Inhoudsopgave

1. Inleiding....1
2. Doelstellingen....3
3. Methode....4
1. Literatuuronderzoek....4
1. Zoektocht....4
2. Selectiecriteria....4
2. Dossieranalyse....4
1. Verzamelen van gegevens....4
2. Onderzoekspopulatie....5
4. Resultaten....6
1. Literatuuronderzoek....6
1. Vanaf welke waarde weegt hyperlipidemie zwaar door in het cardiovasculair risicoprofiel? 6
2. Evaluatie van het globaal cardiovasculair risicoprofiel....8
3. Behandeling van hyperlipidemie: huidige evidentie en richtlijnen....11
2. Dossieranalyse....19
1. Epidemiologie....19
2. Registratie risicofactoren....19
3. Bepaling cardiovasculair risicoprofiel....20
5. Discussie....22
1 Registratie risicofactoren....22
2 Overbehandeling....22
3 Onderbehandeling....23
6. Besluit....24
7. Bijlagen....25
1. Overzicht streefwaarden verschillende guidelines 26
2. Belgische SCORE-risicotabellen....27
3. Cardiovasculair algortime bij personen tussen 40 en 75 jaar....28
4. FH-scorelijst....29
8. Literatuurlijst 30

1. Inleiding

Cardiovasculaire aandoeningen (of hart -en vaatziekten) zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit in onze maatschappij [1]. Mede door onze huidige levensstijl en de toenemende vergrijzing dreigt de cardiovasculaire sterfte steeds groter te worden.

Eén van de oorzaken van cardiovasculaire aandoeningen, met name hyperlipidemie (te hoge lipiden of “vetten” in het bloed), komt frequent voor in onze Belgische populatie. Zo heeft 86,7% van de mannen en 85,8% van de vrouwen in de leeftijdsgroep van 45-65 jarigen een totale cholesterolwaarde hoger dan 190 mg/dl [2].

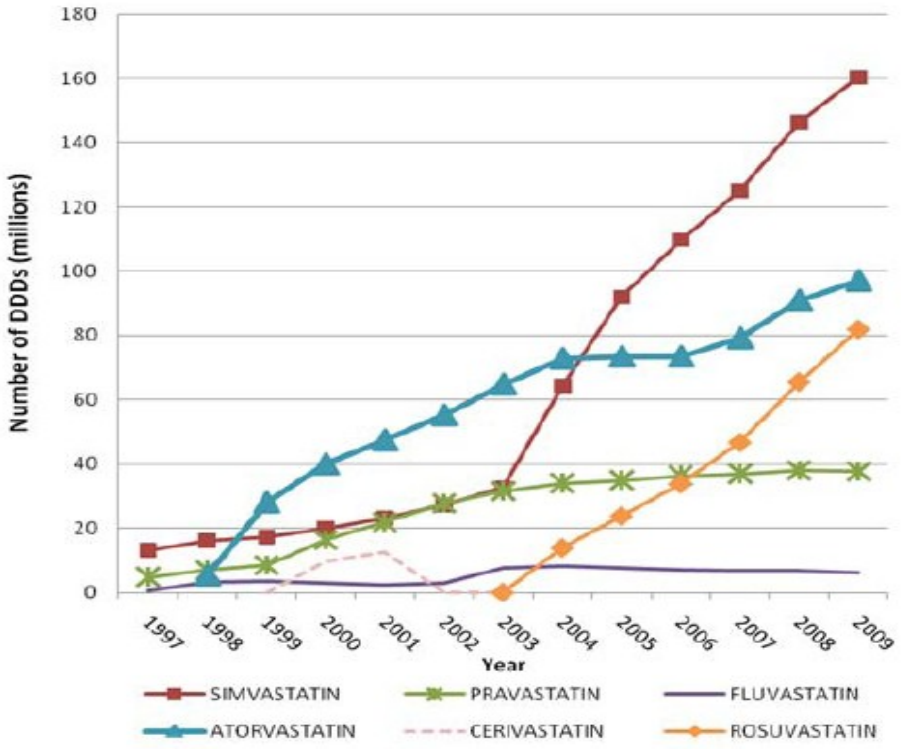
Tijdens mijn stage als huisarts in opleiding bemerkte ik dat vele patiënten bezorgd zijn over hun lipidenwaarden. Begrijpelijk, gezien men door de media continu geconfronteerd wordt met het belang van lage cholesterolwaarden, een manier soms om mensen aan te zetten tot het consumeren van bepaalde (0% vet-) producten. Mede door deze mediatisering leeft er bij vele patiënten de opvatting dat er een enkelvoudige, rechtlijnige relatie bestaat tussen gestegen lipiden in het bloed en cardiovasculaire aandoeningen.

Hyperlipidemie dreigt zo verder geïsoleerd te worden binnen het risicoprofiel van een patiënt. Dit kan het (onterecht) opstarten van statines op grond van enkel de lipidenwaarden tot gevolg hebben. Waardoor men riskeert patiënten met een laag globaal cardiovasculair risico (of weinig kans om te sterven aan hart -en vaatziekten) te overbehandelen, terwijl heel wat patiënten met een hoog risico worden onderbehandeld.

Bartholomeeusen S. Onderzocht in 1994-2003 bij 139 148 patiënten (van 47 huisartspraktijken verspreid in Vlaanderen) reeds de gevolgen van eerder gepubliceerde richtlijnen en gepubliceerde studies omtrent het effect van statines bij hyperlipidemie op de screenening van het cholesterolgehalte en de timing van de start van statinegebruik door huisartsen. Hierbij werd vastgesteld dat de indicaties voor cholesterolbepaling en de behandelde cholesterolgehalten verbreedden in de onderzochte periode. In 2003 werd het cholesterolgehalte bij veel meer patiënten bepaald en patiënten werden reeds behandeld vanaf lagere cholesterolwaarden dan in de voorgaande jaren [3].

Ook uit een recent rapport van het Federaal Kenniscentrum blijkt dat het gebruik van statines in België de afgelopen 12 jaar vertwintigvoudigd is **(figuur 1)** [4]. Ons valt hierbij op dat de voornaamse stijging van statinegebruik na 2002 plaats vond. Het jaartal van publicatie van de consensusvergadering omtrent het doelmatig gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen [5].

Figuur 1: Statines in België: Evolutie van het gebruik van statines van 1997 tot 2009.



Bron: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Statines in België: evolutie in het gebruik en invloed van het terugbetalingsbeleid KCE reports 141A. 2010. Het aantal terugbetaalde DDD's (DDD = Defined Daily Dose : standaard dagdosis voor een volwassene) in ambulante setting van 1997 tot 2009 steeg met een factor 20 (van € 18,6 miljoen tot meer dan 380 miljoen doses).

Een daarnaast opvallend gegeven aan deze stijging is dat deze vooral te wijten was aan een toename van het statinegebruik in primaire preventie (bij personen zonder cardiovasculaire aandoeningen), waar de winst veel kleiner is dan in secundaire preventie (personen met cardiovasculair lijden).

Stof tot nadenken, gezien de statines als meest gebruikte geneesmiddelenklasse in België, 7% van de totale uitgaven voor ambulant geneesmiddelengebruik voor hun rekening nemen met een aanzienlijke kost voor de gemeenschap **(tabel 1)** [4].

Deze gegevens benadrukken de noodzaak van een rationeel gebruik van statines.

Tabel 1: Statinegebruik en kosten in België in 2009

Middel	Merknaam	Gebruikers*	DDD	Gemiddelde globale kosten (in €) per:			
		(N)	(mg)	DDD	Tablet	Gebruiker (jaarlijks)	Totaal
Simvastatine	Zocor®, generisch	647 529	30	0.28	0.26	70.4	45 601 390
Pravastatine	Prareduct®, Pravasine®, generisch	121 274	30	0.47	0.54	146.7	17 787 628
Fluvastatine	Lescol®	17 457	60	0.66	0.80	231.8	4 046 880
Atorvastatine	Lipitor®	293 325	20	1.26	1.47	416.3	122 107 090
Rosuvastatine	Crestor®	239 289	10	0.81	1.01	276.1	66 064 862
TOTAAL		**1 318 874**					**255 607 858**

Bron: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Statines in België: evolutie in het gebruik en invloed van het terugbetalingsbeleid KCE reports 141A. 2010. *Ongeveer 5% van de gebruikers kopen meer dan 1 type statine aan binnen hetzelfde jaar. DDD: Defined Daily Dose.

2. Doelstellingen

Deze masterthesis is een kwaliteitsbevorderend praktijkproject over de behandeling van hyperlipidemie in onze huisartspraktijk.

Aan de hand van een **literatuurstudie** trachten we een gestandaardiseerde aanpak te bekomen voor hyperlipidemie in de huisartspraktijk. Deze thesis wil een antwoord bieden op volgende onderzoeksvragen:

1. Vanaf welke waarde weegt hyperlipidemie zwaar door in het cardiovasculair risicoprofiel?
2. Hoe evalueert men het globaal cardiovasculair risicoprofiel?
3. Wie komt in aanmerking voor lipidenverlagende therapie? Wat zijn de huidige richtlijnen omtrent de behandeling van hyperlipidemie?

Parallel aan deze literatuurstudie trachten we via een **dossieranalyse** een beeld te krijgen van de huidige behandeling van hyperlipidemie in onze huisartspraktijk. Deze aanpak wordt eveneens getoetst aan de huidige richtlijnen omtrent hyperlipidemie. Deze analyse wil volgende onderzoeksvragen beantwoorden:

4. Welke cardiovasculaire risicofactoren worden vermeld in het electronisch medisch dossier van onze huisartspraktijk? Welke risicofactoren ontbreken?
5. Is er sprake van over -of onderbehandeling van hyperlipidemie in onze huisartspraktijk?

Het doel van deze thesis is een leidraad te vormen ter uitvoering en/of aanvulling van de Domus medica richtlijn 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' wat de behandeling van hyperlipidemie betreft. Zo kan deze thesis dienen als praktijkrichtlijn voor de behandeling van hyperlipidemie in het kader van cardiovasculaire preventie in onze huisartspraktijk.

3. Methode

1. Literatuuronderzoek

Dit literatuurstudie beoogt het beantwoorden van onze eerste drie onderzoeksvragen.

1. Zoektocht

In een gelimiteerde literatuurstudie werden via de website van **CEBAM** volgende online bronnen van klinische praktijkrichtlijnen geraadpleegd tot ten laatste maart 2012:

Domus Medica, Nederlands Huisartsen Genootschap, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg KCE, Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering, Evidence-Based Medicine Guidelines, Clinical Knowledge Summaries, National Health Service Evidence, National Guideline Clearinghouse en New Zealand Guidelines Group.

Daarnaast werden ook volgende bronnen geraadpleegd:

Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie formularium 2011, WZC formularium 2011, United States Preventive Services Task Force, National Institute for Clinical Excellence, Scottish Intercollegial Guidelines Network en European Society of Cardiology.

2. Selectiecriteria

Relevante richtlijnen omtrent hyperlipidemie en cardiovasculair risicobeheer werden weerhouden op basis van titel en jaartal (2002-2011) van publicatie met het AGREE instrument als leidraad. Naar volgende trefwoorden werd ondermeer gezocht: 'hyperlipidemie', 'cholesterol', 'hypercholesterolemie', 'statines', 'hypolipemiërende geneesmiddelen','familiale hypercholesterolemie', 'cardiovasculair risicobeheer', 'cardiovasculaire ziekten' en gerelateerde termen.

In totaal werden op deze manier 25 relevante praktijkrichtlijnen weerhouden. Aan de hand van referenties in deze richtlijnen werden verder 5 meta-analysen, 4 systematische reviews, 9 randomised controlled trails naast 7 indivduele studies weerhouden.

2. Dossieranalyse

1. Verzamelen van gegevens

Het medisch softwareprogramma Windoc® van de huisartspraktijk werd systematisch (op alfabetische wijze aan de hand van de achternaam) doorzocht over een periode gaande van april 2011 tot en met augustus 2011. Windoc® verschafte geen mogelijke tot (semi)automatische extractie van patiëntengegevens waardoor dus elk individueel patiëntendossier geselecteerd diende te worden. Bij het openen van elk dossier werd gekeken naar de leeftijd en een aantal andere inclusiecriteria (zie infra) om het dossier al dan niet te includeren. Na het manueel doorzoeken van in totaal 703 patiëntendossiers (~ 67% van onze praktijkpopulatie) konden we de gegevens van 421 patiënten includeren. De verzamelde gegevens vormen dus een steekproef van onze huisartspraktijk.

Hierbij werden volgende patiëntengegevens verzameld op geaggregeerd niveau per patiënt:

- Leeftijd (vanaf 40 t/m 75 jaar)
- Geslacht
- Medicatiegebruik (anti-hypertensiva, lipidenverlagende medicatie)
- Cardiovasculaire risicofactoren:
  - Familiale en persoonlijke antecedenten
  - Diabetes mellitus
  - Rookstatus
  - Bloeddrukwaarden of vermelding arteriële hypertensie
  - Recentste lipidenwaarden (en bij start lipidenverlagende medicatie indien beschikbaar)
  - BMI/gewicht

Deze gegevens werden geanalyseerd door middel van frequentietabellen in excel.

