er een specifiek probleem wat betreft de associatie van statines en fibraten gezien de wellicht hogere incidentie van rhabdomyolyse. Associaties kunnen overwogen worden bij ernstige vormen van dyslipidemie en bij heterozygote familiale hypercholesterolemie, bij voorkeur in het kader van klinische studies. Zij stellen de behandelende arts in elk geval voor een bijzondere verantwoordelijkheid en vragen een zeer strikte opvolging van de patiënt.**

## VRAAG 5: Welk geneesmiddel voor wie? Wat leren de klinische studies ons? (deel 2)

- Bestaan er voorspellende factoren? LDL? HDL?
- Bestaan er streefwaarden? Welke? LDL?
- Is er een rechtstreeks verband tussen het verlagen van LDL en een vermindering van cardiovasculaire accidenten?

- Een behandeling dient zeker opgestart te worden bij een cardiovasculair risico groter dan 30 % op 10 jaar, liefst bij risico > 20% (of zelfs > 15%) op 10 jaar. Men kan daaruit afleiden dat het doel van de therapie moet zijn dit risico < 20% op 10 jaar te doen dalen. De vertaling van dit objectief naar lipiden streefcijfers is moeilijk en niet unaniem.

In secundaire preventie en bij hoogrisicopersonen is dit objectief heden ten dage zelfs onbereikbaar. In grote interventie studies blijft in de behandelde groep het cardiovasculaire risico ruimschoots groter dan 10% op 5 jaar (en dus > 20% op 10 jaar). Ter illustratie: in de HPS studie, waarin hoogrisicopersonen geïnccludeerd werden, heeft 19,8% in de simvastatine groep binnen de 5 jaar een cardiovasculair event doorgemaakt (t.o.v. 25,2% in de placebogroep). De gemiddelde LDL concentratie bedroeg 2,3 mmol/l of 87 mg/dl in de behandelde groep (t.o.v. 3,3 mmol/l of 125 mg/ml in de controlegroep).

Geen enkele studie werd opgezet met de bedoeling streefwaarden vast te leggen; comités van experts hebben verschillende aanbevelingen opgesteld, waarvan een samenvatting weergegeven wordt in de literatuurstudie p.84-85

### 1. Europese aanbevelingen

#### 1.1 Aanbevelingen van de tweede Joint Task Force van Europese en andere Verenigingen m.b.t. coronaire preventie. (1)

##### **Streefwaarden**

**De streefwaarden die in deze richtlijn gehanteerd worden zijn vrij eenvoudig en identiek voor primaire en secundaire preventie.**

Totaal cholesterol moet lager zijn dan 190 mg/dl en het LDL mag niet hoger zijn dan 115 mg/dl. Voor het HDL en de triglyceriden worden geen streefwaarden opgesteld aangezien deze twee parameters enkel van belang zijn voor het inschatten van het risico op CHD.

#### 1.2 Richtlijnen van de Belgian Lipid Club (B) (2)

##### **Streefwaarden**

**In deze richtlijn worden duidelijke streefwaarden vermeld.**

Zij raden dezelfde streefwaarden aan in primaire en in secundaire preventie.

Streefwaarden:	totaal cholesterol	< 190 mg/dl
	LDL	< 115 mg/dl
	Met, indien mogelijk:	HDL > 40 mg/dl
	En	TG < 180 mg/dl

Indien deze waarden bereikt worden met dieet- en andere hygiënische maatregelen, dient er uiteraard geen medicatie opgestart te worden.

### 1.3. Recommendation de bonne pratique – SSMG(B) : Hypercholestérolémie, 2000 (3)

#### **Streefwaarden**

**Volgens deze Waalse richtlijn dient er wel een onderscheid gemaakt te worden voor de streefwaarden in primaire of secundaire preventie.**

- primaire preventie:
  - uit observationele studies: LDL < 135 mg/dl  
TG < 200 mg/dl  
HDL > 35 mg/dl
  - Uit RCT's:
    - Bij behandeling met **statines** streeft men naar een daling van het LDL van  $\geq 25\%$  van de beginwaarde.
    - Bij behandeling met **fibraten** wenst men een stijging van het HDL met 6% of meer te zien in combinatie met een daling van de ratio's TC/HDL en LDL/HDL. Bovendien dient men hierbij ook een triglyceridendaling van 30% of meer te bereiken.
- secundaire preventie:
  - met **statines**: totaal cholesterol < 190 mg/dl  
EN LDL < 100 mg/dl (zeker < 125 mg/dl)
  - Met **fibraten**: moet ook hier een minimale stijging van 6% van het HDL en een minimale daling van 30% van de triglyceriden bereikt worden.

### 1.4. Consensus Cholesterol – Centraal Beleidsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (NL) (4)

#### **Streefwaarden**

Streefwaarden van behandeling worden niet expliciet vermeld. Er wordt wel aangeraden om de dosis van de medicatie te verdubbelen wanneer na behandeling het totaal cholesterol niet onder de 195 mg/dl gezakt is.

### 1.5. NHG-Standaard Cholesterol (NL) (5)

#### **Streefwaarden**

Als enige streefwaarde wordt hier een totaal cholesterol van 195 mg/dl vermeld. Er wordt niet gespecificeerd naar primaire of secundaire preventie.

### 1.6. EBM Guidelines van de Finnish Medical Society Duodecim (6)

#### **Streefwaarden**

Als belangrijkste streefwaarden vermelden de auteurs hier de totaal cholesterol en het LDL cholesterol. Bijkomend worden ook streefwaarden voor triglyceriden en HDL vermeld.

Zowel in primaire als in secundaire preventie worden dezelfde waarden gehanteerd:

Totaal cholesterol < 195 mg/dl  
LDL < 120 mg/dl  
Triglyceriden < 180 mg/dl  
Tot chol/HDL ratio < 5,0

## 1.7. Secondary Prevention of Coronary Heart Disease – Scottish Intercollegiate Guideline Network (7)

### **Streefwaarden**

In deze aanbeveling worden geen streefwaarden vernoemd.

## **2. Amerikaanse aanbevelingen**

### 2.1. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III (8)

#### **Streefwaarden**

**In deze richtlijn stelt men als primair doel een normalisatie van het LDL. Het is pas wanneer de streefwaarde van het LDL bereikt is dat men zich op de andere lipiden risicofactoren gaat richten.**

De streefwaarde voor het HDL is hierbij afhankelijk van de risicocategorie.

In volgende tabel wordt de streefwaarde per risicogroep weergegeven.

<b>Risicocategorie</b>	<b>CHD risico op 10 jaar</b>	<b>Streefwaarde LDL</b>
Secundaire Preventie: CHD in voorgeschiedenis	> 20%	< 100 mg/dl
Primaire preventie: > 2 risicofactoren	> 20%	< 100 mg/dl
Primaire preventie: > 2 risicofactoren	10 – 20 %	< 130 mg/dl
Primaire preventie: > 2 risicofactoren	< 10%	< 130 mg/dl
Primaire preventie: 0 tot 1 risicofactor	< 10%	< 160 mg/dl

De auteurs leggen de nadruk op het LDL als primair doel. Wanneer dit doel bereikt is dient men dit uiteraard zo te houden, maar bovendien kan het nodig zijn een bijkomende medicamenteuze behandeling op te starten wanneer de triglyceriden > 200 mg/dl. Voor de triglyceriden wordt een streefwaarde van 150 mg/dl aangeraden.

Telkens wanneer de TLC (therapeutic lifestyle changes) onvoldoende resultaat opleveren, dit is de streefwaarde niet bereiken, dient medicamenteuze therapie gestart te worden.

Wanneer de startwaarde van het LDL > 130 mg/dl kan tezamen met de TLC onmiddellijk ook medicamenteus behandeld worden.

Wanneer het streefdoel bereikt is wordt een follow-up periode van telkens 4 tot 6 maanden aangeraden.

Wanneer gestart wordt met TLC moet er een eerste controle plaatsvinden na 6 weken. Wanneer de streefwaarde niet bereikt is start men medicamenteuze therapie. Opnieuw 6 weken later moet de dosis aangepast worden of een ander geneesmiddel toegevoegd worden wanneer de streefwaarde niet bereikt is.

Volgende tabel geeft weer welke categorieën toegekend worden aan de verschillende serumlipiden:

LDL < 100 mg/dl 100 - 129 130 - 159 160 - 189 > 190 mg/dl	Optimaal Hoog optimaal Randverhoogd Hoog Zeer hoog
Triglyceriden < 150 mg/dl 150 – 199 200 – 499 ≥ 500	Normaal Rand verhoogd Hoog Zeer hoog
HDL < 40 mg/dl > 60 mg/dl	Laag Hoog Opm.: voor HDL kunnen geen duidelijke streefwaarden aangegeven worden.

2.2. Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis- American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE, 2000) (9)

In volgende tabel worden zowel de drempelwaarden voor behandeling als de **streefwaarden** vermeld.

Tabel: Richtlijn voor behandeling gebaseerd op cardiovasculair risico en LDL(in mg/dl)

Patiënt	Dieetadvies	Medicatie	Streefwaarde
Aantal risicofactoren: < 2 ≥ 2	≥ 160 ≥ 130	≥ 190 ≥ 160	< 160 < 130
Atherosclerose	≥ 100	≥ 130	< 100
DM type 2	≥ 100	≥ 130	< 100

Tabel: Richtlijn voor behandeling van patiënten met geïsoleerde lage HDL

Geslacht	Start medicatie	Streefwaarde
Man	< 35, met hoog risico	>35 indien familiaal belast >45 indien CHD
Vrouw	< 45, met hoog risico	>45 indien familiaal belast >55 indien CHD

### 2.3. University of Michigan Health System, Lipid Therapy Guideline (VS) (10)

#### **Streefwaarden**

**In deze richtlijn geeft men enkel streefwaarden op voor het LDL. Deze waarden zijn afhankelijk van het risico van cardiovasculair lijden.**

Voor patiënten met geen of 1 risicofactor wordt een streefwaarde van 160 mg/dl aangeraden. Patiënten met 2 of meer risicofactoren zonder antecedenten van CHD mogen geen hogere LDL waarden dan 130 mg/dl hebben.

In secundaire preventie, hieronder wordt verstaan, patiënten gekend met CHD of met andere atherosclerotisch cardiovasculair lijden, dient het LDL lager te zijn dan 100 mg/dl. Deze waarde telt ook voor patiënten met diabetes mellitus type 2.

### 2.4. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Treatment of lipid disorder in adults (11)

#### **Streefwaarden**

De aangeraden streefwaarden zijn verschillend naargelang de risicofactoren:

Patiënt zonder risicofactoren en met LDL > 220 mg/dl	→	LDL < 190 mg/dl
Patiënt met één risicofactor en met LDL > 190 mg/dl	→	LDL < 160 mg/dl
Diabetes of >= 2 risicofactoren en LDL > 130 mg/dl	→	LDL < 130 mg/dl

<b>Overzicht van de streefwaarden in de verschillende guidelines:</b>	
<b>Guidelines</b>	<b>Streefwaarde</b>
Joint European Guidelines	- TC <190mg/dl - LDL <115mg/dl
Belgian Lipid Club	- TC <190mg/dl - LDL <115mg/dl - HDL >40mg/dl - TG <180mg/dl
SSMG	Primaire preventie: - LDL <135mg/dl - TG <200mg/dl - HDL >35mg/dl Secundaire preventie : - TC <190mg/dl + LDL <100mg/dl
CBO	- TC <195mg/dl
NHG	- TC <195mg/dl
FMS Duodecim	- TC <195mg/dl - LDL <120mg/dl - TG <180mg/dl - TC/HDL <5
SIGN	- TC <195mg/dl
NCEP ATP III	Secundaire preventie : LDL <100mg/dl Primaire preventie + risico CHZ - > 20% op 10 j : LDL <100mg/dl - 10-20%: LDL <130mg/dl - < 10%: LDL <130mg/dl - 0-1 risicofactor: LDL <160mg/dl
AACE	- risicofactoren < 2: LDL <160mg/dl - risicofactoren ≥ 2: LDL <130mg/dl - gekende CHZ: LDL <100mg/dl - diabetes type II : LDL <100mg/dl - man met familiale belasting: HDL >35mg/dl - man met CHZ: HDL >45mg/dl - vrouw met familiale belasting: HDL >45mg/dl - vrouw met CHZ: HDL >55mg/dl
Michigan	- ≤ 1 risicofactor: LDL <160mg/dl - ≥ 2 risicofactoren: LDL <130mg/dl - CHZ, ander arteriosclerotisch CV lijden of diabetes type II: LDL <100mg/dl
ICSI	- geen risicofactoren + LDL >220 mg/dl: streven ⇒ <190mg/dl - 1 risicofactor + LDL >190mg/dl: streven ⇒ <160mg/dl - diabetes of ≥ 2 risicofactoren + LDL >130 mg/dl: streven ⇒ <130mg/dl

- Deze aanbevelingen baseren zich op observatie en op interventie studies. Voor de verschillende lipidenparameters worden enkele gegevens uit deze studies weergegeven.

