
Cholesterolverlagende therapie

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport

Onderwerp : aanbieding advies
Uw kenmerk : GZB/GZ 97-3514
Ons kenmerk : U 1703/NdN/ev/548-I
Bijlagen : 1
Datum : 19 juli 2000

Mevrouw de minister,

Op 2 juli 1997 vroeg u de Gezondheidsraad om de stand van de wetenschap op te maken met betrekking tot hypercholesterolemie als determinant van atherosclerose (brief GZB/GZ 97-3514). De ter beantwoording van uw vraag door mij ingestelde commissie heeft zich van haar taak gekweten. Zij heeft zich mede laten leiden door het ingewonnen oordeel van de Beraadsgroep Geneeskunde en de Beraadsgroep Voeding. Het door de commissie opgestelde advies bied ik u hierbij aan.

De commissie concludeert dat verlaging van het serumcholesterolgehalte door middel van een cholesterolsyntheseremmer of 'statine' een doeltreffende en onschadelijke medische behandeling is, waar veel patiënten met erfelijke hyperlipidemie, hart- en vaatziekten of diabetes mellitus baat bij kunnen vinden.

Een meerderheid van de commissie meent dat ook voor een nauw omschreven categorie van mensen zonder één van de zojuist genoemde aandoeningen behandeling met een statine medisch gezien zinvol kan zijn. Zij rekent het niet tot haar taak zich uit te spreken over de vraag bij welke indicaties statinebehandeling voor *vergoeding* uit het collectieve gezondheidszorgbudget in aanmerking zou moeten komen. Een minderheid vindt daarentegen dat een commissie van deskundigen aan de financiële consequenties van het gebruik van statines niet voorbij kan gaan en bepleit op grond daarvan een grotere terughoudendheid in de indicatiestelling.

Ik wil het standpunt van de meerderheid van de commissie in beide opzichten van harte ondersteunen.

Hoogachtend,
w.g.
prof. dr JJ Sixma

Cholesterolverlagende therapie

aan:

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2000/17, Den Haag, 19 juli 2000

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Cholesterolverlagende therapie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000;
publicatie nr 2000/17.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Cholesterol-lowering therapy. The Hague: Health
Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/17.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-263-9

Inhoud

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen 9

Executive summary 13

1 Inleiding 17

1.1 Voorgeschiedenis 17

1.2 De adviesaanvraag 18

1.3 De commissie 18

1.4 Onderwerp en opzet van dit advies 18

2 Coronaire hartziekten en cholesterol 21

2.1 Coronaire hartziekten 21

2.2 Cholesterol 22

2.3 Determinanten van het cholesterolniveau 24

2.4 De meting van cholesterolgehalten 25

3 Het statine-effect 27

3.1 De statine-trials 27

3.2 Kanttekeningen 30

3.3 Epidemiologische gegevens 33

3.4 Beschouwing 34

4	Cholesterolverlagende therapie bij erfelijke hyperlipidemie, manifeste hart- en vaatziekten of diabetes mellitus 35
4.1	Erfelijke hyperlipidemieën 35
4.2	Manifeste hart- en vaatziekten 36
4.3	Diabetes mellitus 39
4.4	Indicatiestelling bij ouderen 40
4.5	Leefstijladviezen 41
4.6	De keuze van een statine 42
4.7	Andere cholesterolverlagende geneesmiddelen 43

5	Overige indicaties 45
5.1	Het absolute risico en de Framingham-functie 45
5.2	Het meerderheidsstandpunt 47
5.2.1	De aard van de overwegingen 47
5.2.2	De CHZ-risicoscore 52
5.2.3	De Regel van 8 54
5.2.4	Aantal te behandelen personen 57
5.3	Het minderheidsstandpunt 59

6	Vooruitblik 63
6.1	Effecten van statines 63
6.2	Nieuwe inzichten in het ontstaan van coronaire hartziekte 64

Literatuur 67

	Bijlagen 77
A	De adviesaanvraag 79
B	De commissie 83

Samenvatting, conclusies en aanbevelingen

Midden jaren negentig zijn artikelen verschenen over vijf grote patiëntgebonden onderzoeken waarin behandeling met een cholesterolsyntheseremmer of ‘statine’ is vergeleken met een placebo. De resultaten waren opmerkelijk gunstig. Het cholesterolverlagend effect was sterker, de reductie van de kans op coronaire hartziekten aanzienlijk groter en de bijwerkingenlast beduidend geringer dan bij eerder onderzochte cholesterolverlagende geneesmiddelen. Deze publicaties hebben in de medisch-wetenschappelijke literatuur een intensieve discussie teweeggebracht over de indicaties die voor het gebruik van statines zouden moeten gelden.

In het voorliggende advies geeft de Commissie ‘Cholesterol’ van de Gezondheidsraad een beknopt overzicht van wat bekend is over de relatie tussen een verhoogd cholesterolgehalte in het bloed en het ontstaan van coronaire hartziekten en over de effecten van statines. Op basis daarvan beargumenteert zij welke indicaties haars inziens voor het instellen van een cholesterolverlagende therapie moeten gelden. Ook gaat zij kort in op enige wetenschappelijke ontwikkelingen die mogelijk consequenties zullen hebben voor de preventie van coronaire hartziekten.

De commissie concludeert:

- Behandeling met statines leidt tot een vermindering van de kans op al of niet fatale manifestaties van *coronaire hartziekte* (CHZ) en, bij mensen met manifeste hart- en vaatziekten (HVZ), tot een vermindering van de kans op *ischemisch vasculair lijden* in het algemeen, zij het coronair, cerebrovasculair of perifeer, met ongeveer 30%.

- Deze procentuele reductie van het CHZ- (en HVZ-) risico is goed met resultaten van *randomized clinical trials* onderbouwd voor mannen en vrouwen tot 70 jaar. Over het effect van statines bij mensen ouder dan 70 jaar is nog geen duidelijke uitspraak te doen.
- De mate waarin statines het CHZ-risico verminderen is, naar het zich thans laat aanzien, vrijwel onafhankelijk van de vraag of zich al eerder HVZ geopenbaard hebben, van andere cardiovasculaire risicofactoren en, voor zover een bepaalde drempel overschreden wordt, van de hoogte van de cholesterolconcentratie.
- Over de exacte hoogte van de cholesterolwaarde waarboven statines effectief zijn, bestaat nog geen duidelijkheid. De commissie gaat ervan uit dat cholesterolverlagende therapie niet zinvol is bij een totaal-cholesterol (TC) gehalte van 5 mmol/l of lager.
- Statines worden in het algemeen goed verdragen. Op een termijn van vijf à tien jaar zijn geen ernstige bijwerkingen te verwachten. Gezondheidsrisico's op een termijn van tien jaar of langer zijn onwaarschijnlijk.

De commissie formuleert de volgende aanbevelingen:

- Patiënten met een *erfelijke hyperlipidemie* dienen behandeld te worden met cholesterolverlagende geneesmiddelen die passen bij hun specifieke lipidenprofiel.
- Bij patiënten met *manifeste hart- en vaatziekten* en een TC-gehalte hoger dan de streefwaarde van 5 mmol/l is cholesterolverlagende behandeling sterk aan te bevelen.
- Bij patiënten met *diabetes mellitus* dient cholesterolverlagende therapie te worden overwogen indien het TC-gehalte hoger is dan 5 mmol/l en er sprake is van een *CHZ-risicoscore* van ten minste 8 of van microalbuminurie of linkerventrikelhypertrofie. De CHZ-risicoscore is gedefinieerd als: $n + \text{de verhouding TC/HDL}$ (het quotiënt van de concentraties van TC en hoge-dichtheidslipoproteïnecholesterol), waarin n gelijk is aan het aantal risicofactoren dat bij de persoon in kwestie in het geding is. Als risicofactoren wegen mee: diabetes mellitus, hypertensie, roken en het optreden van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden.
- De TC/HDL-verhouding dient bepaald te worden bij iedereen bij wie sprake is van diabetes mellitus, manifeste hart- en vaatziekten of aanwijzingen voor het bestaan van erfelijke hyperlipidemie.
- Een cholesterolverlagende behandeling dient niet eerder begonnen te worden dan na vaststelling van een gemiddelde TC/HDL-verhouding op basis van minimaal twee onafhankelijke bepalingen. Deze restrictie geldt niet na een acute cardiovasculaire gebeurtenis: in dat geval kan behandeling met een statine worden ingezet op basis van één cholesterolbepaling uit een bloedmonster afgenomen bij opname.
- Ten aanzien van het beginnen van cholesterolverlagende therapie bij mensen ouder dan 70 jaar is terughoudendheid geboden.

- Rokers moeten gestimuleerd worden het roken te staken, zo nodig met steun van een gerichte interventie. Nicotinevervangende therapie vormt een onmisbaar onderdeel van een effectief stoppen-met-roken-beleid en dient algemeen beschikbaar te zijn.
- Leefstijladviezen, gericht op het bevorderen van een gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging, dienen een wezenlijk onderdeel te vormen van elke cholesterolverlagende therapie.
- Voor de medicamenteuze behandeling van mensen met hypercholesterolemie zijn statines de middelen van eerste keus.
- Bij de cholesterolverlagende behandeling dient een TC-concentratie van 5 mmol/l of lager het streefdoel te zijn.
- Om een juiste indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie mogelijk te maken, dient de standaardisatie van HDL-cholesterolmetingen in Nederland te worden bevorderd.

Ten aanzien van de indicaties voor cholesterolverlagende therapie bij mensen *zonder* erfelijke hyperlipidemie, manifeste hart- of vaatziekte of diabetes mellitus heeft de commissie geen eenstemmigheid bereikt.

Een *meerderheid* van de commissieleden ziet het als haar taak een uitspraak te doen over de indicaties waarbij cholesterolverlagende therapie *medisch* gezien, zonder rekening te houden met de kosten van statines, zinvol is. Zij spreekt zich niet uit over de vraag bij welke indicaties statinebehandeling voor *vergoeding* uit het collectieve gezondheidszorgbudget in aanmerking zou moeten komen. Zij beveelt aan:

- cholesterolverlagende behandeling te *overwegen* indien de TC-concentratie hoger dan 5 mmol/l is en er sprake is van een CHZ-risicoscore van ten minste 8 of van linkerventrikelhypertrofie
- cholesterolverlagende behandeling niet te overwegen bij mensen jonger dan 40 jaar, uitzonderingen, waarbij een hoge TC/HDL-verhouding en multiële risicofactoren in het geding zijn, daargelaten
- de cholesterolverlagende therapie in eerste instantie te richten op het reduceren van CHZ-risico met behulp van leefstijladviezen, waarvan stoppen met roken het belangrijkste is; als de leefstijladviezen onvoldoende resultaat hebben, volgt behandeling met een statine
- de TC/HDL-verhouding te bepalen bij alle mensen van 40 jaar of ouder bij wie hypertensie in het geding is of het optreden van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden.

Drie leden van de commissie menen dat de kosten van statines een wezenlijk onderdeel vormen van het probleem van de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie. Zij sluiten hiermee aan bij de bestaande CBO-consensus Cholesterol. Zij vinden dat mensen

zonder hart- en vaatziekten, diabetes of ernstige lipidenstoornis niet voor cholesterolverlagende therapie in aanmerking komen, behalve een beperkte groep van mannelijke rokers van middelbare leeftijd met multiële risicofactoren. Over de vraag of deze laatste groep zijn statines vergoed moet krijgen zal langs democratische weg een besluit genomen moeten worden, aldus deze minderheid van de commissie.

De commissie besluit met een vooruitblik op enige wetenschappelijke ontwikkelingen. Er lopen op het moment diverse grote gerandomiseerde onderzoeken die de komende jaren veel nieuwe informatie zullen verschaffen over het effect van statines, vooral bij vrouwen en bij ouderen. Recent onderzoek heeft nieuwe inzichten opgeleverd in het ontstaan van CHZ. De commissie gaat in op de rol van hyperhomocysteinemie, bloedstollingbevorderende factoren, infecties en genetische factoren. Geen van deze nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen is ver genoeg gevorderd om de consequenties voor de praktijk van de preventie van CHZ te kunnen aangeven.

Executive summary

Health Council of the Netherlands: Cholesterol-lowering therapy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2000; publication no. 2000/17.

In the mid-nineties, articles were published concerning five major randomized clinical trials in which treatment with a 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitor or 'statin' was compared with a placebo. The results were very encouraging. In comparison with previously studied cholesterol lowering drugs, the cholesterol reduction was stronger, the reduction in coronary heart disease risk was considerably greater and there were significantly fewer problems due to side effects. These publications led to extensive discussions in the medical literature about the indications that should apply for the use of statins.

In this advisory report, the Cholesterol Committee of the Health Council of the Netherlands presents a brief summary of what is known about the relationship between a high cholesterol level in the blood and the development of coronary heart disease and about the effects of statins. The Committee uses this as the basis for substantiating the indications it believes ought to apply for starting a cholesterol-lowering therapy. In closing, the Committee briefly discusses some scientific developments that may have consequences for the prevention of coronary heart disease.

The Committee concludes:

- Treatment with statins leads to a reduction in the risk of fatal and nonfatal manifestations of *coronary heart disease* (CHD) and, in people with manifest cardiovascular disease (CVD), to a reduction in the risk of *ischaemic vascular*

disease in general, be it coronary, cerebrovascular or peripheral, by approximately 30%.

- This relative reduction of the CHD (and CVD) risk is clearly substantiated by the results of *randomized clinical trials* for men and women aged up to 70. It is not yet possible to make any definite statement about the effect of statins in people aged over 70.
- It appears from current data that the degree to which statins reduce the CHD risk is more or less independent of whether clinical manifestations of CVD have previously occurred, whether other cardiovascular risk factors are involved and, insofar as a particular threshold has been exceeded, of the cholesterol concentration level.
- The precise cholesterol concentration above which statins are effective is not yet clear. The Committee assumes that cholesterol-lowering therapy is not worthwhile if the total cholesterol (TC) level is 5 mmol/l or lower.
- Statins are generally well tolerated. No serious side-effects are expected over a period of five to ten years. Health risks over a period of ten years or longer are improbable.

The Committee makes the following recommendations:

- Patients with *familial hyperlipidaemia* should be treated with cholesterol-lowering drugs that suit their specific lipid profile.
 - Cholesterol-lowering therapy is highly recommended for patients with *manifest cardiovascular disease* and a TC level that exceeds the target value of 5 mmol/l.
 - Cholesterol-lowering therapy should be considered for patients with *diabetes mellitus* if the TC level exceeds 5 mmol/l and if one of the following is present: a *CHD risk score* of at least 8, microalbuminuria or left ventricular hypertrophy. The CHD risk score is defined as: $n + \text{the ratio } TC/HDL$ (the ratio of total and high density lipoprotein cholesterol concentrations), where n equals the number of risk factors at issue in the person concerned. The following are considered to be risk factors: diabetes mellitus, hypertension, smoking and the occurrence of CHD before the age of sixty in first-degree relatives.
 - The TC/HDL ratio should be determined in all persons with diabetes mellitus, manifest CVD or signs or a family history indicative of familial hyperlipidaemia.
 - Cholesterol-lowering treatment should be started only after determination of an average TC/HDL ratio, on the basis of at least two independent measurements. This restriction does not apply after an acute cardiovascular event: in that case, treatment with a statin may be started on the basis of a single cholesterol measurement in a blood sample taken upon admission.
 - With regard to starting cholesterol-lowering therapy in persons over 70 years of age, restraint should be exercised.
-

- Smokers should be encouraged to stop smoking, if necessary with help of a specific intervention. Nicotine-replacement therapy is an essential part of an effective smoking cessation policy and should be generally available.
- Lifestyle advice aimed at promoting a healthy diet and sufficient physical exercise should form an important part of any cholesterol-lowering therapy.
- Statins are the first choice medication for treating people with hypercholesterolaemia.
- A TC concentration of 5 mmol/l or lower should be the goal of cholesterol-lowering therapy.
- Standardization of HDL cholesterol measurements should be promoted in the Netherlands to enable the correct prescription of cholesterol-lowering therapy.

The Committee could not reach agreement about the indications for cholesterol-lowering therapy in people *without* familial hyperlipidaemia, manifest cardiovascular disease or diabetes mellitus.

The *majority* of the Committee sees as its task to make a statement about the indications for which cholesterol-lowering therapy is *medically* worthwhile, without considering the cost of statins. These Committee members do not address the question when statin treatment should qualify for reimbursement from the collective health care budget. They recommend that:

- cholesterol-lowering treatment should be considered if the TC concentration exceeds 5 mmol/l and there is either a CHD risk score of at least 8, or left ventricular hypertrophy
- cholesterol-lowering therapy should not be considered for people aged under 40, leaving aside exceptional cases where a high TC/HDL ratio and multiple risk factors are at issue
- cholesterol-lowering therapy should initially focus on reducing the CHD risk through lifestyle advice, in which to stop smoking would be the most important recommendation; if the results of lifestyle advice were insufficient, treatment with a statin would be the next step
- the TC/HDL ratio should be determined for all persons aged 40 or over, who have hypertension or first-degree relatives with CHD before the age of sixty.

Three members of the Committee believe that the costs of statins form an essential part of the problem of determining the indications for cholesterol-lowering therapy. They concur with the existing consensus 'Cholesterol' of the CBO, the Dutch National Organization for Quality Assurance in Hospitals. They believe that people who do not suffer from cardiovascular disease, diabetes or severe lipid disorders should not be considered to be candidates for cholesterol-lowering therapy, with the exception of a

small group of middle-aged male smokers with multiple risk factors. According to this minority of the Committee, a democratic decision should be taken as to whether the cost of statins ought to be reimbursed for this last group.

In closing, the Committee examines some current and forthcoming scientific developments. Numerous randomized trials are currently underway that will provide new information about the effect of statins, especially in women and elderly people. Recent research has provided new insights into the development of CHD. The Committee discusses the role of hyperhomocysteinaemia, coagulation-promoting factors, infections and genetic factors. None of these new developments is sufficiently advanced to enable the Committee to indicate the consequences for the practice of CHD prevention.

Inleiding

1.1 Voorgeschiedenis

Omstreeks het midden van de jaren negentig zijn publicaties verschenen over vijf grote patiëntgebonden onderzoeken waarin behandeling met een cholesterolsyntheseremmer of ‘statine’ werd vergeleken met een placebo. De resultaten waren opmerkelijk gunstig. Het cholesterolverlagend effect was sterker, de reductie van de kans op coronaire hartziekten aanzienlijk groter en de bijwerkingenlast beduidend geringer dan bij eerder onderzochte cholesterolverlagende geneesmiddelen.

Deze vijf *randomized clinical trials* brachten in de internationale medisch-wetenschappelijke literatuur een intensieve discussie teweeg over de indicaties die zouden moeten gelden voor het gebruik van de statines. Duidelijk was dat in principe grote groepen mensen, in veel landen circa de helft van de volwassen bevolking, bij deze middelen baat zouden kunnen vinden, zij het dat het voordeel voor velen slechts gering zou zijn. Gezien de kosten van de geneesmiddelen (in Nederland zo’n duizend gulden per patiënt per jaar) zou zo’n grootschalig gebruik enorme financiële consequenties hebben. In de discussie kwam dan ook de vraag centraal te staan bij welke mensen de te verwachten gezondheidswinst *groot genoeg* is om de kosten en inspanningen van cholesterobepalingen en behandeling met een statine te rechtvaardigen.

De Gezondheidsraad heeft eerder, in 1990, een advies uitgebracht over het cholesterolvraagstuk. Het daarin voorgestelde ‘behandelschema van personen met hypercholesterolemie met dieet en eventueel geneesmiddelen’ is het uitgangspunt geweest voor de nog steeds geldende regels voor de vergoeding van cholesterolverlagende geneesmiddelen.

1.2 De adviesaanvraag

Op 2 juli 1997 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad een adviesaanvraag van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (zie bijlage A). De minister sprak daarin haar zorg uit over de onstuimige groei van de toepassing van lipidenverlagende geneesmiddelen. Zij stelde vast dat de resultaten van de in 1.1 bedoelde onderzoeken met statines ertoe nopen de indicaties voor het gebruik van deze geneesmiddelen opnieuw te bezien. Tevens vestigde zij de aandacht op mogelijkheden om hart- en vaatziekten te voorkómen door leefstijlinterventies, op zowel individueel als populatieniveau. De minister verzocht de Gezondheidsraad op de volgende punten in te gaan:

- het profijt dat van cholesterolverlagende geneesmiddelen te verwachten is
- de naleving van de bestaande richtlijnen voor cholesterolverlagende therapie en de wenselijkheid van nieuwe richtlijnen
- de effecten van intensieve multifactoriële leefstijlinterventies bij mensen met een coronaire hartziekte of met een hoge kans daarop
- de maatschappelijke kosten en effecten van verschillende strategieën ter preventie van hart- en vaatziekten, en de gewenste verhouding tussen de preventieve inspanningen op individueel en op populatieniveau
- de betekenis van nieuwe inzichten in het ontstaan van hart- en vaatziekten voor de preventie van deze ziekten.

1.3 De commissie

Vooruitlopend op de ontvangst van een adviesaanvraag van de Minister van VWS installeerde de Voorzitter van de Gezondheidsraad op 20 januari 1997 de Commissie Cholesterol — hierna te noemen: de commissie. Hij gaf de commissie de opdracht het in 1.1 bedoelde advies van de Gezondheidsraad te herzien in het licht van de nieuwe onderzoeksresultaten inzake het effect van statines en zich daarbij vooral te richten op het actualiseren van de aanbevelingen voor het gebruik van cholesterolverlagende geneesmiddelen. De samenstelling van de commissie is weergegeven in bijlage B.

1.4 Onderwerp en opzet van dit advies

De commissie kwam om uiteenlopende redenen tot de constatering dat het wenselijk was zich te beperken tot een beoordeling van de indicaties voor cholesterolverlagende therapie en van de betekenis van enkele nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen voor de preventie van coronaire hartziekten. Met goedvinden van de Voorzitter van de Gezondheidsraad is aldus besloten.