We kozen aan de hand van onze literatuurstudie voor een beperkte groep van de gekende risicofactoren omdat dit ons toestaat het CV risico op een eenvoudige wijze in te schatten met behulp van het algoritme van Boland en de Belgische SCORE-tabellen.

2. Onderzoekspopulatie

De onderzoekspopulatie bestaat uit patiënten vanaf 40 tot en met 75 jaar die minimum één keer de praktijk consulteerden in de periode van 1 januari 2009 tot 31 augustus 2011 en in het verleden in totaal minimaal 3 maal op consultatie kwamen in onze huisartspraktijk.

De minimumleeftijd van 40 jaar is gekozen omwille van het feit dat één vierde van alle eerste hartaanvallen zich voordoet vóór de leeftijd van 55 jaar [6]. De maximumleeftijd van 75 jaar is als bovenste leeftijdsgrens van selectie gekozen om onze huidige aanpak te kunnen toetsen aan de huidige Belgische richtlijn betreffende cardiovasculaire preventie, geldend voor personen tot 75 jaar.

Personen met een laatste patiëntencontact daterend van vóór 1 januari 2009 zijn niet weerhouden om patiënten die niet meer in opvolging zijn in onze huisartspraktijk te excluderen. Dit zou immers een vertekend beeld kunnen geven van de huidige aanpak in onze praktijk. Ook het minimum aantal van drie consulten moet hiertoe bijdragen.

4. Resultaten

1. Literatuuronderzoek

1. Vanaf welke waarde weegt hyperlipidemie zwaar door in het cardiovasculair risicoprofiel?

Sinds vele jaren wordt het verhoogde totale serumcholesterolgehalte en vooral het lage-dichtheidslipoproteïnen cholesterol (LDL-C) beschouwd als een belangrijke risicofactor voor cardiovasculaire events [7],[8],[9]. Over de waarde van serum triglyceriden (TG) als voorspeller van cardiovasculair lijden wordt echter gedebateerd. Dit in tegenstelling tot het beschermde effect van hoge-dichtheidslipoproteïnen cholesterol (HDL-C) [10].

Het cholesterolgehalte op zich is een slechte voorspellende discriminerende factor om te weten of iemand zal evolueren naar een cardiovasculair event of niet [11]. Het risico op cardiovasculaire aandoeningen is immers multifactoriëel bepaald. Bij elke cholesterolwaarde varieert het risico sterk in functie van de aanwezigheid van andere risicofactoren. Deze andere klassieke risicofactoren zijn ondermeer leeftijd, mannelijk geslacht, roken, arteriële hypertensie en diabetes mellitus. Maar ook lagere socio-economische status, abdominale obesitas, sedentaire levensstijl, gestoorde glucose tolerantie, etniciteit (pacifische personen, personen uit het Indiaanse subcontinent waaronder Sri Lanka, Bangladesh, Afghanistan, Nepal, Pakistan en Tibet), verminderde nierfunctie (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) als familiaal voorkomen van vroegtijdig cardiovasculair lijden dragen bij aan een verhoogd risico op hart -en vaatziekten [12], [13].

De waarde van de nieuwere risicofactoren zoals hoog-sensitief CRP, homocysteïne, lipoproteïne a, linker ventrikelhypertrofie en fibrinogeen dient nog verder te worden onderzocht.

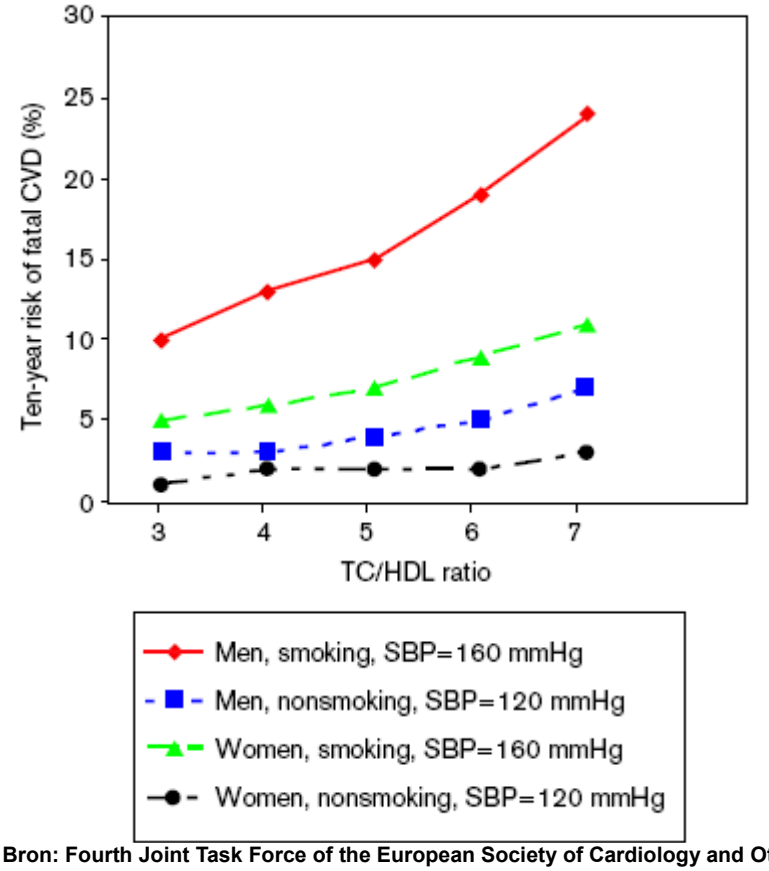
Het bestaan van de vele cardiovasculaire risicofactoren bemoeilijkt het bepalen van absolute lipidendrempelwaarden vanaf dewelke er sprake is van een sterk verhoogd cardiovasculair risico. Bijgevolg is het eveneens moeilijk te beoordelen vanaf dewelke lipidenwaarden men medicamenteuze therapie dient te starten.

Wat het effect van cholesterolverlaging op zich betreft, wijzen de meeste gegevens er op dat de relatieve risicoreductie vergelijkbaar is voor elke uitgangswaarde van de totale cholesterol en LDL-cholesterol. Met andere woorden; het voordeel van cholesterolverlaging bij een persoon is niet zozeer gerelateerd aan zijn oorspronkelijke lipidenwaarden, maar eerder aan zijn globaal cardiovasculair risico en de graad van cholesterolverlaging [14]. Hoe hoger het globaal risico, des te groter de mogelijke winst van lipidenverlagende therapie. Over de te verwachten winst van de graad van cholesterolverlaging bestaat er onenigheid [7]. Hierdoor bestaan er verschillende streefwaarden voor lipidenparameters **(Bijlage 1)** [5].

In de praktijk hebben lipidenwaarden bij veel personen eerder een beperkte invloed op de uiteindelijke interpretatie van het globaal cardiovasculair risico. Vooral bij niet-rokende personen jonger dan 50 jaar zonder arteriële hypertensie heeft het cholesterolgehalte weinig invloed op het uiteindelijke risico. Dit kan men afleiden uit de SCORE-risicotabellen **(Bijlage 2)**.

Onderstaande figuur illustreert dat het effect van lipiden op het globaal cardiovasculair risico bescheiden is in niet rokende vrouwen zonder hypertensie. Deze 'bescherming' verdwijnt echter bij roken en arteriële hypertensie **(figuur 2)**. **Tabel 2** toont dat een persoon met een totaal cholesterolgehalte van 8 mmol/l (~310 mg/dl) een globaal cardiovasculair risico kan bezitten dat tien maal lager is dan iemand van het mannelijke roker met arteriële hypertensie desondanks een totaal cholesterolgehalte van maar 5 mmol/l (~193 mg/dl) [15].

Figuur 2: De relatie tussen (totaal cholesterol) TC: HDL cholesterol ratio en het 10 jaars risico op fatale cardiovasculaire events bij vrouwen en mannen van 60 jaar met en zonder risicofactoren.



Bron: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007 14: E1.

Tabel 2: Impact van de combinatie van risicofactoren op het globaal cardiovasculair risico.

Sex	Age (years)	Cholesterol (mmol/L)	BP (mmHg)	Smoker	Risk (%)
F	60	8	120	No	2
F	60	7	140	Yes	5
M	60	6	160	No	8
M	60	5	180	Yes	21

Bron: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007 14: E1.

Familiale hypercholesterolemie vormt een belangrijke uitzondering op voorgaande gegevens. Bij deze personen is het cardiovasculaire risico bij hyperlipidemie altijd verhoogd onafhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren (zie infra) [16].

Tenslotte bestaat er bij ouderen een andere relatie tussen het cholesterolgehalte en mortaliteit. Op hogere leeftijd verandert immers de relatie tussen het cholesterolgehalte en de levensverwachting. Zo toonden verschillende studies in het verleden een verhoogde mortaliteit in aanwezigheid van een laag cholesterolgehalte of bij daling daarvan [17].

Bovenstaande gegevens argumenteren dat hyperlipidemie inderdaad een belangrijke risicofactor voor cardiovasculair lijden is. Doch dat de interpretatie van absolute lipidenwaarden en het vermoedelijke verbonden risico hieraan met enige omzichtigheid dient te gebeuren. Dit risico variëert immers sterk in de aanwezigheid van andere risicofactoren.

2. Evaluatie van het globaal cardiovasculair risicoprofiel

De beslissing om iemand al dan niet (medicamenteus) te behandelen dient gebaseerd te zijn op een zo accuraat mogelijke inschatting van het absoluut individueel cardiovasculair risico. Hierdoor kan men immers onder- of overbehandeling beperken. Om deze cardiovasculaire prognose te bepalen dienen lipidenparameters gecombineerd te worden met tal van andere gekende cardiovasculaire risicofactoren.

Hiertoe bestaan er meerdere risicotabellen die verschillende factoren opnemen en er eveneens een verschillend gewicht aan toekennen. Ze hanteren ook andere afkappunten die de drempel aangeven om een behandeling te starten en risicotermijnen van 5 of 10 jaar [18],[19],[20].

De Belgische aanbeveling van Domus Medica 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' [21], maakt gebruik van de SCORE-risicotabellen aangepast aan de Belgische situatie en gebaseerd op Belgische studies [22]. (cfr. Bijlage 2) Deze tabellen geven een schatting van het absolute risico op fatale atherosclerotische cardiovasculaire complicaties gedurende een periode van 10 jaar op basis van de volgende risicofactoren van de patiënt: geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk en cholesterol/HDL-ratio[1].

2.1 Personen tussen 40 en 75 jaar

Om het cardiovasculaire risico op een vlotte manier te inventariseren in de huisartspraktijk werd een **algoritme** ontwikkeld door Professor Boland et al [26].

Hierbij worden mannen en vrouwen tussen 40 en 75 jaar door middel van een korte anamnese over zes risicofactoren *(A=age, B=bloeddruk, C= cigaret, D=Diabetes, E= Event , F=Familiaal)* en een bloeddrukmeting ingedeeld in vier risicogroepen **(Bijlage 3)**.

We weerhouden deze algoritmische aanpak gezien deze de efficiëntie van screening verhoogt. Men kan hoogrisicopatiënten eenvoudig identificeren aan de hand van een duidelijk overzicht van de te bevragen risicofactoren. Daarnaast is er bij bepaalde (laag risico) personen geen a priori noodzaak meer voor een cholesterolbepaling (zie infra). Dit kan onnodige bloednames vermijden.

De vier groepen die aan de hand van het algoritme onderscheiden worden zijn;

Een **hoog risicogroep** bestaande uit **diabetes mellitus type 2**[2] patiënten (D+) met minimum één extra andere risicofactor (leeftijd ≥ 50 jaar; bloeddruk ≥ 140/90 mmHg of antihypertensiva; roker; familiale voorgeschiedenis, of de aanwezigheid van microalbuminurie) naast patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden of met andere woorden in **secundaire preventie** (E+). Bij deze patiënten dient de SCORE- risicotabel niet gebruikt te worden gezien hun risico om binnen tien jaar een fataal coronair of cerebraal incident door te maken zowiezo meer dan 10% is. Dit betekent concreet dat minstens één persoon op tien met dezelfde risicofactoren, zonder interventie, binnen de tien jaar aan een hart- en vaatziekte zal overlijden.

Een tweede groep bestaat uit personen met enkel **roken** als cardiovasculaire risicofactor. Bij deze patiënten is rookstop het voornaamste therapeutische doel, ongeacht de lipidenwaarden. Daarom is ook hier geen verdere evalutatie van het risico met een SCORE-risicotabel nodig.

