

Wetenschappelijke achtergronden bij de NHG-standaard Cholesterol

Een literatuuroverzicht

T. VAN DER WEIJDEN

In Nederland heeft een meerderheid van de volwassenen een verhoogd serumcholesterolgehalte. De voorspellende waarde van een verhoogd serumcholesterolgehalte met betrekking tot het ontwikkelen van coronaire hartziekten is gering. Cholesterolverlaging bij mensen met een verhoogd serumcholesterolgehalte geeft een geringe absolute daling van het risico op coronaire hartziekten. In interventiestudies is een nog niet verklaarde toename in niet-coronaire mortaliteit in de behandelde groepen gevonden. Naast populatiegerichte interventie valt te denken aan een vorm van selectieve opsporing, gericht op mensen met een sterk verhoogd risicoprofiel voor coronaire hartziekten en patiënten met erfelijke hypercholesterolemie. De tijd lijkt rijp voor een kosten-effectiviteitsanalyse van de diverse interventiestrategieën die mogelijk zijn in de huisartspraktijk.

Van der Weijden T. Wetenschappelijke achtergronden bij de NHG-standaard Cholesterol. Een literatuuroverzicht. *Huisarts Wet* 1992; 35(3): 90-6.

Mw. T. van der Weijden, arts, Werkgroep Onderzoek Kwaliteitsbevordering in de huisartsgeneeskunde (WOK)/NHG-werkgroep Standaard Cholesterol, p/a Vakgroep Huisartsgeneeskunde, Rijksuniversiteit Limburg, Postbus 616, 6200 MD Maastricht.

Inleiding

Begin jaren tachtig werden de resultaten van belangrijke cholesterol-interventiestudies bekend. Hierdoor ontstond een golf van screeningsprogramma's, met name in de Verenigde Staten. Sindsdien heeft het thema cholesterol steeds meer aandacht in de media gekregen. Huisartsen worden nu regelmatig geconfronteerd met een verzoek om een cholesterolbepaling of met een cholesterolwaarde die elders is bepaald. Daarnaast zijn er ontwikkelingen als de introductie van krachtige cholesterolverlagende middelen, de HMG-coA-synthase-remmers en de komst van testapparatuur voor cholesterolbepalingen, die bruikbaar is in de huisartspraktijk.

Eind 1991 is de NHG-standaard Cholesterol gepubliceerd. Deze standaard is zoveel mogelijk gebaseerd op wetenschappelijke onderzoeksresultaten. In dit artikel wordt nagegaan welke kennis de literatuur oplevert ten aanzien van de meest controversiële onderwerpen binnen de cholesterol-problematiek. Andere overwegingen die een rol hebben gespeeld bij het opstellen van de standaard, zullen worden toegelicht door Wiersma (pag. 97 in dit nummer).

De vraagstelling van dit literatuuroverzicht luidt:

- Hoe is de verdeling van de serumcholesterolwaarden onder de Nederlandse bevolking?
- Hoe is de relatie tussen de hoogte van het serumcholesterolgehalte en het vóórkomen van coronaire hartziekten?*
- Wat is de voorspellende waarde van het verhoogd serumcholesterolgehalte ten aanzien van het ontwikkelen van coronaire hartziekten?
- Wat is het effect van cholesterol-reductie op de incidentie van coronaire hartziekten?
- Dient verhoogd serumcholesterol opgespoord te worden, en zo ja, hoe?

Literatuur

De literatuur werd verzameld met behulp van Medline over de jaren 1983-1991 met als hoofdtrefwoorden cholesterol, hypercholesterolemia (-familial), hyperlipopro-

teinemia, hyperlipidemia. De verzameling werd zonnodig ingeperkt door deze hoofdtrefwoorden te combineren met de trefwoorden epidemiology, diagnosis, screening, prevention, diet therapy, drug therapy, cost-effectiveness, family physicians, general practitioners, primary care physicians, family practice, review. Deze inventarisatie werd aangevuld met artikelen die werden genoemd in de verschillende literatuurlijsten.