De commissie geeft in het hierna volgende hoofdstuk een beknopt overzicht van wat bekend is over de betekenis en het ontstaan van coronaire hartziekten, over een hoog cholesterolgehalte in het bloed als risicofactor voor deze ziekten en over de determinanten en de meting van het cholesterolgehalte. Het derde hoofdstuk is gewijd aan de uitkomsten van de al genoemde vijf grote *randomized clinical trials* en de conclusies die de commissie daaraan verbindt. In hoofdstuk 4 beargumenteert de commissie vervolgens welke indicaties, gegeven de stand van de wetenschap, haars inziens moeten gelden voor het instellen van een cholesterolverlagende therapie bij mensen met erfelijke hyperlipidemieën, manifeste hart- en vaatziekten en diabetes mellitus. Over de indicaties bij de mensen *zonder* deze aandoeningen bereikte de commissie geen eenstemmigheid. De meerderheid en een uit drie personen bestaande minderheid van de commissie betogen in hoofdstuk 5 welke indicaties voor cholesterolverlagende therapie zij bij deze ‘overige personen’ aangewezen achten. In hoofdstuk 6, ten slotte, gaat de commissie kort in op enige wetenschappelijke ontwikkelingen die mogelijkterwijs consequenties zullen hebben voor de preventie van coronaire hartziekten.

Coronaire hartziekten en cholesterol

Epidemiologisch onderzoek gedurende de afgelopen dertig jaar heeft laten zien dat een hoog cholesterolgehalte in het bloed geassocieerd is met een verhoogde kans op coronaire hartziekten. Hypercholesterolemie, een serumcholesterolgehalte dat hoger is dan wenselijk, ontleent zijn relevantie als volksgezondheidsprobleem eerst en vooral aan dit verband met coronaire hartziekten. De commissie gaat in dit hoofdstuk kort in op de betekenis en het ontstaan van coronaire hartziekten, op cholesterol als risicofactor voor deze ziekten en op de determinanten en de meting van de cholesterolspiegel in het bloed.

2.1 Coronaire hartziekten

De belangrijkste manifestaties van coronaire hartziekten (CHZ) zijn de acute hartdood, het hartinfarct en de stabiele en instabiele angina pectoris. Op lange termijn kan hartfalen (*decompensatio cordis*) optreden. CHZ vormen in Nederland, ondanks de daling in de sterfte aan CHZ die al in 1972 is ingezet, nog steeds de belangrijkste doodsoorzaak. Het is tevens de categorie ziekten die het grootste verlies aan levensjaren teweegbrengt (Poo97). In de rangordening naar bijdrage aan de totale ziektelast in de Nederlandse bevolking komen aandoeningen als depressie, angststoornissen, afhankelijkheid van alcohol, gehoorstoornissen, gezichtsstoornissen en CARA echter vóór CHZ (Me197).

Atherosclerose (slagaderverkalking) is het pathofysiologisch proces dat aan het ontstaan van CHZ en andere hart- en vaatziekten ten grondslag ligt. Het is een geleidelijk progressief proces van degeneratie van de vaatwand dat in het algemeen al begint op de kinder- en jongvolwassen leeftijd en zich vooral voltrekt in de grote en middelgrote slag-

aderen in hart, hals en hoofd, buik en benen. Het begint met het ontstaan van schuimcellen, gevuld met vet, die kleine fibreuze plaques vormen: oppervlakkige, met bindweefselvorming gepaard gaande verheffingen aan de binnenkant van de vaatwand. Deze groeien uit tot grotere, gecompliceerde plaques, die door vernauwing van het vat aanleiding kunnen geven tot klachten (bijv. angina pectoris). Ook een gestoord functioneren van de binnenbekleding van de vaten, het endotheel, speelt hierbij een rol. Het endotheel bepaalt mede de spanning van de vaatwand door de productie van vaatverwijdende en -vernauwende stoffen. Bij inspanning leidt disfunctioneren van het endotheel ter plaatse van de atherosclerotische plaques tot vaatvernauwing in plaats van vaatverwijding. Dit draagt bij aan het zuurstoftekort in het verzorgingsgebied van de arterie (Ros93, Sta98).

Plaques verschillen in hun mate van stabiliteit: er zijn stabiele plaques, met een dik bindweefselkapsel en weinig vet, en instabiele, met dun kapsel, veel vet en witte bloedcellen en weinig gladde spiercellen. Het zijn vooral de instabiele plaques die makkelijk kunnen scheuren, waardoor het bloed in aanraking komt met het materiaal in de kern van de plaque. Dit leidt tot stolselvorming en tot een acute afsluiting van het vat. In het hart manifesteert dit zich als een hartinfarct of als instabiele angina pectoris (Lib98, Sta98).

2.2 Cholesterol

Cholesterol is een structurele component van celmembranen en dient als grondstof voor de steroïden, een groep verbindingen waartoe onder andere galzuren en diverse hormonen behoren. Het wordt merendeels in de lever geproduceerd; een klein deel is afkomstig uit het voedsel. Het cholesterol wordt door het bloed getransporteerd in vet-eiwitbollen die in water oplosbaar zijn, de lipoproteïnen, voor het grootste deel in het lage-dichtheidslipoproteïne (LDL). Het LDL speelt in het proces van de atherosclerose een vooraanstaande rol. De LDL-deeltjes in het bloed kunnen door de intacte vaatwand heen in de binnenlaag van de vaatwand doordringen. Hoge LDL-concentraties in het bloed zullen leiden tot hoge concentraties in de vaatwand. Daar kan het LDL oxideren. Het geoxideerde LDL wordt opgenomen door macrofagen — die zich zo ontwikkelen tot de al genoemde schuimcellen — en het is toxisch voor cellen. Dit leidt onder meer tot disfunctioneren van het endotheel. Het draagt bij tot het ontstaan van een ontstekingsproces, dat deel uitmaakt van het proces van atherosclerose (Ste89, Sta98).

Gezien de rol die cholesterol speelt in het atherosclerotisch proces, is het niet verwonderlijk dat de cholesterolconcentratie in het serum, en vooral de concentratie van het LDL-cholesterol, uit het na-oorlogse epidemiologisch onderzoek naar voren kwam als één van de drie belangrijkste risicofactoren voor het ontstaan van CHZ, naast een hoge bloeddruk en het roken van sigaretten (Ver95a). De relatie tussen cholesterolgehalte en CHZ is onder meer onderzocht in de eind jaren vijftig begonnen Zeven Landen Studie. Na 25 jaar bleek in de zeven deelnemende landen (de Verenigde Staten, vijf Europese

landen en Japan) de sterfte ten gevolge van CHZ in het hoogste kwartiel van de cholesterolwaarden ongeveer tweemaal zo hoog te zijn als die in het laagste kwartiel. Ook bleek tussen de landen, bij een gegeven cholesterolniveau, een aanzienlijke variatie in CHZ-sterfte te bestaan: bij een cholesterolniveau van 5,5 mmol/l liep de sterfte aan CHZ na 25 jaar, gecorrigeerd voor verschillen in leeftijd, bloeddruk en roken, uiteen van 4-5% in Japan en mediterrane Zuid-Europa tot 15% in Finland en Nederland. Het onderzoek toonde daarmee het belang van het cholesterolgehalte als determinant van CHZ aan, maar liet tegelijk zien dat, naast de risicofactoren leeftijd, bloeddruk, roken en cholesterol, nog andere determinanten, waaronder waarschijnlijk voedingspatroon en erfelijke factoren, een substantiële maar nog deels onbekende rol spelen (Ver95b).

Eén van die andere determinanten is het HDL, het hoge-dichtheidslipoproteïne, dat in de Zeven Landen Studie nog niet betrokken was. Het HDL vervoert het cholesterol vanuit de weefsels naar de lever, waar het in de vorm van galzuren wordt uitgescheiden of opnieuw in lipoproteïnen opgenomen. Uit epidemiologisch onderzoek in de jaren zeventig en tachtig kwam naar voren dat een hoge concentratie van HDL-cholesterol (verder afgekort tot HDL) gepaard gaat met een relatief lage kans op CHZ (Cas86, Gor89). In verschillende onderzoekspopulaties bleek het HDL-gehalte bij mannen en vrouwen een even goede voorspeller van de sterfte aan CHZ als de totale cholesterolconcentratie (het 'totaal-cholesterolgehalte', afgekort TC) en het niveau van het LDL-cholesterol (afgekort LDL). Het quotiënt van de concentraties van TC en HDL (de TC/HDL-verhouding) bleek een duidelijk hogere voorspellende waarde te hebben dan elk van beide waarden afzonderlijk en een even hoge als het quotiënt van de concentraties van LDL en HDL (Gro94, Kin94). Bij 60- tot 80-jarigen was de voorspellende waarde van de TC/HDL-verhouding echter lager dan bij 30- tot 60-jarigen (Gro94).

Een relatie tussen het cholesterolgehalte en andere vaatziekten dan CHZ is, hoewel biologisch gezien alleszins plausibel, uit het epidemiologisch onderzoek tot op heden niet duidelijk naar voren gekomen. Het perifere arterieel vaatlijden in de benen vertoont in sommige onderzoeken wel een relatie met het cholesterolgehalte, in andere niet (Dav90, Fow88, Fow92, Hoo98). De incidentie van beroerten bleek in een meta-analyse van 45 cohort-onderzoeken wel geassocieerd te zijn met de bloeddruk, maar niet met het cholesterolgehalte (PSC95). In het MRFIT-onderzoek echter, één van de weinige grote epidemiologische onderzoeken waarin beroertes onderscheiden konden worden in *herseninfarcten* en *hersenvloedingen*, bleek het cholesterolgehalte wel degelijk een duidelijke positieve relatie met de incidentie van de infarcten te vertonen, maar deden de bloedingen zich juist vaker voor bij de laagste cholesterolwaarden (Nea92). Deze bevindingen suggereren dat de in een gegeven populatie waarneembare epidemiologische relatie tussen cholesterolgehalte en beroerten afhankelijk is van het aandeel van de infarcten in het totaal aantal beroerten: naarmate dat aandeel groter is, zou de kans groter zijn dat de positieve relatie tussen cholesterolniveau en herseninfarcten tot uitdrukking komt in een posi-

tieve relatie tussen cholesterolniveau en de incidentie van beroerte in het algemeen (Gor97, Wal98). De commissie concludeert dat de beschikbare resultaten van epidemiologisch onderzoek niet duidelijk wijzen op een relatie tussen cholesterolconcentratie en andere vaatziekten dan CHZ, maar het bestaan van zo'n relatie evenmin uitsluiten.

2.3 Determinanten van het cholesterolniveau

De serumconcentratie van cholesterol wordt bepaald door erfelijke factoren en leefgewoonten.

Erfelijke hyperlipidemieën, door erfelijke factoren veroorzaakte vetstofwisselingsstoornissen, komen in Nederland voor bij ongeveer 100 000 mensen. De familiale gecombineerde hyperlipidemie (in Nederland voorkomend met een frequentie van 1 op 300 personen) kenmerkt zich door verhoogde LDL en *very low density lipoprotein* (VLDL)-concentraties, waardoor zowel het totaal-cholesterol- als het triglyceridenniveau verhoogd is en het HDL-gehalte verlaagd. Het is een aandoening die in het algemeen pas bij volwassenen tot expressie komt, maar ook op jonge leeftijd al tot coronaire hartziekten kan leiden. Waarschijnlijk spelen verschillende genen en omgevingsfactoren een rol. De heterozygote familiale hypercholesterolemie (frequentie 1 op 400) uit zich in sterk verhoogde LDL- en TC-gehalten. Vaak zijn er lichamelijke kenmerken, zoals peesxanthomen, arcus corneae en xanthelasmata. De homozygote vorm komt voor met een frequentie van 1 op 10^6 en gaat gepaard met extreem hoge cholesterolwaarden. De familiale dys- β -lipoproteïnemie (frequentie 1 op 5000) kenmerkt zich door verhoogde concentraties van *intermediate density lipoprotein* (IDL) en VLDL. De totaal-cholesterol- en triglyceridenspiegels kunnen hierdoor sterk oplopen. Soms zijn gele handlijnen en huidxanthomen te zien. Naast deze drie meest frequente erfelijke hyperlipidemieën zijn er enkele vetstofwisselingsstoornissen die waarschijnlijk ook erfelijk zijn, maar waarvan de moleculaire basis nog niet is opgehelderd (GR90, Ver93, CBO98a).

Van de leefgewoonten die het totaal-cholesterolgehalte beïnvloeden, zijn de voedingsgewoonten de belangrijkste. Van belang zijn vooral de verzadigde vetten die voorkomen in zuivelproducten, vlees, harde margarines en tropische vetten, zoals palmolie. De Zeven Landen Studie gaf een sterke relatie te zien tussen de gemiddelde inname van verzadigd vet in de populatie en de sterfte aan CHZ gedurende 25 jaar (Kro95). Vervanging van verzadigd vet door onverzadigd vet of koolhydraten leidt, bij een gelijke inname van calorieën, tot een verlaging van de totaal-cholesterol- en LDL-concentratie (Men92, Cla97). Vervanging door koolhydraten brengt echter ook een verlaging van de HDL-spiegel teweeg, waardoor de TC/HDL-verhouding bij vervanging van verzadigd vet door koolhydraten niet daalt, anders dan bij vervanging door onverzadigde vetten (Men92). De discussie over de vraag of deze bevinding consequenties moeten hebben voor voedingsaanbevelingen is nog niet gesloten (Con97, Kat97). Populaties met een lage inname

van verzadigd vet blijken vergelijkbare LDL- en HDL-spiegels te hebben en een vergelijkbaar lage incidentie van CHZ, onafhankelijk van de vraag of in de energiebehoefte vooral voorzien wordt door onverzadigde vetzuren (zoals in de mediterrane voeding) of door koolhydraten (zoals in Japan) (Kro96). Over de stelling dat een verlaging van de inname van verzadigd vet leidt tot een verlaging van de kans op CHZ bestaat echter geen onenigheid. Onduidelijkheid bestaat evenmin over het effect van de zogeheten *trans*-vetzuren. De *trans*-vetzuren, die in kleine hoeveelheden voorkomen in producten afkomstig van herkauwers en ontstaan door de partiële harding van oliën bij de productie van industriële vetten en frituurvetten, hebben ongeveer dezelfde invloed op de LDL-spiegel als de verzadigde vetten en verlagen daarnaast de HDL-concentratie (Men90). Sinds 1995 zijn door een verandering van het bereidingsproces de *trans*-vetzuren uit margarines verdwenen. Ze komen echter nog wel veel voor in *fast foods*, patat en koekjes.

Naast de voeding zijn nog andere leefgewoonten van invloed op de cholesterolspiegel. Lichamelijke activiteit en matig alcoholgebruik hebben beide een gunstige invloed op het HDL-gehalte. Roken leidt zowel tot een verhoging van de LDL- als tot een verlaging van de HDL-spiegel. Overgewicht, resultaat van een langdurig positieve energiebalans, heeft eveneens een ongunstig effect op de concentraties van zowel LDL als HDL (Cra89, GR90, Ver93).

Behalve leefgewoonten en erfelijke factoren kunnen diverse ziekten en geneesmiddelen een verhoging van de serumconcentratie van cholesterol teweegbrengen. Dit geldt onder meer voor schildklier-, nier- en leveraandoeningen. Ook ziekten die gepaard gaan met koorts en de acute fase van een hartinfarct hebben invloed op het serumcholesterolgehalte.

2.4 De meting van cholesterolgehalten

Zowel de TC- als de HDL-concentratie vertoont een zekere mate van biologische variabiliteit. Bij een gestandaardiseerde voorbereiding van de patiënt (handhaven gebruikelijke voeding; stabiel gewicht gedurende twee weken of meer voorafgaand aan de bloedafname; klinische gebeurtenis, bijvoorbeeld hartinfarct, drie maanden of langer geleden) en gestandaardiseerde condities voor de afname van het bloedmonster, bedraagt de intra-individuele biologische-variatiecoëfficiënt gemiddeld voor totaal-cholesterol 6% en voor HDL 7,5% (CBO98a). In de praktijk zal de variabiliteit groter zijn omdat aan de normen van een gestandaardiseerde voorbereiding van de patiënt en van gestandaardiseerde afnamecondities niet altijd is voldaan. Daarnaast is er onvermijdelijk sprake van toevallige meetfouten die inherent zijn aan de meetprocedures. Door de vergaande automatisering van de routinematige lipidenbepalingen wordt echter aan de hiervoor geformuleerde normen (een maximaal toegestane toevallige meetfout van 3% voor TC en van 4% voor HDL) in het algemeen voldaan (CBO98a).

Aangezien een zekere mate van variatie in de enkelvoudige bepalingen onvermijdelijk is, zijn herhaalde metingen noodzakelijk om een gemiddelde waarde te verkrijgen die de gemiddelde toestand van de patiënt voldoende betrouwbaar weerspiegelt. Naar de mening van de commissie zijn voor zowel TC als HDL minimaal twee bepalingen noodzakelijk, teneinde te voorkómen dat op grote schaal mensen ten onrechte wel of niet worden aangemerkt als kandidaten voor cholesterolverlagende therapie.

De commissie wijst voorts op het grote belang van standaardisatie van lipidenbepalingen. Zonder standaardisatie kan behalve van toevallige meetfouten, die tot op zekere hoogte onvermijdelijk zijn, sprake zijn van systematische meetfouten, die ertoe kunnen leiden dat ook gemiddelde waarden van herhaalde metingen een aanzienlijke afwijking vertonen van de werkelijke waarden. De standaardisatie van de meting van TC is in Nederland ver gevorderd. Voor HDL is echter van een landelijke standaardisatie nog geen sprake. Gezien het grote belang voor een juiste indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie, beveelt de commissie aan de standaardisatie van HDL-metingen in Nederland met kracht te bevorderen.

Het statine-effect

3.1 De statine-trials

In november 1994 werden de uitkomsten van de zogeheten 4S gepubliceerd, de ‘Scandinavian Simvastatin Survival Study’ (Sca94). Het was het eerste gerandomiseerde onderzoek waarin een cholesterolverlagende therapie gepaard bleek te gaan met een aanzienlijke reductie van de totale sterfte. Voordien had onderzoek slechts een bescheiden verlaging van het cholesterolniveau en een navenant geringe reductie van de sterfte aan CHZ te zien gegeven. Bovendien was tot dusverre de sterfte ten gevolge van andere oorzaken dan CHZ, weliswaar niet statistisch significant maar toch licht verhoogd geweest — een effect dat achteraf gezien niet aan medicamenteuze cholesterolverlaging per se, maar aan twee specifieke groepen van medicamenten, hormonen en fibraten, moet worden toegeschreven (Gou95, Hol95). Het gevolg was dat een verschil in totale sterfte tussen al of niet met cholesterolverlagende middelen behandelde groepen van mensen niet kon worden aangetoond (Gor95, GAO96). In deze situatie werd de 4S in de internationale medische literatuur door velen begroet als niet minder dan een doorbraak.

De 4S was het eerste in een reeks grote experimenten, met vele duizenden deelnemers, waarin een cholesterol-syntheseremmer of ‘statine’ werd onderzocht. Cholesterol-syntheseremmers, voluit 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coënzym-A (HMG-CoA)-reductaseremmers, verlagen de cholesterol-synthese in de lever door het enzym HMG-CoA-reductase te remmen. Daling van de intracellulaire cholesterolconcentratie leidt tot een toename van het aantal LDL-receptoren op het leverceloppervlak, met als gevolg een toenemende klaring van LDL uit het bloed en een verlaging van de serumconcentratie van

LDL. Daarnaast remmen statines waarschijnlijk de productie door de lever van de ‘very low density’-lipoproteïnen, de voorlopers van LDL, hetgeen eveneens leidt tot een lagere LDL-concentratie in het bloed (Sta00, Vis00).

Dit type geneesmiddel, ten tijde van de publicatie van de 4S-resultaten in Nederland ruim vijf jaar in gebruik, was tot dan slechts op betrekkelijk kleine schaal voorwerp van klinisch onderzoek geweest. Na de 4S-publicatie verschenen binnen een paar jaar de resultaten van nog vier grote statine-trials, de ‘West of Scotland Coronary Prevention Study’ (WOSCOPS), de ‘Cholesterol and Recurrent Events’ (CARE) trial, de ‘Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study’ (AF/TexCAPS) en de ‘Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease’ (LIPID) trial. Al deze onderzoeken gaven, bij verschillende populaties, gelijksoortige effecten te zien (zie tabel 1). In geen van de trials, alle vijf met een looptijd van ongeveer vijf jaar, zijn bijwerkingen van betekenis waargenomen.

Behalve een reductie van het LDL-niveau met circa 30% en een even grote verlaging van de frequentie van verschillende manifestaties van of ingrepen wegens CHZ (hartinfarct, instabiele angina pectoris, *bypass*-operaties en ballondilataties van de coronairvaten) gaven deze onderzoeken ook een vermindering van de incidentie van beroerten te zien met 25 tot 30%. Dit effect kwam vooral naar voren uit de onderzoeken met mensen die al eerder een CHZ hadden doorgemaakt (de secundaire preventie-trials), en minder uit de onderzoeken met mensen die voordien vrij waren van manifeste CHZ (de primaire preventie-trials) (Bla97, Buc98, Heb97). Alleen in de 4S is gekeken naar het aantal verergeringen of nieuwe gevallen van claudicatio intermittens: de frequentie was in de statine-groep 38% lager dan in de placebo-groep (Ped98). In meta-analyses, waarin ook eerdere, kleinere statine-trials werden betrokken, werd de reductie van de sterfte aan CHZ, of aan cardiovasculaire ziekten in het algemeen, geschat op circa 30%, zowel in de secundaire als in de primaire preventie-trials. De vermindering van de totale sterfte bedroeg zo’n 20% in beide categorieën, een reductie die geheel was toe te schrijven aan de vermindering van de sterfte aan cardiovasculaire ziekten (Heb97, NHS98). Er waren geen aanwijzingen voor een effect op de sterfte door andere oorzaken of op de kans op kanker (Heb97, LaR99).