De meeste personen hebben echter een initiëel onduidelijk of **onbepaald risico**. Bij deze groep is er sprake van één of meerdere andere risicofactoren (leeftijd ≥ 50 jaar, bloeddruk ≥140/90 mmHg of antihypertensiva, familiale voorgeschiedenis, roken). Een **bloedname** is in deze groep aangewezen met bepaling van **totaal en HDL -cholesterol**[3]. Zo kan men aan de hand van de **SCORE risicotabellen** een indeling maken van personen met een hoog, matig en laag cardiovasculair risico naargelang deze personen respectievelijk 10% of meer, tussen 5 en 9% of minder dan 5% kans hebben op een fatale cardiovasculair event binnen de 10 jaar.

1 De totaal over HDL- cholesterol ratio is de beste lipidenparameter voor het voorspellen van het risico op hart- en vaatziektes bij de Europese populatie in de MONICA- en de PROCA-Münster studie. Ook studies in de VS wijzen in dezelfde richting [23], [24],[25].

2 Haffner et al. toonden aan dat type 2 diabetes patiënten met een blanco cardiovasculaire voorgeschiedenis, een even hoog cardiovasculair risico hebben als niet-diabetes patiënten mét een voorgaand CV event [27].

3 De totaal over HDL- cholesterol ratio is de beste lipidenparameter voor het voorspellen van het risico op hart- en vaatziektes bij de Europese populatie in de MONICA- en de PROCA-Münster studie. Ook studies in de VS wijzen in dezelfde richting [23], [24],[25].

Tenslotte is er de **laag risicogroep** van personen die geen enkele van de zes risicofactoren bezitten. Hier is een lipidenbepaling onnodig, tenzij bij vermoeden van familiale hypercholesterolemie (Zie infra).

Belangrijk om te vermelden is dat slechts enkele risicofactoren deel uitmaken van het aglortime en de SCORE-risicotabellen waardoor het risico mogelijks wordt onderschat. Dit betreft factoren zoals overgewicht, sedentarisme, verminderde nierfunctie etcetera. [10]. Daarnaast moet men bij een sterke cardiovasculair belaste familiale voorgeschiedenis het uiteindelijke SCORE-risico vermenigvuldigen met een factor 1,5 om zo tot een meer correcte inschatting te komen [28].

Een andere beperking van het algortime is het bestaan van de leeftijdsgrenzen. Hierdoor blijft de risico inschatting bij de groeiende populatie 75 plussers een belangrijk vraagteken, alsook de aanpak van jongere personen (met familiale hypercholesterolemie).

2.2 Ouderen

Een aparte bevolkingsgroep zijn 70- en 80- plussers. In deze subgroep is de belangrijkste risicofactor op (cardiovasculaire) sterfte de leeftijd. Deze hoge leeftijd op zichzelf is geen contra-indicatie voor een behandeling met statines. Toch betekent de hoge leeftijd zeker ook geen absolute indicatie hiervoor. Zo raden bepaalde guidelines af om lipiden te gebruiken om het cardiovasculair risico in te schatten bij 75 plussers [29]. De relatie tussen het cholesterolgehalte en de levensverwachting verandert immers op hogere leeftijd. Verschillende studies toonden een verhoogde mortaliteit in aanwezigheid van een laag cholesterolgehalte of bij daling daarvan [30],[17].

2.3 Familiale hypercholesterolemie

Bij personen met familiale hypercholesterolemie (FH) mag bovenstaande algortime en de SCORE-tabel niet gebruikt worden. Deze personen hebben immers van meet af aan een hoog risico op vroegtijdige cardiovasculaire aandoeningen en dit onafhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren.

Epidemiologische gegevens omtrent de hoogte van het absolute risico zijn weinig voorhanden. Coronaire hartziekten zouden bij mannen reeds voorkomen vanaf 30 jaar en bij vrouwen vanaf 40 jaar. Zonder een tijdige diagnose en therapie riskeert bovendien de helft hiervan te overlijden voor de leeftijd van 60 jaar bij vrouwen en 50 jaar bij mannen [31],[32].

Familiale hypercholesterolemie is een monogetisch bepaalde, autosomaal dominante aandoening die gepaard gaat met zeer hoge lipidenwaarden (totaal cholesterol > 310-320 mg/dl en LDL-cholesterol > 220-250 mg/dl) en vroegtijdige cardiovasculaire ziekten. De aandoening kent in België een algemene prevalentie van 1 op 500 personen.

Toch wordt deze vorm van hyperlipidemie vaak **ondergediagnosticeerd** en **onderbehandeld**. Dit komt enerzijds doordat artsen ervoor terugschrikken om een behandeling te starten bij jonge personen zonder andere risicofactoren. Anderzijds is er vaak sprake van een onzekere diagnose gezien deze voornamelijk gesteld word door genetisch onderzoek [33].
Dit terwijl de Domus Medica richtlijn 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' de screening van eerstegraadsverwanten van personen met familiale hypercholesterolemie wel aanbeveelt [34].

In Nederland staat de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) sinds 1 januari 2005 in voor de systematische opsporing van familiale hypercholesterolemie bij personen met klinische kenmerken, suggestieve cholesterolwaarden of familiale belasting. Aldaar schat men het risico in aan de hand van een diagnosescorelijst van het Nederlandse lipidenpoliklinieknetwerk. Dit is een scorelijst die gevalideerd is door vergelijking met DNA-onderzoek **(Bijlage 4)** [33],[35].
Vanaf een score van 6 is DNA-onderzoek geindiceerd (PPV 48% , sensitiviteit 67%). (Bijlage 4)
Dit indien oorzaken van secundaire hyperlipidemie zoals diabetes, hypothyroïdie, overmatig alcoholgebruik en leverfunctiestoornissen zijn uitgesloten.

Volgens de Simon Broome diagnostische criteria, zoals gebruikt in de NICE guideline, kan men een **zekerheidsdiagnose** van familiale hypercholesterolemie echter ook stellen bij [36]:

- ✔ cholesterolwaarden hoger dan in onderstaande tabel 3 EN peesxanthomen
- ✔ DNA-bewijs van een LDL-receptor mutatie, familiaal defect apo B-100, of een PCSK9 mutatie.

Een **mogelijke diagnose** van familiale hypercholesterolemie moet worden vermoed bij: cholesterolwaarden hoger dan in onderstaande tabel 3 en bij aanwezigheid van minumum één van de volgende factoren:

- Familiale voorgeschiedenis van myocardinfarct: < 60j in eerstegraadsverwanten of < 50j in tweedegraadsverwanten.
- Familiale anamnese van cholesterolwaarden > 290 mg/dl in volwassen eerste -of tweedegraadsverwanten, of > 260 mg/dl bij kinderen, siblings jonger dan 16 jaar.

Tabel 3: Cholesterolwaarden als diagnostisch criterium voor index persoon*

	Totaal Cholesterol	LDL-C
Kind/adolescent	> 260 mg/dl	> 155 mg/dl
Volwassene	> 290 mg/dl	> 190 mg/dl

*** Waarden vóór de behandeling of de hoogste waarden onder de behandeling.**

Samengevat moet men als huisarts bedacht zijn op familiale hypercholesterolemie als er familiaal veel coronaire hartziekte of eerstegraadsfamilieleden met coronaire hartziekte < 60j voorkomen. Maar ook bij aanwezigheid van vooral peesxanthomen (naast arcus lipoides voor de leeftijd van 45 jaar) moet aan familiale hypercholesterolemie worden gedacht [33].

Tenslotte dient een nabij familielid met een extreem verhoogd totaal serumcholesterolgehalte (onbehandeld TC > 290 à 310 mg/dl, overeenkomend met LDL > 190 mg/dl) artsen ook alert te maken voor de diagnose [19],[33].

Sommige guidelines raden aan het screenen bij eerstegraads verwanten van iemand met gediagnosticeerde FH, reeds te starten vanaf een leeftijd van 10 jaar [29],[36]. Bij jongeren (< 16 jaar) en kinderen moet men aan FH denken bij lagere lipidenwaarden (TC > 260 mg/dl, LDL > 155 mg/dl) [16],[36].

Naast familiale hypercholesterolemie zijn er nog enkele weinig frequente erfelijke dyslipidemieën die we daarom buiten beschouwing laten [10].

3. Behandeling van hyperlipidemie: huidige evidentie en richtlijnen

Zoals eerder vermeld dient het individueel absoluut cardiovasculaire risico van de patiënt het uitgangspunt te zijn voor de globale aanpak van hyperlipidemie, de intensiteit en het al dan niet opstarten van statines.

3.1 HUIDIGE EVIDENTIE

3.1.1. Statines in secundaire preventie

De klinische relevantie van het voorschrijven van statines in secundaire preventie is voldoende onderbouwd om te besluiten dat medicamenteuze therapie een evidence based interventie is. Toch blijkt uit een recent rapport van het kenniscentrum dat statines nog te weinig gebruikt worden in de secundaire preventie van cardiovasculaire events [4]. Bij hoogrisicopatiënten in primaire preventie en in secundaire preventie gaat elke vermindering van de LDL-cholesterol (door statines aan hun standaarddosis) met 40 mg/dl gepaard met 22% reductie van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Dit ongeacht de initiële uitgangswaarde van LDL-cholesterol [37].

3.1.2. Statines in primaire preventie

In primaire preventie bestaat er daarentegen minder evidentie rond het effect van statines op de totale mortaliteit [38],[7],[39],[40].

Dit blijkt ook uit een recente meta-analyse over statines in primaire preventie bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Deze meta-analyse (die ondermeer de JUPITER-studie includeert) toont over een **periode** van gemiddeld 4 jaar geen winst in totale mortaliteit bij deze groep [41].

Hoewel primaire preventie trials geen harde evidentie leveren dat de totale mortaliteit verlaagt door het gebruik van statines, vinden andere studies wel een verminderde mortaliteit door coronaire hartziekten, naast minder coronaire events. Dit met een absolute risicoreductie van 0.8 tot 2.2% bij een behandeling van 5 jaar. Dit komt overeen met een relatieve risicoreductie van ongeveer 25% [42].

Ter vergelijking is er bij patiënten met cardiovasculair lijden (secundaire preventie) een Number Needed to Treat van 26 gedurende vijf jaar voor wat cardiovasculaire mortaliteit betreft. Bij patiënten in primaire preventie moeten er dubbel zoveel patiënten behandeld worden om één fataal cardiovasculair event te voorkomen [43],[44],[45],[46],[47]. Hier moet men tussen de 50 en 130 gezonde individuen gedurende 3 tot 5 jaar behandelen **(Tabel 4)** [42]. Dit bevestigd wederom hoe lager het basisrisico, hoe kleiner het voordeel van medicamenteuze therapie is.

Tabel 4: Majeure coronaire events in primair preventieve trails naar statines in niet-diabetes patiënten.

	CHD risk % (3-5 y)	Ni	ni	Nc	nc	ARR (3-5 y)	RRR	NNT (3-5 y)
AFCAPS/TexCAPS	5,5	3220	112	3230	177	2,00	36,5	50
ALLHAT-LLT	9,8	3315	299	3402	333	0,77	7,9	130
PROSPER	11,9	1394	149	1449	172	1,18	10,0	85
ASCOT-LLA	2,8	3910	62	3863	108	1,21	43,3	83

CHD risk = risico in controlegroep gedurende de bestudeerde periode. Ni: totaal aantal patiënten in de interventiegroep, Nc: totaal aantal patiënten in de controlegroep, ni: aantal majeure coronaire events in de interventiegroep, nc: aantak majeure coronaire events in de controlegroep, NNT: number needed to treat.

In een recente cochrane review werden 14 studies geincludeerd met in totaal 34 272 personen met een gemiddelde leeftijd van 57 jaar (28-80 jaar) zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, waarvan 65,9% mannen. Deze review wijst uit dat de totale mortaliteit wél gereduceerd werd door statines (RR 0.83, 95% CI 0.73 tot 0.95; 8 studies, n=28161) en dit zowel voor de gecombineerde fatale en niet-fatale cardiovasculaire eindpunten (RR 0.70, 95% CI 0.61 tot 0.79; 3 studies, n=17452). Hierbij moet wel vermeld worden dat 11 van de 14 studies personen includeerden met specifieke aandoeningen zoals dyslipidemie, diabetes,

hypertensie en microalbuminurie [48].

Globaal kan men dus stellen dat preventie met statines grote voordelen kan bieden wanneer de doelgroep een hoogrisicopopulatie is. Zo zorgt een lipidenverlagende therapie met statines bij hoogrisicopatiënten van middelbare leeftijd voor winst in cardiovasculaire sterfte en morbiditeit, ook als de patiënt een normaal lipidengehalte heeft [49],[46]. Voor de meerderheid van de populatie die tot de laag risicogroep behoren is de te verwachten gezondheidswinst daarentegen geringer, terwijl de risico's op nevenwerkingen (zie infra) onveranderd blijven.