## 1. LDL-cholesterol

Er bestaat een continu positief verband tussen het cardiovasculaire risico en de concentratie aan LDL-cholesterol. Deze relatie houdt aan beneden de - binnen de westerse bevolking - geobserveerde 'range' zonder welbepaalde drempel waaronder een lagere concentratie geassocieerd is met een lager risico. Wanneer, op een semi-logaritmische schaal, het coronair risico beschouwd wordt in functie van de LDL-concentratie is deze relatie ongeveer lineair. Dit impliceert dat, binnen de 'range' van bestudeerde gebruikelijke waarden, de relatieve risicoreductie constant is voor een gegeven verschil in absolute waarde van LDL. Concreet betekent dit dat in observatie studies (d.w.z. bij personen zonder gediagnosticeerd vaatlijden) elke vermindering van LDL-cholesterol met 1 mmol/l (of 40 mg/dl) gepaard gaat met een relatieve risico reductie van 50%. Hieruit valt af te leiden dat de grootteorde van de relatieve risicoreductie tengevolge het dalen van LDL-cholesterol meer afhangt van het initiële globale cardiovasculaire risico dan van de initiële lipidenwaarden, die slechts voor een deel tussenkomen in de evaluatie van dit globale cardiovasculaire risico. Het te verwachten voordeel van de behandeling is dan ook het grootst bij wie, wegens zijn medische voorgeschiedenis (perifeer arterieel lijden, diabetes, ...) of andere factoren (bv. leeftijd) een hoger risico vertoont. Het instellen van een behandeling hangt niet alleen af van de initiële lipidenwaarden maar van het globale cardiovasculaire risico. Het therapeutisch objectief moet eveneens bepaald worden in functie van dit globale cardiovasculaire risico (zo mogelijk lager dan 20% op 10 jaar). LDL-streefwaarden moeten verschillen naargelang de andere cardiovasculaire risicofactoren.

Geen enkele interventie studie werd opgezet om de vraag naar streefdoelen te beantwoorden. Meestal werd een vaste medicatiedosering gebruikt; in primaire preventie werd, binnen de grote gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), enkel in de AFCAPS/TEXCAPS studie de dosis lovastatine aangepast met de bedoeling een LDL beneden de 100 mg/dl te bereiken. De redenen waarom voor deze 'drempel' werd gekozen werden echter niet uitgelegd.

In de WOSCOPS studie suggereert een posthoc analyse dat een maximale cardiovasculaire risicoreductie behaald wordt indien men een LDL vermindering van 25% van de initiële waarde bereikt. Dit resultaat stemt niet overeen met het exponentiële karakter van de verhouding tussen het aantal cardiovasculaire evenementen en de LDL concentratie.

In secundaire preventie suggereert de analyse van de CARE studie dat een LDL streefwaarde ongeveer 3,2 mmol/l (of 125 mg/dl) zou kunnen zijn. Onder deze drempel zou een verdere vermindering van LDL-cholesterol het risico niet meer doen dalen. Een gelijkaardige conclusie werd getrokken door de Prospective Pravastatin Pooling Project Investigator Group. Het bestaan van deze drempel wordt niet ondersteund door de grote gerandomiseerde gecontroleerde studies. Binnen deze grote RCT's werd enkel in de 4S studie geen vaste geneesmiddeldosis toegediend (20 tot 40 mg simvastatine met de bedoeling een cholesterol beneden de 190 mg/dl te halen): een post hoc analyse toonde aan dat de LDL waarde 1 jaar na de aanvang van de behandeling of de variatie in % van LDL de beste voorspellende factor was voor het cardiovasculaire risico.

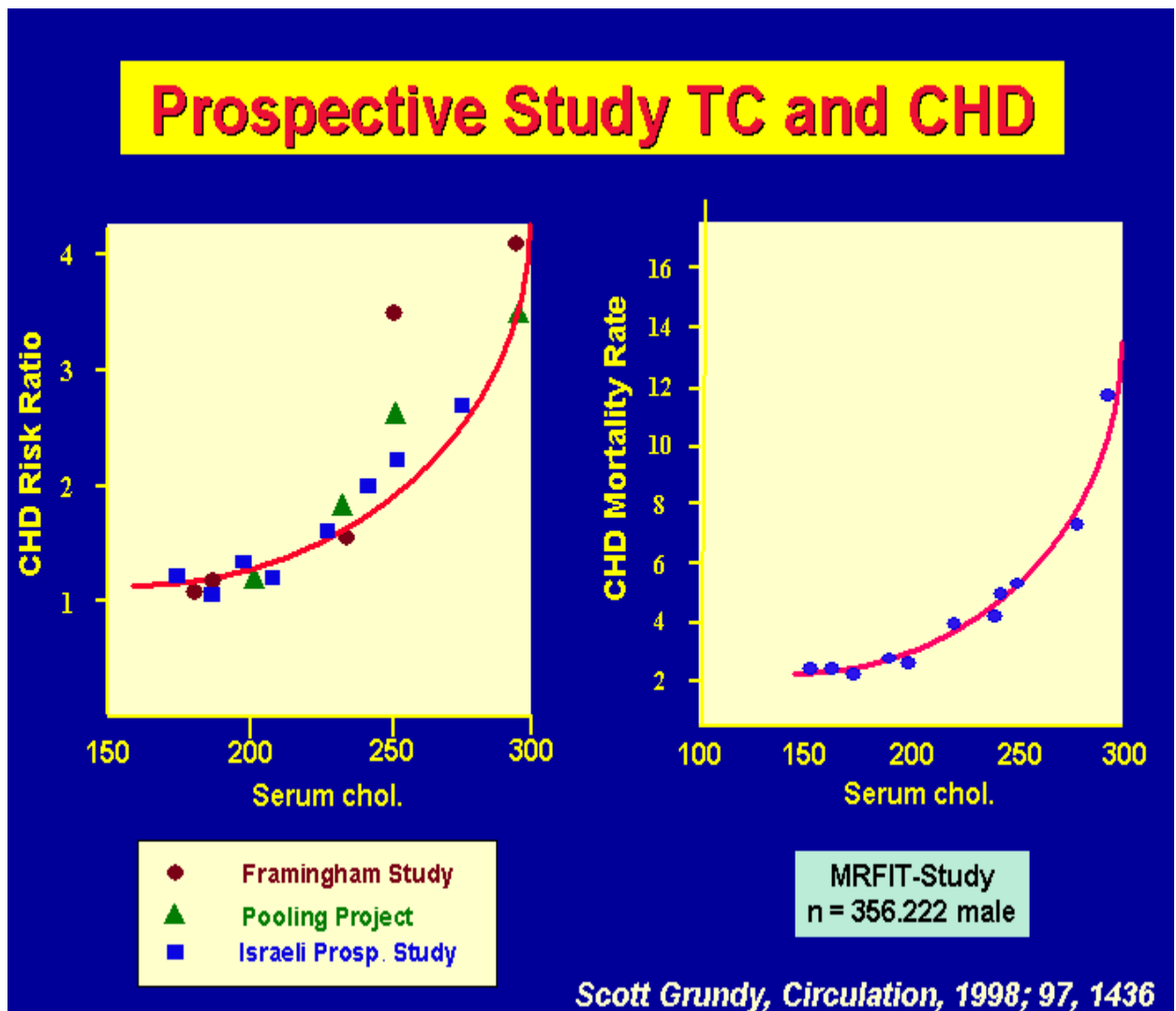
Talrijke RCT's hebben aangetoond dat een daling van LDL, door middel van een statine, met ongeveer 1 mmol/l (40 mg/dl) gedurende 5 jaar het aantal cardiovasculaire evenementen met 25% verminderde (dit komt overeen met ongeveer de helft van het effect dat men associeert aan een volgehouden vermindering van LDL met 1 mmol/l of 40 mg/dl bij personen zonder gekend vaatlijden in epidemiologische studies). De HPS studie bevestigt dit met inbegrip van resultaten in de verschillende subgroepen met hoog cardiovasculair risico: diabetici, personen met perifeer vaatlijden, ouderen, personen met een LDL onder het gemiddelde van de westerse bevolking. In de HPS studie, heeft een LDL reductie met een statine van 1 mmol/l (van 4 mmol/l naar 3 mmol/l) het aantal majeure



cardiovasculaire evenementen met 25% doen dalen; een verder dalen van LDL van 3 mmol/l naar 2 mmol/l gaf weer een risicoreductie van 25%. Deze gegevens valideren, voor patiënten met hoog cardiovasculair risico en in secundaire preventie, de exponentiële relatie tussen de cardiovasculaire evenementen en de LDL waarde uit de observationele studies. Deze gegevens suggereren dat patiënten met hoog vasculair risico en een initiële LDL waarde onder de streefwaarde van de meest veeleisende aanbevelingen betreffende LDL reductie (100 mg/dl) evenveel voordeel halen uit een behandeling met statines (en de eraan gekoppelde LDL reductie) als patiënten met een initieel hoge LDL waarde en zonder andere vasculaire risicofactoren. Deze HPS gegevens suggereren tevens dat de drempel waaronder een cholesterol verlaging geen bijkomende cardiovasculaire risicoreductie meer geeft zonder neveneffecten duidelijk op een lager niveau ligt dan de waarden die gewoonlijk binnen de westerse bevolking gevonden worden (bvb een LDL-cholesterol van 2 mmol/l of 77 mg/dl en een totaal cholesterol van 3,5 mmol/l of 135 mg/dl)

## 2. Totaal cholesterol

Gezien de totaal cholesterol grotendeels uit LDL-cholesterol bestaat (70% van de TC wordt door LDL-partikels getransporteerd) vindt men eveneens een curvilineaire relatie tussen coronair risico of coronaire mortaliteit en de totale serumcholesterol. (Fig.4-Blaton-Scott Grundy). Hoewel er een continuïteit van waarden bestaat waarvoor het cardiovasculaire risico progressief varieert, merkt men op dat onder de 200 mg/dl (ongeveer 5 mmol/l in internationale eenheden) de cholesterolreductie slechts licht het cardiovasculair risico beïnvloedt binnen de referentiepopulatie waar de niet cholesterol gebonden risico's te verwaarlozen zijn. Binnen de subgroep met hoog cardiovasculair risico, zou de absolute cardiovasculaire risicoreductie belangrijk blijven.