De commissie acht het alleszins biologisch plausibel dat statines het atherosclerotisch proces niet alleen in de coronairvaten tegengaan, maar ook in andere grote en middelgrote arteriën. Zij beschouwt dan ook de gunstige effecten van statines op het aantal beroerten, zoals waargenomen in vooral de secundaire preventie-trials, en op het aantal gevallen van claudicatio intermittens, zoals waargenomen in 4S, niet als toevalsbevindingen, maar als reële fenomenen. Daarbij houdt zij — in overeenstemming met de uitkomsten van het epidemiologisch onderzoek (zie 2.2) — wel rekening met de mogelijkheid dat het effect op de incidentie van beroerten in de context van de primaire preventie nihil of aanzienlijk zwakker is dan in de secundaire preventie. Bij patiënten mét manifeste

Tabel 1 Populatie, duur en uitkomsten van vijf grote statine-onderzoeken.

onderzoek	populatie				statine (met dosering per dag)	duur onder- zoek in jaren	acute CHZ aantal, %		risico- reductie in % (95% BI)
	voorgeschie- denis	cholesterol gemiddeld (en bereik) in mmol/l	leeftijd gemiddeld (en bereik) in jaren	aantal, geslacht			placebo	statine	
4S (Sca94)	MI 79% AP 38%	TC 6,7 (5,5-8,0) HDL 1,2	59 (35-70)	4444 81% man	simvastatine (20-40 mg)	5,4	622 28%	431 19%	34 (25-41)
CARE (Sac96)	MI 100% AP 20%	TC 5,4 (< 6,2) HDL 1,0	59 (21-75)	4159 86% man	pravastatine (40 mg)	5	274 13%	212 10%	24 (9-36)
LIPID (LIP98)	MI 64% Instabiele AP 36%	TC 5,6 (4-7) HDL 0,9	62 (31-75)	9014 83% man	pravastatine (40 mg)	6,1	715 16%	557 12%	24 (15-32)
WOSCOPS (She95)	Geen MI AP 5%	TC 7,0 (\geq 6,5) HDL 1,1	55 (45-64)	6595 100% man	pravastatine (40 mg)	4,9	295 9%	215 7%	29 (15-40)
AF/TexCAPS (Dow98)	Geen HVZ	TC 5,7 (4,6-6,8) HDL man 0,9 (\leq 1,16)	58 (45-73)	6605 85% man	lovastatine (20-40 mg)	5,2	95 6%	57 3%	40 (17-57)

MI: myocardinfarct;

AP: angina pectoris;

HVZ: hart- of vaatziekte;

acute CHZ: myocardinfarct of overlijden door coronaire hartziekte.

atherosclerose zijn immers beroerten, meer dan bij personen zónder, overwegend ischemisch van karakter en het ligt in de rede dat het juist de herseninfarcten zijn die door statines voorkómen worden (Nea93, Wal98). Ook een effect op het perifere vaatlijden acht de commissie in de primaire preventie niet zonder meer aannemelijk.

De commissie concludeert dat behandeling met statines leidt tot een vermindering van de kans op al of niet fatale manifestaties van *coronaire hartziekte* en, bij mensen met manifeste hart- en vaatziekten (HVZ), tot een vermindering van de kans op *ischemisch vasculair lijden* in het algemeen, zij het coronair, cerebrovasculair of perifere, met ongeveer 30%. De procentuele reductie van het CHZ-risico is, naar het zich thans laat aanzien, vrijwel onafhankelijk van de vraag of zich reeds eerder HVZ gemanifesteerd hebben, van de aan- of afwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren en, voor zover althans een bepaalde drempel overschreden wordt, van de hoogte van de cholesterolconcentratie. De commissie stelt vast dat over de exacte hoogte van de zojuist bedoelde cholesterol drempelwaarde nog geen duidelijkheid bestaat. Voorlopig gaat zij ervan uit dat een TC-waarde gelijk aan 5 mmol/l — ongeveer overeenkomend met de LDL-drempelwaarde van 3,2 mmol/l, die uit de CARE-trial naar voren kwam — moet zijn overschreden, wil medicamenteuze cholesterolverlagende therapie zinvol kunnen zijn.

3.2 Kanttekeningen

De commissie plaatst bij de conclusie uit de statine-onderzoeken vier kanttekeningen die van belang zijn voor het vervolg van haar betoog. De eerste betreft het tijdstip waarop het geconstateerde statine-effect merkbaar wordt en, daarmee samenhangend, het mogelijke werkingsmechanisme dat aan dat effect ten grondslag ligt. Een analyse van de uitkomsten van onderzoeken met een minimale duur van twee jaar heeft laten zien dat de mate waarin het CHZ-risico door statines wordt verlaagd, in overeenstemming is met wat te verwachten was op grond van de relatie tussen cholesterolverlaging en CHZ-risico in trials met andere geneesmiddelen (Gou98). De commissie trekt hieruit de conclusie dat het effect van statines op de wat langere termijn goed te verklaren is door de tweevoudige verlaging van het LDL-gehalte (met 20 à 30%) en de verhoging van het HDL-niveau (met circa 5%) en door de effecten hiervan op de vorming en de stabiliteit van atherosclerotische plaques. De beïnvloeding van het CHZ-risico *binnen* twee jaar, die in alle vijf grote statine-onderzoeken behalve de CARE-trial waarneembaar was, zou mogelijkkerwijs te verklaren zijn uit niet-LDL-afhankelijke effecten van statines op het atherosclerotisch proces. Uitkomsten van dier-experimenteel en *in vitro* onderzoek suggereren dat effecten op het metabolisme van macrofagen, op het functioneren van het endotheel, op ontstekingsprocessen, bloedstolselvorming en de vermeerdering van gladde spiercellen in het geding zouden kunnen zijn (Ros98, Vau96, Vis00). Een vroeg effect van statines zou echter ook verklaard kunnen worden uit snelle effecten op plaquestabiliteit of endo-

theelfunctie, die wel door de LDL-daling teweeg worden gebracht (Sta00). Wat de verklaring ook moge zijn, de commissie acht de snelle statine-effecten plausibel genoeg om aan te nemen dat het in de statine-trials geconstateerde vroege effect op het CHZ-risico een reëel verschijnsel is en geen toevalsbevinding of artefact.

De tweede kanttekening betreft de afhankelijkheid van het statine-effect van de therapietrouw. In de statine-onderzoeken was de therapietrouw goed tot redelijk; in de secundaire preventie-trials over het algemeen beter dan in de primaire preventie-trials. Dat neemt niet weg dat bijvoorbeeld halverwege de secundaire preventie-studie LIPID 11% van de statine-groep met het gebruik van de onderzoeksmedicatie was gestopt, terwijl het experimentele contrast nog verder werd verdund doordat 9% van de mensen uit de placebo-groep een cholesterolverlagend geneesmiddel was gaan gebruiken. Hoewel dus het waargenomen effect waarschijnlijk aanzienlijk kleiner is dan het statine-effect dat bij een totale therapietrouw haalbaar is, valt te verwachten dat het toch, door een combinatie van factoren (selectie van gemotiveerde patiënten, met relatief weinig co-morbiditeit, meer dan gewone aandacht van de onderzoekers), groter is dan wat dat bij de gemiddelde patiënt in een gewone praktijksituatie gerealiseerd zal kunnen worden (Lam92). De therapietrouw in de praktijk is bij statines weliswaar groter dan bij andere cholesterolverlagende geneesmiddelen, maar laat toch nog veel te wensen over (And95, Avo98, HSU95). Voor individuele patiënten is dit verschil nauwelijks van belang: de trialresultaten vertellen hun op welk effect zij mogen rekenen wanneer zij hun statine (relatief) trouw innemen. Dat dat effect minder wordt als zij hun pillen laten staan, is tamelijk vanzelfsprekend. Niettemin is het verschil medisch gezien wel relevant. Niet zozeer wegens de kosten van de wel verstrekte, maar niet ingenomen tabletten, maar wel omdat, zoals bij alle geneesmiddelen, het in de praktijk gerealiseerde effect afhankelijk is van de motivatie van de patiënt en van de inspanningen die artsen zich getroosten om de therapietrouw te bevorderen. Bij een gelijke inspanning van de behandelend arts zal het effect van statinebehandeling in het algemeen in de secundaire preventie, omdat patiënten makkelijker tot therapietrouw zijn te bewegen, groter zijn dan in de primaire preventie. De commissie komt hierop terug in 4.3.

De derde kanttekening geldt de bijwerkingen van statines. De commissie stelt vast dat in alle grote statine-trials de frequentie van vermoede bijwerkingen in placebo- en statine-groep ongeveer even groot was. Het aantal mensen dat zich om reden van onderzonden negatieve effecten terugtrok uit het onderzoek was in alle experimenten in de statine- en de placebogroep nagenoeg gelijk. Er zijn geen verschillen gevonden in de incidentie van vormen van kanker, behalve in de CARE-trial, waarin zich één geval van borstkanker voordeed in de placebo-groep, tegen 16 gevallen in de statine-groep. Blijkens een meta-analyse van de grote statine-trials was van een statistisch significante verhoging van de kans op borstkanker geen sprake (relatief risico 1,2; 95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,66-2,13) (Ebr98). Er kwam uit de trials geen enkele aanwijzing naar

voren voor het bestaan van een associatie tussen cholesterolverlaging en een gewelddadige dood door zelfmoord, moord of ongelukken (Law96), een relatie die een paar jaar geleden geopperd is naar aanleiding van epidemiologisch onderzoek en trials met andere cholesterolverlagende middelen (Mul90, Jac95). De in de literatuur beschreven belangrijkste bijwerkingen van statines (lichte maagdarmsstoornissen, lichte leverfunctiestoornissen, verhoging van het spierenzym creatininefosfokinase, myopathie, myalgie en rhabdomyolyse; Rey96) deden zich in de grote trials niet of weinig vaker voor in de statine dan in de placebo-groep (LaR99). De commissie concludeert dat de statines goed worden verdragen en dat op een termijn van vijf à tien jaar geen ernstige bijwerkingen te verwachten zijn. Deze conclusie vindt steun in de inmiddels tienjarige ervaring die in de medische praktijk in Nederland met statines is opgedaan. De commissie tekent hierbij aan dat zij gezondheidsrisico's op een termijn van tien jaar of langer onwaarschijnlijk acht, maar niet met zekerheid kan uitsluiten.

De vierde kanttekening heeft betrekking op de samenstelling van de onderzoekspopulaties van de statine-onderzoeken. Tot op heden namen vrijwel geen mensen deel die een beroerte of *transient ischemic attack* (TIA) hadden doorgemaakt of die leden aan perifere arterieel vaatlijden. De commissie acht extrapolatie van het nu gevonden behandelingseffect naar deze categorieën personen, met hun aanzienlijke kans op een manifestatie van CHZ of op verergering of herhaling van de aandoening die zich bij hen reeds openbaarde, op pathofysiologische gronden echter alleszins verdedigbaar. Een andere beperking van de thans afgeronde statine-onderzoeken is dat ze hoofdzakelijk betrekking hebben op mannen van middelbare leeftijd. Vrouwen en mensen jonger dan 50 of ouder dan 70 jaar vormen in de totale onderzoekspopulatie slechts kleine minderheden (elk ongeveer 15%). In meta-analyses bleek echter de reductie van de kans op al of niet fatale CHZ-gebeurtenissen bij vrouwen niet noemenswaard te verschillen van die bij mannen (respectievelijk 29%, 95% BI 13-42% en 31%, 95% BI 26-35%); ook de risicoreducties bij mensen jonger en ouder dan 65 jaar waren nagenoeg niet verschillend (respectievelijk 31%, 95% BI 24-36% en 32%, 95% BI 23-39%) (Ebr98, LaR99). De commissie meent op grond hiervan dat de gevonden relatieve risicoreductie niet alleen op mannen, maar ook op vrouwen van toepassing kan worden verklaard, en wel voor het leeftijdsbereik van 50 tot 70 jaar oud. Bij extrapolatie van de bevindingen naar mensen jonger dan 50 of ouder dan 70 jaar is echter voorzichtigheid geboden. De commissie stelt in dit verband vast dat er biologisch gezien geen redenen zijn om aan te nemen dat een op middelbare leeftijd effectief gebleken cholesterolverlagende therapie op jongere en oudere leeftijd niet werkzaam zou zijn. De *fatty streaks*, die voorafgaan aan de atherosclerotische plaque, manifesteren zich al in de tienerjaren en er is op die leeftijd al een duidelijke relatie met risicofactoren als cholesterol en roken (Ber98). Kinderen met familiale hyperlipidemie kunnen al op zeer jeugdige leeftijd CHZ krijgen (Lau95). En hoewel een hoog serumcholesterolgehalte sterker geassocieerd is met de vroege, lipiden-rijke atherosclero-

tische lesies dan met de fibreuze plaques, hebben angiografische onderzoeken laten zien dat ook de complexe lesies van de ver voortgeschreden coronaire atherosclerose op cholesterolverlagende therapie kunnen reageren (Ett95). Een heilzaam effect van statines is dus geenszins uit te sluiten, op jongere noch op oudere leeftijd. De commissie meent echter dat deze biologische plausibiliteit alleen onvoldoende houvast biedt voor extrapolatie naar jongere en oudere leeftijdsgroepen. Een beoordeling van de beschikbare epidemiologische gegevens acht zij hiervoor onmisbaar. Hierover gaat de volgende paragraaf.

3.3 Epidemiologische gegevens

De relatie tussen cholesterolspiegels en de incidentie van CHZ is het best onderzocht bij mensen van middelbare leeftijd. Een analyse van 25 bevolkingsonderzoeken liet zien dat het CHZ-risico duidelijk toeneemt naarmate de cholesterolwaarden hoger zijn, zowel bij mannen als bij vrouwen (Man92). Onderzoek naar dezelfde relatie bij mensen ouder dan 70 jaar is veel schaarser en leverde minder eenduidige resultaten op. Uit sommige onderzoeken kwam een duidelijk positieve associatie tussen TC en CHZ naar voren (Ett95). In het Framingham-onderzoek echter bleek op een leeftijd van 70 jaar de positieve relatie tussen cholesterolwaarden en CHZ-sterfte niet langer aantoonbaar. Bij 80 jaar was sprake van een, niet statistisch significante, negatieve associatie. De uitkomsten van de analyse waren voor mannen en vrouwen ongeveer gelijk. De onderzoekers gingen op verschillende manieren na of hun bevindingen beïnvloed waren door een relatie tussen prk-ëxistente chronische ziekte en lage cholesterolwaarden, maar vonden niets dat daarop wees (Kro93). Ook andere onderzoeksresultaten duiden op een verzwakking of zelfs een totale afwezigheid van de relatie tussen op oudere leeftijd gemeten cholesterolwaarden en manifestaties van CHZ, bij mannen (Cor95, Jac92, Weij94) of bij beide geslachten (Gro94, Shi91). De commissie concludeert dat het beeld dat oprijst uit het epidemiologisch onderzoek onvoldoende duidelijk is om extrapolatie van het in de statine-onderzoeken waargenomen behandelingseffect naar de categorie 70-plussers als geheel te kunnen rechtvaardigen. Maar evenmin zijn er gronden om in individuele gevallen een positief behandelingseffect dat op biologische gronden plausibel lijkt, uit te sluiten. Zij komt hierop terug in hoofdstuk 4.

Voor de categorie jonger dan 50 jaar zijn de epidemiologische bevindingen duidelijker. Zowel het Framingham-onderzoek (And87) als een overzicht van tien andere cohort-onderzoeken (Law94) laat zien dat de positieve relatie tussen cholesterolwaarden en CHZ-sterfte bij jonge volwassenen eerder sterker dan zwakker is dan bij mensen van middelbare leeftijd. In een ander onderzoek bleken TC-waarden al bij mannen van gemiddeld 22 jaar oud een duidelijke voorspellende waarde te hebben ten aanzien van het optreden van cardiovasculaire ziekten, het overlijden daaraan en ook, iets minder uitgesproken, de totale sterfte (Kla93). Gevoegd bij de overweging dat een gunstig effect van

cholesterolverlaging op relatief jonge leeftijd biologisch gezien zeer aannemelijk is, voert dit de commissie tot de slotsom dat de geschatte relatieve reductie van het cardiovasculaire risico met 30% (zie 3.1) voor mensen jonger dan 50 eerder een *onder-* dan een *overschatting* is van het werkelijke behandelingseffect.

3.4 **Beschouwing**

De grote klinische experimenten met statines waarover sinds 1994 gerapporteerd is, hebben een ommekeer teweeggebracht in de discussie die in de internationale medisch-wetenschappelijke literatuur gaande is over de toepassing van cholesterolverlagende medicijnen. Doordat het bijwerkingenprofiel gunstiger, de cholesterolverlaging sterker en de reductie van het cardiovasculaire risico aanzienlijk groter is dan bij eerder onderzochte geneesmiddelen, staat de vraag *of* medicamenteuze cholesterolverlagende therapie voor grote groepen mensen heilzaam kan zijn niet langer ter discussie. De vraag is nu hoe deze groepen precies moeten worden afgebakend. Duidelijk is dat statines in principe bij een aanzienlijk deel van de populaties in westerse landen de kans op CHZ kunnen verlagen. Cholesterolwaarden die gepaard gaan met een onmiskenbaar verhoogd risico doen zich voor bij circa 50% van de volwassen bevolking. Die *relatieve* risicoverhoging leidt echter bij de meesten van hen tot een risico dat in *absolute* zin nog niet direct schrikbaar is. Een relatieve reductie van het absolute risico met 30% met behulp van statines vermindert dan ook bij de meesten de kans op een hartinfarct slechts met luttele procenten (bijvoorbeeld van 9% naar 6% in de komende tien jaar). De vraag die ter beantwoording voorligt, luidt dan ook bij welke mensen de te verwachten gezondheidswinst *groot genoeg* is om de lasten van cholesterolbepalingen en cholesterolverlagende behandeling te rechtvaardigen.

Cholesterolverlagende therapie bij erfelijke hyperlipidemie, manifeste hart- en vaatziekten of diabetes mellitus

De commissie bereikte eenstemmigheid over de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie bij drie categorieën: mensen met een erfelijke hyperlipidemie, met manifeste hart- en vaatziekten en met diabetes mellitus. In dit hoofdstuk passeren deze categorieën de revue. Het hoofdstuk bevat ook paragrafen over aspecten van de cholesterolverlagende therapie die bij elk van deze categorieën — en ook bij de behandeling van de in hoofdstuk 5 te bespreken ‘overige personen’ — van belang zijn: de indicatiestelling bij ouderen, de rol van leefstijladviezen, de keuze uit de beschikbare statines en de rol van andere cholesterolverlagende geneesmiddelen.

4.1 Erfelijke hyperlipidemieën

Mensen met een erfelijke hyperlipidemie hebben al vanaf zeer jonge leeftijd sterk verhoogde lipidenconcentraties in het bloed en een als gevolg daarvan verhoogde kans op hart- en vaatziekten. Hoewel voor hen, meer nog dan voor anderen, een gezonde leefstijl belangrijk is (zie 4.5), lijdt het volgens de commissie geen twijfel dat zij, gelet op hun specifieke lipidenprofiel, met de daarvoor geschikte geneesmiddelen dienen te worden behandeld.

Bepaling van TC-, triglyceride- en HDL-concentraties is aangewezen wanneer er aanwijzingen zijn voor het bestaan van erfelijke hyperlipidemie bij eerstegraads familieleden of wanneer er sprake is van peesxanthomen, arcus cornae of xanthelasmata. Blijkt na twee of meer bepalingen de gemiddelde TC-concentratie 8 mmol/l of hoger te zijn, dan is een erfelijke hyperlipidemie zeer waarschijnlijk.

4.2 Manifeste hart- en vaatziekten

Tot de categorie van patiënten met manifeste hart- en vaatziekten rekent de commissie allen die

- een hartinfarct, beroerte of *transient ischemic accident* (TIA) hebben doorgemaakt of
- een *bypass*-operatie of ballondilatatie van de coronairvaten hebben ondergaan of
- lijden aan angina pectoris of perifere arterieel vaatlijden.

Daarbij verstaat zij onder een TIA, conform de NHG-Standaard TIA (Bin95), de aandoening gekenmerkt door uitvalsverschijnselen die

- te verklaren zijn vanuit een stoornis in de bloedvoorziening van de hersenen door de linker of rechter arteria carotis interna of de arteria basilaris
- acuut en zonder voortekenen beginnen en zich binnen vijf minuten volledig manifesteren
- gelijktijdig ontstaan
- langer duren dan één minuut en korter dan 24 uur.

Onder angina pectoris verstaat de commissie de aandoening die gekenmerkt is door:

- pijn, druk of beklemming op de borst, al dan niet uitstralend naar arm(en) of kaken
- optreden van de klachten bij lichamelijke inspanning, emoties of temperatuurwisselingen
- vermindering van klachten in rust of na gebruik van nitroglycerine.

Wanneer bij de arts geen twijfel bestaat dat de klachten aan deze omschrijving voldoen, is verder onderzoek om de diagnose angina pectoris, zoals bedoeld door de commissie, te onderbouwen niet noodzakelijk. Bij twijfel kan de diagnose pas gesteld worden als door middel van aanvullend onderzoek de aanwezigheid van coronaire hartziekte aannemelijk is gemaakt, bijvoorbeeld op grond van:

- een afwijkend ECG in rust
- een afwijkend ECG bij inspanning of in het dagelijks leven (Holtermonitoring)
- niet-invasieve beeldvorming (echocardiografie, nucleair geneeskundig onderzoek etc)
- coronairangiografie.