3.1.3. Statines bij ouderen

In het kader van **secundaire preventie** bij ouderen hebben de statines zeker een plaats. Er is een bewezen preventief effect op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit en dit vooral bij **ouderen tot 80 jaar** met een goede levensverwachting. Zo blijkt uit de PROSPER-studie, die enkel 70-plussers includeerde, dat pravastatine in secundaire preventie significant meer werkzaam was dan placebo. En dit op het gecombineerde eindpunt van de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit [50], [51]. Hetzelfde effect is gebleken voor simvastatine bij 70-plussers in de HPS-studie [52]. Wat de **80-plussers** betreft bestaan er weinig tot geen gerandomiseerde studies over lipidenverlagende therapie gestart op deze leeftijd.

In het kader van **primaire preventie** is over het effect van cholesterolverlagende therapie bij ouderen minder gekend. In de ALLHAT-studie (jongere patiënten) en in de PROSPER-studie (subgroep voor primaire preventie, oudere patiënten) kon bij patiënten met een relatief laag cardiovasculair risico geen verschil in cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit worden aangetoond tussen de statinegroep en de placebogroep [50],[53]. In de hoogrisicogroep in de ASCOT-studie kon een statine de totale en cardiovasculaire mortaliteit niet doen dalen, maar werd er wel een preventief effect gevonden op myocardinfarct (NNT 91 over 3,3 jaar) en cerebrovasculaire events (NNT 143 over 3,3 jaar) [54].

3.1.4 Statines bij familiale hypercholesterolemie

Anders dan bij polygenetisch bepaalde hypercholesterolemie zijn er bij patiënten met familiale hypercholesterolemie geen gerandomiseerde clinical trails gedaan naar de effecten van behandeling op harde klinische eindpunten zoals sterfte of cardiovasculaire morbiditeit. Wel is er effect aangetoond op intermediaire eindpunten, zoals de intima-media-dikte van de arteria carotis, de endotheelfunctie en de myocardperfusie. Placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van de behandeling met statines op harde klinische eindpunten wordt heden als onethisch beschouwd en is niet te verwachten in de toekomst [33].

Toch bestaat er consensus over het nut van relatief vroegtijdige behandeling van deze patiënten met met lipidenverlagende therapie. Er is evidentie dat indien statines het LDL cholesterol doen zakken onder de 115 mg/dl, dit een mogelijke halvering van de cardiovasculaire mortaliteit kan veroorzaken. Deze gegevens onderstrepen nogmaals het belang van een vroegtijdige diagnose van familiale hypercholesterolemie zowel op individueel als bevolkingsniveau [32], [34].

3.1.5. Statines bij diabetes

Drie grote RCT's (CARDS, ASCOT, HPS) onderzochten het effect van statines versus placebo in mannelijke en vrouwelijke diabetespatiënten tussen 40 en 70 jaar zonder voorafbestaand cardiovasculair lijden. Eén studie includeerde enkel type 2 diabetes patiënten (CARDS: Collaborative Atorvastatin Diabetes Study).

Statines (atorvastatine 10 mg of simvastatine 40 mg) reduceerden cardiovasculaire events significant (CVA, acute coronaire events en revascularisatie/CABG). Deze reductie in cardiovasculaire events werd vastgesteld onafhankelijk van de initiële cholesterolwaarde [55].

Daarnaast is aangetoond dat het verlagen van de LDL cholesterol bij personen met diabetische nefropathie of chronische nierziekte de nierfunctie-achteruitgang bescheiden kan vertragen [56].

3.1.6. Statines bij chronische nierinsufficiëntie

Een verminderde nierfunctie op zich (eGFR < 60 ml/min/1.73m²) is geassociëerd met het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekten, onafhankelijk van andere risicofactoren. LDL-C verlaging reduceert het CV risico in personen met CNI en moet daarom overwogen worden bij deze groep. Post-hoc analyses van statine trails

tonen inderdaad evidentie voor het gebruik van statines in chronische nierinsufficiëntie stadium 2 en 3 voor wat betreft CV outcome. Er werd een significant effect op totale mortaliteit (RR 0.81 95% CI 0.73–0.89) met een absolute risico reductie van 11% in de Heart Protection Studie (HPS) subgroep [10]. In vergevorderde chronische nierinsufficiëntie (stadium 4, 5 en dialyse) waren deze voordelen minder duidelijk.

Het gaat in deze HPS studie echter om hoogrisicopatiënten en patiënten met perifeer arteriëel lijden, wat een extrapolatie naar personen met chronische nierinsufficiëntie in primaire preventie onmogelijk maakt. We kunnen op basis van deze gegevens dus niet besluiten dat chronische nierinsufficiëntie een absolute indicatie vormt voor statinegebruik. Ook in dit kader moet men steeds rekening houden met andere risicofactoren [15].

3.2. HUIDIGE RICHTLIJNEN

3.2.1 Secundaire preventie

Bij secundaire preventie zijn de absolute lipidenwaarden niet van belang voor de beslissing tot start van statines. Heden beveelt men aan om bij personen met een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden onmiddelijk te starten met maximale (medicamenteuze) therapie ongeacht de lipidenwaarden [5],[15].

Onder cardiovasculair lijden verstaat men: ischemische hartziekte (angina pectoris), acuut coronair syndroom, ischemische/thrombotische CVA (exclusief hemorrhagisch CVA, cardiogene-embolie bv aritmie) en perifeer arteriëel lijden [29]. Wat betreft hartfalen (NYHA III-IV) en klepziekten, zijn statines niet routinematig geïndiceerd [10].

3.2.2 Primaire preventie

In primaire preventie kan een statine overwogen worden bij patiënten die over een **matig cardiovasculair risico** op 10 jaar beschikken (berekend a.d.h.v. de SCORE-tabel) **én** een bij herhaling nuchter gemeten totaal cholesterolgehalte ≥ 190 mg/dl of een LDL-cholesterolgehalte ≥ 115 mg/dl onder aangepast dieet [5]. De beslissing hangt hierbij ook af van de aanwezigheid van bijkomende risicofactoren zoals obesitas, sedentarisme, familiale belasting alsook de motivatie van de patiënt.

Bij personen met een **hoog cardiovasculair risico** berekend a.d.h.v. de SCORE-tabel of volgens het algoritme van Boland et al, dient men met statines te starten **ongeacht de lipidenwaarden** [57].

3.2.3 Ouderen

Grosso modo kan men stellen dat voor ouderen **tot 80 jaar** de algemene richtlijnen grotendeels kunnen gevolgd worden. Bij de beslissing om een statine al dan niet op te starten in deze oudere populatie in het kader van **primaire preventie**, dient men naast het individuele cardiovasculaire risico (op 10 jaar) bovendien rekening te houden met de biologische leeftijd (levensverwachting) en algemene prognose. Het cardiovasculair algoritme van Boland et al raadt het starten van statines in primaire preventie bij 70 plussers af [26].

In **secundaire preventie** blijven de statines een bewezen plaats behouden, zeker bij een goede levensexpectantie [58].

De algemene richtlijnen gelden niet persé voor de alleroudsten gezien er nagenoeg geen onderzoek is uitgevoerd bij **80 plussers**. In deze groep is het starten van een statine in het kader van **primaire preventie** gezien de huidige evidentie dus niet opportuun [59].

3.2.4 Familiale hypercholerolemie

Gezien personen met familiale hypercholesterolemie behoren tot de hoogrisicogroep, is er bij het vaststellen van hypercholesterolemie in deze groep sprake van een belangrijke **indicatie** tot lipidenverlagende therapie ongeacht de hoogte van de lipidenwaarden [32], [34]. En dit zo nodig met een intensieve statinetherapie om de streefwaarde te halen (zie 2.6 Streefwaarden) [36]. Hierbij moeten vrouwen eraan herinnerd worden om statines drie maanden voor de conceptie te staken.

Het is echter niet duidelijk of dragers van een mutatie met een normaal cholesterolgehalte ook een verhoogd risico hebben op hart-en vaatziekten. Om deze reden is het routinematig voorschrijven van lipidenverlagende medicatie bij deze groep niet aanbevolen [60]. Wat de behandeling van personen onder de 18 jaar betreft wordt aangeraden deze te verwijzen naar de tweede lijn [33].

3.2.5 Diabetes

Lipidenverlagende therapie is **aangeraden** bij type 2 diabetes patiënten ouder dan 40 jaar, ongeacht de lipidenwaarden [55]. Enkel indien een diabetes patiënt jonger is dan 40 jaar én geen andere risicofactor bezit zoals hypertensie, roken, familiale belasting of microalbuminurie kan men een lipidenverlagende therapie uitstellen [21].

Bij gepaardgaande nefropathie kan een statine de nierfunctie-achteruitgang bescheiden vertragen en proteïnurie verminderen. Statines die overwegend hepatisch worden geklaard (atorvastatine, fluvastatine) hebben de voorkeur bij ernstige nierfunctievermindering (eGFR < 30 ml/min/1.73m²) de voorkeur [10].

3.2.6 Streefwaarden

Streefwaarden voor dyslipidemie zijn vooral gebaseerd op klinische trails. LDL-cholesterol is hierbij het belangrijkste target in lipidenverlagende therapie (naast totaal cholesterol) [10]. Een overzicht hiervan is te vinden in **tabel 5** [15].

De Domus Medica aanbeveling 'Globaal cardiovasculair risicobeheer', heeft de streefwaarden voor cholesterol bij consensus vastgelegd op een TC <190 mg/dl en LDL-C <115 mg/dl voor **alle groepen** [61].

Andere richtlijnen vermelden wisselende LDL-streefwaarden en cholesterolwaarden [5] (cfr. Bijlage 1) naargelang primaire/secundaire preventie. Zo liggen in de EMB, NGH, NZGG-richtlijnen de streefwaarden voor **secundaire** en **primaire preventie bij hoogrisicogroepen (inclusief diabetes)** op TC < 155 mg/dl en LDL-C < 75 mg/dl [62], [13]. Of een 50% reductie van de initiële LDL-C waarde [10].

Wat **familiale hypercholesterolemie** betreft stelt het Nederlands Huisartsen Genootschap streefwaarden voor van LDL-cholesterolwaarde < 100 mg/dl (en TC <175 mg/dl) [63]. Indien er echter sprake is van reeds bestaand cardiovasculair lijden, verlaagt deze LDL streefwaarde naar < 70 mg/dl. De NICE guideline stelt als alternatief meer dan 50% reductie van de initiële LDL-C voor [36].

Tenslotte blijkt uit de analyse van de subgroep **ouderen** (65-80 jaar) in de IDEAL studie dat de voordelen van een intensieve statinetherapie minder uitgesproken zijn bij ouderen dan in de jongere subgroep (zie infra) [64]. Hiermee dient men rekening te houden gezien de nevenwerkingen onveranderd toenemen bij een meer intensieve statinetherapie.

Tabel 5: Streefwaarden

	TC	LDL-C
Laag risico, Matig risico (primaire preventie)	< 190 mg/dl	< 115 mg/dl
Hoog risico (primaire preventie)	< 175 mg/dl	< 100 mg/dl of 50% ↓
Secundaire preventie	< 175 mg/dl	< 100 mg/dl of 50% ↓
Diabetici	< 175 mg/dl	< 100 mg/dl of 50% ↓
Familiale Hypercholesterolemie	< 175 mg/dl	< 100 mg/dl of 50% ↓ Secund Prev: < 70 mg/dl

Indien de streefwaarden niet behaald zijn na minimum 3 maanden behandeling kan men een omschakeling overwegen naar atrovastatine 10mg, rosuvastatine 5-10mg of fluvastatine 40mg in plaats van

simvastatine/pravastatine [65].

Hoewel de rol van triglyceriden als cardiovasculaire risicofactor onduidelijk blijft, is een nuchtere triglyceridengehalte < 150 mg/dl wenselijk. Enkel indien levensstijl maatregelen onvoldoende blijken, kan men medicamenteuse therapie overwegen vanaf een triglyceridengehalte > 200 mg/dl. Een HDL-C > 40 mg/dl voor mannen en > 45 mg/dl voor vrouwen is eveneens wenselijk. Doch zoals eerder vermeld is het de LDL-C die het primaire target zowel in primaire als secundaire preventie.

3.2.7 Follow-up

Wat de opvolging betreft, adviseert men bij patiënten met een **matig risico** jaarlijks een nieuwe risico-evaluatie uit te voeren. Bij patiënten bij wie een **laag risico** is vastgesteld wordt een nieuwe risicobepaling zinvol geacht na drie à vier jaar [61]. Personen in de **hoogrisicogroep**, inclusief personen met familiale hypercholesterolemie en diabetes, behouden steeds dit hoge risico. Bij hen moet er jaarlijks het lipidenprofiel gecontroleerd worden [63].

3.3. LEVENSSTIJL AANPASSINGEN TER VERBETERING LIPIDENPROFIEL

3.3.1 Voeding

Voedingsgewoonten kunnen atherogenese (in)direct beinvloeden doordat ze een effect hebben op de serumlipiden, bloeddruk en glycemie.