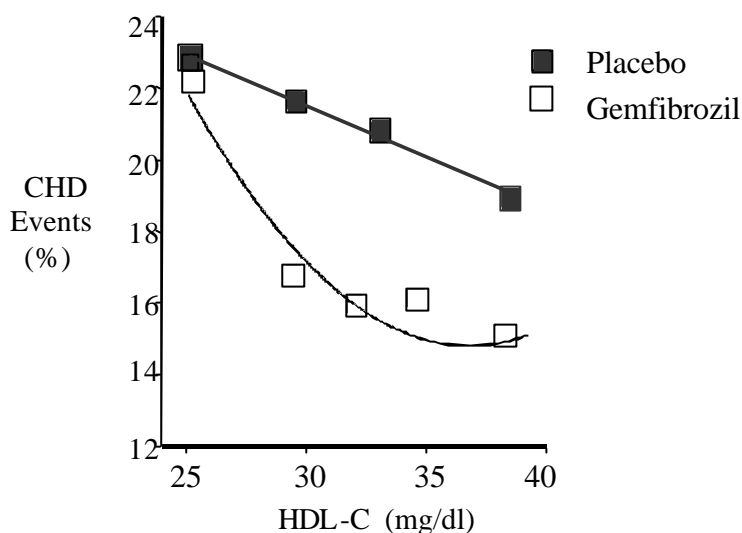


Figuur 4 Blaton

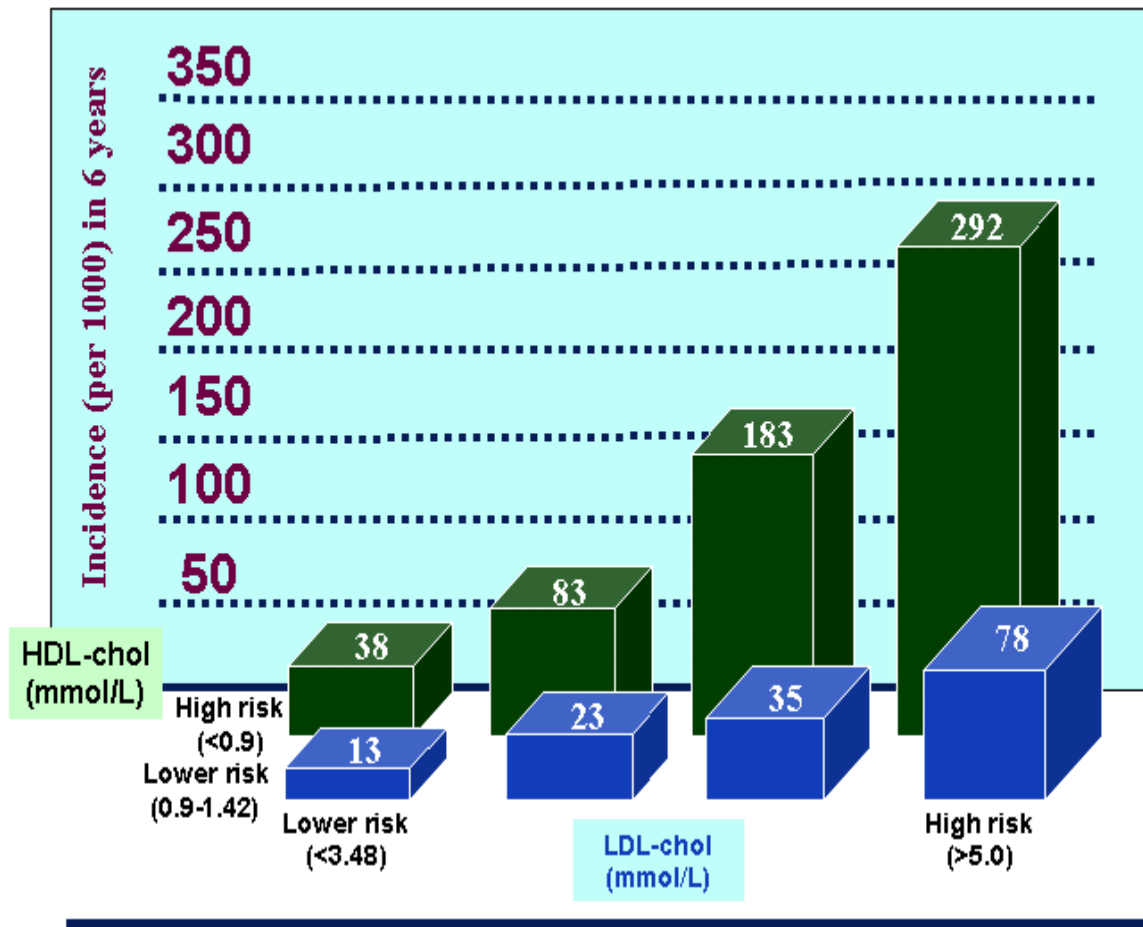
### 3. HDL cholesterol

In de observatiestudies Procam, Framingham en de placebo groep van de Helsinki Heart Study ( zie hieronder: figuur uit tekst voordracht Prof. Dr. L. Van Gaal ) wordt een omgekeerde relatie aangetoond tussen het HDL-cholesterolgehalte en cardiovasculaire aandoeningen.

**Relation of CHD Event Development to On-trial HDL-C Achieved**



Bij elke verhoging van HDL-cholesterol met 0,1 mmol/l of 4 mg/dl, hoort een cardiovasculaire risicovermindering van 10%. HDL-cholesterol is een krachtige en, van LDL-cholesterol onafhankelijke, beschermende factor tegen atherosclerose. Lage HDL-cholesterolwaarden (lager dan 25 mg/dl) houden een hoog cardiovasculair risico in, zelfs bij laag LDL-cholesterol (lager dan 100 mg/dl). Hoge HDL waarden (hoger dan 65 mg/dl) resulteren in een cardiovasculaire bescherming. Voor elke waarde van LDL-cholesterol varieert het cardiovasculaire risico naargelang de LDL-cholesterol. (Fig.2-Blaton)



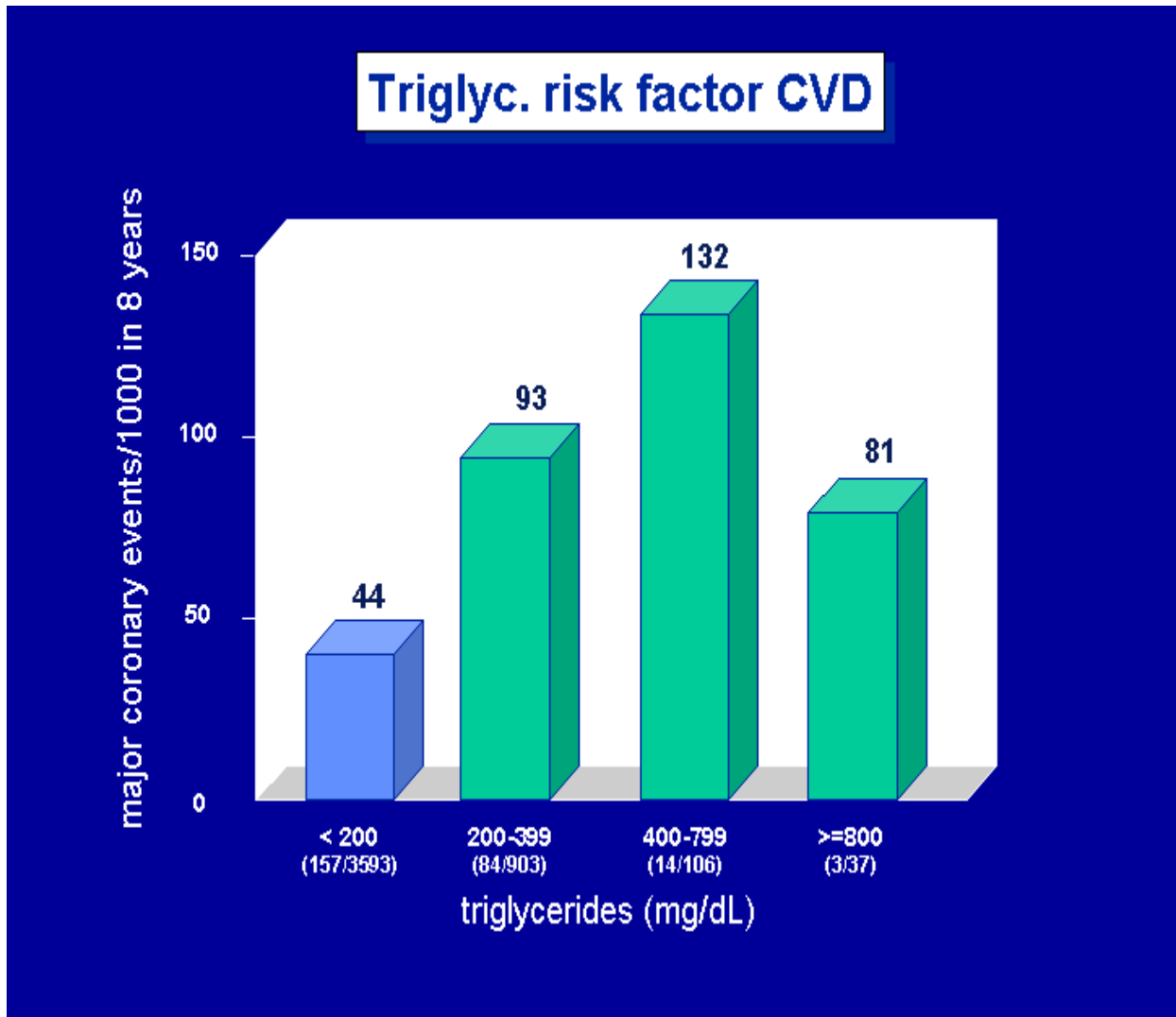
Figuur 2 Blaton

Interventiestudies hebben een fibraat, gemfibrozil, (niet in België gecommmercialiseerd) in vaste dosis toegediend.

In de HHS (primaire preventie) heeft gemfibrozil een HDL-toename geïnduceerd van 47 mg/dl naar 51 mg/dl (+8,5%), een daling van triglyceriden van 175 mg/dl naar 115 mg/dl (of 34%) en van LDL van 189 mg/dl naar 173 mg/dl (of 8%) én een reductie van 34% van de cardiovasculaire evenementen op 5 jaar.

In de VA-HIT studie (secundaire preventie), heeft gemfibrozil een stijging van 6% van de HDL-cholesterol (minder dan 41 mg/dl als inclusie criterium) geïnduceerd, een daling met 31% van de triglyceriden en een reductie met 21% van de majeure coronaire accidenten.

Figuur 6 uit de voordracht van Prof Blaton illustreert het cardiovasculair risico in verhouding tot de triglyceridenwaarde. In tegenstelling met oudere studies, komen ze uit talrijke studies naar voren als een onafhankelijke risicofactor. De daling van de triglyceridenwaarden geïnduceerd door gemfibrozil in interventiestudies wordt hogerop beschreven.



Figuur 6 Blaton

- De analyse van de tabel met samenvatting van de guidelines toont het bestaan aan van verschillende opvattingen; deze analyse en de discussie binnen de jury hebben volgende vragen opgeroepen:
  - a) Dienen lipidenparameters opgevolgd te worden tijdens een behandeling?
  - b) Dienen streefwaarden uitgedrukt te worden in % ten overstaan van de initiële waarden?
  - c) Moet men de doelstelling beperken tot de LDL waarde?
  - d) Dienen verschillende streefwaarden nagestreefd in primaire en in secundaire preventie?
  - e) Welke aanbevelingen dienen ons te inspireren?

### **Dienen lipidenparameters opgevolgd te worden tijdens een behandeling?**

De meeste aangehaalde RCT's hebben gebruik gemaakt van een vaste dosis geneesmiddel. Meestal, rekening houdend met mogelijke toxiciteit, de hoogst mogelijke dosis. Alzo hebben ze een effect kunnen aantonen op harde eindpunten zoals een vermindering van het aantal cardiovasculaire events (van 19% tot 37% naargelang de studie).

Deze resultaten dienen als basis voor 'evidence based medicine' aanbevelingen.

Als practicus zou men zich kunnen tevredenstellen met het overnemen van deze experimentele voorwaarden zonder rekening te houden met veranderingen in lipidenwaarden, die een intermediaire variabele zijn. Een hypolipemiërend middel zou voorgeschreven worden zoals aspirine voorgeschreven wordt. Aspirine vraagt ook geen opvolgen van de plaatjesaggregatie. Met deze strategie zou men het initieel bepalen van triglyceriden en berekenen van LDL-cholesterol kunnen achterwege laten, gezien TG en LDL geen rol spelen bij het berekenen van het cardiovasculaire risico. Deze strategie werd niet weerhouden omdat ze – bij bepaalde gevallen in primaire preventie - zou kunnen leiden tot een overbehandeling en een slecht gebruik van de beschikbare middelen en – in secundaire preventie – tot onderbehandeling. Een verandering van behandeling (indien nieuwe tolerantiestudies het mogelijk maken dosisverhoging, verandering van statine, combinatietherapie, ....) zou niet mogelijk zijn zonder lipiden streefwaarden.

Lipidenmonitoring biedt ook de kans hygiëno-diëtetische maatregelen te benadrukken.

### **Dienen de streefwaarden uitgedrukt te worden in % ten overstaan van de initiële waarden?**

Dit type uitdrukking wordt gebruikt door de 'Recommandations de bonne pratique' van de SSMG (2000): zij stellen een vermindering van 25% van LDL voor bij statinebehandeling in primaire preventie, een toename van 6% van HDL en vermindering van 30% van triglyceriden bij fibraatbehandeling zowel in primaire als in secundaire preventie. Deze waarden komen uit RCT's en gaven klinisch bevredigende resultaten bij behandeling met statines of fibraten aan een – meestal - vaste dosis. Niets wijst er echter op dat deze variaties optimaal waren. In het voordeel van deze manier van uitdrukken dient wel herinnerd te worden aan de posthoc analyse van de WOSCOPS studie, die suggereert dat een LDL daling met 25% geassocieerd is met een maximale cardiovasculaire risicoreductie.

## Moet men de doelstelling beperken tot de LDL waarde?

Passage van LDL door het endotheel van de slagader vormt een eerste stap in het ontstaan van de atheromateuze plaque. Statines zijn de enige hypolipemiërende geneesmiddelen die een reductie van totale mortaliteit in secundaire preventie aantonen. Dit effect is minstens ten dele te danken aan een reductie van LDL-cholesterol.