Onder perifere arterieel vaatlijden verstaat de commissie claudicatio intermittens, waarbij door middel van niet-invasieve diagnostiek (enkel/arm-index of Doppler flow-meting) de aanwezigheid van een vaatvernauwing is vastgesteld.

Bij de patiënten met manifeste hart- en vaatziekten is de met cholesterolverlagende therapie te behalen winst naar de mening van de commissie onmiskenbaar. De kans op een acute CHZ-episode is het hoogst bij mensen die een hartinfarct hebben doorgemaakt, in de regel hoger dan 30% in tien jaar (ASP94, Sim98). Ook mensen met andere atherosclerotische vaatziekten hebben een verhoogde kans op een acute CHZ die, hoewel in het algemeen wat kleiner, in dezelfde orde van grootte ligt (Cri92, Dav90, Den90, Den93, Dut93, Jan90, Len96, McK91, Vii88). Bovendien hebben velen een aanzienlijke kans op (herhaling van) ischemische beroerte en op (verergering van) perifere vaatlijden, kansen waarvan de commissie aanneemt dat ze, althans in deze populatie met bewezen atherosclerose, eveneens door statines aanzienlijk worden teruggebracht (zie 3.1).

De commissie merkt op dat in deze categorie de mogelijke belasting van de patiënt door diagnostiek en behandeling minder zwaar wegen dan in de primaire preventie, omdat het hier gaat om *patiënten* die toch al op de één of andere manier onder behandeling zijn (geweest). Zij betreft bovendien in haar overweging dat patiënten bij wie zich al hart- en vaatziekten hebben gemanifesteerd, veel meer dan gezonde mensen gemotiveerd zijn om een preventieve behandeling serieus te nemen, omdat zij een acute ziekte-episode hebben doorgemaakt of regelmatig geconfronteerd worden met symptomen. De inspanningen die artsen zich moeten getroosten ten behoeve van diagnostiek en behandeling, inclusief het bevorderen van de therapietrouw, zullen aan deze patiënten dan ook beter besteed zijn dan in de primaire preventie.

De commissie concludeert dat voor de in deze paragraaf besproken categorie, voor zover de TC-concentratie de drempelwaarde van 5 mmol/l (zie 3.1) overschrijdt, met statinebehandeling een aanzienlijke gezondheidswinst te behalen is, in de orde van grootte van een (absolute) vermindering met 10% of meer van de kans op een acute hart- of vaatziekte-episode in tien jaar, ten koste van relatief geringe lasten voor zowel patiënten als behandelaars. Wegens de gunstige verhouding tussen voor- en nadelen van behandeling, tilt de commissie zwaar aan haar indruk dat in de medische praktijk in Nederland bij mensen met manifeste hart- en vaatziekten en een verhoogd TC-gehalte cholesterolverlagende behandeling nog vaak achterwege blijft, ook wanneer zij een hartinfarct hebben doorgemaakt. Een onderzoek uitgevoerd in het Universitair Medisch Centrum Utrecht wees uit dat van alle patiënten die in de periode september 1996 tot november 1998 met al eerder gediagnosticeerde manifeste hart- en vaatziekten naar dit centrum verwezen werden, 45% voor cholesterolverlagende therapie in aanmerking kwam (volgens de criteria: TC-concentratie hoger dan 5 mmol/l; leeftijd lager dan 70 (mannen) of 75 jaar (vrouwen)). Nog eens 14% gebruikte wel cholesterolverlagende medicatie, maar had niettemin een TC-concentratie hoger dan 5 mmol/l. Slechts 9% werd adequaat met cholesterolverlagende middelen behandeld (Laa00). De resultaten van een door een statine-producent uitgevoerde peiling op een groot aantal Nederlandse poliklinieken wijzen in dezelfde richting. Van ruim 4000 patiënten die in 1996 en 1997 wegens een door-

gemaakt myocardinfarct of angina pectoris een polikliniek voor cardiologie bezochten, had zeventig procent een TC-concentratie van 5,5 mmol/l of hoger (Ver99). Van enkele jaren terug (1994-95) dateren de gegevens uit negen regio's in Europa, waaronder Rotterdam, over patiënten met een acute CHZ-episode of een cardiologische ingreep achter de rug: de helft, en van de met cholesterolverlagende middelen behandelde eenderde, had een TC-concentratie hoger dan 5,5 mmol/l (EUR97). Gegevens uit de Verenigde Staten over het jaar 1995 (McC99) en uit een onderzoek in Schotse huisartspraktijken (Cam98) geven een vergelijkbaar beeld te zien.

Op grond van haar eigen ervaringen, in combinatie met de beschikbare gegevens, gaat de commissie ervan uit dat in Nederland onder patiënten met manifeste hart- en vaatziekten van een aanmerkelijk *ondergebruik* van cholesterolverlagende geneesmiddelen sprake is. Voor het tegengaan van dit ondergebruik acht zij een *eenvoudig* behandelingscriterium essentieel. Daarom laat zij in de categorie van patiënten met manifeste hart- en vaatziekten de eenvoud van de indicatiestelling prevaleren boven de precisie en gaat zij voorbij aan de verschillen in (gemiddelde) kans op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit die *binnen* deze categorie bestaan (tussen, bijvoorbeeld, angina pectoris of perifere arterieel vaatlijden, zónder hartinfarct, *bypass*-operatie of ballondilatatie in de voorgeschiedenis, enerzijds en hartinfarct, *bypass*-operatie of ballondilatatie anderzijds). Zij beveelt cholesterolverlagende behandeling dan ook aan voor alle patiënten met manifeste hart- en vaatziekten en een gemiddeld TC-gehalte dat hoger is dan 5 mmol/l. Deze aanbeveling komt overeen met die van de CBO-consensus Cholesterol (CBO98a). Streefwaarde is een TC-concentratie van 5 mmol/l of lager. De commissie meent dat er goede redenen zijn om bij iemand ouder dan 70 jaar terughoudend te zijn met het *beginnen* van een dergelijke behandeling. Zij komt hierop terug in 4.4.

De behandeling bestaat uit het geven van op de patiënt toegesneden adviezen ter bevordering van een gezonde leefstijl (niet roken, voldoende lichaamsbeweging, gezonde voeding — waarover meer in 4.5) en toediening van een statine. De commissie beveelt aan om, anders dan in de primaire preventie, niet eerst het effect van de leefstijl-adviezen af te wachten, maar direct na de diagnose van hypercholesterolemie met de statinebehandeling te beginnen. Zij meent dat na een acute cardiovasculaire gebeurtenis die behandeling kan worden ingezet op basis van één cholesterolbepaling uit een bloedmonster dat is afgenomen bij opname. De noodzaak van de behandeling moet in dat geval naderhand, op geleide van nieuwe cholesterolbepalingen, opnieuw worden bezien. Onverwijld inzetten van de statinebehandeling is volgens de commissie aanbevelenswaardig, aangezien zij het niet onaannemelijk acht dat al op korte termijn (wat in het geval van een acute episode zeggen wil: in de periode dat de kans op een recidief het grootste is) een zekere risicoreductie door statines te verwachten is (zie 3.2).

4.3 Diabetes mellitus

De derde categorie waarover de commissie overeenstemming bereikte, bestaat uit de mensen met diabetes mellitus. Om redenen die voor de meerderheid en de minderheid van de commissie verschillend zijn — en die in het volgende hoofdstuk uiteengezet zullen worden — beveelt de commissie aan om cholesterolverlagende behandeling te overwegen bij mensen met diabetes mellitus die voldoen aan de zogeheten Regel van 8. Volgens deze regel moet bij mensen zonder erfelijke hyperlipidemie of manifeste hart- en vaatziekte cholesterolverlagende therapie overwogen worden indien sprake is van een CHZ-risicoscore van 8 of hoger. De CHZ-risicoscore is gedefinieerd als: $n + TC/HDL\text{-verhouding}$, waarin n gelijk is aan het aantal risicofactoren dat bij de persoon in kwestie in het geding is. Als risicofactoren tellen mee:

- diabetes mellitus
- hypertensie
- (blijven) roken
- het optreden van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden (ouders, broers en zusters, kinderen).

CHZ-risicoscore en Regel van 8 zullen in 5.2 nader worden toegelicht.

De CHZ-risicoscore is afgeleid van de Framingham-functie voor de voorspelling van CHZ (zie 5.1). De commissie meent dat deze functie zonder bezwaar toepasbaar is op de (blanke) patiënt met diabetes. De incidentie van CHZ die in een groot Engels onderzoek bij patiënten met diabetes mellitus gevonden werd (UKP98) komt goed overeen met de incidentie die met behulp van de Framingham-functie te voorspellen was op grond van de risicofactorstatus van deze patiënten (And91, Tur98). Ook Nederlandse onderzoeksresultaten (Fes92, Gra95, Jag99) en een schatting van de mortaliteit van mensen met diabetes in Nederland op basis van diverse gegevensbestanden (Baa99) stemmen voldoende met de Framingham-voorspellingen overeen.

De commissie realiseert zich echter dat zij hiermee geen recht doet aan de variabiliteit die het ziektebeeld diabetes mellitus in de praktijk vertoont. Bij patiënten met diabetes kunnen risico-verhogende factoren in het spel zijn die niet zijn opgenomen in de Framingham-functie. Een belangrijke risicofactor is *microalbuminurie*, de uitscheiding van kleine hoeveelheden eiwit in de urine. Bij mensen met diabetes mellitus gaat microalbuminurie gepaard met een verdubbeling van de kans om binnen vijf tot tien jaar een hart- of vaatziekte te krijgen of te overlijden (Din97). De commissie beveelt aan om bij patiënten met diabetes, microalbuminurie en een TC-gehalte hoger dan 5 mmol/l cholesterolverlagende behandeling te overwegen, ook als de CHZ-risicoscore kleiner is dan acht. *Linkerventrikelhypertrofie* gaat gepaard met een kans op CHZ die minstens zo hoog is

als bij een CHZ-risicoscore van 8 (Hin99) en is eveneens, in combinatie met een TC-gehalte hoger dan 5 mmol/l, een reden om cholesterolverlagende therapie te overwegen. Bij de schatting van het risico zal voorts rekening gehouden dienen te worden met de aanwezigheid van hypertriglyceridemie (triglyceridenconcentratie > 2 mmol/l) en een onvoldoende metabole regulatie (HbA1c > 8,5%). Met het beginnen van cholesterolverlagende therapie bij mensen ouder dan 70 jaar is terughoudendheid geboden (zie 4.4).

De commissie beveelt aan bij alle mensen met diabetes mellitus de TC/HDL-verhouding te bepalen. De cholesterolverlagende behandeling dient niet eerder begonnen te worden dan na vaststelling van een gemiddelde TC/HDL-verhouding op basis van minimaal twee onafhankelijke bepalingen (zie 2.4). De therapie is er in eerste instantie op gericht het CHZ-risico met behulp van leefstijladviezen voldoende te reduceren (zie 4.5). Als deze adviezen onvoldoende resultaat hebben, volgt behandeling met een statine (zie 4.6). Streefdoel van de medicamenteuze cholesterolverlagende behandeling is een TC-concentratie van 5 mmol/l of lager.

Volgens de aanbevelingen van de commissie komen meer mensen met diabetes mellitus voor cholesterolverlagende therapie in aanmerking dan volgens de CBO-consensus Cholesterol (CBO98a). Vooral veel niet-rokende vrouwen en mensen jonger dan 50 jaar voldoen wel aan de Regel van 8, maar niet aan de criteria van die consensus (vergelijk de tabellen 2 en 3 op pagina 48 en 49). Bovendien speelt bij de indicatiestelling volgens deze consensus microalbuminurie geen rol. Deze risicofactor figureert wél in de richtlijnen voor de behandeling van diabetes die door het CBO zijn uitgebracht in samenwerking met de Nederlandse Diabetes Federatie (CBO98b), namelijk als factor die bij patiënten met diabetes jonger dan 50 jaar en een TC/HDL-verhouding hoger dan 6 een indicatie vormt voor cholesterolverlagende behandeling. Voor de patiënten van 50 tot 70 jaar adviseren deze CBO/NDF-diabetesrichtlijnen cholesterolverlagende therapie vanaf een CHZ-risicoscore van 7 (diabetes, roken en TC/HDL > 5, of: diabetes zonder roken en TC/HDL > 6). Al met al neemt de Regel van 8 voor wat betreft de patiënten met diabetes een tussenpositie in tussen de terughoudende CBO-cholesterolconsensus en de ruim indicerende CBO/NDF-diabetesrichtlijnen.

4.4 Indicatiestelling bij ouderen

In 3.2 concludeerde de commissie dat aan de uitkomsten van het verrichte epidemiologisch onderzoek geen argumenten ontleend kunnen worden voor de conclusie dat het in de statine-trials op middelbare leeftijd waargenomen behandelingseffect zich ook voordoet bij personen ouder dan 70 jaar. Zij zag in de beschikbare gegevens echter evenmin een reden om bij een oudere patiënt een positief behandelingseffect dat op biologische gronden plausibel lijkt, op voorhand uit te sluiten. Om deze redenen is de commissie — in afwachting van nieuwe trials die meer licht zullen werpen op het effect van statines op

hogere leeftijd (zie 6.1) — terughoudend met het doen van aanbevelingen voor het beginnen met cholesterolverlagende therapie boven het 70e levensjaar, maar hanteert zij 70 jaar ook niet als strikte leeftijdsgrens waarboven statinebehandeling niet meer aan de orde zou mogen zijn. Het komt erop aan de mate waarin een oudere persoon bij statinebehandeling profijt zou kunnen ondervinden zo goed mogelijk te beoordelen, rekening houdend met de vraag of sprake is van een acute cardiovasculaire aandoening (in dat geval is een zekere risicoreductie op korte termijn niet onaannemelijk, zie 4.2), met de hoe dan ook verminderde levensverwachting die op oudere leeftijd, ook al is de absolute kans op CHZ aanzienlijk, de potentieel te winnen levensduur beperkt, met de frequent aanwezige co-morbiditeit, maar ook met de juist bij ouderen grote biologische variabiliteit (GR98). Ook de belasting van de behandeling verdient bij ouderen vaak bijzondere aandacht. Gezondheidsrisico's ten gevolge van polyfarmacie zijn zeker niet denkbeeldig.

Samenvattend meent de commissie dat bij mensen ouder dan 70 jaar met cholesterolverlagende therapie terughoudendheid geboden is. Dat geldt in versterkte mate voor mensen ouder dan 75 jaar.

De commissie ziet af van het bepalen van een leeftijdsgrens waarboven een ingezette behandeling zou moeten worden beëindigd. Om reden van doelmatigheid ligt stoppen met een preventieve behandeling voor de hand wanneer de levensverwachting door bijvoorbeeld ernstig hartfalen, nopend tot klinische behandeling, of door co-morbiditeit zeer beperkt is. Ook dreigende polyfarmacie kan een goede reden zijn om met statines te stoppen. Het lijkt echter geen twijfel dat ophouden met een preventieve behandeling een delicate aangelegenheid is, waarin de individuele arts de ruimte moet hebben om naar eigen inzicht te handelen.

4.5 Leefstijladviezen

De leefstijladviezen ter voorkóming van hart- en vaatziekten zijn gericht op stoppen met roken en het bevorderen van een gezonde voeding en voldoende lichaamsbeweging.

Het roken van sigaretten is een cardiovasculaire risicofactor van de eerste orde, die bovendien long- en andere vormen van kanker en chronische obstructieve longziekten veroorzaakt. Goed medisch handelen is erop gericht om rokers van hun verslaving af te helpen, zo nodig met steun van een gerichte interventie. Dat dergelijke interventies succes kunnen hebben, is inmiddels in de literatuur uitgebreid gedocumenteerd, al zijn de succespercentages nog met de nodige onzekerheid omgeven (Pau97). In het Verenigd Koninkrijk zijn aanbevelingen geformuleerd voor een in de gehele gezondheidszorg toepasbaar beleid ter ondersteuning van stoppen met roken (Raw99, Col99). Zo'n beleid verdient ook in Nederland overweging. Interventies gericht op stoppen met roken blijken, vergeleken met andere preventieve interventies, zeer doelmatig te zijn (Cro97, Par98). Nicotinevervangende therapie, een onmisbaar onderdeel van een effectief stoppen-met-

roken-beleid, geeft een verdubbeling van het succespercentage, onafhankelijk van de intensiteit van de overige ondersteuning en van het type therapie (Hug99). De commissie meent dat nicotinevervanging ter behandeling van mensen met rookverslaving een belangrijke medische voorziening is, die algemeen beschikbaar dient te zijn.

Voor het formuleren van voedingsadviezen vormen de 'Richtlijnen goede voeding' van de Voedingsraad uit 1986 (Voe86) nog steeds een goed uitgangspunt. Wel zou naar de mening van de commissie, in het licht van recent onderzoek, meer de nadruk gelegd moeten worden op de beperking van de hoeveelheid *verzadigd* en *trans*-vet in de voeding en op het stimuleren van het eten van groenten, fruit en vis. De commissie beveelt aan om verwijzing naar een diëtist te overwegen.

De commissie gaat voorbij aan de rol die functionele voedingsmiddelen, bijvoorbeeld de met plantaardige sterolen en stanolen verrijkte margarines (Law00), in de cholesterolverlagende therapie kunnen spelen. De voor- en nadelen van het gebruik van deze middelen verdienen een beoordeling op zichzelf, die het bestek van dit advies te buiten gaat (Gra00).

Een cholesterolverlagende voeding zonder functionele voedingsmiddelen blijkt in experimenteel onderzoek een cholesterolverlaging te kunnen bewerkstelligen van 10 tot 15% (Cla97). Het cholesterolverlagend effect van voedingsadviezen in de praktijk zal in het algemeen niet groter zijn dan 2 tot 4% (Bru97, Ram91, Tan98). Een gezonde voeding voorkómt CHZ echter niet alleen door het verlagen van het cholesterolgehalte, maar ook via andere mechanismen (App97, Bur89, Lor94, Sin92). Ook lichamelijke activiteit kan, behalve door een gunstig effect op het lipidenprofiel (vooral een verhoging van het HDL-gehalte), ook op verschillende andere manieren beschermen tegen het optreden van CHZ (Pee93).

De commissie meent dat leefstijladviezen een wezenlijk onderdeel dienen te vormen van elke cholesterolverlagende therapie, niet alleen in het belang van de gezondheid van de behandelde persoon, maar ook ter ondersteuning van de populatiebenadering, die erop gericht is hart- en vaatziekten te voorkómen door een geleidelijke verandering van de leefstijl van de bevolking als geheel.

4.6 De keuze van een statine

De commissie gaat ervan uit dat het effect van de statines op de incidentie van ischemische hart- en vaatziekten een klasse-effect is en niet een effect dat specifiek is voor de middelen die tot nu toe in de grote trials onderzocht zijn. Hetzelfde geldt voor de meeste potentiële interacties met andere geneesmiddelen en voor de mogelijke bijwerkingen (Jan99). De statines vertonen echter aanmerkelijke verschillen in prijs en in de mate waarin ze op hun effect op morbiditeit en mortaliteit zijn onderzocht. Deze verschillen acht de commissie van groot belang bij de keuze van een statine. Zij tekent hierbij aan

dat het in beide gevallen gaat om verschillen die aan verandering onderhevig zijn: de prijzen van statines zullen waarschijnlijk op korte termijn gaan dalen en nieuwe grote onderzoeken met andere dan de tot dusver op grote schaal onderzochte statines zijn in uitvoering. Overgaan op een andere dan de aanvankelijk gekozen statine kan noodzakelijk blijken om de cholesterol-streefwaarde te bereiken. Ook bijwerkingen kunnen een reden zijn om op een andere statine over te gaan.

4.7 Andere cholesterolverlagende geneesmiddelen

Sinds de gunstige verhouding tussen voor- en nadelen van statine-gebruik genoegzaam is aangetoond, zijn de statines voor de medicamenteuze behandeling van mensen met hypercholesterolemie zonder meer de middelen van eerste keus. De rol van andere lipidenverlagende geneesmiddelen is echter nog niet uitgespeeld. Regelmatig voorkomende indicaties voor het gebruik van andere middelen zijn de aanwezigheid van hypertriglyceridemie, geïsoleerd of samen met hypercholesterolemie, waarbij het gebruik van fibraten aanbeveling verdient, en het niet bereiken van de cholesterol-streefwaarde met statines bij hypercholesterolemie, in welk geval aanvullende behandeling met galzuurbindende harsen aangewezen kan zijn.

Overige indicaties

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie bij mensen zonder erfelijke hyperlipidemie, manifeste hart- en vaatziekten of diabetes mellitus, verder te noemen: ‘overige personen’. Zij heeft over dit onderwerp geen unanimiteit kunnen bereiken.

Eerst komt een kwestie aan de orde waarover in de commissie wél overeenstemming bestond: het belang van de kans op CHZ bij de indicatiestelling en de bruikbaarheid van een aan het zogenoemde Framingham-onderzoek ontleende mathematische functie voor de schatting van die kans. Daarna worden in twee paragrafen achtereenvolgens het meerderheids- en het minderheidsstandpunt ten aanzien van de indicaties voor cholesterolverlaging bij de ‘overige personen’ uiteengezet.