Wat dieetmaatregelen betreft, is alleen van een **dieet arm aan verzadigde vetten** bewezen dat het cardiovasculaire events vermindert en dit enkel wanneer het dieet wordt volgehouden [66]. Elke 1% extra energie komende uit verzadigde vetten zorgt immers voor een LDL-C stijging van 1.6 mg/dl . Zo hebben ook **voedingsvezels** aanwezig in groenten, fruit een lipidenverlagend effect aan een dosis van 5-15g/d [10].

Daarnaast wordt een beperking (maximum 1-2 eenheden per dag) in **alcohol**gebruik aangeraden gezien de grote impact hiervan op de TG spiegels.

Plantensterolen verminderen de absorptie van cholesterol door te interfereren met de oplosbaarheid ervan. Frequente tot dagelijkse inname van plantensterolen in margerine, melk en andere voedingsproducten wordt om deze reden in de media massaal gepropagandeerd. Daarbij wordt een gunstig effect op cardiovasculaire ziekten gesuggereerd.

Heden bestaat er evidentie dat plantensterolen zowel bij gezonde individuen als bij personen met familiale hypercholesterolemie een effect hebben op de lipidenparameters. Met een reductie van LDL-cholesterol van 10% door dagelijkse inname van 2g plantensterolen.

Over de invloed hiervan op de incidentie van coronaire hartziekten is echter nog niets bekend. Ook over het effect ervan op klinisch harde eindpunten zoals mortaliteit is nog niets geweten. De meeste richtlijnen raden daarom het gebruik van plantensterolen momenteel niet systematisch aan [67], [62].

Over de invloed van een toegenomen consumptie van **omega-3-vetzuren** bestaat er eveneens onenigheid in de literatuur. Toch raden de meeste richtlijnen twee maal wekelijks vette vis aan.

Vele andere dieetinterventies en voedingssupplementen die massaal gepropageerd worden kunnen deze bewijzen niet voorleggen. Een meta-analyse van verscheidene supplementen van anti-oxidanten voor primaire en secundaire preventie concludeert bovendien dat bèta-caroteen, vitamine A en vitamine E de mortaliteit mogelijks verhogen [68]. Om deze redenen worden **anti-oxidanten** en **vitaminen** niet aanbevolen in cardiovasculaire preventie.

3.3.2 Gewichtsreductie

Bij overgewicht heeft het bekomen van gewichtsreductie een effect op verschillende cardiovasculaire risicofactoren zoals bloeddruk en insulineresistentie [69],[70]. Daarnaast is er in mindere mate ook sprake van een rechtstreeks effect op TC, LDL-C en TG (bij zwaar overgewicht daling van 8 mg/dl in LDL-C voor elke 10kg gewichtsverlies) [10].

3.3.3 Fysieke activiteit

Regelmatige matige tot intensieve fysieke activiteit heeft in mindere mate een direct effect op het lipidenprofiel (stijging van HDL-C, daling van LDL-C bij meer intensieve fysieke training) [71],[72],[73]. De belangrijke vermindering van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is vooral veroorzaakt door het inwerken op andere risicofactoren zoals de bloeddruk en het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 [21].

3.3.4 Rookstop

Tenslotte is rookstop steeds aanbevolen gezien geen enkele (medicamenteuze) interventie dergelijke grote impact heeft op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Bovendien verhoogt rookstop in beperkte mate de HDL-C [74].

3.4. HYPOLIPEMIËRENDE MEDICATIE

Vooraleer te starten met statines bepaalt men best de leverenzymen (vooral ALT) en creatine kinase (CK). Indien ALT < 3 maal ULN (normale bovenwaarde) en CK < 5 maal ULN mag men het statine starten. Een 8 tal weken na de start (of dosisaanpassing) controleert men het lipidengehalte en nogmaals ALT. Daarna volstaat een jaarlijkse controle [10].

3.4.1 Keuze statine

Momenteel zijn er vijf statines op de markt, met belangrijke prijsverschillen tussen de producten. **(Tabel 1)**.

Een recent rapport van het federaal kenniscentrum voor de volksgezondheid vond geen klinisch relevante verschillen tussen de verschillende statines wanneer ze aan equivalente therapeutische doses worden gegeven. Het absolute voordeel van statinegebruik is daarentegen gerelateerd aan het individueel cardiovasculair risico en de absolute reductie in LDL-C [4].

Simvastatine en pravastatine werden grondig onderzocht in de aanbevolen dosis van 40 mg, onafhankelijk van de cholesterolwaarden. Na vijf jaar was er een LDL-daling van gemiddeld 31 mg/dl [75],[46]. Deze langst bestudeerde en tevens goedkoopste producten worden aanbevolen door de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen (CTG) van het RIZIV als lipidenverlagende therapie.

Indien TC > 290 mg/dl of LDL-C > 165 mg/dl kan men in secundaire preventie of bij DM type 2 patiënten ouder dan 40 jaar overwegen te starten met atorvastatine of rosuvastatine [65].

3.4.2 Terugbetalingscriteria statines

De aanbevelingen vanuit de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen van het RIZIV zijn geen terugbetalingsvoorwaarde meer (Koninklijk besluit van 31 januari 2010) [65].

3.4.3 Hoge versus lage dosis statines

Wat de intensiteit van de statinetherapie betreft, komt men tot de conclusie dat er geen evidentie is om in **primaire preventie** routinematig te starten met een geïntensifieerde therapie (dwz. hoger dan equivalente dosis simvastatine 40mg).

Intensieve therapie kan wel overwogen worden bij personen in **secundaire preventie** rekening houdend met de nevenwerkingen en kosten [57]. Wanneer men hier immers de standaard en intensieve therapie vergelijkt kan men een verschil in LDL-daling bekomen van gemiddeld 25,7% (101 versus 75 mg/dl). Overeenkomend met een hogere reductie van cardiovasculaire dood (8.0% vs. 9.4%; OR 0.84, 95% CI 0.77 tot 0.91) in personen met reeds vooraf bestaand cardiovasculair lijden [76].

Ook bij de groep met **familiale hypercholesterolemie** is een intensieve statinetherapie te verdedigen met als doel een reductie van meer dan 50% van de oorspronkelijke LDL waarde [16].

De omschakeling naar een ander statine dient hierbij te overwegen indien de therapeutische doelstellingen niet worden behaald na 3 maanden behandeling.

3.4.4 Nevenwerkingen statines

Statines worden beschouwd als veilige producten. De incidentie van significante nevenwerkingen is < 0,1% Dit neemt echter niet weg dat men onnodig gebruik van deze medicatie moet trachten vermijden. De voornaamste nevenwerkingen houden verband met spiertoxiciteit, variërend van milde myalgie, over myopathie (diffuse spiersymptomen zoals pijn, gevoeligheid en zwakte mét gestegen creatine kinase van > 10 maal de bovenste normaalwaarde) tot potentiëel fatale rhabdomyolyse.

In een systematische review over de veiligheid van statines in 2006 was het optreden van myopathie eerder een zeldzaamheid (11 per 100 0000 personenjaren), alsook het voorkomen van rhabdomyolyse (3.4 per 100 000 personenjaren) [77].

Deze laatste nevenwerking gaat gepaard met fulminant gestegen CK waarden waarbij er risico bestaat op acuut nierfalen ten gevolge van myoglobinurie. Belangrijk om te weten is dat de incidentie van rhabdomyolyse stijgt met de leeftijd, met gelijktijdige gebruik van andere hypolipemiërende middelen (zoals fibraten, ezetemibe, nicotinezuur), alsook met medicatie die de serumconcentratie van het statine kunnen verhogen door interactie met het cytochroom P450 systeem (bv diltiazem, macrolieden, azole-antifungale middelen enz.). Zo zijn atorvastatine en simvastatine substraten van CYP3A4 met dus hun potentiële nevenwerkingen. Voor fluvastatine en rosuvastatine, substraten van CYP2C9, zijn deze interacties van minder klinisch belang. Voor een meer nauwgezet overzicht hiervan verwijzen we naar de website van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische informatie voor de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (www.bcfi.be).

CK waarden dient men na de start van statines niet routinematig, maar enkel bij musculogene klachten te bepalen. Normale CK's sluiten zowel myopathie als rhabdomyolyse uit, doch geen myalgie. Indien men echter een vervijfvoudiging van de normale bovengrens vaststeld, dient met het statine te staken. Wat transaminasen betreft wordt er bij een meer dan drievoudige stijging van de bovenste normaalwaarde de dosis verlaagd of gestopt [78].

3.4.5 Alternatieve hypolipemiërende middelen

Bij intolerantie van statines of onvoldoende cholesteroldaling onder statines bestaan er een aantal alternatieve behandelingen.

Fibraten doen de triglyceriden dalen en in mindere mate ook het totaal cholesterol en het LDL-cholesterol, naast een stijging van het HDL-cholesterol. Sommige richtlijnen overwegen fibraten als eerste keuze indien er sprake is van dysplipidemie met hypertriglyceridemie en een te laag HDL-gehalte [79]. Zo bestaat er vanaf een serum TG gehalte van 440-880 mg/dl gevaar op acute pancreatitis.

In het verleden konden studies echter geen effect aantonen op totale, noch cardiale mortaliteit . Wel werd een reductie van niet-fatale coronaire events aangetoond. De ACCORD studie bij type 2 diabetespatiënten toont bovendien geen voordeel van de combinatie fibraat met statine in vergelijking met een statine in monotherapie [80]. Om deze redenen zijn statines in regel te verkiezen als initiële therapie.

Ezetimibe inhibeert selectief de intestinale resorptie van cholesterol. Heden zijn er onvoldoende gegevens uit studies met harde eindpunten. De lopende IMPROVE-IT studie zal dan ook meer duidelijkheid bieden omtrent doeltreffendheid en veiligheid op lange termijn.

Ook voor **nicotinezuur** (+ laropiprant) zijn de aanbevelingen verdeeld. Volgens NICE-richtlijnen kan men nicotinezuur overwegen in secundaire preventie bij intolerantie van statines. Doch de AIM-HIGH studie werd recent vroegtijdig gestopt omwille van geen winst van de combinatietherapie met statine in vergelijking met statine in monotherapie. Gezien de onduidelijkheid omtrent werkzaamheid en veiligheid weerhoudt men nicotinezuur niet als eerste keuze [59].

Anionenuitwisselaars (Colestipol, Colestyramine) binden galzouten in de darm, waardoor hun entero-hepatische cyclus onderbroken wordt. Hierdoor daalt de cholesterolemie maar stijgt soms de triglyceridenspiegel. Om deze reden is deze medicatie geen eerste keuze maar wel een mogelijkheid in combinatie met andere lipidenverlagende medicatie.

Onderstaande tabel vat nogmaals de keuze van type lipidenverlagende therapie volgens de soort dyslipidemie samen [81].

Tabel 6: Type dyslipidemie en keuze van medicatie

Type Dyslipidemie	Keuze medicatie
Hypercholesterolemie	Statine (evt + hars of ezetemibe)
Gemengd gestegen Cholesterol en Triglyceriden	Statine (evt + fibraat)
Hypertriglyceridemie	Gewichtsreductie, beperking alcoholgebruik (evt + Fibraat)

Bron: NGC. Treatment of dyslipidaemias. 2001 Apr 4 (revised 2010 Aug 3)

3.5. ANDERE FARMACOLOGISCHE INTERVENTIES

Een globaal cardiovasculair risicobeheer is maar volledig indien men tracht in te grijpen op alle aanwezige risicofactoren. Farmacologische interventies zoals antihypertensieve therapie en aspirine vallen buiten het bestek van dit naslagwerk. Hiervoor verwijzen we naar de Domus Medica aanbeveling 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' [61].

2. Dossieranalyse

Bij de dossieranalyse van de electronisch medische dossiers in Windoc® stuitten we op belangrijke problemen. Zo bleek het (semi)automatisch extraheren van patiëntengegevens onmogelijk. Er werd geen gebruik gemaakt van ICPC-2 codes in onze praktijkpopulatie (International Classification of Primary Care). Hierdoor waren we genoodzaakt alfabetisch elk individueel patiëntendossier na te kijken aan de hand van onze inclusiecriteria. Daarbij werden manueel zoveel mogelijk patiëntengegevens verzameld in het tijdsbestek van de registratieperiode (april 2011-augustus 2011).

Dit onderstreepte het nut en belang van een medisch softwareprogramma in de huisartspraktijk dat deze extractie van patiëntengegevens wel toelaat voor het uitvoeren van een praktijkproject verbeterende dossieranalyse. Zo werd bij de beschrijvende studie, gebaseerd op gegevens in de Intego databank, door Bartholomeeusen S. et al. in de 47 geïncludeerde huisartsenpraktijken gebruik gemaakt van Medidoc® [82]. Hierdoor beschikte men informatie over de diagnoses, medicatievoorschriften en laboresultaten van maar liefst 140,000 verschillende patiënten.

1. Epidemiologie

In totaal hebben we vanuit het electronisch medisch dossier (EMD) Windoc 421 patiënten en diens gegevens verzameld.