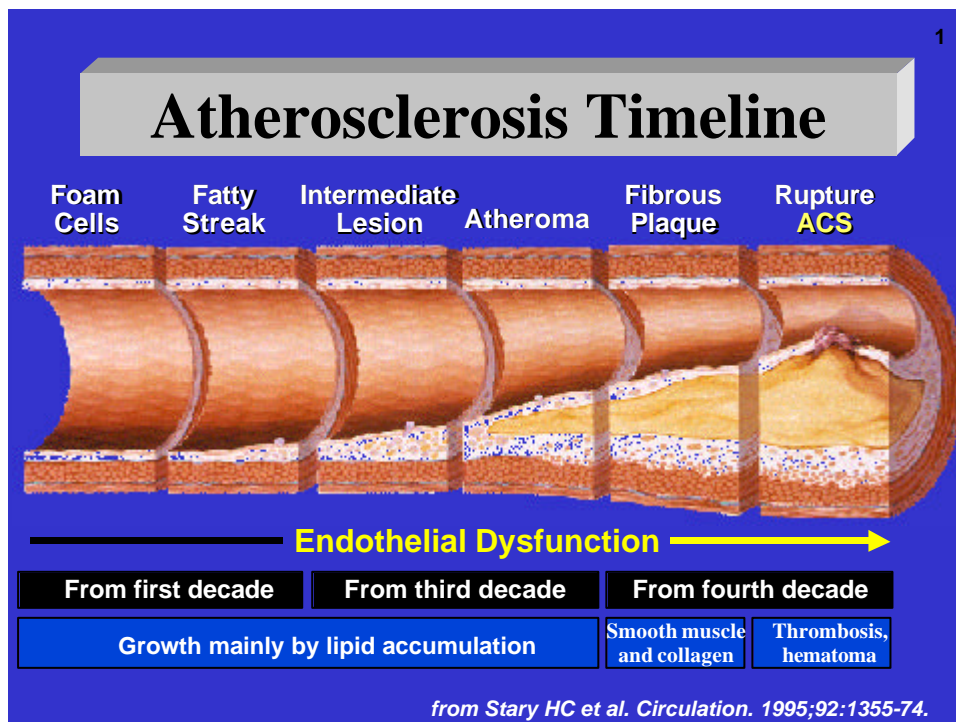
Om die redenen beperken talrijke aanbevelingen zich tot het vastleggen van streefwaarden voor LDL-cholesterol (of voor totaal cholesterol, die er een onrechtstreekse weergave van is). Alle aanbevelingen erkennen de primordiale rol van LDL-cholesterol. Toch lijkt het onlogisch – op basis van observatie studies (zie hoger) en van interventiestudies met gemfibrozil (HHS, Va-HIT; vermindering van cardiovasculaire accidenten in associatie met een HDL-stijging, een triglyceridendaling en een lichte LDL verandering) – in therapeutische doelstellingen geen rekening te houden met HDL en triglyceriden, als onafhankelijke risicofactoren. Hoewel er geen twijfel bestaat over het nut de HDL-waarde te verhogen, zijn zowel de hygiëno-diëtetische als de farmacologische (fibraten: maximaal 8% verhoging) mogelijkheden beperkt. Zij maken het bereik van optimale waarden meestal niet mogelijk. Het is dus heel moeilijk een streefwaarde vast te leggen die tegelijkertijd optimaal en haalbaar is (zie verder).

## Dienen verschillende streefwaarden nagestreefd in primaire en in secundaire preventie?

Sommige aanbevelingen houden het bij een zelfde doelstelling voor primaire en voor secundaire preventie. Deze attitude is te verantwoorden door

de vereenvoudiging en het mnemotechnisch gemak: voor de Belgian Lipid Club zijn deze waarden 1, 2, 3 en 5 mmol/l voor HDL, TG, LDL en TC

door het kunstmatig onderscheid tussen primaire en secundaire preventie: er bestaat een trage progressie van arterioscleruze afzetting gedurende tientallen jaren vanaf de 'foam cells' tot het acute vasculaire accident (fig. 3 Ducobu)



figuur 3 Ducobu volgens Stary HC

Deze attitude is echter niet te verzoenen met het concept van evaluatie van het globale cardiovasculaire risico alvorens een behandeling op te starten: zij leidt ertoe personen met laag risico te overbehandelen en personen met hoog risico te onderbehandelen.

### **Welke aanbevelingen dienen ons te inspireren?**

De Amerikaanse aanbevelingen van NCEP-ATP III (JAMA- mei 2001) leggen verschillende LDL-streefwaarden vast in functie van het initiële cardiovasculaire risico op 10 jaar. Zij benadrukken de LDL-waarde als primordiale doelstelling. Zij houden rekening met TG en HDL, die ze evenals de LDL onderverdelen in subgroepen. Impliciet stellen ze als objectief 150 mg/dl voor TG en 40 mg/dl voor HDL.

De drempel van 100 mg/dl (2.6 mmol/l) voor LDL dient wellicht herzien te worden in functie van de recente gegevens uit de HPS studie. Het gebruik van deze drempel kan leiden tot onderbehandeling van hoogrisico personen die een initieel LDL-cholesterolwaarde hebben dicht bij of onder dit streefcijfer. 3500 patiënten vertoonden een initieel LDL-cholesterol lager dan 100 mg/dl. Tijdens deze studie veroorzaakte een reductie van LDL van 97 mg/dl (2,5 mmol/l) (patiënten onder placebo) naar 65 mg/dl (1,7 mmol/l) een even grote cardiovasculaire risicoreductie (25% RR) als bij wie initieel een hoog LDL vertoonde. De streefwaarde voor LDL zou kunnen verlaagd worden tot 2 mmol/l (of 77 mg/dl).

De NCEP-ATPIII aanbevelingen leggen de streefwaarde voor LDL vast enkel op basis van het coronaire risico op 10 jaar. HPS heeft echter aangetoond dat statines niet enkel coronaire events maar ook cerebrovasculaire accidenten en perifere revascularisaties voorkomen. Tengevolge hiervan zouden therapeutische objectieven (en de beslissing al dan niet een medicamenteuze behandeling op te starten) zich moeten laten leiden door het geschatte risico op majeure vasculaire evenementen en niet alleen op coronaire events. In HPS was de determinerende majeure absolute risicofactor, naast de coronaire pathologie, het type van de vooraf bestaande aandoening, niet-coronaire oblitererende arteriële aandoening of diabetes: het 5 jaars risico op majeur vasculair accident was, in de placebogroep zonder coronaire antecedenten, 24% voor personen met CVA, 31% voor personen met perifere arteriële aandoeningen, 19% voor diabetici. In deze verschillende categorieën patiënten heeft een statinebehandeling het cardiovasculaire risico met 25% doen dalen. Dit voordeel werd niet erg beïnvloed door de initiële lipidenwaarden in het bloed.



## VRAAG 5: Welk geneesmiddel voor wie? Wat leren de klinische studies ons? (deel 3)

In welke bevolkingsgroep en in welke omstandigheden hebben de verschillende hypolipemiërende substanties een effect bewezen? Welke voor- en nadelen hebben ze? Kan eventueel binnen elke groep een keuze gemaakt worden? Fibraten? Nicotinezuur? Statines? Harsen? Associaties?

Uit deze studieanalyse kunnen volgende **conclusies** geformuleerd worden:

- Qua verschil in effect bij mannen, vrouwen, bejaarden of diabeten blijkt
  - dat er voor simvastatine en pravastatine geen verschil bestaat
  - dat atorvastatine (nog) geen lange termijngegevens kan voorleggen
  - voor gemfibrozil een groter effect bij diabeten in primaire preventie
  - dat er voor andere fibraten geen gegevens in deze studies te vinden zijn
  
- De initiële LDL-cholesterol waarden zijn **geen voorspellende factor**. Hooguit werd een relatie aangetoond tussen een reductie van het cardiovasculair risico en
  - voor statines een reductie van de LDL-cholesterol
  - voor gemfibrozil in primaire en secundaire preventie een stijging van een laag HDL tot 40mg/dl en een daling van verhoogde triglyceriden (>200mg/dl)
  - voor bezafibraat in secundaire preventie een daling van triglyceriden (>200mg/dl)
  
- Uit de studies kunnen **geen streefwaarden** afgeleid worden.
  - Het enige aanknopingspunt is een risicoreductie voor de statines in verhouding tot het verlagen van het LDL cholesterol met een percentage tussen 22 en 38%
  - Een stijging van HDL tot 40mg% geeft een risicoreductie in de gemfibrozilstudie (3% reductie voor 1% stijging HDL)
  
- Een **rechtstreeks verband** tussen het **verlagen van LDL-cholesterol** en een **vermindering van cardiovasculaire accidenten** werd duidelijk aangetoond voor simvastatine, fluvastatine, lovastatine en pravastatine.

Voor de verschillende geneesmiddelen blijken volgende **bewezen effecten**, die de **productkeuze** kunnen beïnvloeden:

- Statines
  - Simvastatine en pravastatine hebben een bewezen effect
    - bij secundaire preventie
    - in primaire preventie in hoogerisicogroepen
    - onafhankelijk van de initiële lipidenwaarden
  - Fluvastatine enkel bewezen effect in secundaire preventie
  - Atorvastatine kan nog geen 'na peer review gepubliceerde studies' voorleggen; preliminaire gegevens uit een 3-jaarsstudie melden een significante reductie van hartinfarct en CVA bij hypertensiepatiënten

- **Gepubliceerde evidentie** kunnen dus enkel **simvastatine, pravastatine en fluvastatine** voorleggen
- atorvastatine heeft wel een krachtig LDL-cholesterolverlagend effect; Gezien de correlatie hiervan met de cardiovasculaire risicoreductie zou men hieruit kunnen afleiden dat het even effectief is; gepubliceerde gegevens uit langetermijn gerandomiseerde klinische trials (RCT's) ontbreken echter.
  
- Fibraten
  - Slecht één in België beschikbaar fibraat, bezafibraat, heeft een bewezen effect in secundaire preventie bij triglyceriden > 200 mg/dl
  - gemfibrozil, dat niet beschikbaar is, heeft een bewezen effect in primaire preventie bij diabeten en bij laag HDL/hoog triglyceridenprofiel
  - of deze gegevens toepasbaar zijn met andere fibraten is niet duidelijk
  
- tengevolge hiervan stelt de jury vast dat er enkel **evidentie** voor het gebruik van **bezafibraat** in **secundaire preventie** bij personen met **triglyceriden > 200 mg/dl**
- eventueel kunnen fibraten nog een plaats hebben bij hoogrisicopersonen met
  - diabetes
  - laag HDL (<40 mg/dl)
  - nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl
  - bij intolerantie voor statines
  
- harsen kunnen een studie voorleggen in primaire preventie
  - gezien het krachtiger en meer bewezen effect van statines kunnen harsen gebruikt worden bij hoogrisicopatiënten en
    - intolerantie voor statines en/of fibraten
    - of in associatie
  
- nicotinezuur en derivaten kunnen geen studies voorleggen
  - hebben wel een verhogend effect op HDL-cholesterol en een verlagend effect op triglyceriden en kunnen dus, zonder dat er evidentie voor bestaat, eventueel gebruikt worden
    - bij laag HDL
    - bij hypertriglyceridemie

## VRAAG 5: Welk geneesmiddel voor wie? Wat leren de klinische studies ons? (deel 4)

Is de cholesterol een goede "surrogate marker" voor (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit?

Neen,

uit het voorgaande blijkt dat de totale cholesterol, en nog in hogere mate de verhouding van de totale of LDL-cholesterol op de HDL-cholesterol, slechts één risicofactor is voor cardiovasculair lijden. Om de cardiovasculaire prognose te bepalen dienen de lipidenparameters gecombineerd te worden met andere risicofactoren, zoals leeftijd, bloeddruk, aanwezigheid van diabetes en rookgedrag. Dit gebeurt in de risicotabellen, waarnaar elders in deze tekst wordt verwezen.

De aanwezigheid van klinisch significante arteriosclerotische afwijkingen is echter de voornaamste risicofactor.

Uit de trials komt naar voren dat het cardiovasculaire risicoreductie gecorreleerd is met de reductie van de LDL-cholesterol. Deze ligt in de studies met statines tussen 22 en 38%. Bij een initiële LDL-cholesterolwaarde gaande tot 135 mg/dl kan een zelfde risicoreductie bereikt worden als bij hogere initiële waarden. Of het nuttig is de LDL-cholesterol in nog belangrijkere mate te reduceren dan de percentages bereikt in deze trials, en meer bepaald tot een absolute streefwaarde, is momenteel nog niet uitgemaakt.

In de VA-HIT-studie met het fibraat gemfibrozil is er een correlatie van de cardiovasculaire risicoreductie en de stijging van de HDL-cholesterol, alvast tot de waarde van 40 mg/dl.

Hieruit is duidelijk af te leiden dat cholesterol geen goede "surrogate marker" is voor (cardiovasculaire) morbiditeit en mortaliteit.