5.1 Het absolute risico en de Framingham-functie

Bij de beantwoording van de vraag welke ‘overige personen’ voor cholesterolverlagende behandeling in aanmerking zouden moeten komen, sluit zowel de meerderheid als de minderheid van de commissie aan bij een benaderingswijze die de laatste jaren, nationaal en internationaal, steeds meer gemeengoed geworden is. Deze benadering gaat uit van de vaststelling dat statines een relatieve reductie van het CHZ-risico teweegbrengen die, binnen bepaalde grenzen, onafhankelijk is van de hoogte van de cholesterolconcentratie en van de hoogte van het CHZ-risico. Hieruit volgt dat de (absolute) afname van de kans op CHZ ten gevolge van behandeling met een statine recht evenredig is met de (absolute) kans op CHZ voorafgaand aan de behandeling. De beslissing om al of niet tot behande-

ling over te gaan komt tot stand door de kans te schatten dat iemand binnen 10 jaar een CHZ krijgt en na te gaan of deze hoger of lager is dan een zekere grenswaarde. Over de keuze van die grenswaarde lopen de meningen uiteen. Drie Britse wetenschappelijke verenigingen kiezen in hun aanbevelingen voor een grens bij 15% (Bri98), in de zogeheten *Sheffield table* en de aanbevelingen van het Britse *Standing Medical Advisory Committee* ligt de grens bij 30% (Haq95, Ram96, Sta97).

Voor de schatting van de 10-jaars kans op CHZ wordt in het algemeen gebruikt gemaakt van de risicofunctie die is voortgekomen uit een epidemiologisch onderzoek, uitgevoerd in de — hoofdzakelijk blanke — bevolking van Framingham, een voorstadje van Boston (And91). De Framingham-functie voor de voorspelling van CHZ — gedefinieerd als: angina pectoris, hartinfarct, coronaire insufficiëntie of overlijden aan CHZ — is van alle beschikbare functies de best gevalideerde en de enige die voor mannen én vrouwen bruikbaar is (Haq96). Ze is betrouwbaar gebleken voor verschillende populaties in de Verenigde Staten (Wil98). Zo voorspelde de functie exact de incidentie van CHZ in de placebogroep van een grote trial in de Verenigde Staten (LRC84). Ook de incidentie van CHZ in mannelijke populaties in Duitsland en in het Verenigd Koninkrijk, onder andere in de placebo-groep van de Schotse statine-trial WOSCOPS, bleek overeen te komen met de Framingham-voorspellingen (Haq96, Haq99, Hin99). In het Verenigd Koninkrijk lijkt de Framingham-functie vooral de hogere risico's (boven 1,5% per jaar) goed te voorspellen; lagere risico's worden onderschat (Ram00). De functie geeft voor Zuid-Europese populaties een overschatting van het CHZ-risico (Men00).

De Framingham-functie vormde de basis voor de aanbevelingen van drie Europese wetenschappelijke verenigingen (Pyö94) en van instanties in onder meer het Verenigd Koninkrijk (Bri98, Haq95, Sta97), Nieuw-Zeeland (Dys96) en Nederland (CBO98a). De commissie gaat ervan uit dat de functie het CHZ-risico van de blanke populatie in Nederland redelijk goed voorspelt. De functie is echter niet zonder meer van toepassing op niet-blanke bevolkingsgroepen, bijvoorbeeld Hindoestanen — die een relatief hoge kans op CHZ hebben — en zwarte mensen — bij wie de incidentie van CHZ relatief laag, maar die van beroerten juist hoog lijkt te zijn (Bri98, Ste99).

De commissie is unaniem van mening dat de (in augustus 1999 herziene) risicotabel (zie tabel 2 op pagina 48; NHS99) die behoort bij de in 1998 gepubliceerde tweede herziening van de 'Consensus Cholesterol' van het Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (thans het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; CBO98a) voor de indicatiestelling een goed uitgangspunt biedt. Deze tabel, verder te noemen: de CBO-risicotabel, is gebaseerd op een vereenvoudiging van de Framingham-functie: de oorspronkelijk kwantitatieve variabele systolische bloeddruk is omgezet in een dichotome variabele: hypertensie ja/nee. Aan de categorieën 'hypertensie' en 'geen hypertensie' werden de leeftijd- en geslachtspecifieke gemiddelde systolische bloeddrukken toegekend die gevonden zijn in een groot epidemiologisch onderzoek in drie Neder-

landse steden (het MORGEN-project; Blo98) bij de mensen die respectievelijk wel en niet voldeden aan de definitie van hypertensie (dat wil zeggen, conform de definitie van de Wereldgezondheidsorganisatie: een systolische bloeddruk \geq 160 mmHg of een diastolische bloeddruk \geq 95 mmHg of gebruik van bloeddrukverlagende medicatie). Het gevolg hiervan is dat aan 'hypertensie' een relatief lage systolische bloeddruk is toegekend (voor mannen oplopend van 141 mmHg op 40-jarige leeftijd tot 154 mmHg op 70-jarige leeftijd). De risicotabel veronderstelt dan ook bij mensen met hypertensie een matig verhoogde bloeddruk, hetgeen, gezien de wenselijkheid van het behandelen van een hoge bloeddruk, een alleszins redelijke aanname is.

Terwijl de commissie het eens is over geldigheid en bruikbaarheid van de CBO-risicotabel, verschillen de meningen van meerderheid en minderheid over de wijze waarop de tabel bij de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie betrokken zou moeten worden.

5.2 Het meerderheidsstandpunt

De meerderheid van de commissie* meent dat het bij de indicatiestelling bij de 'overige personen' van belang is onderscheid te maken tussen een *medische* en een *maatschappelijke* invalshoek. Medisch gezien is de afweging van de voor- en nadelen van cholesterolverlagende therapie voor de individuele patiënt, zonder rekening te houden met de kosten van statines, de kern van het probleem. Maatschappelijk gezien is de centrale vraag bij welke indicaties statinebehandeling voor *vergoeding* uit het collectieve gezondheidszorgbudget in aanmerking zou moeten komen. De verhouding tussen voor- en nadelen van de behandeling voor de behandelde patiënt bij verschillende indicaties spelen daarbij een belangrijke rol, maar ook overwegingen als kosten, doelmatigheid, rechtvaardigheid en solidariteit.

De commissiemeerderheid rekent alleen de beantwoording van de *medische* vraag tot haar verantwoordelijkheid. Daarbij hanteert zij een ruime opvatting van wat medisch gezien relevant is. In deze paragraaf beschrijft zij haar overwegingen nader.

5.2.1 De aard van de overwegingen

In de Verenigde Staten wordt sinds enige tijd Cholestine verkocht, een voedingssupplement dat bestaat uit gemalen *red yeast rice*: rijst die door een speciaal gist gefermenteerd is. Het product bevat onder meer lovastatine. De aanbevolen dosering van Cholestine komt neer op 5 mg lovastatine per dag (de kleinste lovastatine-tablet bevat 10 mg). De *Food and Drug Administration* heeft geprobeerd de verkoop van Cholestine te verbie-

* Alle leden van de commissie, behalve de heren Bonneux, Kromhout en Roelandt.

Tabel 2 Absolute kans (%) op coronaire hartziekte binnen 10 jaar, conform Framingham-functie, in relatie tot leeftijd, geslacht, diabetes, roken, hypertensie en TC/HDL-verhouding (NHS99). Volgens de *CBO-consensus Cholesterol* (CBO98a) komen bij een TC-concentratie > 5 mmol/l alle donkergrijs gemarkeerde categorieën in aanmerking voor cholesterolverlagende behandeling en, indien sprake is van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden, ook de lichtgrijs gemarkeerde.

		mannen															
		geen diabetes								diabetes							
		niet-rokers				rokers				niet-rokers				rokers			
Hypertensie	ja	20 25 29 32 35				28 33 38 42 45				25 30 34 38 41				34 39 44 48 51			
		16 20 24 27 31				24 29 33 37 40				21 25 30 33 36				29 34 39 43 46			
	nee	14 18 21 24 27				20 25 30 33 36				18 22 26 30 33				26 31 35 39 42			
		10 14 17 20 23				17 21 25 28 31				14 18 22 25 28				21 26 30 34 37			
	ja	8 11 14 17 19				14 17 21 24 27				12 15 18 21 24				18 22 26 30 33			
6 8 11 13 15				10 13 17 19 22				9 11 14 17 19				14 18 21 24 27					
nee	4 5 7 9 11				7 9 12 14 16				6 8 10 12 14				10 13 16 19 21				
	3 4 5 7 8				5 7 9 11 13				4 6 7 9 11				7 10 12 15 17				
		4 5 6 7 8				4 5 6 7 8				4 5 6 7 8				4 5 6 7 8			
		TC/HDL-verhouding															
		vrouwen															
		geen diabetes								diabetes							
		niet-rokers				rokers				niet-rokers				rokers			
Hypertensie	ja	10 13 16 18 21				15 19 23 26 29				18 22 26 29 33				26 31 35 39 42			
		8 10 13 15 18				12 16 19 22 25				15 19 22 25 28				22 26 31 34 38			
	nee	8 11 14 16 18				13 17 20 24 26				15 19 23 27 30				23 28 32 36 39			
		6 8 10 13 15				10 13 16 19 22				12 16 19 22 25				18 23 27 30 34			
	ja	5 7 9 11 13				9 12 15 17 20				11 14 17 20 23				17 21 25 28 31			
3 5 7 8 10				6 9 11 13 15				8 10 13 15 18				13 16 20 23 26					
nee	2 3 4 5 6				3 5 6 8 10				4 6 8 10 11				8 10 13 15 18				
	1 2 2 3 4				2 3 4 6 7				3 4 5 7 8				5 7 9 11 13				
		4 5 6 7 8				4 5 6 7 8				4 5 6 7 8				4 5 6 7 8			
		TC/HDL-verhouding															

Tabel 3 Absolute kans (%) op coronaire hartziekte binnen 10 jaar, conform Framingham-functie, in relatie tot leeftijd, geslacht, diabetes, roken, hypertensie en TC/HDL-verhouding (NHS99). Volgens de *Regel van 8* (zie 5.2.3) dient bij een TC-concentratie > 5 mmol/l cholesterolverlagende behandeling te worden overwogen voor alle donkergrijs gemarkeerde categorieën en, indien sprake is van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden, ook voor de lichtgrijs gemarkeerde.

mannen

		geen diabetes					diabetes					
		niet-rokers					rokers					
Hypertensie	ja	nee	70 jaar					60 jaar				
			niet-rokers					rokers				
	ja	nee	50 jaar					40 jaar				
			niet-rokers					rokers				
			4					4				
			5					5				
			6					6				
			7					7				
			8					8				

vrouwen

		geen diabetes					diabetes					
		niet-rokers					rokers					
Hypertensie	ja	nee	70 jaar					60 jaar				
			niet-rokers					rokers				
	ja	nee	50 jaar					40 jaar				
			niet-rokers					rokers				
			4					4				
			5					5				
			6					6				
			7					7				
			8					8				

den, met als argument dat lovastatine een geregistreerd geneesmiddel is, maar is door de rechter in het ongelijk gesteld.

Zijn statines wel geneesmiddelen? De commissiemeerderheid beantwoordt deze vraag bevestigend. De potentiële bijwerkingen van statines, hoe gering ook in ernst en frequentie, mogen niet worden veronachtzaamd. Het is niet uit te sluiten dat thans nog onbekende bijwerkingen bij grootschalig gebruik op lange termijn aan de dag zullen treden. Er bestaat een kleine, bij gebruik onder medisch toezicht zeker niet zorgwekkende, kans op interactie met andere medicijnen. Om deze redenen meent de commissiemeerderheid dat statines, ook al zouden ze gratis zijn, dienen te worden voorgeschreven door artsen, na een zorgvuldige afweging van de mogelijke voor- en nadelen.

Het voordeel dat met statines te behalen is, bestaat uit een kans op uitstel of afstel van manifestaties van CHZ. Naarmate die kans kleiner is, wordt het belangrijker zich goed rekenschap te geven van de nadelen. Behalve om de kleine, maar op langere termijn moeilijk te beoordelen kans op bijwerkingen en de kans op interacties met andere geneesmiddelen (waarschijnlijk klein, maar vooral bij veel andere medicatie niet te verwaarlozen) gaat het dan om de, ieder op zich geringe, nadelen die horen bij de ‘medicalisering’ tot hypercholesterolemie-patiënt: de noodzakelijke venapuncties; het wachten op uitslagen; de noodzaak een keuze te maken (wel of geen behandeling?), of deze keuze uit handen te geven; de psychische en sociale effecten van te zijn aangemerkt als persoon met een ‘verhoogd risico’ (*labeling*; Lef88, Ros92); het slikken van de statines: eraan denken, de voorraad op peil houden, de dagelijkse confrontatie met risicostatus; de onzekerheid of ervaren klachten aan de statine toe te schrijven zijn (Mar96).

Bij het vaststellen van de indicaties voor cholesterolverlagende behandeling gaat het erom te bepalen hoe dit ongerief, hoe gering ook, zich verhoudt tot de *kans* op uit- of afstel van CHZ. Voor mensen met een erfelijke hyperlipidemie of een manifeste hart- of vaatziekte resulteert dit, zoals bleek in het vorige hoofdstuk, in een duidelijke aanbeveling: de kans op gezondheidswinst is zo groot, dat het ongerief er bij in het niet valt. Daarnaast is er een groep mensen bij wie de uiteindelijke beslissing om al of niet tot cholesterolverlagende behandeling over te gaan deels zal afhangen van het gewicht dat de betrokkene zelf toekent aan de potentiële gezondheidswinst en aan de belasting van diagnostiek en behandeling. Bij het afbakenen van deze groep is de vraag aan de orde bij welke mensen de potentiële behandelingswinst groot genoeg is om behandeling met een statine in elk geval te *overwegen*.

De commissiemeerderheid betreft bij haar beraadslagingen over de vraag wanneer de behandeling overwogen moet worden, mede in de beschouwing dat de spreekkamer van de arts geen eiland is. Mensen komen binnen met verwachtingen die gevoed worden door gesprekken met anderen en door de media. Zij verlaten de spreekkamer, al of niet met een recept, en vertellen over hun wederwaardigheden aan mensen in hun omgeving. Naarmate de grens waarboven statinebehandeling als een mogelijkheid geldt, lager komt

te liggen, zullen meer mensen ook daadwerkelijk statines gaan gebruiken. Hetzelfde geldt voor het gebruik van andere middelen ter preventie van CHZ en andere vaatziekten. Wanneer de behandelgrenzen maar laag genoeg getrokken worden, is het goed denkbaar dat op den duur vanaf de middelbare leeftijd meer dan de helft van de bevolking één of meer geneesmiddelen ter preventie van hart- en vaatziekten zou gebruiken. Dit preventief geneesmiddelengebruik zou zo eerder de norm worden dan de uitzondering.

De commissiemeerderheid betwijfelt de wenselijkheid van zo'n situatie. Zij vreest dat de geloofwaardigheid en effectiviteit van de preventie van hart- en vaatziekten op populatieniveau — die erop gericht is door een combinatie van voorlichting, onderwijs, productverbetering en wet- en regelgeving een geleidelijke verandering in leefstijl van de bevolking als geheel teweeg te brengen — hiermee ondermijnd zou kunnen worden. Een lager percentage rokers, meer lichaamsbeweging en een betere samenstelling van het in Nederland geconsumeerde voedingsmiddelenpakket zijn naar de mening van de commissiemeerderheid op de lange termijn voor de gezondheid van de Nederlandse bevolking veel belangrijker dan het gebruik van cholesterolverlagende geneesmiddelen. Zij denkt niet dat bedoelde populatiebenadering noodzakelijkerwijs door een wijder verbreid gebruik van preventieve geneesmiddelen ondergraven wordt, maar acht wel de kans hierop reëel genoeg om er rekening mee te houden bij haar afbakening van het indicatiegebied voor de statines. Overigens betreft zij deze overweging alleen op de preventie van CHZ bij gezonde mensen: bij de behandeling van mensen met erfelijke hyperlipidemieën, manifeste hart- en vaatziekten en diabetes (zie hoofdstuk 4) zal van ondermijning van de populatiebenadering geen sprake zijn, omdat duidelijk is dat het bij hen gaat om de preventie van complicaties en recidieven in het kader van de behandeling van een zieke.

De commissiemeerderheid hecht voorts groot belang aan de *eenvoud* van de indicatiestelling. Bij de formulering van de indicaties voor cholesterolverlagende behandeling staat veel op het spel: aanzienlijke groepen mensen kunnen bij behandeling met statines veel voordeel hebben en het is van groot belang de mensen te behandelen die de grootste baat zullen ondervinden. Het is dan ook cruciaal dat de geformuleerde indicaties voor cholesterolverlagende therapie in de praktijk daadwerkelijk ingang zullen vinden. Eenvoud is daarvoor een eerste, noodzakelijke, zij het geenszins voldoende, voorwaarde (Weij97), zowel in de secundaire (zie 4.2), als in de primaire preventie.

Ten slotte houdt de commissiemeerderheid rekening met wat thans in de medische praktijk gebruikelijk is, bijvoorbeeld bij de behandeling van mensen met hoge bloeddruk.

5.2.2 De CHZ-risicoscore

Hoewel de meerderheid van de commissie zich in het algemeen goed kan vinden in de internationaal gangbare, op de Framingham-functie gebaseerde benadering van de indicatiestelling in de primaire preventie, signaleert zij twee problemen.

Ten eerste heeft zij bezwaar tegen de keuze voor één — leeftijdsonafhankelijke — waarde van het absoluut 10-jaars CHZ-risico, als grens waarboven statinebehandeling wordt aanbevolen. Zij meent dat deze benadering op jongere en op oudere leeftijd tot problemen leidt. De kans op een CHZ bij mensen jonger dan 50 jaar is op een termijn van tien jaar in het algemeen gering, ook al laat het cardiovasculair risicoprofiel veel te wensen over. De schaarse gevallen van acute hartdood die zich in deze groep voordoen, betekenen echter een aanzienlijk verlies aan levensjaren. Ook hartinfarcten wegen zwaarder op jongere dan op oudere leeftijd: ze treffen de patiënt in de bloei van zijn of haar leven en brengen een groter verlies aan ziektevrije levensjaren met zich mee. Hierdoor is bij jongere mensen, ondanks een laag absoluut risico, de te behalen behandelingswinst in termen van het aantal te winnen (CHZ-vrije) levensjaren hoger dan bij ouderen met een vergelijkbaar cardiovasculair risicoprofiel (Gro98, Gro99). De winst aan (CHZ-vrije) levensjaren door medicamenteuze cholesterolverlaging is bij mannen op 40-45 jarige leeftijd anderhalf tot tweemaal zo groot als op 50-55 jarige leeftijd (Gro92, Gro98, Ulr00). Bij vrouwen is er een vergelijkbaar verschil tussen de (CHZ-vrije) levensverwachtingswinst op 55-jarige en op 65-jarige leeftijd (Gro92).

Bij mensen ouder dan 70 jaar geldt het omgekeerde: zij hebben alleen al door hun leeftijd op korte termijn een hoge kans op CHZ, maar doordat ook hun kans op overlijden ten gevolge van andere oorzaken verhoogd is, gaat bij hen een aanzienlijke reductie van hun CHZ-risico gepaard met een relatief geringe winst aan (CHZ-vrije) levensverwachting (Gro98, Ulr00). Daar komt bij dat er goede redenen zijn om aan te nemen dat de relatieve risicoreductie die door behandeling met een statine teweeg wordt gebracht, niet geheel leeftijdsonafhankelijk is, maar groter op jongere dan op oudere leeftijd (zie 3.3): ook dat leidt er bij een voor alle leeftijd gelijke risico-drempelwaarde toe dat jongeren relatief *onder*-, en ouderen relatief *over*behandeld worden.

Het tweede probleem dat de internationaal gangbare benadering aankleeft, is de noodzaak risicotabellen of -grafieken te raadplegen om na te kunnen gaan of iemands kans op CHZ onder of boven de gekozen grenswaarde valt. De commissiemeerderheid meent dat de afhankelijkheid van dit soort, soms tamelijk gecompliceerde documenten op gespannen voet staat met de door haar nagestreefde eenvoud van de indicatiestelling in de praktijk.

Om deze bezwaren het hoofd te bieden heeft de commissiemeerderheid de al in 4.3 geïntroduceerde *CHZ-risicoscore* ontworpen, gedefinieerd als: $n + TC/HDL\text{-verhouding}$, waarin n gelijk is aan het aantal risicofactoren dat bij de persoon in kwestie in het geding is. Zoals gezegd in 4.3 tellen als risicofactoren mee (afgezien van diabetes mellitus, bij 'overige personen' per definitie niet aan de orde): hypertensie, (blijven) roken en het optreden van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden (ouders, broers en zusters, kinderen).

De laatstgenoemde factor is niet opgenomen in de Framingham-risicofunctie, hoewel het een belangrijke risicofactor is (Sil99). In het Framingham-onderzoek is de voorspellende waarde vergelijkbaar met die van de andere risicofactoren (Mye90). Ook in de CBO-consensus wordt aan deze factor bij de indicatiestelling eenzelfde gewicht toegekend als aan de overige factoren (CBO98a). Overgewicht telt als zodanig niet mee in de CHZ-risicoscore. Het risicoverhogend effect ervan komt in de score echter tot uitdrukking via de risicofactoren die ermee geassocieerd zijn: een hoog TC- en een laag HDL-gehalte, hoge bloeddruk, diabetes (Cha95, GR90).

‘Roken’ maakte in het Gezondheidsraadadvies van 1990 geen deel uit van het lijstje van risicofactoren die bij de indicatiestelling voor medicamenteuze cholesterolverlaging betrokken werden (GR90). De meerderheid van de commissie meent echter dat (blijven) roken bij de indicatiestelling voor cholesterolverlagende behandeling niet genegeerd mag worden. Tegelijk benadrukt zij dat stoppen met roken verreweg de voorkeur verdient boven cholesterolverlagende therapie (zie 4.6).

Het risico van rokers is bij eenzelfde CHZ-risicoscore hoger dan dat van niet-rokers (tabel 2). Daarentegen is de winst aan levensverwachting die zij met cholesterolverlagende behandeling kunnen behalen — doordat hun levensverwachting door het roken ook op andere wijzen dan door een vaker optreden van CHZ beperkt is — ongeveer gelijk aan die van niet-rokers met dezelfde CHZ-risicoscore. Omdat voor de commissie de te behalen levensverwachtingswinst, een belangrijke factor is bij het al of niet overwegen van de behandeling, weegt zij roken, net als de overige risicofactoren, met één punt mee in de CHZ-risicoscore.