Verdeling cholesterolwaarden

Het Peilstationsproject Hart- en Vaatziekten meet in Amsterdam, Doetinchem en Maastricht de belangrijkste risicofactoren voor coronaire hartziekten bij mannen en vrouwen van 20-60 jaar.¹ *Figuur 1* toont de verdeling van de serumcholesterolwaarden over deze populatie. Slechts een derde van de volwassenen heeft een 'normaal' serumcholesterolgehalte (<5,0 mmol/l).²

Zowel bij mannen als bij vrouwen neemt het serumcholesterolgehalte toe met de leeftijd (*figuur 2*). Bij mannen stijgt het vrij scherp tussen het 20e en 40e levensjaar; daarna vlak de stijging af. Bij vrouwen neemt de stijging na het 45e jaar sterk toe. Boven de 50 jaar hebben vrouwen gemiddeld een hoger serumcholesterolgehalte dan mannen, terwijl dit op 30-50-jarige leeftijd precies omgekeerd is.

Eén op de 500 mensen heeft een sterk verhoogd serumcholesterolgehalte (8 à 14 mmol/l) ten gevolge van de heterozygote vorm van familiale hypercholesterolemie. Personen met de homozygote vorm van deze aandoening (een op de miljoen mensen) hebben serumcholesterolgehalten in de orde van 15 à 30 mmol/l.³

Classificatie van serumcholesterol

Een verhoogd serumcholesterolgehalte – en dan met name verhoging van het LDL-cholesterol – is een belangrijke risicofactor voor coronaire hartziekten.^{4,5} Verder on-

* In dit artikel worden onder coronaire hartziekten verstaan: aandoeningen die worden veroorzaakt door ischemie van het myocard op basis van coronairsclerose (angina pectoris en myocardinfarct).

derzoek is noodzakelijk voordat een uitspraak kan worden gedaan over het klinische belang van de rol van HDL en triglyceriden.^{6,7} In de MRFIT-studie is het verband tussen de hoogte van het serumcholesterolgehalte en het vóórkomen van coronaire hartziekten onderzocht. Bij ruim 360.000 mannen van 35-57 jaar werd het serumcholesterolgehalte bepaald. Uit een analyse na zes jaar follow-up blijkt dat de sterkte van het verband tussen het serumcholesterolgehalte en de totale sterfte c.q. de sterfte aan coronaire hartziekten geleidelijk toeneemt met het stijgen van het serumcholesterolgehalte.⁸ Er is geen duidelijke drempel waarboven de kans op sterfte extra toeneemt.

De Europese Consensus Commissie heeft arbitraire afkappunten gekozen, die zijn gebaseerd op de MRFIT-gegevens.⁹

Bij een serumcholesterolgehalte <5,2 mmol/l bestaat nauwelijks verband tussen het serumcholesterolgehalte en de sterfte aan coronaire hartziekten; bij een waarde van 6,5 mmol/l is de sterfte tweemaal zo hoog als bij personen met een serumcholesterolgehalte van 5,2 mmol/l.

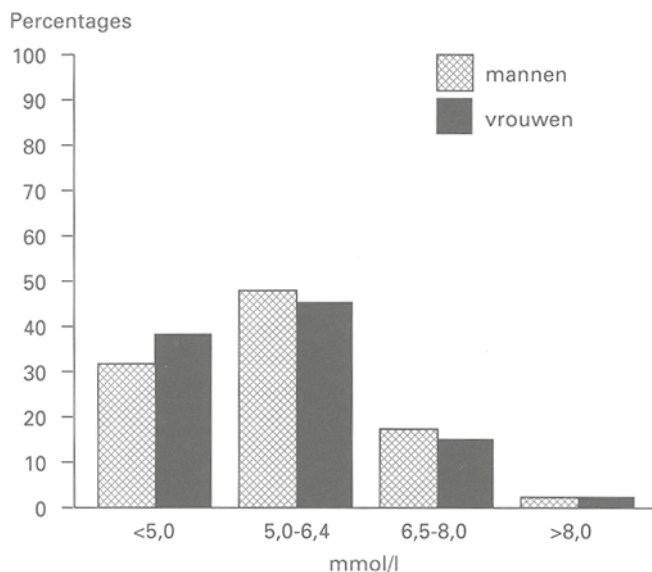
Het definiëren van normale waarden wordt bemoeilijkt door verschillen in de gemiddelde waarden die in uiteenlopende populaties worden aangetroffen. Het gemiddelde serumcholesterolgehalte bij volwassenen is in Nederland 5,8 mmol/l, in Amerika 5,4 mmol/l en in Japan 4,5 mmol/l.¹⁰ De incidentie van coronaire hartziekten is in Japan minder dan de helft van die in Westeuropese landen en de Verenigde Staten.¹¹ Het is niet duidelijk wat een veilige ondergrens is voor het serumcholesterolgehalte.⁷