## Referenties

1. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. (WOSCOPS) *NEJM* 1995;333:1301-1307
2. Gotto A. e.a.. Relation Between Baseline and On-Treatment Lipid Parameters and First Acute Major Coronary Events in the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Circulation* 2000; 101:477-484
3. Downs J. e.a.. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): Additional Perspectives on Tolerability of Long-Term Treatment With Lovastatin. *Am J Cardiol* 2001; 87:1074-1079
4. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994;344:1383-1389
5. Pyorala K. e.a.. Cholesterol Lowering With Simvastatin Improves Prognosis of Diabetic Patients With Coronary Heart Disease. *Diabetes Care* 1997;20:614-620
6. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators (CARE). The effect of Pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *NEJM* 1996;335:1001-1009
7. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *NEJM* 1998;339:1349-1357
8. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2002;360:7-22
9. Serruys P. e.a. Fluvastatin for Prevention of Cardiac Events Following Successful First Percutaneous Intervention. A Randomized Controlled trial (LIPS). *JAMA*,287:3215-3222
10. Schwartz G. e.a.. Effects of Atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes. The MIRACL Study: A randomised controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1711-1718
11. Heller F. Prevention of cardiovascular events by hypolipidemic therapy. Evidence-based medicine criteria. *Acta Clinica Belgica* 1999;54:299-301
12. Terje R. e.a. Statin trials and goals of cholesterol-lowering therapy after AMI. *American Heart Journal*, 1999;138
13. Committee of Principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. *The Lancet*, 1980;ii:379-385
14. Committee of Principal investigators. WHO cooperative trial on primary prevention of ischemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. *The Lancet* 1984;ii:600-604
15. Frick M. e.a. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of Treatment, Changes in risk factors, and incidence of Coronary Heart Disease. *NEJM* 1987;317:1237-1245
16. The BIP Study Group. Secondary Prevention by Raising HDL Cholesterol and Reducing Triglycerides in Patients with Coronary Artery Disease. The Bezafibrate Infarction Prevention Study. *Circulation* 2000;102:21-27
17. Lipid Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary prevention Trial Results. I Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 1984, 251:351-364
18. 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, 251:365-374
19. Brown G. e.a. . Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. (FATS). *NEJM* 1990;323:1289-1298
20. Brown G. e.a.. Simvastatin and Niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. (HATS). *NEJM* 2001;345:1583-1592
21. Shek A., Ferrill MJ.. Statin-fibrate combination therapy. *Ann. Pharmacother.* 2001; 35(7-8): 908-17

## VRAAG 6 - Hoe zouden de toekomstige terugbetalingcriteria er kunnen uitzien?

### Met welke farmaco-economische gevolgen?

Het advies tot vergoeding voor de kost van een geneesmiddel door de ziekteverzekering dient rekening te houden met vele elementen. De therapeutische waarde is uiteraard primordiaal, maar de opname in de terugbetaling is het resultaat van een moeilijke afweging tussen enerzijds de therapeutische en sociale behoefte en anderzijds de budgettaire mogelijkheden. Prioriteiten dienen gesteld te worden. Ter illustratie de tekst van artikel 5 van het KB van 21 december 2001, dat de criteria omschrijft die de betreffende Technische Raad dient te hanteren in zijn adviezen.

**Art. 4.** De beslissing omtrent het al dan niet opnemen, het wijzigen of het schrappen omvat een beslissing over de vergoedingsbasis, de vergoedingsvoorwaarden, de vergoedingscategorie en de vergoedings-groep en gebeurt na een evaluatie van één of meer van de volgende criteria, zoals bepaald in artikel 6:

1° De therapeutische waarde

2° De prijs van de specialiteit en de door de aanvrager voorgestelde vergoedingsbasis

3° Het belang van de specialiteit in de medische praktijk in functie van de therapeutische en sociale behoeften

4° De budgettaire weerslag voor de verzekering, rekening houdend met de begrotingsdoelstellingen

5° De verhouding tussen de kosten voor de verzekering en de therapeutische waarde.

Het advies tot vergoeding kent twee elementen: enerzijds de opsomming van de geneesmiddelen met hun respectievelijke vergoedingsbasis en categorie van terugbetaling, anderzijds de criteria waaraan de patiënt dient te voldoen om in aanmerking te komen voor een tegemoetkoming.

Deze terugbetalingcriteria houden in eerste instantie rekening met de wetenschappelijke evidentie en dienen de therapeutische richtlijnen zo nauw als mogelijk te volgen. Anderzijds is het duidelijk dat er, omwille van budgettaire redenen, prioriteiten dienen gesteld te worden die hun weerslag vinden in deze criteria. Tot slot moet er gesteld worden dat een tegemoetkoming enkel verdedigbaar is binnen de geregistreerde indicaties.

## 1. Aanbevelingen

1) De jury komt tot het besluit dat de huidige criteria tot terugbetaling quasi uitsluitend gebaseerd zijn op de hoogte van hetzij de cholesterolspiegel, hetzij de triglyceridenspiegel, waarbij, behoudens voor de behandeling van de familiale hypercholesterolemie, geen rekening wordt gehouden met de andere risicofactoren, laat staan met de bepaling van een risicoprofiel.

Uit het antwoord op voorgaande vragen blijkt echter overduidelijk dat de vaststelling van een hoge cholesterolspiegel alléén onvoldoende is om de indicatie tot instelling van een farmacologische therapie te stellen. De spiegels van totaalcholesterol (TC), LDLC, HDLC en triglyceriden zijn een belangrijk element in de bepaling van het risicoprofiel, maar niet het enige. Daarenboven lijkt de indeling van de dyslipidemiën volgens Fredrikson momenteel niet meer gehanteerd te worden, en dus obsoleet.

**Aanbeveling 1:** de tegemoetkoming in de kost van de geneesmiddelen dient gebaseerd te zijn op het bepalen van het risicoprofiel van de individuele patiënt.

2) De bepaling van het risicoprofiel is gebaseerd op het gebruik van risicotabellen, waarbij het absolute risico op het ontwikkelen van een coronaire hartziekte (in een duidelijk omschreven periode) geschat wordt, in functie van een aantal risicofactoren. Deze tabellen zijn enkel opgesteld en bruikbaar in het kader van de primaire preventie.

Het absoluut cardiovasculair risico van patiënten in secundaire preventie en met familiale hypercholesterolemie wordt gelijkgesteld met > 40% over 10 jaar. Deze stelling wordt onrechtstreeks bevestigd door de berekening van de NNT in secundaire preventie, die steevast gunstiger (lager) is dan in de studies in primaire preventie. Ook de farmaco-economische studies tonen steeds een meer gunstige kost/effectiviteitsratio voor de secundaire preventie in vergelijking met de primaire preventie.

Wat betreft de primaire preventie luidt het advies van de jury dat de bepaling van het absolute risico van de individuele patiënt, via de risicotabellen, bepalend moet zijn of een patiënt in aanmerking kan komen voor behandeling en zo mogelijk voor een tegemoetkoming in de kost van de medicatie. Na beraad komt de jury tot het besluit dat 'Joint British societies coronary risk prediction charts' te verkiezen zijn, onder meer omdat zij rekening houden met een groot aantal variabelen, waaronder de verhouding TC/HDL.

Indien deze risicoberekening ook als "toegangscriterium" tot de tegemoetkoming fungeert, dient er om verzekeringstechnische redenen over gewaakt te worden dat de toepassing ervan controleerbaar en verifieerbaar is.

**Aanbeveling 2: de beslissing tot behandeling van de dyslipidemie, en zo mogelijk tot tegemoetkoming voor de gebruikte medicatie, dient af te hangen van een (gestandaardiseerde en verifieerbare) berekening van hun absoluut risico over een bepaalde periode. Voor patiënten in secundaire preventie en/of met congenitale hypercholesterolemie wordt aanvaard dat deze een absoluut cardiovasculair risico > 40% over 10 jaar vertonen.**

3) Wij moeten beseffen dat in deze tabellen een aantal risicofactoren NIET verrekend worden, zoals een eventuele familiale voorgeschiedenis, overgewicht, gebrek aan lichaamsbeweging, stress, de bevolkingsgroep en de triglyceridenspiegel. Tegelijk stellen wij vast dat in de tabellen wél rekening gehouden wordt met een aantal modificeerbare risicofactoren, zoals hypertensie en tabaksgebruik.

Hiermee wordt eens te meer bevestigd dat het verlagen van de serumlipiden slechts één van de factoren is die de kans op coronaire aandoeningen kan helpen verminderen. Het gebruik van lipidenverlagende middelen dient te kaderen in een globale preventieve benadering van de patiënt, waarbij dit gebruik van geneesmiddelen een belangrijke, maar niet de enige gezondheidsbevorderende maatregel is. Het beheersen van de modificeerbare risicofactoren dient veel aandacht te krijgen, en heeft waarschijnlijk een minstens zo grote invloed op het risico als de medicamenteuze behandeling.

In dit verband is het belangrijk te benadrukken dat preventie de expliciete bevoegdheid is van de gewesten. De gewesten dienen dus aangespoord te worden deze preventie ernstig te promoten en te ondersteunen.

Daarenboven hebben de gewesten een aantal mogelijkheden om ook de kost van een behandeling te verlichten (prijzafspraken, openbare aanbesteding etc...)

**Aanbeveling 3: de medicamenteuze verlaging van de serumlipiden in primaire preventie dient deel uit te maken van een globale preventieve benadering van de patiënt.**

4) Uit de voordracht van Prof Blaton viel af te leiden dat zowel de preanalytische variatie, als de analytische meetfouten tot een minimum moeten beperkt worden.

De preanalytische variatie heeft onder meer betrekking op het vasten van de patiënt voor de bloedname, op de houding van de patiënt bij bloedname en op de variabiliteit van het gewicht van de patiënt.

De analytische meetfouten lijken vooral in het aspect “systematische” meetfouten voor verbetering vatbaar.

Echter, zelfs indien alle variabelen maximaal onder controle zijn, blijft er een belangrijke intra-individuele variatie bestaan en daardoor een risico tot misinterpretatie (zeer uitgesproken voor de triglyceriden). Er dient aanbevolen te worden de meting van de serumlipidenspiegels te herhalen voor een therapie te starten.

**Aanbeveling 4: de bepaling van de serumlipiden als element in de berekening van het AR dient gebaseerd te zijn op een herhaalde (minimaal 2) bepaling met een tussentermijn van 1 tot 8 weken**

5) Alhoewel deze aanbevelingen gebaseerd zijn op correct uitgevoerde RCT's, blijft er onzekerheid of de resultaten, aangetoond in deze studies, ook in een reële minder strikt gecontroleerde setting kunnen bereikt worden. De aanbevelingen mogen dan al gebaseerd zijn op Evidence Based Medicine, het ware doel is echter een “Evidence Based Reimbursement”, waarbij evidentie slaat op de resultaten in een “real life population”.

Het lijkt dan ook aangewezen, gezien ook de niet geringe investeringen die met deze farmacotherapie gepaard gaan, één of andere vorm van uitkomstmeting op te zetten.

Het doel is tweeledig. Deze uitkomstmeting kan de resultaten van de RCT's al dan niet bevestigen, wat meteen aangeeft of de uitgangspunten, gedestilleerd uit de studies, onverkort verder kunnen toegepast worden. Verder moet een uitkomstmeting elementen aanleveren die aangeven of en in welke richting bijsturing van de terugbetalingmodaliteiten noodzakelijk is.

**Aanbeveling 5: het lijkt aangewezen een uitkomstmeting van het gebruik van lipidenverlagende middelen op te zetten, teneinde het beleid in de toekomst te kunnen bijsturen op basis van gegevens uit “real life population” gebruik.**

Een geheel nieuwe oriëntatie in de modaliteiten van terugbetaling van de lipidenverlagende middelen zal zowel bij de artsen als bij de patiënten als revolutionair, en misschien onbegrijpelijk overkomen. Het lijkt dan ook onontbeerlijk dat het invoeren van nieuwe terugbetalingmodaliteiten gepaard gaat met een uitgebreide informatiecampagne over de redenen, de uitgangspunten en de prioriteiten die gehanteerd werden.

## 2. Mogelijke terugbetalingcriteria

De jury doet daartoe een duidelijk en haalbaar voorstel. En meent dat

- **bij familiale hypercholesterolemie,**  
waarbij tevens de genetische testen ter bevestiging van de diagnose - volgens de huidige stand van de wetenschap – dienen terugbetaald te worden en alzo beschikbaar gesteld,
  
- **bij secundaire preventie,**  
waaronder de jury verstaat: preventie van (of van recidief van) coronaire hartziekte bij individuen, die reeds lijden aan een cardiovasculaire aandoening. De jury kiest ervoor dit begrip zeer ruim te omschrijven en verstaat onder cardiovasculaire aandoening (of stelt ermee gelijk): symptomatische coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, chronisch hartfalen), cerebrovasculair accident (CVA), transient ischemic attack (TIA), peripheral vascular disease (PVD) (d.w.z. gedocumenteerde claudicatio intermittens en/of aangetoonde stenose), hypertensie met linkerventrikelhypertrofie, diabetes met nefropathie vanaf het stadium met micro-albuminurie, chronische nierinsufficiëntie, waarvan wordt aangenomen dat de kans op cardiovasculaire aandoening groter is dan 40% op 10 jaar. Deze visie wordt grotendeels bevestigd door de recent gepubliceerde Heart Protection Study.
  