De CHZ-risicoscore vertoont in elke categorie van leeftijd en geslacht een duidelijke relatie met het Framingham-risico. Het risico van mannen is bij benadering gelijk aan dat van 10 jaar oudere vrouwen met eenzelfde CHZ-risicoscore, behalve wanneer vrouwen diabetes hebben: in dat geval benaderen de risico's van vrouwen die van mannen met dezelfde leeftijd (tabel 2). Bij dezelfde risicoscore is het risico van jongeren lager dan dat van ouderen.

De commissiemeerderheid beveelt aan om als criterium voor het overwegen van cholesterolverlagende therapie één waarde van de CHZ-risicoscore te hanteren, *onafhankelijk* van de leeftijd. In termen van (absoluut) CHZ-*risico* komt de behandelgrens daarmee op jongere leeftijd lager te liggen dan op oudere leeftijd. Op deze manier wordt recht gedaan aan de leeftijdsafhankelijkheid van de mogelijke (CHZ-vrije) levensverwachtingswinst. De meerderheid van de commissie meent bovendien dat het niet aangaat jongere mensen met een — in vergelijking met leeftijdgenoten — duidelijk verhoogd risico, te verplichten om een aantal jaren op cholesterolverlagende behandeling te wachten omdat hun absolute CHZ-risico op dat moment geen behandeling zou rechtvaardigen, terwijl de met de behandeling te winnen ziektevrije levensduur intussen slinkt. Zij vindt wel dat de leeftijd —

en daarmee het CHZ-risico — een zekere ondergrens moet hebben overschreden (zie ook 5.2.3).

5.2.3 De Regel van 8

Om te komen tot een keuze van de waarde van de CHZ-risicoscore waarboven cholesterolverlagende therapie overweging verdient, heeft de commissiemeerderheid een paar mogelijke grenswaarden de revue laten passeren.

Een risicoscore van 9 acht zij als ondergrens te hoog. Volgens dit criterium zou bijvoorbeeld een 60-jarige man met hypertensie, een belaste familie-anamnese en een TC/HDL-verhouding van 6,5 (dat wil zeggen: met een kans van ongeveer 25% om binnen tien jaar een CHZ te krijgen) nog niet voor behandeling in aanmerking komen. Een zo hoge behandelgrens is niet te verenigen met wat gebruikelijk is bij de behandeling van bijvoorbeeld mensen met hoge bloeddruk. Mannen en vrouwen komen volgens Britse (Bri98) en Europese (Pyö94) richtlijnen voor bloeddrukverlagende behandeling in aanmerking wanneer de diastolische bloeddruk 100 mmHg of hoger is, ongeacht hun leeftijd en ook zonder dat andere risicofactoren in het geding zijn. Ook in de concept-richtlijn Bloeddruk die momenteel onder auspiciën van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO in voorbereiding is, wordt dezelfde regel gehanteerd. Volgens deze regel komen mensen met 10-jaars risico's die aanzienlijk lager zijn dan 25% al voor medicamenteuze behandeling in aanmerking (zie tabel 4).

Een risicoscore van 7 als ondergrens vindt de commissiemeerderheid te laag. Een score van 7 is niet veel hoger dan de gemiddelde risicoscore in de Nederlandse populatie (voor mannen zonder manifeste hart- en vaatziekten tussen de 40 en 65 jaar ongeveer 5,6). Afgaand op gegevens uit het MORGEN-project (Blo98) zou in Nederland volgens het criterium CHZ-risicoscore ≥ 7 ongeveer 20% van de 50- tot 59-jarige (blanke) mannen zonder manifeste HVZ voor cholesterolverlagende therapie in aanmerking komen. Gelet op de mogelijkheid dat hierdoor de preventie van hart- en vaatziekten op populatieniveau zou kunnen worden ondergraven (zie 5.2.1), vindt de commissiemeerderheid dit onwenselijk. Bij de — in vergelijking met het gemiddelde risico van leeftijdgenoten matig verhoogde — risico's waarvan bij een CHZ-risicoscore van 7 sprake is, acht zij niet medische behandeling van individuele personen, maar een op de gehele bevolking gerichte strategie aangewezen om uitstel van CHZ na te streven.

De commissiemeerderheid komt zo uit op een CHZ-risicoscore van 8 als ondergrens waarboven in de primaire preventie cholesterolverlagende therapie zou moeten worden overwogen. Zij beveelt aan de 'overige personen' (maar ook degenen met diabetes, zie 4.3) te benaderen conform wat zij noemt de *Regel van 8*: het instellen van cholesterolverlagende therapie dient te worden *overwogen* indien de CHZ-risicoscore 8 of hoger is en het TC-gehalte hoger dan 5 mmol/l (zie tabel 3 op pagina 49). De behandeling dient

ook overwogen te worden indien sprake is van *linkerventrikelhypertrofie* en een TC-gehalte hoger dan 5 mmol/l: die conditie gaat gepaard met een kans op CHZ die minstens zo hoog is als bij een CHZ-risicoscore van 8 (Hin99). De commissiemeerderheid beveelt aan om de Regel van 8 niet zonder meer toe te passen bij mensen jonger dan 40 jaar. Bij hen is de absolute kans op een CHZ binnen tien jaar dermate laag, dat, uitzonderingen waarbij een hoge TC/HDL-verhouding en multiële risicofactoren in het geding zijn daargelaten, de voordelen van cholesterolverlagende behandeling in het algemeen niet op zullen wegen tegen de nadelen.

In het belang van de eenvoud maakt de commissiemeerderheid voor vrouwen geen uitzondering op de Regel van 8. Vrouwen zonder diabetes hebben bij eenzelfde CHZ-risicoscore weliswaar een lager absoluut risico dan mannen, maar een risicoscore van ten minste 8 doet zich in de praktijk bij hen weinig voor. Dat komt doordat de gemiddelde HDL-concentratie van vrouwen hoger is dan die van mannen (1,5 versus 1,2 mmol/l), terwijl de gemiddelde TC-concentraties elkaar weinig ontlopen (voor vrouwen 4,97, voor mannen 5,03 mmol/l). De TC/HDL-verhouding van vrouwen is daardoor gemiddeld ruim één punt lager dan die van mannen, zodat vrouwen één risicofactor meer nodig hebben dan mannen om een CHZ-risicoscore van 8 of hoger te bereiken. Zo'n score komt in de categorie 40- tot 65-jarigen zonder manifeste HVZ bij vrouwen dan ook bijna drie keer zo weinig voor als bij mannen (3% versus 9%; gegevens ontleend aan MORGEN-project; Blo98). De commissiemeerderheid betreft bovendien in haar overweging dat vrouwen met een CHZ-risicoscore van 8 of hoger op alle leeftijden een *hoger* absoluut risico hebben dan vrouwen met een diastolische bloeddruk van 100 mmHg, die, zoals gezegd, conform algemeen aanvaarde richtlijnen hoe dan ook voor preventieve, in dit geval: bloeddrukverlagende, behandeling in aanmerking komen.

De commissiemeerderheid tekent hierbij uitdrukkelijk aan dat de Regel van 8 *niet* impliceert dat cholesterolverlagende behandeling voor iedereen die eraan voldoet ook de moeite waard zou zijn. De regel zegt wanneer het *overwegen* van de behandeling geboden is. In die gevallen moeten patiënt en arts gezamenlijk afwegen of voor *deze* patiënt de voordelen van de cholesterolverlagende behandeling de nadelen overtreffen. Dat geldt voor iedereen, vrouwen en mannen, jongeren en ouderen, maar duidelijk is wel dat de absolute risico's van vrouwen lager zijn dan die van mannen, en die van jongeren lager dan die van ouderen, zodat speciaal bij de *jongere vrouwen* het absolute risico, en dus de absolute risicoreductie, relatief vaak te gering bevonden zal worden om behandeling te rechtvaardigen. Bij leeftijden van 70 jaar en hoger gelden bij deze persoon-specifieke afwegingen enkele aanvullende overwegingen, die ertoe leiden dat de commissie aanbeveelt om op die leeftijd met cholesterolverlagende therapie terughoudend te zijn (zie 4.4).

De opbrengst van de cholesterolverlagende behandeling conform de Regel van 8 verhoudt zich in alle categorieën van leeftijd en geslacht gunstig tot die van de bloeddrukverlagende behandeling bij een diastolische bloeddruk van 100 mmHg. Tabel 4 laat voor

Tabel 4 10-jaars risico en *number needed to treat* voor 10 jaar (NNT) van bloeddruk- en cholesterolverlaging.

<i>A mannen</i>					
leeftijd (jaar)	diastolische bloeddruk = 100 mmHg			CHZ-risicoscore = 8	
	10-jaars risico (%)		NNT	10-jaars risico (%)	NNT
	CHZ	beroerte	bloeddrukverlaging	CHZ	cholesterolverlaging
40	7	2	61	10	33
50	13	4	32	18	19
60	19	6	22	26	13
70	26	10	14	34	10

<i>B Vrouwen</i>					
leeftijd (jaar)	diastolische bloeddruk = 100 mmHg			CHZ-risicoscore = 8	
	10-jaars risico (%)		NNT	10-jaars risico (%)	NNT
	CHZ	beroerte	bloeddrukverlaging	CHZ	cholesterolverlaging
40	3	1	133	6	56
50	7	2	61	12	28
60	10	4	37	17	20
70	12	8	23	20	17

Risico's berekend met het programma *cardiorisk* (Hin99), bij hypertensie uitgaand van TC = 6 mmol/l en HDL = 1,2 en 1,4 mmol/l, voor respectievelijk mannen en vrouwen. NNT berekend uitgaand van een reductie van het risico ter grootte van: 14% voor CHZ en 33% voor beroerte bij bloeddrukverlaging (Aza99); 30% voor CHZ bij cholesterolverlaging.

beide behandelingen zien hoeveel mensen gedurende tien jaar behandeld moeten worden om één geval van CHZ of beroerte te voorkomen (het zogenaamde *number needed to treat* (NNT) dat gelijk is aan de reciproke van de absolute risicodaling).

De cholesterolverlagende therapie in de primaire preventie is er in eerste instantie op gericht het CHZ-risico te reduceren met behulp van leefstijladviezen (zie 4.5). Stoppen met roken is verreweg het belangrijkste. Als de leefstijladviezen onvoldoende resultaat hebben, volgt in tweede instantie behandeling met een statine (zie 4.6). Streefdoel van de cholesterolverlagende behandeling is, net als in de secundaire preventie, een TC-concentratie van 5 mmol/l of lager.

De indicaties voor het verrichten van een eerste cholesterolbepaling bij de 'overige personen' leidt de commissiemeerderheid af uit haar aanbevelingen ten aanzien van (het overwegen van) de cholesterolverlagende behandeling. Zij beveelt aan de TC/HDL-verhouding te bepalen bij mensen van 40 jaar of ouder bij wie hypertensie in het geding is of het optreden van CHZ vóór het zestigste levensjaar bij eerstegraads familieleden. De commissie is — zoals gezegd in 2.4 — unaniem van mening dat in de primaire preventie niet met een cholesterolverlagende behandeling begonnen moet worden dan na vaststel-

ling van een gemiddelde TC/HDL-verhouding op basis van minimaal twee onafhankelijke bepalingen.

Een TC-concentratie hoger dan 8 mmol/l is een reden voor verhoogde waakzaamheid, ook als de CHZ-risicoscore niet 8 of hoger is. Zorgvuldig dient te worden nagegaan of er sprake is van peesxanthomen, arcus cornea of xanthelasmata of van aanwijzingen voor het bestaan van erfelijke hyperlipidemie bij eerstegraads familieleden. Is dat het geval, dan is een erfelijke hyperlipidemie zeer waarschijnlijk en is cholesterolverlagende behandeling aangewezen (zie 4.1).

5.2.4 Aantal te behandelen personen

Hoewel de meerderheid van de commissie zich ertoe beperkt een antwoord te geven op de vraag welke indicaties *medisch* gezien zinvol zijn, en daarbij de kosten van statines niet mee in beschouwing neemt, realiseert zij zich dat vanuit een *maatschappelijk* gezichtspunt die kosten wel degelijk relevant zijn. Daarom wijdt zij tot slot van deze paragraaf enige opmerkingen aan het aantal mensen in Nederland dat conform haar aanbevelingen voor cholesterolverlagende behandeling in aanmerking zou komen.

De commissiemeerderheid schat op basis van gegevens uit het MORGEN-project (Blo98) dat in Nederland van alle 40 tot 75-jarigen zonder manifeste HVZ (maar inclusief degenen met diabetes mellitus) 6,2%, dat wil zeggen circa 360 000 mensen, conform de Regel van 8 voor cholesterolverlagende behandeling in aanmerking komen (zie tabel 5). In de praktijk zal bij lang niet al deze mensen behandeling met een statine ook werkelijk overwogen worden. Tweederde van hen rookt. Van alle rokers met een CHZ-risicoscore van 8 of hoger heeft ruim de helft een risicoscore lager dan 9: zij zullen niet meer voor statines in aanmerking komen indien zij stoppen met roken. De schattingen op grond van de MORGEN-gegevens zijn bovendien gebaseerd op (eenmalige) metingen van bloeddruk en cholesterolgehalte en een systematisch onderzoek naar familiale belasting en rookgewoonten in de *gehele* 40 tot 65-jarige populatie. Een dergelijke algemene screening op cardiovasculaire risicofactoren is op dit moment in de Nederlandse gezondheidszorg geen praktijk, wordt door de NHG-standaarden afgeraden en door de commissie niet aanbevolen. Daarbij komt dat de eenmalige metingen van bloeddruk en cholesterolgehalte — door het statistische effect van de regressie naar het gemiddelde en, bij de bloeddruk, door de stress waarmee een eerste meting gepaard gaat — een aanmerkelijke overschatting opleveren van de werkelijke, op gemiddelden van herhaalde metingen gebaseerde, prevalentie van hypertensie en hyperlipidemie. Al met al zal in de praktijk slechts een deel, waarschijnlijk niet meer dan de helft, van de mensen die in het MORGEN-onderzoek een CHZ-risicoscore van 8 of hoger hebben, als kandidaat voor cholesterolverlagende behandeling geïdentificeerd worden. De commissiemeerderheid conclu-

Tabel 5 Aantal mensen zonder HVZ in Nederland dat conform de Regel van 8 voor cholesterolverlagende behandeling in aanmerking komt.

	leeftijd in jaren				totaal
	40-49	50-59	60-69	70-74	
<i>mannen</i>					
aantal in NL bevolking ^a	1 150 000	930 000	570 000	200 000	2 850 000
% voldoende aan Regel van 8 ^a	9,1	9,4	7,1	7	8,6
aantal voldoende aan Regel van 8	105 000	87 000	40 000	14 000	246 000
<i>vrouwen</i>					
aantal in NL bevolking ^a	1 140 000	930 000	680 000	300 000	3 050 000
% voldoende aan Regel van 8 ^a	1,9	4,4	5,4	5,7	3,8
aantal voldoende aan Regel van 8	22 000	41 000	37 000	17 000	117 000

^a omvang leeftijdsgroep per 1-1-'99 (CBS99); percentages zonder HVZ en voldoende aan Regel van 8 voor 40-65 jaar geschat op grond van gegevens MORGEN-project (Blo98), voor 65 tot 75-jarigen door middel van extrapolatie

deert dat het aantal mensen in Nederland dat op grond van de Regel van 8 voor statines in aanmerking komt, in de praktijk zal liggen tussen de 180 000 en de 360 000. Zij tekent hierbij aan dat deze schatting, wegens verschillen in berekeningswijze, niet zonder meer te vergelijken is met het in de CBO-consensus Cholesterol opgegeven aantal van 50 000 à 200 000 mensen zonder manifest vaatlijden of erfelijke hyperlipidemie, bij wie volgens de CBO-criteria een indicatie voor statines bestaat (CBO98).

Voor de schatting van het aantal 40- tot 70- à 75-jarige mensen met manifeste HVZ in Nederland sluit de commissiemeerderheid aan bij de CBO-consensus Cholesterol. De consensus geeft een lage en een hoge schatting: 150 000 en 230 000. In deze getallen is niet verdisconteerd dat bij ongeveer 25% van deze mensen de TC-concentratie lager is dan 5 mmol/l (gegevens MORGEN-project), zodat cholesterolverlagende behandeling niet nodig is. De commissiemeerderheid komt zo op een schatting van tussen de 100 000 en 170 000 mensen. Daarbij komen nog de mensen met een erfelijke hyperlipidemie, in Nederland in totaal ongeveer 100 000 personen (een deel hiervan voldoet ook aan de Regel van 8).

De commissiemeerderheid schat op grond van het voorafgaande dat in Nederland in de praktijk tussen de 380 000 en 630 000 mensen conform haar aanbevelingen in aanmerking zullen komen voor cholesterolverlagende behandeling. Slechts een deel van deze mensen zal daadwerkelijk regelmatig statines gaan gebruiken. Vooral in de primaire preventie zullen artsen en patiënten vaak van de behandeling afzien omdat hun inziens de voordelen niet opwegen tegen de nadelen. Dat zal vooral gelden voor jongeren en vrouwen, omdat hun absoluut risico relatief laag is, en, in overeenstemming met de aanbeve-

ling van de commissie, voor mensen ouder dan 70 jaar. Daarbij komt dat, indien al tot behandeling besloten wordt, de therapietrouw vaak veel te wensen overlaat.

5.3 Het minderheidsstandpunt

Een minderheid in de commissie* meent dat de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie, indien statines *gratis* waren, geen *probleem* zou zijn. De gunstige effecten van statinebehandeling bij een TC-concentratie hoger dan 5 mmol/l zijn evident, de bijwerkingen gering, de aanwijzingen voor nadelige effecten op de lange termijn nog non-existent. Er is geen reden waarom de beslissing om een statine te gaan slikken niet aan individuele artsen en patiënten zou kunnen worden overgelaten — zolang verondersteld wordt dat de kosten van statines nihil zijn. Zodra de reële kosten — anno 2000 zo'n duizend gulden per behandelde persoon per jaar — onder ogen worden gezien, is er wel een probleem. De kosten van de behandeling moeten nu worden afgewogen tegen de verwachte baten. De vraag rijst waar de aan statines te besteden middelen vandaan moeten komen.

Deze commissieminderheid vindt dat een advies van de Gezondheidsraad aan dit kostenprobleem niet voorbij kan gaan. Het is de kern van het vraagstuk van de indicatiestelling voor cholesterolverlagende therapie. Het is te benaderen vanuit drie verschillende morele perspectieven: een libertair, een utilistisch en een egalitair perspectief (Bon00). Uitgaand van het *libertaire* principe is het doel de individuele autonomie te maximaliseren: de door zijn (huis)arts goed geïnformeerde persoon beslist zelf welke kans op CHZ hij aanvaardbaar vindt en welke maatregelen hij treft om die kans te verlagen; als hij besluit tot behandeling draagt hij zelf de kosten. Uitgaand van het *utilistische* principe is het zaak die groepen personen te behandelen die per gulden, aan statines besteed, de meeste baat zullen ondervinden: doel is het maximaliseren van de gezondheidswinst die door de bevolking als geheel is te behalen. Uitgaand van het *egalitaire* principe gaat het erom de collectief te financieren statines zó te verdelen, dat de ongelijkheid in gezondheid wordt geminimaliseerd. Dit impliceert onder meer dat de behandeling van zieken voorrang heeft boven de preventie van ziekte bij gezonden, ook als de te behalen behandelingswinst in termen van gezonde levensjaren gelijk zou zijn.

De minderheid van de commissie meent dat de Regel van 8 (zie 5.2.3) onvoldoende recht doet aan de utilistische en egalitaire principes. Volgens deze regel komen gezonde mensen (zonder diabetes) al bij een lage absolute kans op CHZ in aanmerking voor behandeling. Dit geldt in extreme mate voor vrouwen en jongeren (zie tabel 3). De verwachte baten zijn gering in vergelijking met de uitgaven. Door de hoge prevalentie van personen die in aanmerking komen voor behandeling (zie 5.2.4) zullen de uitgaven aan

* De heren Bonneux, Kromhout en Roelandt.

statines uitzonderlijk hoog zijn. Dit zal de schaarste elders in de gezondheidszorg doen toenemen.

De aanbevelingen van de CBO-consensus Cholesterol doen aan de principes van utiliteit en egaliteit beter recht. De CBO-consensus beveelt aan om naast de mensen met erfelijke hyperlipidemieën en manifeste hart- en vaatziekten, diegenen voor cholesterolverlagende behandeling in aanmerking te laten komen, bij wie de kosten van behandeling minder dan 40 000 gulden per gewonnen levensjaar bedragen. Afhankelijk van leeftijd en geslacht wordt aan dit criterium voldaan bij een 10-jaars kans op CHZ die varieert van 25% voor 40-jarigen tot 35% bij 70-jarige vrouwen en 40% bij 70-jarige mannen. Met dit doelmatigheids criterium wordt invulling gegeven aan het utiliteitsprincipe.

De CBO-consensus legt de behandelgrens voor mensen met diabetes mellitus 5% lager dan voor leeftijds- en geslachtsgenoten zonder diabetes. De commissieminderheid kan zich hierin vinden. Zij meent dat in het geval van de *ziekte* diabetes mellitus een ruimhartiger indicatiestelling alleen al uit egalitaire overwegingen alleszins te rechtvaardigen is. Daar komt bij dat de ernst van diabetes in de praktijk sterk varieert. De commissieminderheid vindt dat de individuele clinicus bij patiënten met diabetes de mogelijkheid moet hebben tot cholesterolverlagende behandeling over te gaan, ook als het door de Framingham-functie voorspelde risico (nog) niet aanzienlijk is. Om dezelfde reden neemt zij geen afstand van de door de commissie aanbevolen — en vergeleken met de CBO-consensus Cholesterol nog iets ruimere — Regel van 8 waar het de mensen met diabetes mellitus betreft (zie 4.3).