Deze groep bestaat uit 211 mannen (50,1%) en 210 vrouwen (49,9%) waarin vooral de leeftijdsgroep van 40 t/m 49 jaar goed vertegenwoordigd is met een totaal van 176 personen (41,8%). De leeftijdsgroepen van 50 t/m 59 jaar en 60 t/m 75 jaar bestaan respectievelijk uit 129 (30,6%) en 116 personen (27,6%).

2. Registratie risicofactoren

Wat de registratie van deze risicofactoren betreft zijn de **leeftijd**, het **geslacht** en de **huidige medicatie** bij alle 421 personen terug te vinden in het EMD.

Persoonlijke antecedenten zijn in 411 EMD's (of 97,6%) is goed genoteerd. Van deze 411 personen is er bij 40 van hen (9,5%) sprake van bestaand cardiovasculair lijden of secundaire preventie. Hieronder verstaan we aandoeningen zoals;

- symptomatische coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct),
- cerebrovasculair accident (CVA: exclusief hemorrhagisch CVA, cardiogene-embolie bv aritmie), transient ischemic attack (TIA),
- perifere vasculaire ziekte (gedocumenteerde claudicatio intermittens),
- bewezen atherosclerose (door echografie carotiden, coronaire angiografie)

De **familiale voorgeschiedenis** is terug te vinden in 146 dossiers (34.7%). Een soms ontbrekend doch essentiëel gegeven hierbij is de leeftijd waarop het event zich voordeed bij de verwante(n). Zo was er bij 35 personen (24%) bij wie geen leeftijd van familiaal event vermeld werd een correcte inschatting van de mate van familiale belasting onmogelijk.

De aanwezigheid van **type 2 diabetes** is goed te beoordelen aan de hand van het EMD. Zo is er over de periode van 2009-2011 bij 328 personen (77.9%) een gekende nuchtere glycemie, waarbij in totaal 32 personen aan de diagnose van type-2 diabetes beantwoorden. Bij de overige 93 personen is geen nuchtere glycemiebepaling terug te vinden.

De **rookstatus** is slechts bij een minderheid genoteerd in het EMD (93 personen of 22,1%). Het betreft 35 niet-rokers en 58 rokers.

Wat de **bloeddrukwaarden** betreft vinden we bij 284 personen (of 67,5%) één of meer geregistreerde waarden terug over de periode van 2009-2011. Naast deze metingen houden we ook rekening met het al dan niet nemen van een anti-hypertensivum.

Bij één op vijf personen (89 personen of 21.1%) vinden we gegevens omtrent eventueel **overgewicht** terug. Het betreft hier bij 10 personen (2.4%) een gekende BMI waarde, bij 73 personen (17,3%) enkel hun gewicht en bij 6 anderen (2.5%) word obesitas als risicofactor vermeld.

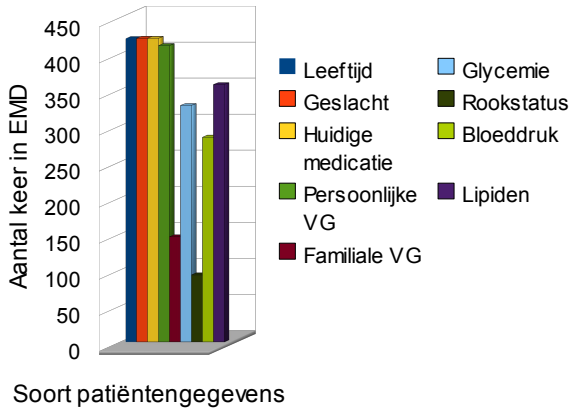
Een **lipidenprofiel** was tenslotte bij 357 personen (84.8%) terug te vinden in het EMD over de periode van 2009-2011. Bij deze 357 personen is er bij 228 van hen (63.9%) sprake van hypercholesterolemie (totaal cholesterol > 190 mg/dl en/of LDL > 115 mg/dl).

Een overzicht van deze aantallen kan u vinden in onderstaande tabel en bijhorende figuur.

Tabel 7: Aantal geregistreerde patiëntengegevens in het EMD van de 421 geïncludeerde patiënten van onze huisartspraktijk.

Geregistreerde patiëntengegevens	Aantal gegevens in EMD
Leeftijd	421
Geslacht	421
Huidige medicatie	421
Persoonlijke VG	411
Familiale VG	146
Glycemie	328
Rookstatus	93
Bloeddruk	284
Lipiden	357

Figuur 3: Het aantal geregistreerde patiëntengegevens in het EMD van de geïncludeerde 421 patiënten in onze huisartspraktijk



3. Bepaling cardiovasculair risicoprofiel

Van alle 421 geincludeerde personen nemen in totaal 75 (of 17,8%) een **lipidenverlagend middel**. Een patiënt behoort tot deze groep met lipidenverlagende medicatie als er sprake is van minstens één voorschrift hiervan jaarlijks in zijn electronisch medisch dossier. In de overgrote meerderheid gaat het om een statine (64 personen of 85,3%) terwijl een minderheid een fibraat (10 personen of 13,5%) of een anionenuitwisselaar (1 persoon of 1,4%) neemt.

OVERBEHANDELING

Om na te gaan of er sprake is van overbehandeling in onze huisartspraktijk, maken we een inschatting van het individuele CV risico van alle 75 personen die reeds een lipidenverlagend middel nemen.

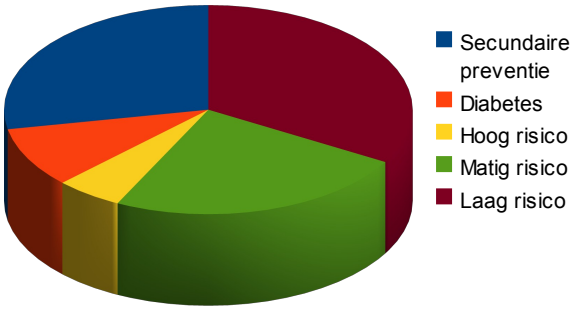
Met het algoritme van Boland en de Belgische SCORE-tabel delen we deze personen in in een secundaire preventie en primaire preventie groep. Deze laatste is verder onderverdeeld in personen met diabetes, een

hoog (≥ 10%), matig (5-9%) of laag (0-4%) risico. **Figuur 4** en **tabel 8** geven een overzicht van onze bevindingen.

Tabel 8: Indeling personen onder lipidenverlagende therapie in risicogroepen.

Risicoprofiel	Aantal personen
Secundaire preventie	21
Diabetes	7
Hoog risico	4
Matig risico	18
Laag risico	25

Fig. 4: CV risicoprofiel lipidenverlagende therapie gebruikers overbehandeling



Van de 75 personen die lipidenverlagende medicatie nemen gebeurt dit bij de minderheid (21 personen of 28%) in het kader van secundaire preventie.

De primaire preventie groep (54 pers of 72%) bestaat voor 9.3% uit personen met diabetes. Van de overige personen bezit 5.3% een hoog risico, 24% een matig risico en 33.3% een laag risico.

ONDERBEHANDELING

De 346 personen die geen lipidenverlagend middel nemen delen we op dezelfde manier in volgens hun cardiovaculair risicoprofiel.

Er zijn 326 personen die tot primaire preventie groep behoren. Hiervan bezitten 261 personen een laag risico (80%), 37 personen een matig (11.3%) en 14 personen een hoog CV risico (4.3%).

Bovendien zijn er 14 diabetespatiënten (4.3%) in deze primaire preventie groep.

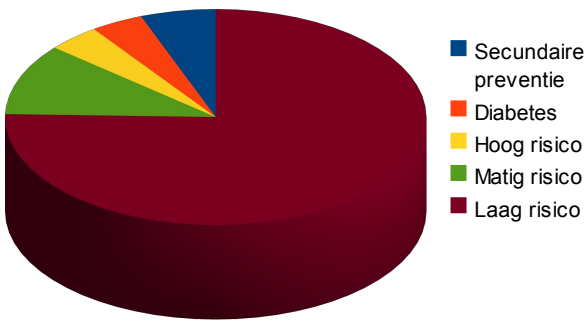
Bij 20 personen is er sprake van secundaire preventie (5.8%), waaronder 4 personen met diabetes.

Tabel 9 en bijhorende **figuur 5** geven een overzicht van onze bevindingen.

Tabel 9: Indeling personen zonder lipidenverlagende therapie in risicogroepen.

Risicoprofiel	Aantal personen
Secundaire preventie	20
Diabetes	14
Hoog risico	14
Matig risico	37
Laag risico	261

Fig 5: CV risicoprofiel personen zonder lipidenverlagend middel onderbehandeling



5. Discussie

Een belangrijke beperking van de uitgevoerde dossieranalyse is de omvang van onze onderzoekspopulatie. De verzamelde patiëntengegevens zijn een steekproef van onze huisartspraktijk. Hierdoor moeten vorige gegevens wellicht genuanceerd worden en laten deze niet toe een exacte uitspraak te doen over de kwaliteit van de behandeling van hyperlipidemie in onze huisartspraktijk.

Daarnaast bracht het ontbreken van sommige risicofactoren de nodige beperkingen met zich mee. Bij het ontbreken van het lipidenprofiel werd nagegaan of hoge waarden bij deze individuele patiënten een opmerkelijk verschil in cardiovasculair risico veroorzaakte. Dit bleek zelden (34 personen) zo te zijn. Bij het ontbreken van rookstatus en familiale belasting werd echter aangenomen dat deze risicofactoren afwezig waren. In geval van diabetes en in secundaire preventie leverde dit geen verschillende beslissing of hier niet statines geindiceerd waren. Hierdoor hebben we het cardiovasculaire risico in primaire preventie onderschat.

Daarnaast werden zoals eerder vermeld niet alle gekende risicofactoren verzameld ter inschatting van het cardiovasculaire risico. Deze zijn ondermeer socio-economische status, eventuele nierfunctievermindering, abdominale obesitas en overgewicht. Hierdoor zal het werkelijke cardiovasculaire risico wijzigen wanneer men deze factoren in rekening brengt.

1 Registratie risicofactoren

Een goede inschatting van het cardiovasculaire risico begint met een nauwkeurige registratie van de voornaamste risicofactoren.

Uit onze 421 geanalyseerde EMD's blijkt dat niet alle cardiovasculaire risicofactoren systematisch worden vermeld. Vooral de nochtans belangrijke rookstatus wordt te weinig vermeld in het EMD, naast de eventuele familiale belasting. Een laatste maar uiterst belangrijk ontbrekend gegeven in de geanalyseerde EMD's is de zekerheidsdiagnose van familiale hypercholesterolemie. Zo waren er in de EMD's geen gegevens omtrent genetische diagnostiek terug te vinden, noch familiale lipidenwaarden.

Deze gegevens geven een notie van dewelke risicofactoren beter kunnen geregistreerd worden in het EMD in onze huisartspraktijk. In het rapport 'Rapid Assessment: Cardiovasculaire Primaire Preventie in de Belgische Huisartspraktijk' van het Federaal kenniscentrum voor Volksgezondheid in 2007 blijkt dat de cardiovasculaire risicofactoren bij veel huisartsen niet goed beschikbaar zijn in het medisch dossier [42]. Deze gegevens illustreren de noodzaak tot verder onderzoek naar een verbeterde manier van registratie en extractie van patiëntengegevens in het EMD van onze huisartspraktijk.

2 Overbehandeling

Uit de analyse van de 421 patiënten blijkt verder dat 75 personen (ongeveer 1 op 6 of 17,8%) een **lipidenverlagend middel** nemen.
Bij 25 personen die een lipidenverlagend middel nemen is er sprake van **overbehandeling**. Of met andere woorden één op drie personen (25 van de 75 of 33.3%) personen hebben een laag risico in primaire preventie waardoor een statine volgens de huidige richtlijnen niet noodzakelijk is. Opvallend hierbij is dat de overgrote meerderheid van deze “overbehandelde” personen hoge cholesterolwaarden bezaten met verder weinig of geen andere geassocieerde risicofactoren.

Vermijden om statines voor te schrijven aan personen met een globaal laag risico is een mogelijk aandachtspunt in onze huisartspraktijk. Vooral bij personen met een geïsoleerd sterk verhoogd lipidenprofiel. Uiteraard op voorwaarde dat familiale hypercholesterolemie niet aannemelijk is.

Het kan dus nuttig zijn om bij patiënten met een laag risicoprofiel die een statine nemen de noodzaak hiervan kritisch te herevalueren. Hierbij gebruiken we best (indien beschikbaar) lipidenwaarden vóór de start van behandeling ter inschatting van het actuele risico. Indien deze niet beschikbaar zijn kunnen we overwegen het statine te staken en na een periode van drie maanden de lipidenwaarden opnieuw te bepalen [4].