- **bij primaire preventie bij (zeer) hoogerisicopersonen**
  - ? **minstens bij risico > 30% op 10 jaar,**
  - ? **liefst – in functie van de budgettaire mogelijkheden - vanaf een risico > 20% op 10 jaar**
  - ? **of zelfs > 15% op 10 jaar**

ingeschat met behulp van de

'Joint British Societies coronary risk prediction chart.'

terugbetaling mogelijk moet zijn voor:

→ **statines,**

die als meest effectief beschouwd kunnen worden (simvastatine, pravastatine en fluvastatine kunnen hierbij zelfs gepubliceerde evidentie van effect op harde eindpunten voorleggen) en tevens een gunstig nevenwerkingprofiel vertonen

→ **fibraten: idem, met daarenboven één of meer van volgende criteria**

- ? **Diabetes**  
waar het (in België niet beschikbare) gemfibrozil evidentie kan voorleggen
- ? **Nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl of 2.28 mmol/l**  
waar bezafibraat in secundaire preventie evidentie kan voorleggen
- ? **Laag HDL < 40 mg/dl of 1 mmol/l**  
Bij laag HDL/hoog triglyceridenprofiel bestaat eveneens enkel voor gemfibrozil evidentie  
Of deze gegevens toepasbaar zijn op andere fibraten is niet duidelijk.
- ? **Bij intolerantie of contra-indicatie voor statines**



→ **harsen**

- ? **bij intolerantie of contra-indicatie voor statines en/of fibraten**

→ **nicotinezuur en derivaten: idem, met daarenboven**

- ? **Laag HDL < 40 mg/dl**
- ? **Nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl**  
weliswaar zonder dat RCT's evidentie aantonen

→ **Associaties**

- ? **Alle associaties moeten kunnen binnen de voorwaarden voor elk product afzonderlijk. Gezien het gebruik ervan zorgvuldig dient overwogen te worden zowel omwille van indicatiestelling als wat betreft de mogelijke nevenwerkingen en onderlinge interacties, meent de jury dat de behandelend arts best beschikt over een endocrinologisch advies.**

### 3. Budgettaire weerslag?

Onder het antwoord op VRAAG 4 wordt een schatting gemaakt van het aantal personen dat in aanmerking komt voor medicamenteuze behandeling. Hieruit kan de budgettaire weerslag berekend/ingeschat worden.

- De jury meent dat volgende **aantallen** aannemelijk lijken:

**Familiale** hypercholesterolemie: 20.000; waarvan 80% bereikt wordt: **16.000**

**Secundaire** preventie (risico <sup>≈</sup> **40% op 10 jaar**): 278.330; bereik 60%(?): **166.998**

**Primaire** preventie (risico <sup>≈</sup> **30% op 10 jaar**): 353.714; bereik 30%(?): **106.114**

**Samen** 16.000 + 166.998 + 106.114 = **289.112**

Indien men beslist terug te betalen tot de risicogroep  $\geq$  20% op 10 jaar kan volgende inschatting gemaakt worden

**Primaire** preventie (risico <sup>≈</sup> **20% op 10 jaar**): 974.763 bereik 20% (?): **194.952** **supplementair**

**Samen** 289.112 + **194.952** = **484.064**

- Ook een berekening van de **budgettaire weerslag** kan gemaakt worden.

Volgende premissen worden weerhouden:

- Vaste dosis van 40 mg voor simvastatine en pravastatine, 20 mg voor atorvastatine,
- Zoveel mogelijk grote verpakkingen
- Verdeling volgens de huidige verkoopcijfers: simvastatine 26% – pravastatine 17% – atorvastatine 55 %;

Hieruit volgt deze berekening:

- Kostprijs simvastatine 40 mg/dag 1,7861 euro/dag x 365 -> 651,9265 / jaar
- Kostprijs pravastatine 40 mg/dag 1,581 x 365 -> 577,065 / jaar
- Kostprijs atorvastatine 20 mg/dag 1,2645 x 365 -> 461,5425 / jaar
- Huidige verhouding ( cf. marktaandelen ) simvastatine 26% – pravastatine 17% – atorvastatine 55 %;
- Gewogen jaargemiddelde -> 521,45 / jaar
- 521,45 / jaar x 289.112 ( $\approx$  15%-5j) = 150,76 miljoen euro
- 521,45 / jaar x 484.064 ( $\approx$  10%-5j) = of 252,42 miljoen euro

Kostprijs in 2001 bedroeg **155 miljoen** euro voor de totaliteit van hypolipemiërende medicatie.

Daarenboven zal met de komst van de generieken de kostprijs nog zakken.

# Besluit

- Met het oog op reduceren van mortaliteit en cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten zonder cardiovasculair lijden werd voor **volgende interventies** evidentie aangetoond en aldus hebben ze een **bewezen doeltreffendheid**:
  - regelmatig lichaamsbeweging,
  - stoppen met roken,
  - meer groenten en fruit eten, minder verzadigd vet
  - goede controle van diabetes
  - en adequate behandeling van hypertensie
  
- De jury wil dan ook benadrukken dat het én voor de volksgezondheid én voor het individu uiterst belangrijk is
  - regelmatige lichaamsbeweging, 'niet roken', gezonde voeding met veel fruit en groenten op alle mogelijke manieren te promoten. Het is duidelijk de taak van de overheid hiervoor te zorgen, alsook voor degelijke gezondheidsopvoeding van in de prille jeugdijaren.
  - diabetes en hypertensie adequaat op te sporen en behandelen. Dit is uiteraard een belangrijke taak voor het artsencorps. De overheid dient hiertoe aan te zetten en voldoende middelen ter beschikking te stellen.
  - De jury betreurt dat inzake morbiditeit en levensstijl enkel oude gegevens beschikbaar zijn; België heeft dringend nood aan recentere epidemiologische studies in verband hiermee.
  
- Behandeling van **familiale hypercholesterolemie** dient zo adequaat mogelijk te gebeuren. Hiertoe dient de diagnose zo scherp mogelijk en zo jong mogelijk gesteld te worden. Het is moeilijk te aanvaarden dat hedendaags genetisch onderzoek, dat deze diagnose toelaat, niet voor iedereen beschikbaar is in een 'rijk' land als België. Terugbetaling van deze testen is dan ook wenselijk.
  
- Bij de preventie van recidieven van coronaire hartziekte of **secundaire preventie** is een behandeling met een statine op evidentie gebaseerd en in alle gevallen zinvol.
  
- In secundaire preventie hebben ook een aantal andere medische, medicamenteuze en heelkundige interventies een bewezen effect. Zonder in detail te willen treden wil de jury toch Clinical Evidence citeren en wijzen op het bewezen effect op cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit in welbepaalde omstandigheden en op welbepaalde indicatie van o.a.
  - medicaties als acetylsalicylzuur, betablokkers, ACE-Inhibitoren, clopidogrel en orale anticoagulantia, ....
  - oefentherapie en cardiale trainingsprogramma 's,
  - bepaalde heelkundige en percutane revasculariserende ingrepen, en intracoronaire stents.

- **Primaire preventie** met hypolipemiërende middelen wordt alleen zinvol bij een hoog en matig risico profiel.
  
- Behandeling van geïsoleerde dyslipidemie is alleszins niet zinvol.
  - Bij iedere patiënt zonder cardiovasculaire antecedenten bepaalt men in eerste instantie het cardiovasculair risicoprofiel.
  - Vooral bij aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren dienen serumlipiden bepaald te worden. Slechts bij hoog risico (>30% op 10 jaar) en bij matig risico (20–30% op 10 jaar) dient dyslipidemie medicamenteus behandeld te worden.
  - Bij afwezigheid van risicofactoren heeft het meten van lipiden wellicht minder zin.
  - Aanpak van alle andere modificeerbare risicofactoren is uiteraard steeds zeer belangrijk.
  
- Tevens wil de jury een open deur intrappen door nogmaals te stellen dat de huidige terugbetalingmodaliteiten voor hypolipemiërende medicaties voorbijgestreefd zijn en dringend aan de huidige stand van de wetenschap dienen aangepast te worden. De jury doet daartoe een duidelijk en haalbaar voorstel.
  
- De jury wil én de auteurs van de literatuurstudie én de experts danken voor hun prachtig voorbereidend werk.

## ADDENDUM 1: VERKLARENDE WOORDENLIJST VOOR EPIDEMIOLOGISCHE EN STATISTISCHE TERMEN (1)

(Opgemaakt door bibliografiegroep)

**Risico**: kans op een gebeurtenis

**Uitkomst**: resultaat van een gebeurtenis of interventie, vb 'genezen'. Dit wordt ook eindpunt (eng: outcome) genoemd. Naar gelang de aard van het gekozen uitkomst kan men een onderscheid maken in harde eindpunten zoals dood of acuut myocard-infarkt en intermediaire of surrogaat eindpunten. De serumlipidenwaarden bijvoorbeeld, kunnen beschouwd worden als intermediaire eindpunten in onderzoek naar het effect van medicatie waarbij cardiovasculair overlijden een harde uitkomst is.

**Interventiegroep (i)**: de groep personen die de interventie krijgen (vb atenolol om de bloeddruk te doen dalen).

**Controlegroep ©**: de groep personen die de interventie niet krijgen (placebo) of een andere interventie (vb vergelijkend onderzoek van atenolol met bisoprolol om de bloeddruk te doen dalen).

**Absoluut risico op uitkomst in de interventiegroep (ARI)**: aantal personen met een bepaalde uitkomst op het totale aantal personen in de interventiegroep.

**Absoluut risico op uitkomst in de controlegroep (ARc)**: aantal personen met een bepaalde uitkomst op het totale aantal personen in de controlegroep.

**Relatief risico (RR)**: het quotiënt van de twee absolute risico's  $R_i$  en  $R_c$ .

**RR bij observationeel onderzoek** (vb cohortstudie): een schatting van het aantal malen dat de kans om ziek te worden bij blootstelling aan een bepaalde risicofactor groter ( $RR > 1$ ) of kleiner ( $RR < 1$ ) is dan in de niet-blootgestelde groep.

**RR bij interventieonderzoek**: een schatting van het aantal malen dat de kans op uitkomst in de interventiegroep groter ( $RR > 1$ ) of kleiner ( $RR < 1$ ) is dan in de controlegroep.

**(Absolute) Risicoverschil (RV, RD)**: verschil tussen het risico op uitkomst in de interventiegroep (of blootgestelde groep) en het risico op die uitkomst in de controlegroep (niet-blootgestelde groep):  $R_i - R_c$ .

**Absolute risicoreductie (ARR)**: bij afname van dit risicoverschil  $R_i - R_c$ .

**Absolute risicotoename (increase) (ARI)**: bij toename van dit risicoverschil.

**Relatieve risicoreductie (RRR)**: de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep en geeft de proportionele reductie van het risico op ongunstige uitkomst door de interventie weer.

**Aantal te behandelen patiënten (Number Needed to Treat) (NNT)**: het aantal personen dat de interventie moet ondergaan om bij één persoon het voordeel van de interventie te halen.  
 $NNT = 1/ARR * 100$

**Aantal te schaden patiënten (Number Needed to Harm) (NNH)** : het aantal behandelde personen dat aanleiding geeft tot één schadelijk gevolg.

$NNH = 1/ARR \text{ van de negatieve uitkomst} * 100$

**Odds** : de verhouding van de kans op het optreden van bv een ziekte en de kans op het niet optreden ervan.

**Odds ratio (OR)** : de verhouding van twee odds

**Incidentie** : het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar)

**Prevalentie** : het aantal ziekten of ziekten in een populatie op een gegeven ogenblik

**Observationeel onderzoek**: onderzoek waarbij geen interventie plaatsheeft (cohortonderzoek, dwarsdoorsnede-onderzoek, case-control onderzoek,...)

**Betrouwbaarheidsinterval (BI, CI)** : In een onderzoek kan nooit de volledige bevolking worden onderzocht, wel een steekproef ervan. Het betrouwbaarheidsinterval geeft het gebied van waarden aan, waarbinnen de werkelijke waarde in de populatie met een zekere waarschijnlijkheid ligt. Meestal wordt het 95% betrouwbaarheidsinterval genomen. Wanneer men hetzelfde onderzoek 100 maal in dezelfde populatie met verschillende steekproeven zou herhalen, geven 95 van de herhalingen een resultaat dat binnen het interval ligt.

**Bias** : of vertekening is een systematische fout waarbij de resultaten of de interpretatie van het onderzoek afwijken van de werkelijkheid.

(selectie-bias, informatie-bias, publicatie-bias,...)

**Blinding (blinding)**: betekent dat de betrokkenen in een experimenteel onderzoek niet op de hoogte zijn van de toegewezen behandeling.

**Enkelblind** betekent dat de proefpersoon niet, maar de onderzoekers of behandelaars wel op de hoogte zijn van de toegediende interventie.

**Dubbelblind** betekent dat onderzoekers, behandelaars noch proefpersonen op de hoogte zijn van de aard van de toegediende interventie.

**Clinical trial (klinische studie, interventiestudie)** : Een klinische studie heeft tot doel om de werkzaamheid en de veiligheid van een interventie of een nieuw geneesmiddel te testen.

**Controlled clinical trial (CCT)** : één of meerdere interventiegroepen worden vergeleken met één of meerdere controle- of placebogroepen.