Volgens de CBO-consensus komen in de primaire preventie, afgezien van de mensen met diabetes en een sporadische niet-rokende, hypertensieve, oudere man met een zeer hoge TC/HDL-verhouding en een belaste familie-anamnese, uitsluitend (blijvend) rokende mannen van middelbare leeftijd voor statines in aanmerking (zie tabel 2). De commissieminderheid acht het niet vanzelfsprekend dat deze mensen voor vergoeding van statines uit de collectieve middelen in aanmerking zouden moeten komen. Weliswaar is hun kans op CHZ aanzienlijk, maar de levensverwachting die zij met cholesterolverlagende behandeling te winnen hebben is, doordat hun levensverwachting ten gevolge van het roken hoe dan ook beperkt is, niet groter dan de behandelwinst die door ex- en niet-rokers met een overigens vergelijkbaar risicoprofiel te behalen is. Een behandeling met statines wél vergoeden wanneer gezonde rokers, en níet wanneer ex- of niet-rokers er een beroep op zouden doen, is naar de mening van de minderheid van de commissie alleen te verdedigen wanneer mensen die niet kunnen of willen stoppen met roken als irreversibel verslaafden, en dus als ziek, worden beschouwd. In dat geval zou op egalitaire gronden een voorkeursbehandeling van rokers te rechtvaardigen zijn, juist omdat hun levensverwachting geringer is. Een dergelijke keuze komt in een democratische samenleving echter niet toe aan een commissie van deskundigen, maar verdient een pluralistisch debat, waarin de waarden die erbij in het geding zijn expliciet aan de orde komen.

Samenvattend meent de commissieminderheid dat mensen zonder hart- en vaatziekten, diabetes of ernstige lipidenstoornis niet voor cholesterolverlagende therapie in aanmerking komen, behalve een beperkte groep van mannelijke rokers van middelbare leeftijd met multipale risicofactoren. Over de vraag of deze laatste groep de behandeling vergoed moet krijgen, moet langs democratische weg besloten worden. Stoppen met roken is altijd veel gezonder, maar de maatschappij draagt een grote historische verantwoordelijkheid. De grote meerderheid van de rokers die anno 2000 voor therapie in aanmerking zouden komen, is immers voor 1940 geboren en heeft leren roken vóór 1960.

Vooruitblik

Tot besluit van dit advies gaat de commissie kort in op enige actuele wetenschappelijke ontwikkelingen die in de toekomst naar verwachting nieuw licht zullen werpen op de problematiek die in de voorafgaande bladzijden aan de orde was. Het gaat enerzijds om patiëntgebonden onderzoek naar de effecten van statines, anderzijds om een aantal verschillende onderzoekslijnen die met elkaar gemeen hebben dat ze nieuwe inzichten in het ontstaan van CHZ genereren die voor de preventie van CHZ van belang kunnen zijn.

6.1 Effecten van statines

Op dit moment lopen nog diverse grote gerandomiseerde onderzoeken die de komende jaren veel nieuwe informatie zullen verschaffen over het effect van statines, vooral over het effect bij vrouwen, bij ouderen en bij mensen die een beroerte hebben doorgemaakt. De resultaten van de *Heart Protection Study* (HPS), met 20 000 deelnemers van 40 tot en met 75 jaar oud, waarvan 30% vrouwen, worden verwacht in het jaar 2000. Twee jaar later is de publicatie gepland van de *Anti-hypertensive, lipid lowering after heart attack trial* (ALLHAT) met 20 000 deelnemers van 60 jaar en ouder, waarvan 45% vrouwen. In 2004 is de afronding gepland van de *Stroke prevention by aggressive reduction of cholesterol levels study* (SPARCL), een onderzoek waaraan ongeveer 4200 mensen zullen meedoen die een beroerte of TIA hebben doorgemaakt. In 2007 volgt de *Women's Health Initiative*-trial (WHI), met 48 000 vrouwen, zonder voorafgaand hartinfarct, in de leeftijd van 50 tot 80 jaar (CTT95). Aan de in 1999 begonnen *Risk evaluation and stroke prevention in the elderly cerivastatin trial* (RESPECT) zullen 10 000 65- tot

80-jarigen met een verhoogde kans op een beroerte meedoen. De *Prospective study of pravastatin in elderly at risk* (PROSPER) streeft naar deelname van 3000 vrouwen en 2500 mannen in de leeftijdsgroep van 70 tot 82 jaar met manifeste HVZ of een grote kans daarop. Nog eens 5400 70- tot 85-jarige mannen en vrouwen, met verhoogde cholesterolwaarden maar zonder manifeste HVZ, zullen participeren in de *Fluvastatin assessment of morbidity and mortality in the elderly* (FAME) trial.

6.2 Nieuwe inzichten in het ontstaan van coronaire hartziekte

Na vijftig jaar epidemiologisch onderzoek naar het ontstaan van coronaire hartziekte zijn nog steeds de klassieke risicofactoren hypercholesterolemie, hypertensie, diabetes mellitus en roken de factoren met de grootste voorspellende waarde. Dat neemt niet weg dat door basaal, klinisch en epidemiologisch onderzoek veel nieuwe inzichten in de pathogenese van atherosclerose aan de oude worden toegevoegd. In deze paragraaf geeft de commissie een beknopt overzicht van de belangrijkste recent verworven inzichten en geeft zij haar oordeel over de betekenis die deze kunnen gaan krijgen voor de preventie van CHZ.

Hyperhomocysteinemie

Epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat een verhoogd serumgehalte van homocysteïne gepaard gaat met een verhoogde kans op coronaire hartziekte en andere manifestaties van atherosclerose (Wel98). Het is nog niet duidelijk of het aminozuur homocysteïne zelf verantwoordelijk is voor het atherogene effect van hyperhomocysteinemie, of een andere stof die bij het homocysteïne-metabolisme betrokken is. Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat een hoge inneming van foliumzuur en vitamine B₆ gepaard gaat met een lage homocysteïneconcentratie in het bloed. Een gunstig effect van vitaminesuppletie op het optreden van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij mensen met hyperhomocysteinemie is echter nog niet in gerandomiseerd onderzoek aangetoond.

Trombosebevorderende factoren

Acute klachten bij CHZ ontstaan meestal door trombusvorming in de coronairvaten, ter plaatse van endotheelbeschadigingen en gescheurde plaques (zie 2.1). De laatste jaren wordt steeds duidelijker dat factoren die de algemene stollingsneiging van het bloed bevorderen — zoals een verhoogde neiging tot samenklonteren van de bloedplaatjes, stoornissen in de afbraak van bloedstolsels en verhoogde concentraties van bij de bloedstolling betrokken eiwitten — het ontstaan van acute coronaire gebeurtenissen tot op zekere hoogte kunnen voorspellen (Tho95). Vooral een hoge concentratie van het stollingseiwit

fibrinogeen komt uit epidemiologisch onderzoek als een duidelijke risicofactor naar voren.

Infecties

Er zijn aanwijzingen dat ontstekingsprocessen een rol spelen in het ontstaan van atherosclerose (zie 2.2). De bevinding dat een relatief hoge concentratie van het zogenaamde acute fase-eiwit *C-reactive protein* geassocieerd is met een verhoogde kans op een hartinfarct of een beroerte, lijkt dit te bevestigen (Rid97). De laatste jaren zijn diverse micro-organismen hiermee in verband gebracht, zoals het herpes simplex virus, het cytomegalovirus, *Helicobacter pylori* en *Chlamydia pneumoniae* (Vis99). Een mogelijke rol van *Chlamydia pneumoniae* is epidemiologisch het best onderbouwd (Dan97). Op grond van enkele kleine patiëntgebonden onderzoeken is gesuggereerd dat een tegen deze bacterie gerichte antimicrobiële therapie (met zogeheten macroliden) de kans op een CHZ vermindert. In een recent onderzoek bij 302 patiënten kon echter tussen macrolide- en placebo-groep geen verschil in incidentie van klinische gebeurtenissen worden aangetoond (And99). Of infecties werkelijk een causale rol spelen in het ontstaan van atherosclerose zal nog moeten blijken uit verder onderzoek.

Genetische factoren

In de toekomst zullen individuele verschillen in gevoeligheid voor het ontstaan van atherosclerose in toenemende mate verklaard kunnen worden door verschillen in genetische uitrusting. Zo zijn er diverse genetische polymorfismen (variaties in de nucleotidesequentie van het DNA) ontdekt die geassocieerd blijken met het optreden van hartinfarcten op relatief jonge leeftijd, zoals het 4/5-guanine (4G/5G) polymorfisme in *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1). Een genetisch bepaalde verhoging van PAI-1 activiteit, die leidt tot een verminderde afbraak van bloedstolsels, lijkt de kans op het ontstaan van coronaire trombose te bevorderen (Eri95).

Een ander voorbeeld is het polymorfisme in het gen dat codeert voor het *cholesteryl ester transfer protein* (CETP). CETP speelt een centrale rol in het transport van cholesterol vanuit de weefsels naar de lever. De B1-variant in het CETP-gen bleek in REGRESS, een Nederlands coronairangiografisch onderzoek naar het effect van pravastatine bij ongeveer 800 mannen, geassocieerd te zijn met de progressie van coronaire afwijkingen. Tevens voorspelde het polymorfisme de respons op behandeling met pravastatine. Patiënten met het B2B2-genotype (aanwezig bij 16% van de patiënten die pravastatine kregen) hadden geen baat bij de behandeling (Kui98). Deze bevinding, indien bevestigd in onderzoek met de incidentie van klinische gebeurtenissen als effectmaat, is een goed voorbeeld van een type onderzoeksresultaten dat er in de toekomst waarschijnlijk

toe zal leiden dat op grond van iemands genotype, veel gericht dan nu, farmacotherapie kan worden voorgeschreven die effectief is bij het individu in kwestie (farmacogenetica). De Gezondheidsraad zal binnenkort een advies uitbrengen over dit onderwerp.

Ook de ontrafeling van de moleculaire mechanismen waarmee omgevingsfactoren de expressie van genen reguleren, zal bij kunnen dragen aan een beter begrip van verschillen in individuele gevoeligheid voor het ontstaan van CHZ en bovendien aan de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden (Ham96).

Naar het oordeel van de commissie is nog geen van de in deze paragraaf besproken nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen ver genoeg gevorderd om de consequenties voor de praktijk van de preventie van CHZ te kunnen aangeven. Zeker is wel dat tal van factoren, waaronder vele genetische kenmerken, aan het licht zullen komen, die de voorspelbaarheid zullen vergroten van zowel ziekte als behandelingseffect. Ook zullen nieuwe vormen van behandeling ontwikkeld kunnen worden, onder meer door opheldering van de regulatie van de betrokken genen en identificatie van ziekte-veroorzakende mutaties.

Den Haag, 19 juli 2000,
voor de commissie

dr JND de Neeling,
secretaris

prof. dr AFH Stalenhoef,
voorzitter

Literatuur

-
- And87 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-86.
- And91 Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, e.a. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-8.
- And95 Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, e.a. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs - do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *N Engl J Med* 1995; 332: 1125-31.
- And99 Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, e.a. Randomized secondary prevention trial of azithromycine in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia Pneumoniae* infection. The azithromycine in artery disease: elimination of myocardial infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 540-7.
- App97 Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, e.a. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-24.
- ASP94 Anticoagulants in the Secondary Prevention of Events in Coronary Thrombosis (ASPECT) Research Group. Effect of long-term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
- Avo98 Avorn J, Monette J, Lacour A, e.a. Persistence of use of lipid-lowering medications. *JAMA* 1998; 279: 1458-62.
- Aza99 Azar AJ, Hoes AW, Arends LR, e.a. Efficacy of treatment of hypertension: a meta-analysis of 68,000 patients and its implications for current practice. In: *Herziening consensus bloeddruk. Werkdocument voor de hoorzitting van 15 december 1999*. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 1999.
-

- Baa99 Baan CA. Cardiovascular consequences of diabetes mellitus (Proefschrift). Rotterdam: Erasmus Universiteit, 1999.
- Ber98 Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, e.a. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. *N Engl J Med* 1998; 338: 1650-6.
- Bin95 van Binsbergen JJ, Gelpke JEH, Bentum STB van, e.a. NHG-Standaard TIA. *Huisarts Wet* 1995; 38: 15-25.
- Bla97 Blauw GJ, Lagaay AM, Smelt AH, e.a. Stroke, statins, and cholesterol. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials with HMG-CoA reductase inhibitors. *Stroke* 1997; 28: 946-50.
- Blo98 Blokstra A, Seidell JC, Smit HA, e.a. Het Project Monitoring Risicofactoren en Gezondheid Nederland (MORGEN-project). Jaarverslag 1997. Bilthoven: RIVM, 1998 (RIVM rapport nr 263200007).
- Bon00 Bonneux L. Splitsing van medische indicaties en financiële zorg leidt tot toenemende onrechtvaardigheid in de gezondheidszorg. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144: in druk.
- Bri98 British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998; 80 (suppl 2): S1-29.
- Bru97 Brunner E, White I, Thorogood M, e.a. Can dietary interventions change diet and cardiovascular risk factors? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Public Health* 1997; 8: 1415-22.
- Buc98 Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Effect of HMGcoA reductase inhibitors on stroke. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1998; 128: 89-95.
- Bur89 Burr ML, Gilbert JF, Holliday RM, e.a. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; ii: 757-61.
- Cam98 Campbell NC, Thain J, Deans HG, e.a. Secondary prevention in coronary heart disease: baseline survey of provision in general practice. *Br Med J* 1998; 316: 1430-4.
- Cas86 Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PWF, e.a. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-8.
- CBO98a Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing (CBO). Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie. Consensus Cholesterol, tweede herziening. Utrecht: CBO, 1998.
- CBO98b CBO, in samenwerking met de Nederlandse Diabetes Federatie e.a. Diabetische retinopathie. Diabetische nefropathie. Diabetische voet. Hart- en vaatziekten bij diabetes mellitus. Richtlijnen NDF/CBO. Utrecht: CBO, 1998.
- Cha95 Chait A. The high-risk strategy for adults. In: Rifkind BM (red). Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Dekker, 1995: 1-31.
- Cla97 Clarke R, Frost C, Collins R, e.a. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *Br Med J* 1997; 314: 112-7.
- Col99 Coleman T, Lakhani M, Wilson A. Managing smoking cessation. Implementing new guidelines in primary care presents a challenge. *Br Med J* 1999; 318: 138-9.
- Con97 Connor WE, Connor SL. The case for a low-fat, high-carbohydrate diet. *N Engl J Med* 1997; 337: 562-3.
-

- Cor95 Corti MC, Guralnik JM, Salive ME, e.a. HDL cholesterol predicts coronary heart disease mortality in older persons. *JAMA* 1995; 274: 539-44.
- Cra89 Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentration: an analysis of published data. *Br Med J* 1989; 298: 784-8.
- Cri92 Criqui MH, Langer RD, Fronck A, e.a. Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992; 326: 381-6.
- Cro97 Cromwell J, Bartosch WJ, Fiore MC, e.a. Cost-effectiveness of the clinical practice recommendations in the AHCPR Guideline for Smoking Cessation. *JAMA* 1997; 278: 1759-66.
- CTT95 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1130-4.
- Dan97 Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-6.
- Dav90 Davey-Smith G, Shipley MJ, Rose G. Intermittent claudication, heart disease risk factors, and mortality. The Whitehall Study. *Circulation* 1990; 82: 1925-31.
- Den90 Dennis M, Bamford J, Sandercock P, e.a. Prognosis of Transient Ischemic Attacks in the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1990; 21: 848-53.
- Den93 Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PAG, e.a. Long-term survival after first-ever stroke: The Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24(6): 796-800.
- Din97 Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1413-8.
- Dow98 Downs JR, Clearfield M, Weis S, e.a. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 1998; 279: 1615-22.
- Dut93 The Dutch TIA Trial Study Group. Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. *Stroke* 1993; 24: 527-31.
- Dys96 Dyslipidaemia Advisory Group on behalf of the scientific committee of The National Heart Foundation of New Zealand. 1996 National Heart Foundation clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996; 109: 224-32.
- Ebr98 Ebrahim S, Davey Smith G, McCabe C, e.a. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Quality Health Care* 1998; 7: 232-9.
- Eri95 Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft F, e.a. Allele-specific increase in basal PAI-1 transcription associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 1851-5.
- Ett95 Ettinger WH, Hazzard WR. Dyslipoproteinemia in older people. In: Rifkind BM (red). Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Dekker, 1995: 99-118.
- EUR97 EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE. A European Society of Cardiology survey of secondary prevention of coronary heart disease: Principle results. *Eur Heart J* 1997; 18: 1569-82.
- Fes92 Feskens EJM, Kromhout D. Glucose tolerance and the risk of cardiovascular diseases: the Zutphen Study. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1327-34.
- Fow88 Fowkes FGR. Epidemiology of atherosclerotic arterial disease in the lower limbs. *Eur J Vasc Surg* 1988; 2: 283-91.
-

- Fow92 Fowkes FGR, Housley E, Riemersma RA, e.a. Smoking, lipids, glucose tolerance, and blood pressure as risk factors for peripheral atherosclerosis compared with ischemic heart disease in the Edinburgh Artery Study. *Am J Epidemiol* 1992; 135: 331-40.
- GAO96 United States General Accounting Office. Cholesterol treatment. A review of the clinical trials evidence. Washington: GAO, 1996.
- Gor89 Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, e.a. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
- Gor95 Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. In: Rifkind BM (red). Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Dekker, 1995: 33-48.
- Gor97 Gorelick PB, Schneck M, Berglund LF, e.a. Status of lipids as a risk factor for stroke. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 107-15.
- Gou95 Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, e.a. Cholesterol reduction yields clinical benefit: a new look at old data. *Circulation* 1995; 91: 2274-82.
- Gou98 Gould AL, Rossouw JE, Santanello NC, e.a. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97: 946-52.
- GR90 Gezondheidsraad. Cholesterol. Den Haag: Gezondheidsraad, 1990; publikatie nr 1990/5.
- GR98 Gezondheidsraad. Wie is oud? Den Haag: Gezondheidsraad, 1998; publikatie nr 1998/6.
- Gra95 de Grauw WJC, van de Lisdonk EH, van den Hoogen HJM, e.a. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diab Med* 1995; 12: 117-22.
- Gra00 de Graaf J, Stalenhoef AFH. Het gebruik van margarine verrijkt met fytoosterolen als functioneel voedingsmiddel. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000; 144: 918-21.
- Gro92 Grover SA, Abrahamowicz M, Joseph L, e.a. The benefits of treating hyperlipidemia to prevent coronary heart disease. Estimating changes in life expectancy and morbidity. *JAMA* 1992; 267: 816-22.
- Gro94 Grover SA, Palmer CS, Coupal L. Serum lipid screening to identify high-risk individuals for coronary death. *Arch Intern Med* 1994; 154: 679-84.
- Gro98 Grover SA, Paquet S, Levinton C, e.a. Estimating the benefits of modifying risk factors of cardiovascular disease. A comparison of primary vs secondary prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 655-62.
- Gro99 Grover S. Gambling with cardiovascular risk: picking the winners and the losers. *Lancet* 1999; 353: 254-5.
- Ham96 Hamsten A. Molecular genetics as the route to understanding, prevention, and treatment. *Lancet* 1996; 348: s17-9.
- Haq95 Haq IU, Jackson PR, Yeo WW, e.a. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995; 346: 1467-71.
- Haq96 Haq IU, Ramsay E, Pickin DM, e.a. Lipid-lowering for prevention of coronary heart disease: what policy now? *Clin Sci* 1996; 91: 399-413.
- Haq99 Haq IU, Ramsay E, Yeo WW, e.a. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999; 81: 40-6.
-

- Heb97 Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, e.a. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA* 1997; 278: 313-21.
- Hin99 Hingorani AD, Vallance P. A simple computer program for guiding management of cardiovascular risk factors and prescribing. *Br Med J* 1999; 318: 101-5.
- Hol95 Holme I. Cholesterol reduction and its impact on coronary artery disease and total mortality. *Am J Cardiol* 1995; 76: 10C-7C.
- Hoo98 Hooi JD. Peripheral arterial occlusive disease: incidence, prognosis and determinants (Proefschrift). Maastricht: Universiteit Maastricht, 1998.
- Hug99 Hughes JR, Goldstein MG, Hurt RD, e.a. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-6.
- HSU95 Health Services Utilization and Research Commission. Cholesterol testing and treatments in adults. Saskatoon: HSURC, 1995 (HSURC Final Report No. 5).
- Jac92 Jacobsen S, Freedman D, Hoffman R e.a. Cholesterol and coronary artery disease: age as an effect modifier. *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 1053-9.
- Jag99 Jager A, Kostense PJ, Ruhé HG, e.a. Microalbuminuria and peripheral arterial disease are independent predictors of cardiovascular and all-cause mortality, especially among hypertensive subjects. Five-year follow-up of the Hoorn Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 617-24.
- Jan90 Janzon L, Bergqvist D, Boberg J, e.a. Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication; effects of ticlopidine. Results from STIMS, the Swedish Ticlopidine Multicentre Study. *J Intern Med* 1990; 227: 301-08.
- Jan99 Janknegt R, Stalenhoef AFH, Simoons ML, e.a. HMG-coenzyme A reductase inhibitors: drug selection by means of the soja method. *Eur Hosp Pharmacy* 1999; 5: 29-46.
- Kat97 Katan MB, Grundy SM, Willett WC. Beyond low-fat diets. *N Engl J Med* 1997; 337: 563-7.
- Kin94 Kinoshita B, Glick H, Garland G. Cholesterol and coronary heart disease: predicting risks by levels and ratios. *Ann Intern Med* 1994; 121: 641-7.
- Kla93 Klag MJ, Ford DE, Mead LA, e.a. Serum cholesterol in young men and subsequent cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 313-8.
- Kro93 Kronmal RA, Cain KC, Ye Z, e.a. Total serum cholesterol levels and mortality risk as a function of age: A report based on the Framingham data. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1065-73.
- Kro95 Kromhout D, Menotti A, Bloemberg B, e.a. Dietary saturated and trans fatty acids, cholesterol and 25-year mortality from coronary heart disease. The Seven Countries Study. *Prev Med* 1995; 24: 308-315.
- Kro96 Kromhout D. Diet-heart issues in a pharmacological era. *Lancet* 1996; 348: s20-2.
- Kui98 Kuivenhoven JA, Jukema J, Zwinderman AH, e.a. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 86-93.
- Laa00 van de Laak MF, van der Graaf Y, Banga JD, e.a. Prevalentie en behandeling van hypercholesterolemie bij patiënten met manifest vaatlijden volgens de maatstaven van de huidige cholesterolconsensus. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 706-9.
-