Zoals eerder vermeld moeten deze gegevens (en het aantal overbehandelde patiënten) wellicht **genuanceerd** worden. Enerzijds gezien deze een steekproef vormen van onze huisartspraktijkpopulatie. Anderzijds gezien er met een aantal factoren geen rekening is gehouden. Zo is familiale hypercholesterolemie niet geïncludeerd door gebrek aan zekerheidsdiagnose op basis van het electronisch

medisch dossier (noch genetische testing, noch vermelding familiale lipidenwaarden). Hierdoor krijgen mogelijks sommige personen met geïsoleerde hoge lipidenwaarden in primaire preventie wel terecht een statine.

3 Onderbehandeling

Van de geanalyseerde populatie van 421 patiënten nemen 346 personen (of 82.2%) **geen lipidenverlagend middel**.
De meerderheid van onze patiënten (261 personen van de 346) neemt terecht geen lipidenverlagende medicatie omwille van hun globaal laag cardiovasculair risico. Bij 37 personen met een matig cardiovasculair risico kunnen we het opstarten van een statine overwegen.

Echter 48 personen (1 op 7 of 13.9%) die geen lipidenverlagend middel nemen moeten door hun hoog cardiovasculair risico eigenlijk wel medicamenteus behandeld worden. Bij deze 48 **onderbehandelde** patiënten gaat het om hoogrisicopatiënten (14 pers.) en diabetes patiënten (14 pers.) in primaire preventie, naast 20 personen waarbij er sprake is van secundaire preventie.

Om een beter beeld te krijgen van de behandeling van deze belangrijke **hoogrisicopatiënten** analyseerden we ook het globale lipidenverlagende medicatie gebruik in deze groepen. Een aantal cijfers vielen hierbij op. Van de 18 personen met een hoog cardiovasculair risico in primaire preventie nemen 4 personen een statine (22.2%). Van de 41 personen in secundaire preventie nemen 21 lipidenverlagende medicatie (1 op 2 of 51.2%). Tenslotte krijgen 7 van de 21 diabetespatiënten in primaire preventie (1 op 3 of 33.3%) lipidenverlagende therapie.

We kunnen hieruit besluiten dat er extra aandacht nodig voor de hoogrisicopatiënten die in onze huisartspraktijk deels onderbehandeld worden.

Dit “onderbehandelde” aantal kan echter nog hoger liggen gezien het beoordelen van familiale hypercholesterolemie onmogelijk was uit het EMD. Bovendien zijn zoals eerder vermeld niet alle risicofactoren geïncludeerd in het algoritme en de risicotabellen die we gebruiken.

6. Besluit

Cardiovasculaire aandoeningen zijn een belangrijke oorzaak van mortaliteit en morbiditeit. In onze huisartspraktijk zijn dan ook vele patiënten in dit kader bezorgd om hun lipidengehalte. Velen veronderstellen immers een rechtlijnig verband tussen gestegen lipidenwaarden en cardiovasculaire ziekten. Zowel de druk vanuit de bezorgde patiënt, de bezorgde twijfel van artsen, als de mediatisering van hyperlipidemie kan het (onterecht) gebruik van statines in de hand werken.

Het gebruik van statines blijkt de laatste twaalf jaar vertwintigvoudigd te zijn in België. Zo vertegenwoordigen de statines als meest gebruikte ambulante geneesmiddelenklasse een aanzienlijke kost voor de gemeenschap. Opvallend hierbij is dat de stijging van lipidenverlagende medicatie vooral te wijten is aan een toename van het gebruik in primaire preventie, waar de winst veel kleiner is dan in secundaire preventie [4]. Deze gegevens benadrukken de noodzaak van een rationeel gebruik van statines en waren de drijfveer achter deze thesis.

Een literatuuronderzoek toonde dat het individueel cardiovasculaire risico het uitgangspunt dient te zijn voor de globale aanpak van hyperlipidemie, de intensiteit en het al dan niet opstarten van lipidenverlagende medicatie. Statines moeten zo niet systematisch gebruikt worden in primaire preventie, zeker niet bij patiënten met een laag cardiovasculair risico. Bij deze personen is het vooral belangrijk om onnodig medicatiegebruik terug te dringen en staan levensstijlaanpassingen op de voorgrond. Bij een hoog cardiovasculair risico (inclusief familiale hypercholesterolemie en diabetes mellitus) en zeker in geval van secundaire preventie is daarentegen een intensieve medicamenteuze therapie noodzakelijk. Dit ongeacht van het lipidengehalte van de patiënt.

Ondanks het bestaan van deze verschillende effectiviteit van statines in primaire en secundaire preventie, wordt er vaak gezondigd tegen dit onderscheid door een bezorgde twijfel van artsen en door de druk van de bevolking die hypercholesterolemie als de belangrijkste risicofactor zijn gaan beschouwen. Naar onze mening is hier een bijzondere rol voor de huisarts weggelegd als educator van zijn patiënten. Daarnaast heeft de huisarts de belangrijke taak van het erkennen en registreren van cardiovasculaire risicofactoren van zijn patiënten.

Onze dossieranalyse van 421 patiënten liet ons door de moeilijkheden in registratie en bestaande beperkingen niet toe een juiste analyse te maken over de huidige aanpak van hyperlipidemie in onze huisartspraktijk. We kunnen dus geen gegrond besluit trekken naar over -of onderbehandeling in onze huisartspraktijk toe. Wel kunnen we uit de gegevens besluiten dat de groepen personen in secundaire preventie, hoogrisicopatiënten en diabetespatiënten in primaire preventie een aandachtspunt zijn in onze huisartspraktijk. Hier moeten we meer systematisch een lipidenverlagend middel starten.

Daarnaast blijkt uit onze dossieranalyse van (een steekproef van) onze patiëntenpopulaite dat een aantal belangrijke risicofactoren frequent ontbreken in het EMD. Dit betreft vooral de rookstatus en familiale belasting. Deze vaststelling illustreert de noodzaak aan verder onderzoek naar hoe we deze risicofactoren op een betere manier kunnen registreren in het EMD van onze huisartspraktijk.

Tenslotte is de Domus medica richtlijn 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' schaars in informatie wat betreft de herkenning en opsporing van familiale hypercholesterolemie. Deze aandoening is nochtans belangrijk te onderkennen. We hebben daarom getracht hierover meer duidelijkheid te scheppen.

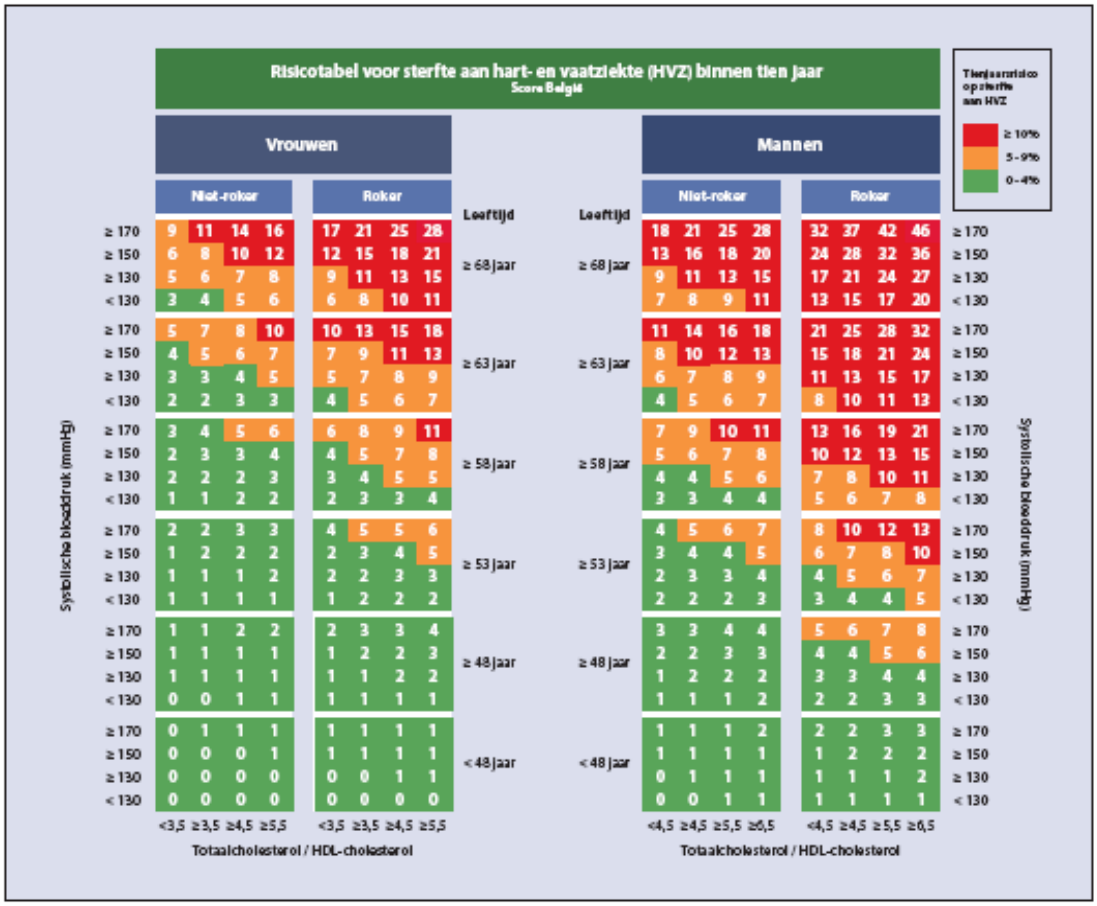
Het doel van deze thesis is een aanzet te vormen naar verdere praktijkverbetering in het kader van de behandeling van hyperlipidemie. Hopelijk kan deze masterthesis zo leidraad vormen ter uitvoering en/of aanvulling van de Domus medica richtlijn 'Globaal cardiovasculair risicobeheer' wat de behandeling van hyperlipidemie betreft.

7. Bijlagen

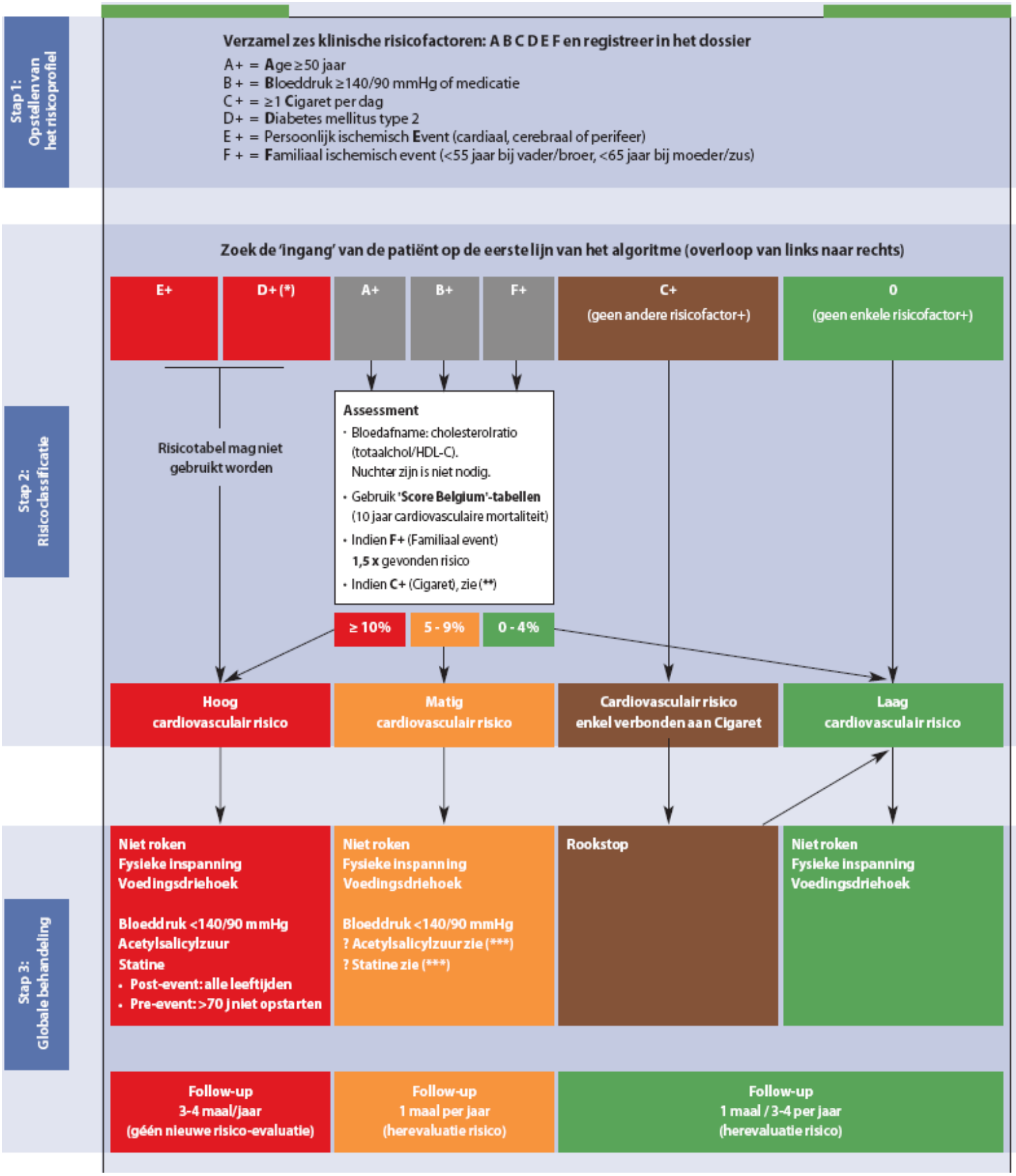
1. Overzicht streefwaarden verschillende guidelines