**Randomised clinical trial (RCT)**: is een gecontroleerde klinische studie waarbij de onderzoekspopulatie op een aselecte wijze wordt verdeeld in een interventie- en een controlegroep.

## **Cochrane Library**

Is een initiatief van de Cochrane Collaboration. Dit is een internationale organisatie die zich tot doel stelt om ondersteuning te bieden bij het nemen van geïnformeerde beslissingen over gezondheidszorg. Zij doet dit door systematische reviews en meta-analyses te publiceren over de effecten van gezondheidsinterventies. De Cochrane Library bestaat uit een aantal databanken.

**Randomisatie** : betekent dat iedere deelnemende onderzoekspersoon evenveel kans krijgt om in één van de onderzoeksgroepen terecht te komen.

**Concealment of allocation** : refereert aan het geheim houden of verbergen van de at random toewijzing van patiënten aan verschillende onderzoeksgroepen.

**Confounder of verstorende variabele** : is een factor die gerelateerd is aan de te onderzoeken risicofactor of blootstelling en aan de uitkomst. Een confounder kan een verband tussen blootstelling en uitkomst verzwakken of versterken. Door confounding kan een verband dat in werkelijkheid afwezig is, worden gesuggereerd of kan een bestaand verband worden ontkend.

**Standaardisatie** : is een methode om te corrigeren voor ongelijke verdeling tussen de onderzoeksgroepen.

**Stratificatie** : is de verdeling van de onderzoekspopulatie in verschillende subgroepen volgens bepaalde criteria, zoals leeftijd, geslacht, sociale status enz.. Deze techniek wordt toegepast om de invloed van confounders of verstorende variabelen op te vangen.

**p-waarde** : is een maat voor de waarschijnlijkheid (probabiliteit) dat het verschil tussen de onderzoeksresultaten berust op toeval. Statistisch significant betekent dat het gevonden verschil niet op het toeval berust. Wordt door middel van een statistische toets een p-waarde = 1 gevonden dan berust het gevonden verschil volledig op het toeval en met een p-waarde dichtbij 0 kunnen we besluiten dat dit verschil helemaal niet berust op toeval en er een werkelijke associatie bestaat. Meestal wordt een waarde van 0.05 genomen om **statistische significantie** aan te duiden, wat betekent dat de kans dat het gevonden verschil op toeval berust kleiner of gelijk is aan 5%.

**Klinisch relevant** : Een bepaalde uitkomst van een interventie is klinisch relevant wanneer deze wijst op de kans op gezond te blijven of op de kansverhoging op gezondheid. Er wordt rekening gehouden met de effectiviteit van de interventie, met vergelijkbaarheid van de onderzoekspopulatie en de klinische populatie voor wie de interventie bedoeld is, de neveneffecten, de schadelijke effecten en de kostprijs van de interventie.

**Intention-to-treat** : In een interventiestudie worden na indeling de onderzoeksgroepen niet meer gewijzigd. De analyse gebeurt dus met de resultaten van alle toegewezen patiënten onafgezien het feit of ze de behandeling gevolgd of voltooid hebben.

**Review ( literatuuronderzoek)**: Uitgaande van een duidelijke onderzoeksvraag worden relevante artikels en andere publicaties opgezocht in alle relevante databanken, bijeengebracht, de kwaliteit ervan wordt beoordeeld en interessante gegevens die een antwoord geven op de vraag worden verzameld.

**Systematische review**: Vertrekkende van en precieze onderzoeksvraag in een bepaald domein worden alle beschikbare onderzoeken op een reproduceerbare en een inzichtelijke manier samengevat. Er wordt expliciet aandacht gegeven aan de methode van het verzamelen en selecteren van publicaties, het beoordelen van de kwaliteit en het samenvatten van de resultaten.

**Meta-analyse:** is een systematische review waarbij de resultaten van de verschillende kwantitatieve studies worden statistisch gebundeld (gepooled).

**Twee x twee- of vierveldentabel :** De resultaten op een uitkomst bv ziek of niet ziek in een interventiegroep tegenover een controle groep kunnen in een 2x2-tabel worden weergegeven. Hetzelfde kan ook voor diagnostisch onderzoek waarbij een positieve of een negatieve testuitslag informatie levert over de werkelijke status, ziek of niet ziek, van de onderzochte persoon. In het geval van klinische studies kunnen risico's of kansen worden berekend, in het geval van diagnostisch onderzoek kunnen sensitiviteit en specificiteit van een test worden berekend.

1. Klinische studie :

	resultaat	geen resultaat	
interventie	a	b	a+b
controle	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

2. Diagnostisch onderzoek :

	ziek	niet ziek	
Testresultaat			
positief	a	b	a+b
negatief	c	d	c+d
	a+c	b+d	a+b+c+d

**Sensitiviteit van een test :** is de proportie van de werkelijk zieken bij wie een positief testresultaat werd gevonden tav alle zieke personen.

**Specificiteit van een test :** is de proportie van de gezonde personen bij wie een negatief testresultaat werd gevonden tav alle gezonde personen.

## Referentie

Mede opgesteld op basis van: van Driel M. Minerva. Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. Interuniversitair Centrum voor Huisartsen Opleiding, Leuven 2001.



## **ADDENDUM 2**

### **Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary**

# Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary

British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association

## Priorities for CHD prevention in clinical practice

- (1) (a) Patients with established coronary heart disease
- (b) Patients with other major atherosclerotic disease
- (2) Patients with hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, family history of premature CHD, or a combination of these risk factors, which puts them at high risk of developing CHD or other atherosclerotic disease. Patients with diabetes mellitus are at particularly high risk of CHD

## Patients with CHD or other major atherosclerotic disease

For all patients with coronary heart disease (angina, myocardial infarction) or other major atherosclerotic disease, every effort should be made to achieve the lifestyle, risk factor, and therapeutic targets given in the table. The care of coronary patients should embrace all aspects of cardiac prevention and rehabilitation.

Editorial by Jackson

Correspondence to:  
British Cardiac Society, London  
W1P 5AH

David Wood  
*chairman, working party*

d.wood@ic.ac.uk

BMJ 2000;320:705-8

Lifestyle, risk factor, and therapeutic targets for prevention of coronary heart disease (CHD) in patients with established CHD or other atherosclerotic disease and in healthy people at high risk of developing this disease

### Patients with CHD or other atherosclerotic disease

### People without overt CHD or atherosclerotic disease at high risk (absolute CHD risk $\geq 15\%$ over 10 years)

#### Lifestyle targets for all patients

Stop smoking, make healthier food choices, increase aerobic exercise, and moderate alcohol consumption  
Body mass index  $< 25 \text{ kg/m}^2$  is desirable, with no central obesity

#### Targets for other risk factors

Blood pressure  $< 140 \text{ mm Hg}$  systolic and  $< 85 \text{ mm Hg}$  diastolic

- All patients to have blood pressure reduced to consistently  $< 140/85 \text{ mm Hg}$ 
  - Systolic blood pressure  $\geq 160 \text{ mm Hg}$  or diastolic blood pressure  $\geq 100 \text{ mm Hg}$ :  
lifestyle advice and drug treatment if blood pressure is sustained at these levels on repeat measurements regardless of absolute CHD risk
  - Systolic blood pressure  $140\text{--}159 \text{ mm Hg}$  or diastolic blood pressure  $90\text{--}99 \text{ mm Hg}$ :  
CHD risk  $\geq 15\%$  or target organ damage: Lifestyle advice and drug treatment if blood pressure is sustained at these levels on repeat measurements  
If CHD risk  $< 15\%$  and no target organ damage: Lifestyle advice and reassess annually
  - Systolic blood pressure  $< 140 \text{ mm Hg}$  and diastolic blood pressure  $< 90 \text{ mm Hg}$ :  
Lifestyle advice and reassess in 5 years

Total cholesterol  $< 5.0 \text{ mmol/l}$  (LDL cholesterol  $< 3.0 \text{ mmol/l}$ )

- All patients to have total cholesterol reduced to consistently below  $5.0 \text{ mmol/l}$  (LDL cholesterol  $< 3.0 \text{ mmol/l}$ )
  - Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia:  
Lifestyle advice and drug treatment
  - Total cholesterol  $> 5.0 \text{ mmol/l}$ :  
CHD risk  $\geq 15\%$ : Lifestyle advice and drug treatment\* if cholesterol sustained on repeat measurements  
If CHD risk  $< 15\%$ : Lifestyle advice; reassess annually if risk is close to  $15\%$

#### Patients with diabetes mellitus

Total cholesterol  $< 5.0 \text{ mmol/l}$  (LDL cholesterol  $< 3.0 \text{ mmol/l}$ )

Blood pressure  $< 130 \text{ mm Hg}$  systolic and  $< 80 \text{ mm Hg}$  diastolic ( $< 125 \text{ mm Hg}$  systolic and  $< 75 \text{ mm Hg}$  diastolic when there is proteinuria)

Optimal glycaemic control:  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$

#### Cardioprotective drug treatment

- Aspirin for all patients
  - Aspirin ( $75 \text{ mg}$  daily) in individuals aged  $> 50$  years whose hypertension, if present, is controlled
- $\beta$  blockers at doses prescribed in clinical trials after myocardial infarction, particularly in high risk coronary patients and for at least 3 years
- Cholesterol lowering agents (statins) at doses prescribed in clinical trials
- ACE inhibitors at doses prescribed in clinical trials for patients with symptoms or signs of heart failure at time of myocardial infarction, or in those with persistent left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction  $< 40\%$ )
- Anticoagulants for patients at risk of systemic embolisation with large anterior infarctions, severe heart failure, left ventricular aneurysm, or paroxysmal tachyarrhythmias

#### Screening of first degree blood relatives

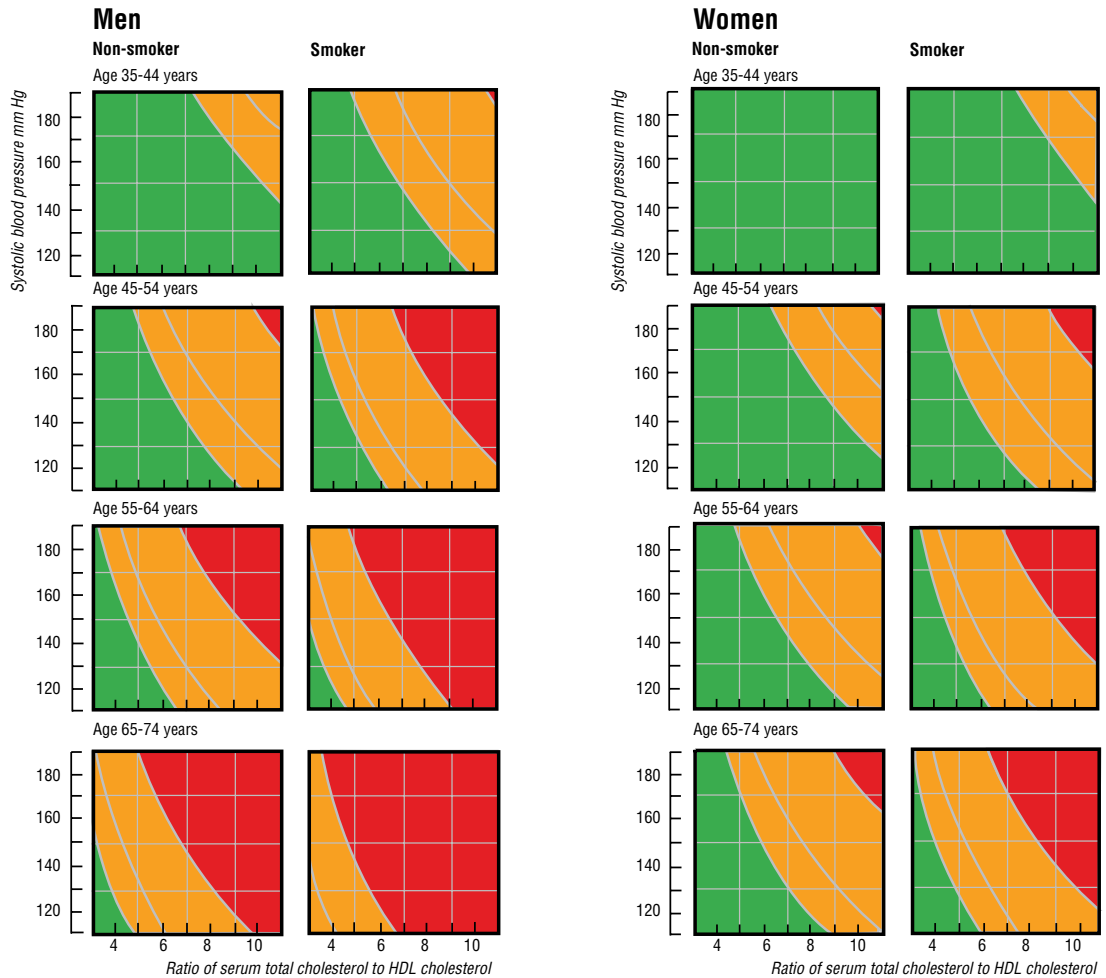
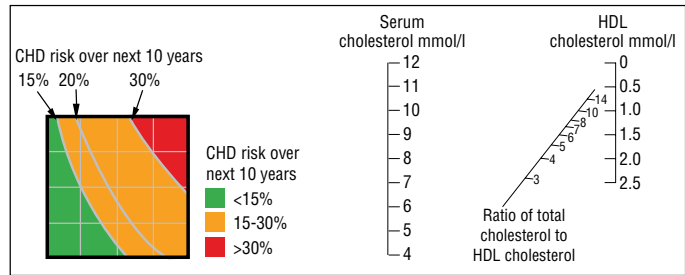
- Screening of first degree blood relatives (principally siblings and offspring aged 18 years or older) of patients with premature CHD (men  $< 55$  years and women  $< 65$  years) or other atherosclerotic disease is encouraged and in the context of familial dyslipidaemias is essential
  - Screen close relatives if familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia is suspected

LDL=low density lipoprotein;  $\text{HbA}_{1c}$ =glycated haemoglobin; ACE=angiotensin converting enzyme.