- Lam92 Lamberts H. Vier Seelen wohnen, ach! in meiner Brust. Huisarts en preventie van hart- en vaatziekten. In: van Veen WA, Verkleij H, Cliné F, (red). Strategieën voor de preventie van hart- en vaatziekten. Rijswijk: WVC, 1992: 51-62.
- LaR99 LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 1999; 282: 2340-6.
- Lau95 Lauer RM. An approach to cholesterol levels in children and adolescents. In: Rifkind BM (red). Lowering cholesterol in high-risk individuals and populations. New York: Dekker, 1995: 133-48.
- Law94 Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? Br Med J 1994; 308: 367-72.
- Law96 Law MR. Commentary: Having too much evidence (depression, suicide, and low serum cholesterol). Br Med J 1996; 313: 651-2.
- Law00 Law M. Plant sterol and stanol margarines and health. Br Med J 2000; 320: 861-4.
- Lef88 Lefebvre RC, Hursey KG, Carleton A. Labeling of participants in high blood pressure screening programa. Implications for blood cholesterol screenings. Arch Intern Med 1988; 148: 1993-7.
- Len96 Leng GC, Lee AJ, Fowkes FGR, e.a. Incidence, natural history and cardiovascular events in symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease in the general population. Int J Epidemiol 1996; 25: 1172-81.
- Lib98 Libby P, Schoenbeck U, Mach F, e.a. Current concepts in cardiovascular pathology: the role of LDL cholesterol in plaque rupture and stabilization. Am J Med 1998; 104: 14S-18S.
- LIP98 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. New Engl J Med 1998; 339: 1349-57.
- Lor94 de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, e.a. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet 1994; 343: 1454-9.
- LRC84 Lipid Research Clinics Program. The lipid research clinics coronary primary prevention trial results. JAMA 1984; 251: 351-64.
- Man92 Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, e.a. Cholesterol and heart disease in older persons and women. Review of an NHBLI workshop. Ann Epidemiol 1992; 2: 161-76.
- Mar96 Marshall KG. Prevention. How much harm. How much benefit? 4. The ethics of informed consent for preventive screening programs. Can Med Assoc J 1996; 155: 377-83.
- McC99 McCormick D, Gurwitz JH, Lessard D, e.a. Use of aspirin, beta-blockers, and lipid-lowering medications before recurrent acute myocardial infarction. Arch Intern Med 1999; 159: 561-7.
- McK91 McKenna M, Wolfson S, Kuller L. The ratio of ankle and arm arterial pressure as an independent predictor of mortality. Artherosclerosis 1991; 87: 119-28.
- Mel97 Melse JM, Kramers PGN. Een eerste berekening van de ziektelast in Nederland voor de in VTV-1997 geselecteerde aandoeningen. In: van der Maas PJ, Kramers PGN, (red). Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. III. Gezondheid en levensverwachting gewogen. Maarssen: Elsevier, 1997: 179-200.
- Men90 Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary *trans* fatty acids on high-density and low-density lipoprotein cholesterol levels in healthy subjects. N Engl J Med 1990; 323: 439-45.
-

- Men92 Mensink RP, Katan MB. Effect of dietary fatty acids on serum lipids and lipoproteins. A meta-analysis of 27 trials. *Arterioscl Trombosis* 1992; 12(8): 911-9.
- Men00 Menotti A, Puddu PE, Lanti M. Comparison of the Framingham risk function-based coronary chart with risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-70.
- Mul90 Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-14.
- Mye90 Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, e.a. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-9.
- Nea92 Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, e.a. Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-500.
- Nea93 Neaton JD, Wentworth DN, Cutler J, e.a. Risk factors for death from different types of stroke. *AEP* 1993; 3: 493-9.
- NHS98 NHS Centre for Reviews and dissemination. Cholesterol and coronary heart disease: screening and treatment. *Effective Health Care* 1998; 4(1): 1-16.
- NHS99 Nederlandse Hartstichting/CBO. Risicokaart voor coronaire hartziekten. Den Haag: NHS, 1999.
- Par98 Parrott S, Godfrey C, Raw M, e.a. Guidance for commissioners on the cost-effectiveness of smoking cessation intervention. *Thorax* 1998; 53: suppl 5(2): S1-S38.
- Pau97 Paulussen T, Aarts H, de Leeuw E, e.a. Werkzaamheid en doeltreffendheid van gezondheidsvoorlichting bij roken, lichamelijke activiteit en stresshantering. In: Gunning-Schepers LJ, Jansen J, (red). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. IV. Effecten van preventie*. Maarssen: Elsevier, 1997: 46-66.
- Ped98 Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K, e.a. Effect of simvastatin on ischemic signs and symptoms in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-5.
- Pee93 Peeters PHM, Bijnen FCH, Pols MA, e.a. Lichamelijke (in)activiteit. In: Ruwaard D, Kramers PGN, (red). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*. Den Haag: Sdu, 1993: 585-90.
- Poo97 Poos MJJC. Sterfte, levensverwachting en verloren levensjaren. In: Maas IAM, Gijsen R, Lobbezoo IE, e.a., (red). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning 1997. I. De gezondheidstoestand: een actualisering*. Maarssen: Elsevier, 1997: 123-30.
- PSC95 Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13 000 strokes in 450 000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet* 1995; 346: 1647-53.
- Pyö94 Pyörälä K, de Backer G, Graham I, e.a. 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. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300-31.
- Ram00 Ramachandran S, French JM, Vanderpump MPJ, e.a. Using the Framingham model to predict heart disease in the United Kingdom: retrospective study. *Br Med J* 2000; 320: 767-7.
- Ram91 Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Dietary reduction of serum cholesterol concentration: time to think again. *Br Med J* 1991; 303: 953-7.
- Ram96 Ramsay LE, Haq IU, Jackson PR, e.a. Sheffield risk and treatment table for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1996; 348: 1040-1.
-

- Raw99 Raw M, McNeill A, West R. Smoking cessation: evidence based recommendations for the health care system. *Br Med J* 1999; 318: 182-5.
- Rey96 Reynolds JEF (red). Martindale. The extra pharmacopoeia. (31e druk). London: Royal Pharmaceutical Society, 1996.
- Rid97 Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, e.a. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-9.
- Ros92 Rose G. The strategy of preventive medicine. Oxford: Oxford University Press, 1992.
- Ros93 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801-9.
- Ros98 Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998; 279: 1643-50.
- Sac96 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, e.a. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patient with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001-9.
- Sca94 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-9.
- She95 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, e.a. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-7.
- Shi91 Shipley MJ, Pocock SJ, Marmot MG. Does plasma cholesterol concentration predict mortality from coronary heart disease in elderly people? 18 year follow up in Whitehall study. *Br Med J* 1991; 303: 89-92.
- Sil99 Silberberg JS. Better coronary risk assessment in women. *Lancet* 1999; 353: 1637-8.
- Sim98 Simoons ML, Vos J, Tijssen JGP, e.a. Long-term benefit of early thrombolytic therapy in patients with acute myocardial infarction: 5 year follow-up of a trial conducted by the Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1609-15.
- Sin92 Singh RB, Rastogi SS, Verma R, e.a. Randomised controlled trial of cardioprotective diet in patients with recent acute myocardial infarction: results of one year follow up. *Br Med J* 1992; 304: 1015-9.
- Sta97 Standing Medical Advisory Committee. The use of statins. Londen: Department of Health, 1997.
- Sta98 Stalenhoef AFH. Cholesterol: van concept naar consensus (Inaugurele rede, Katholieke Universiteit Nijmegen). Alphen a/d Rijn: Van Zuiden, 1998.
- Sta00 Stalenhoef AFH, Stehouwer CDA. Veronderstelde van lipideverandering onafhankelijke effecten van statinen vooralsnog niet klinisch relevant. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 308-10.
- Ste89 Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, e.a. Beyond cholesterol. Modification of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320: 915-24.
- Ste99 Stehouwer CDA. Beleidsadviezen aan artsen en economische overwegingen daarbij: verdiensten en bezwaren. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 776-8.
- Tan98 Tang JL, Armitage JM, Lancaster T, e.a. Systematic review of dietary intervention trials to lower blood total cholesterol in free-living subjects. *Br Med J* 1998; 316: 1213-20.
- Tho95 Thompson SG, Kienast J, Pyke S, e.a. Hemostatic factors and the risk of sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332: 635-41.
-

- Tur98 Turner RC, Millns J, Neil HAW, e.a. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS: 23). *Br Med J* 1998; 316: 823-8.
- UKP98 UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
- Ulr00 Ulrich S, Hingorani AD, Martin J, e.a. What is the optimal age for starting lipid lowering treatment? A mathematical model. *Br Med J* 2000; 320: 1134-40.
- Vau96 Vaughan CJ, Murphy MB, Buckley BM. Statins do more than just lower cholesterol. *Lancet* 1996; 348: 1079-82.
- Ver93 Verschuren WMM, Kromhout D. Serum cholesterol. In: Ruwaard D, Kramers PGN, (red). *Volksgezondheid Toekomst Verkenning*. Den Haag: Sdu, 1993: 527-32.
- Ver95a Verschuren WMM. Blood cholesterol: a public health perspective (Proefschrift). Wageningen: Landbouwwuniversiteit, 1995.
- Ver95b Verschuren WM, Jacobs DR, Bloemberg BPM, e.a. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures: twenty-five-year follow up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-6.
- Ver99 Vermeer F, Haest R, van der Wild JSL. Cholesterolverlaging in het kader van secundaire preventie; het verschil tussen de praktijk en de herziene cholesterolconsensus. Het PROTECT-project. *Cardiologie* 1999; 6: 609-14.
- Vii88 Viitanen M, Eriksson S, Asplund K. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction and epilepsy during long-term follow-up after stroke. *Eur Neurol* 1988; 28: 227-31.
- Vis99 Visseren FLJ, Erkelens DW. Atherosclerose als infectieziekte. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 291-5.
- Vis00 Visseren FLJ, Lansberg PJ, Erkelens DW, e.a. Statinen: mogelijk meer dan alleen verandering van de lipideconcentratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000; 144: 316-21.
- Voe86 Voedingsraad. Richtlijnen goede voeding. Den Haag: Voedingsraad, 1986.
- Wal98 Wallis EJ, Ramsay LE, Yeo WW, Jackson PR. Statins for prevention of stroke (Letter). *Lancet* 1998; 352: 909-10.
- Wei96 Weijenberg MP, Feskens JM, Kromhout D. Age-related changes in total and high-density-lipoprotein cholesterol in elderly Dutch men. *Am J Public Health* 1996; 86: 798-803.
- Weij94 Weijenberg MP, Feskens EJM, Bowles CH, e.a. Serum total cholesterol and systolic blood pressure as risk factors for mortality from ischemic heart disease among elderly men and women. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 197-205.
- Weij97 van der Weijden T. Evaluation of cholesterol guidelines in general practice (Proefschrift). Maastricht: Universiteit Maastricht, 1997.
- Wel98 Welch GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338:1042-50.
- Wil98 Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, e.a. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
-

A De adviesaanvraag

B De commissie

Bijlagen

De adviesaanvraag

Op 2 juli 1997 schreef de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Voorzitter van de Gezondheidsraad (brief kenmerk GZB/GZ 97-3514):

In antwoord op uw bovenvermelde brief, waarvan de afdoening tot mijn spijt lang op zich heeft doen wachten, bericht ik u het volgende.

Op verzoek van de toenmalige staatssecretaris van WVC heeft de Gezondheidsraad in 1990 het advies 'Cholesterol' uitgebracht. Het schema voor de behandeling van mensen met verhoogde cholesterolwaarden dat hierin werd voorgesteld is overgenomen in het Farmacotherapeutisch Kompas van de Ziekenfondsraad. Sindsdien hebben zich ten aanzien van het belangrijke volksgezondheidsprobleem van hypercholesterolemie als determinant van atherosclerose enkele nieuwe ontwikkelingen voorgedaan. Ik hecht er daarom aan dat de stand van de wetenschap op dit gebied thans opnieuw wordt opgemaakt. In het bijzonder vraag ik uw aandacht voor de volgende punten.

- 1 Mede onder invloed van grote internationale klinische studies heeft de behandelpraktijk zich zodanig ontwikkeld, dat vragen omtrent het gepast gebruik van cholesterolverlagende geneesmiddelen en de kosteneffectiviteit van verschillende strategieën ter preventie en behandeling hart- en vaatziekten zich steeds meer opdringen. De onstuimige groei van de omzet van lipidenverlagende geneesmiddelen — in de orde van 25 % per jaar — vervult mij met zorg.
 - 2 Sinds november 1994 zijn drie belangrijke clinical trials gepubliceerd die een nieuw licht werpen op de effecten van een bepaalde categorie van cholesterolverlagende middelen, de cholesterolsyntheseremmers: de Scandinavian Simvastatin Survival Study, de West of Scotland Coronary Prevention Study en de Cholesterol and Recurrent Events trial. Deze trials lijken erop te wijzen dat verlaging
-

- van verhoogde cholesterolwaarden door cholesterolsyntheseremmers ('statines') leidt tot een 30 % reductie van de kans op morbiditeit en mortaliteit ten gevolge van coronaire hartziekten, onafhankelijk van de kans op coronaire hartziekten of de cholesterolspiegel bij aanvang, en, naar het zich nu laat aanzien, ten koste van weinig tot geen bijwerkingen. Deze nieuwe gegevens nopen ertoe de plaats van deze geneesmiddelen, temidden van andere strategieën ter preventie van hart- en vaatziekten, opnieuw te bezien.
- 3 Zowel voorafgaand als parallel aan een medicamenteuze aanpak van hypercholesterolemie dient leefstijlverandering te worden nagestreefd. Het gaat dan, behalve om voedingsadviezen, ook en vooral om stoppen met roken, om stimulering van lichamelijke activiteit en het reduceren van belastende psycho-sociale factoren. Er zijn aanwijzingen dat met een gelijktijdige en drastische verbetering van deze leefstijlfactoren zelfs een regressie van atherosclerose teweeggebracht kan worden. Deze niet-medicamenteuze aanpak is arbeidsintensief en vergt speciale faciliteiten en deskundigheden. Echter, voor geïdentificeerde patiënten en hoogrisicodragers zijn binnen de cardiologische praktijk, hartrevalidatiecentra, in gezondheidscentra en wellicht ook elders binnen en buiten de gezondheidszorg wel degelijk mogelijkheden hiertoe aanwezig. De vraag dringt zich op of de gunstige effecten van een intensieve multi-factoriële leefstijlinterventie en het draagvlak voor een dergelijke aanpak in potentie groot genoeg zijn om een stimulerend beleid in dezen te rechtvaardigen.
 - 4 Parallel aan een individuerichte aanpak dient ter preventie van hart- en vaatziekten in het algemeen, en ter verbetering van de cholesterolstatus in het bijzonder, een populatiebenadering te worden gevolgd. Een voorbeeld daarvan is de nationale voorlichtingscampagne 'Goede voeding, wat let je?' die dit jaar van start is gegaan. Deze campagne zal onder meer moeten leiden tot een noodzakelijke verdere daling van het vetgebruik en een toename van het aandeel van complexe koolhydraten en voedingsvezel in de voeding. Het cholesterolniveau in de Nederlandse bevolking zal hierdoor gunstig beïnvloed kunnen worden. Een ander voorbeeld is het project 'Nederland in beweging'. Mede in het licht van het toenemend beslag dat door het gebruik van cholesterolverlagende medicijnen op de maatschappelijke middelen wordt gelegd, rijst de vraag of de inspanning ter preventie van hart- en vaatziekten op populatieniveau toereikend zijn en, zo niet, hoe deze versterkt zouden kunnen worden.
 - 5 De laatste jaren is in de literatuur toenemende aandacht voor microbiële, hemostatische, erfelijke en psycho-sociale determinanten van hart- en vaatziekten, die gedeeltelijk beïnvloedbaar zijn. Door het groeiende inzicht in de complexiteit van etiologie en pathogenese van hart- en vaatziekten komen nieuwe (potentiële) aangrijpingspunten voor preventie, opsporing en behandeling in zicht, naast klassieke cardiovasculaire risicofactoren als hypercholesterolemie.

Met het oog op het bovenstaande leg ik u de volgende vragen voor.

- 1 Welk profijt, in termen van reductie van de kans op coronaire hartziekten en toename van (ziektevrije) levensverwachting, hebben personen met en zonder aangetoonde coronaire atherosclerotische hartziekte te verwachten van de toepassing van cholesterolverlagende geneesmiddelen in het algemeen, en van cholesterolsyntheseremmers in het bijzonder, bij verschillende indicaties?
-

- 2 Worden de huidige richtlijnen ten aanzien van cholesterolverlagende behandeling in de praktijk nageleefd? Is het zinvol, mede in het licht van de nieuwe gegevens over de effecten van cholesterolsyntheseremmers, om nieuwe richtlijnen te ontwikkelen?
- 3 Zijn de potentieel gunstige effecten van een intensieve multifactoriële leefstijlinterventie naar uw oordeel van voldoende betekenis om nieuwe initiatieven in dezen te rechtvaardigen? Bestaat hiervoor voldoende draagvlak onder behandelaars en patiënten/hoogrisicodragers?
- 4 Kunt u op grond van kosteneffectiviteitsanalyses een oordeel geven over de maatschappelijke kosten en effecten van verschillende strategieën ter opsporing van personen met een verhoogd serumcholesterolgehalte en van medicamenteuze cholesterolverlaging en leefstijlinterventies bij de verschillende daarvoor in aanmerking komende indicaties? Hoe verhouden deze zich tot die van strategieën ter preventie van hart- en vaatziekten op populatieniveau? Acht u de inspanningen van overheid en andere instanties op dit laatstgenoemde vlak in evenwicht met die op individueel niveau en, zo niet, hoe zouden de inspanningen op populatieniveau versterkt kunnen worden?
- 5 Kunt u aangeven of en in hoeverre wijzigingen in de aanpak van de preventie van hart- en vaatziekten in het algemeen, en van hypercholesterolemie in het bijzonder, op individueel en populatieniveau, naar uw verwachting geboden zullen zijn op grond van ontluikende nieuwe inzichten in het ontstaan van hart- en vaatziekten?

Ik zou het op prijs stellen indien u de professionele consensusontwikkeling inzake cholesterol zoals die door het CBO ter hand is genomen, bij de voorbereiding van uw advies zou willen betrekken. Mijn voorname is om, gehoord uw advies en een naderhand door mij in te winnen advies van de Ziekenfondsraad, te bezien of de plaats van cholesterolverlagende middelen, en van statines in het bijzonder, in het verstrekkingenpakket moet worden herzien. Ik hecht eraan dat de uitkomst van mijn besluitvorming in dezen, tesamen met uw advies, als vertrekpunt zal worden gehanteerd voor het — bij voorkeur tripartite (d.w.z. door vertegenwoordigers van geneeskundigen, verzekeraars en patiënten/consumenten) — ontwikkelen van eventuele nadere richtlijnen voor het verstrekken van cholesterolverlagende middelen door geneeskundigen.

Gelet op de breedte van het terrein en het uiteenlopende karakter van de door mij gestelde vragen heb ik er begrip voor wanneer het advies in zijn totaliteit enige tijd zou vergen. Met betrekking tot de eerste twee vragen, inzake de te verwachten gezondheidswinst van cholesterolverlagende medicamenteuze behandeling bij verschillende indicaties en inzake de richtlijnen, zou ik echter reeds op korte termijn — in de vorm van een deeladvies — het oordeel van de Gezondheidsraad willen vernemen.

Met vriendelijke groet,

de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. dr E Borst-Eilers

De commissie

-
- dr AFH Stalenhoef, *voorzitter*
hoogleraar atherogenese; Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen
 - dr CPM Boot
huisarts; Wierden
 - dr L Bonneux
arts-epidemioloog; Erasmus Universiteit Rotterdam
 - dr DW Erkelens
hoogleraar inwendige geneeskunde; Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - dr MB Katan
persoonlijk hoogleraar; Wageningen Universiteit; wetenschappelijk directeur Voeding en Gezondheid, Wageningen Centre for Food Sciences
 - dr ir D Kromhout
hoogleraar volksgezondheidsonderzoek; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
 - dr JW van Ree
hoogleraar huisartsgeneeskunde; Universiteit Maastricht
 - prof dr JRTC Roelandt
hoogleraar cardiologie; Academisch Ziekenhuis Rotterdam
 - dr F Zijlstra
cardioloog; Isalaklinieken, locatie De Weezenlanden, Zwolle
 - dr JND de Neeling, *secretaris*
epidemioloog; Gezondheidsraad, Den Haag
-

Administratieve ondersteuning: DAP van Bladel

Op verzoek van de commissie bewerkten drs S Houterman en dr HC Boshuizen, beiden verbonden aan het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu te Bilthoven, gegevens afkomstig uit het MORGEN-project.