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

2. Belgische SCORE-risicotabellen



3. Cardiovasculair algortime bij personen tussen 40 en 75 jaar



4. FH-scorelijst

Tabel FH-scorelijst van Nederlandse lipidenpoliklinieken
In elke categorie moet de hoogste score worden toegekend, maar binnen een categorie mag slechts één score worden gebruikt. Bij een totaalscore van 6 of meer is er een indicatie voor DNA-diagnostiek

Kenmerk	Score
Onbehandelde LDL cholesterolwaarde (mg/dl)	
> 330	8
250-329	5
190-249	3
155-189	1
Medische voorgeschiedenis	
Coronaire hartziekte < 60 jaar	2
CVA of perifeer arteriëel vaatlijden < 60 jaar	1
Lichamelijk onderzoek	
Peesxanthomen	6
Arcus lipoides < 45 jaar	4
Familieanamnese	
Eerstegraads familielid met hart-of vaatziekte < 60 jaar	1
Eerstegraads familielid met LDL-cholesterol > 190mg/dl	1
Eerstegraads familielid met peesxanthomen of arcus lipoides < 45 jaar	2
Kinderen < 18 jaar met LDL-cholesterolwaarde > 135mg/dl	2
Totaalscore	

8. Literatuurlijst

Literatuurlijst

1: Vlaamse Agentschap voor Zorg en Gezondheid. Sterfte door ziekten van het hart -en vaatstelsel. Beschikbaar via: http://www.zorg-en-gezondheid.be/Cijfers/Cijfers-over-sterfte/. Geraadpleegd op 5 mei 2011.

2: De Henauw S, De Bacquer D, de Smet P, Kornitzer M, De Backer G. Trends and regional differences in coronary risk factors in two areas in Belgium: final results from the MONICA Ghent-Charleroi Study. J Cardiovasc Risk 2000;7(5):347-57.

3: Bartholomeeusen Stefaan. Morbidity research in primary care, using semi-automatic data collection from electronic medical records in general practices in Flanders.. Leuven: Acco; 2008.

4: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg. Statines in België: evolutie in het gebruik en invloed van het terugbetalingsbeleid KCE reports 141A. 2010.

5: Juryrapport van de Consensusvergadering 28 mei 2002. Brussel: Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering. Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. 2002.

6: Boland B, Swales D, Schroeder E, Legrand V, Jeanjean M. Major acute coronary events before the age of 55 years: a Belgian population-based study. Annual meeting, Belgian Society of Cardiology, 02.2007.

7: Katerndahl D, Lawier W. Variability in meta-analytic results concerning the value of cholesterol reduction in coronary heart disease: a meta-meta-analysis. Am J Epid 1999;149:429-41.

8: Kornitzer M, Dramaix M, Beriot I, Lannoy M, Gheyssens H, Kittel F. Twenty-five-year mortality follow-up in the Belgian bank study. Cardiology 1993;82:153-71.

9: Levine GN, Keaney JF, Vita JA. Cholesterol reduction in cardiovascular disease. N Engl J Med 1995;332:512-21.

10: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. European Heart Journal (2011) 32:1769-1818.

11: Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. Ann Int Med 1979;90:1985-91.

12: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease . February 2007.

13: NZGG. New Zealand cardiovascular guidelines handbook: A summary resource for primary care practitioners . March 2009.

14: De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts).. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.2003;10(Suppl 1):S1-S78.

15: Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by

representatives of nine societies and by invited experts) . European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation 2007 14: E1.
16: Clinical Knowledge Summaries. Familial Hypercholesterolemia. 2008.
17: Pekkanen J, Nissinen A, Vartiainen E, et al. Changes in serum cholesterol level and mortality: a 30-year followup. The Finnish cohorts of the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1994; 139: 155-165.
18: Simoons ML, Casparie AF. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie; derde consensus 'Cholesterol'. Ned Tijdschr Geneeskd 1998;142:2092-101.
19: Thomas S, Weijden T van der, Drenth BB van, Haverkort AFM, Laan JD van der. NHG-Standaard Cholesterol (eerste herziening). Huisarts Wet 1999;42:406-17.
20: Wood D, De Backer G, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyorola K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the second joint task force of European and other societies on coronary prevention. Atherosclerosis 1998;140:199-270.
21: Boland B, Christiaens T, Goderis G, Govaerts F, Philips H, Smeets F, Van de Vyver N, Van Duppen D. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Huisarts Nu 2007;36(7):339-69 329.53.
22: De Backer G, De Bacquer D, Brohet C, et al. Aanbevelingen voor de preventie van cardiovasculaire aandoeningen in de klinische praktijk. Belgische Nationale Werkgroep voor de Preventie van Hart- en Vaatziekten. Tijdschrift voor Geneeskunde 2005;61:601-13.
23: De Henauw S, De Bacquer D, de Smet P, Kortnitzer M, De Backer G. Trends in coronary heart disease in two Belgian areas: results from the MONICA Ghent-Charleroi study. J Epidemiol Comm Health 1999;53:89-98.
24: Assmann G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Munster study. Am J Cardiol 1992;70:733-7.
25: Ridker PM. Evaluating novel cardiovascular risk factors: can we better predict heart attack?. Ann Intern Med 1999;130:933-7.
26: Boland B, DE Muylder R, Goderis G, Degryse J. Cardiovascular prevention in general practice: development and validation of an algorithm. Acta Cardiol 2004;59:598-605.
27: Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339(4):229-34.
28: Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB Sr, Levy D. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. JAMA 2004;291(18):2204-11.
29: Basque Health System - Osakidetza - State/Local Government Agency. Clinical practice guideline on the management of lipids as a cardiovascular risk factor. 2008 Sep. NGC:007747.
30: Logan A.G.. Lowering the blood total cholesterol level to present coronary heart disease. In: Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994; 650-69.
31: Descamps OS. Familial hypercholesterolaemia in a Belgian community. Acta Cardiologica 2000, 55(6), 327-333.
32: Descamps OS, Gilbeau JP, Leysen X, Van Leuven F, Heller FR. Impact of genetic defects on

atherosclerosis in patients suspected of familial hypercholesterolaemia. Eur J Clin Invest 2001, Nov, 31(11), 958-65.
33: Walma EP, Wiersma TJ. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie. Huisarts Wet 2006;49:202-4.
34: Debruyne L, De Bacquer D, De Henauw S, et al. How to improve screening in first-degree relatives of patients with premature coronary heart disease. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13:711-7.
35: Damgaard D, Larsen ML, Nissen PH, Jensen JM, Jensen HK, Soerensen VR, et al.. The relationship of molecular genetic to clinical diagnosis of familial hypercholesterolemia in a Danish population. Atherosclerosis 2005;180:155-60.
36: DeMott K, Nherera L, Shaw EJ, Minhas R, Humphries SE, Kathoria M, Ritchie G, Nunes V, Davies D, Lee P, McDowell I, Neil A, Qureshi N, Rowlands P, Seed M, Stracey H, Thorogood M, Watson M. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. 2008. London: National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners.
37: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670-81.
38: BMJ Publishing Group. Primary prevention of ischaemic cardiac events. Clinical Evidence Issue BMJ. London 6, 2001.
39: Froom J, Froom P, Benjamin M, Benjamin BJ. Measurement and management of Hyperlipidemia for the primary prevention of coronary heart disease. JABFP 1998;11:12-22.
40: Ebrahim S, Davey Smith G, McGabe C et al. What role for statins? A review and economic model?. Health Thechnology Assessment 1999;3:1-75.
41: Ray KK, Seshasai SR, Ergou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants.. Arch Intern Med 2010; 170: 1024-32.
42: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg.. Rapid Assessment: Cardiovasculaire Primaire Preventie in de Belgische Huisartspraktijk. KCE reports vol. 52A. 2007.
43: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344:1383-9.
44: The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. N Engl J Med 1998;339:1349-57.
45: Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, Kokott N, et al. Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) Investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. JAMA 2002;287:3215-22.
46: Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002;360:7-22.
47: Sacks FM, Pfeffer MA, Moye' L, Brown LE, et al. Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: the Cholesterol and Recurrent Events trial (CARE). Am J Cardiol 1991;68:1436-46.

48: Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2011.
49: Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995;333:1301-7.
50: Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet 2002;360:1623-30.
51: Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. J Am Coll Cardiol 2008 Jan 1;51(1):37-45.
52: Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions.. J Vasc Surg 2007;45:645-54.
53: Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). JAMA. 2002;288(23):2998-3007.
54: Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
55: Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. March 2010.
56: Department of Defense - Federal Government Agency [U.S.]. VA/DoD clinical practice guideline for management of chronic kidney disease in primary care. 2000 Nov (revised 2007). NGC:007710.
57: RIZIV Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen. Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Juryrapport consensusvergadering 14 mei 2009.
58: Brouns K, Muls E. Lipiden op leeftijd: wat met de 70-plussers?. Tijdschr voor Geneeskd 2008;64:861-1.
59: WZC formularium. Cholesterolverlagende therapie bij ouderen. 2011.
60: Sijbrands EGJ, Westendorp RGJ, Defesche JC, De Meier PHM, Smelt AHM, Kastelein JJP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. BMJ 2001;322:1019-22.
61: Boland B, Christiaens T, Goderis G, Govaerts F, Philips H, Smeets F, Van de Vyver N, Van Duppen D. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Huisarts Nu 2007;36(7):339-69 329.53.
62: National Collaborating Centre for Primary Care. Lipid modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2008 May. 37 p.
63: Walma EP, Wiersma Tj. NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiaire hypercholesterolemie. Huisarts Wet 2006;49(4): 202-4.
64: Tikkanen MJ, Holme I, Cater NB et al. Comparison of efficacy and safety of atorvastatin (80 mg) to simvastatin (20 to 40 mg) in patients aged < 65 versus ≥ 65 years with coronary heart disease (from the

Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] Study). Am J Cardiol 2009;103:577-82.
65: Dienst voor geneeskundige verzorging van het RIZIV. PPI en statines. Gebruik en voorschrijven.. Augustus 2010.
66: Hooper L, Summerbell CD, Higgins JPT, Thompson RL, Clements G, Capps N, et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007;1:1.
67: Potter D, Whittaker V, Burke M, Rigby P, Summerbell C, Hooper L. Supplemental plant sterols and stanols for serum cholesterol and cardiovascular disease. (Protocol). Cochrane Database of Systematic Reviews 2004. 2004 (Issue 2. Art. No.: CD004814).
68: Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, Simonetti RG, Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2007;297(8):842-57.
69: Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabet Care 2000; 23:1499-504.
70: Van Royen P, Bastiaens H, D'hondt A, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Overgewicht en obesitas bij volwassenen in de huisartsenpraktijk. Huisarts Nu 2006;35:118-40.
71: Cox K, Burke V, Morton A, et al. Long-term effects of exercise on blood pressure and lipids in healthy women aged 40-65 years: The Sedentary Women Exercise Adherence Trial (SWEAT). J Hypertens 2001;19:1733-43.
72: Kukkonen-Harjula K, Laukkanen R, Vuori I, et al. Effects of walking training on health related fitness in healthy middle-aged adults -a randomized controlled study. Scandinavian J Sci Med Sport 1998;8:236-42.
73: Sunami Y, Motoyama M, Kinoshita F, et al. Effects of low-intensity aerobic training on the high-density lipoprotein cholesterol concentration in healthy elderly subjects. Metabolism 1999;48:984-8.
74: Van Den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, et al. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg(KCE). 2004 juni. KCE Reports Vol. IA. Ref. PF04- 26.02A.
75: Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol- lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366:1267-78.
76: Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. J Am Coll Cardiol 2006 Aug 1;48(3):438-45.
77: Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006;97(8A):52C-60C.
78: Clinical Knowledge Summaries. Lipid modification in primary and secondary CVD prevention. 2008.
79: EBM Guidelines. Treatment of dyslipidaemias. 2011.
80: ACCORD-studie. Primary lipid trail results. N Engl J Med 2010;362:1563-74.
81: Finnish Medical Society Duodecim - Professional Association. Treatment of dyslipidaemias. 2001 Apr 4 (revised 2010 Aug 3). NGC:008187.
82: Bartholomeeusen S, Vandenbroucke JP, Truyers C et al. Trends in total cholesterol screening and in prescribing lipid-lowering drugs in general practice in the period 1994-2003. BMC Family Practice 2008, 9:39.