\*If resources do not permit drug treatment at  $15\%$  then  $30\%$  is the minimum acceptable standard of care.

## Joint British societies coronary risk prediction charts

No diabetes



## Using the coronary risk prediction chart for primary prevention

These charts are for estimating the risk of coronary heart disease (non-fatal myocardial infarction and death from coronary heart disease) for individuals who have not developed symptoms of coronary heart disease or other major atherosclerotic disease. These charts are not appropriate for patients who have existing disease which already puts them at high risk. Such diseases are:

- Coronary heart disease or other major atherosclerotic disease
- Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia
- Established hypertension (systolic BP > 160 mm Hg or diastolic > 100 mm Hg) or associated target organ damage
- Diabetes mellitus with associated target organ damage
- Renal dysfunction.

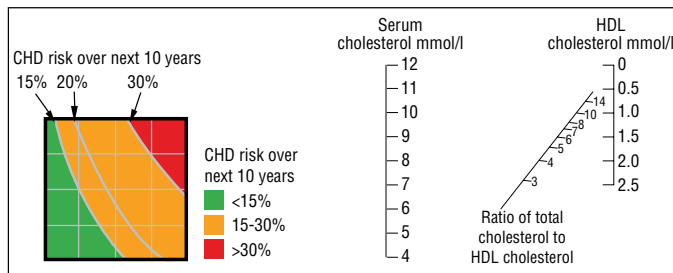
Drug treatment is required for all these patients to reduce risk of coronary heart disease.

### Estimating risk

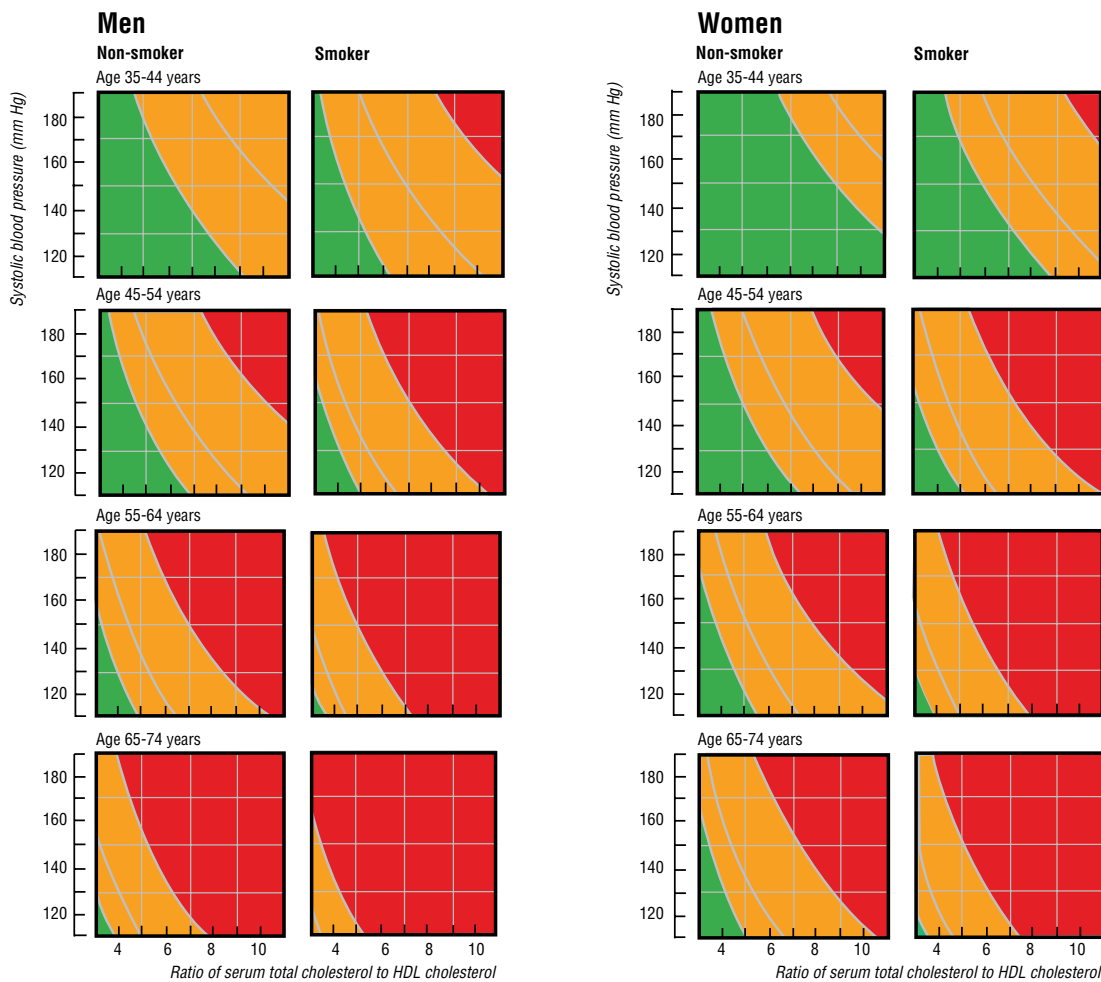
To estimate an individual's absolute 10 year risk of developing coronary heart disease, find the table for their sex, diabetes (yes/no), smoking status (smoker/non-smoker), and age. Within this square define the level of risk according to systolic blood pressure and the ratio of total cholesterol to high density lipoprotein (HDL) cholesterol. If there is no HDL cholesterol result, assume this is 1.0 mmol/l; then the lipid scale can be used for total cholesterol alone.

High risk individuals are defined as those whose 10 year risk of coronary heart disease exceeds 15% (equivalent to a cardiovascular risk of 20% over the same period). As a minimum, those at highest risk ( $\geq 30\%$ ; red) should be targeted and treated now, and as resources allow others with a risk of > 15% (orange) should be progressively targeted.

**Joint British societies  
coronary risk prediction chart**



**Diabetes**



Smoking status should reflect lifetime exposure to tobacco and not simply tobacco use at the time of risk assessment.

The initial blood pressure and the first random (non-fasting) total cholesterol and HDL cholesterol measurement can be used to estimate an individual's risk. However, the decision on using drug treatment should be based on repeat measurements of risk factors over a period of time. The chart should not be used to estimate risk if treatment of hyperlipidaemia or blood pressure has already been started.

Risk of coronary heart disease is higher than indicated in the charts for:

- Patients with a family history of premature coronary heart disease (<55 years in men and <65 years in women), which increases the risk by a factor of approximately 1.5
- Those with raised triglyceride concentrations

- Those who are not diabetic but have impaired glucose tolerance
- Women with premature menopause
- Ages approaching the next age category: as risk increases exponentially with age, the risk will be closer to the higher decennium for the last four years of each decade.

In ethnic minorities the risk chart should be used with caution as it has not been validated in these populations.

The estimates of risk from the chart are based on groups of people, and in managing an individual patient the doctor also has to use clinical judgment in deciding how intensively to intervene on lifestyle and whether or not to use drug treatment.

A patient can be shown on the chart the direction in which the risk of coronary heart disease can be reduced by changing smoking status, blood pressure, or cholesterol.

## People at high risk without clinically overt CHD or other major atherosclerotic disease

Patients with hypertension, dyslipidaemia, diabetes mellitus, family history of premature coronary heart disease, or a combination of these risk factors, are at high risk of developing coronary heart disease or other atherosclerotic disease. Patients with diabetes mellitus are at particularly high risk. Individuals at high multifactorial risk of developing coronary heart disease, or other atherosclerotic disease, can be identified from the coronary risk prediction chart (figure).

As absolute risk of coronary heart disease (non-fatal myocardial infarction or death from coronary heart disease) increases, so lifestyle intervention should be intensified. Introducing drug treatment for raised blood pressure or lipid concentrations should be strongly determined by the absolute level of risk of developing disease (see table). An absolute risk of coronary heart disease  $\geq 15\%$  (equivalent to a cardiovascular risk of 20%) over 10 years is sufficiently high to justify drug treatment.

Exceptions to treatment based on absolute risk are:

- Hypertension (systolic blood pressure  $> 160$  mm Hg or diastolic blood pressure  $> 100$  mm Hg) or hypertension with associated target organ damage
- Familial hypercholesterolaemia or other inherited dyslipidaemia
- Diabetes mellitus with associated target organ damage.
- Drug treatment is required for all these patients to reduce the risk of coronary heart disease (and cardiovascular risk).

A staged approach to managing patients at high risk is advised. As a minimum, those with an absolute

### Other resources available from the British Heart Foundation

- BHF Factfiles 8/99 and 9/99
- Colour wall poster of the coronary risk prediction chart
- Cardiac risk assessor program to estimate absolute risk of coronary heart disease (or cardiovascular risk) on a personal computer
- Contact the British Heart Foundation (tel: 020 7935 0185; fax: 020 7486 1273)

coronary heart disease risk  $\geq 30\%$  should be targeted and treated now and, as resources allow, individuals with a risk  $\geq 15\%$  should be progressively targeted. For all high risk patients, every effort should be made to achieve the lifestyle, risk factor, and therapeutic targets given in the table.

The coronary risk prediction chart is reproduced (and modified) with permission from *Heart* 1998;80:S1-29. © The University of Manchester.

Competing interests: None declared.

### Key references

Wood DA, Durrington P, McInnes G, Poulter N, Rees A, Wray R. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80(suppl):S1-29.

British Hypertension Society. Guidelines for hypertension management 1999:summary. *BMJ* 1999;319:630-5.

## A very peculiar dream

Fifteen years ago I unexpectedly took over a rural singlehanded practice in the north east of Scotland after finishing my trainee year. Although I liked the idea of country practice, socially and culturally it was a big change from my previous life as a city dweller. I was born, educated, and trained as a doctor in Dublin. Looking back I am glad that I had the privilege to develop the practice and witness the changes and growth of a village community. Indeed, although my wife (who is now the part time partner in the practice) and I have happily settled, the first few years were definitely the most difficult ones.

As an incoming young GP it was expected that I would attend the annual Christmas pensioners' party along with my wife, the minister, and various other village dignitaries. Not being a natural extrovert I reluctantly performed my duties. The first couple of years was particularly difficult as I did not know many of the patients—being the GP in a small village meant that everyone was a patient. What made it worse was that my predecessor seemed to have been such a success at these occasions.

Anyhow, after several years I was not sent the ritual invitation—at least I don't remember getting one. To this day I have a nagging doubt that I may have forgotten about it and thereafter never been invited back. A blessing in disguise?

Then came my dream, which must now be nearly 10 years old.

I dreamt that I was back at the pensioners' party, but I was at ease and happy. I was circulating among the pensioners after the meal as was customary. I was chatting and joking with them and knew them all well. We were talking about old times and I could

remember every detail about their medical histories. They told me that they were getting on well and indeed seemed to be in good health.

Of course, I knew that they had all died some months or years previously, but nothing seemed strange or eerie about this scenario. I was pleased to meet them again and nobody seemed to have any grudges about my care of them in their terminal illnesses, which was a relief. It was nice to get that positive feedback. We shook hands and exchanged pleasantries about our families. As the evening came to an end they eventually left and I was sorry to see them go, knowing that this was our last meeting. It was indeed the only pensioners' party that I truly enjoyed.

When I woke up I was bewildered and amused at such a powerful dream, knowing that there must be Freudian connotations.

Robin Gatenby *general practitioner, Aberchirder, Aberdeenshire*

We welcome articles of up to 600 words on topics such as *A memorable patient*, *A paper that changed my practice*, *My most unfortunate mistake*, or any other piece conveying instruction, pathos, or humour. If possible the article should be supplied on a disk. Permission is needed from the patient or a relative if an identifiable patient is referred to. We also welcome contributions for "Endpieces," consisting of quotations of up to 80 words (but most are considerably shorter) from any source, ancient or modern, which have appealed to the reader.