Voorspellende waarde

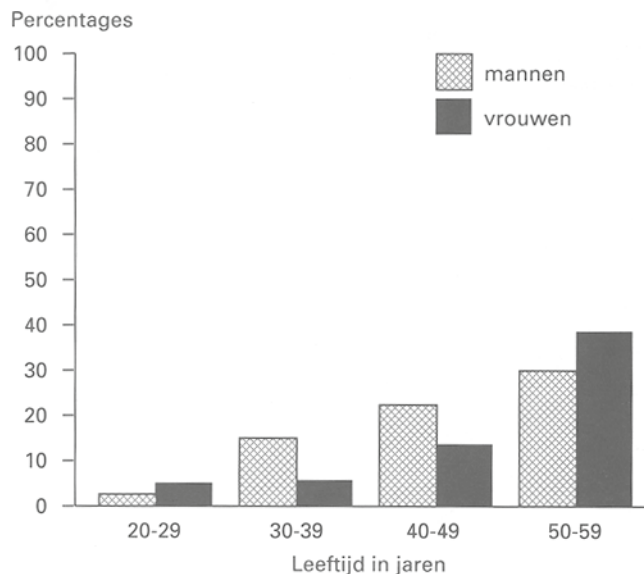
De voorspellende waarde van een verhoogd serumcholesterolgehalte met betrekking tot het ontwikkelen van coronaire hartziekten is gering. De cholesterol-distributie-curve van mannen van middelbare leeftijd die wel en die niet een coronaire hartziekte ontwikkelen in de loop van een periode van 15 jaar, overlappen elkaar grotendeels.^{5,12,13} Meer dan 60 procent van de hartinfarcten treedt op bij personen die een serumcholesterolgehalte hebben beneden de 6,4 mmol/l. Het gemiddelde serumcholesterolgehalte van personen die een coronaire hartziekte krijgen, is 6,3 mmol/l, en van personen die er vrij van blijven 5,7 mmol/l.¹⁴

Voor de groep mensen met familiale hypercholesterolemie is deze relatie veel

Figuur 1 Verdeling van de cholesterolwaarden per geslacht (20-60 jaar). Afgeronde percentages per geslacht.



Figuur 2 Verdeling van verhoogde cholesterolwaarden (>6,5 mmol/l) over de leeftijd/geslachtsgroepen (20-60 jaar). Percentages van de leeftijdsgroepen.



uitgesprokener: de helft van de mannen en 15 procent van de vrouwen met de heterozygote vorm heeft voor het 60e jaar ten minste één myocardinfarct doorgemaakt.¹⁵

Invloed van geslacht

De morbiditeit en mortaliteit door coronaire hartziekten is bij mannen ongeveer twee keer zo groot als bij vrouwen. Met name bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd komen coronaire hartziekten veel minder voor.¹⁶⁻¹⁸

Ook de relatie tussen het serumcholesterolgehalte en het optreden van coronaire hartziekten is niet gelijk voor mannen en vrouwen. Wanneer er, behalve een serumcholesterolgehalte van 8,0 mmol/l, geen risicofactoren aanwezig zijn, hebben mannen van 45 jaar een bijna viermaal zo grote kans om binnen zes jaar een coronaire hartziekte te ontwikkelen, als vrouwen van dezelfde leeftijd: 5,8 tegen 1,6 procent.¹⁹

Het verschil tussen mannen en vrouwen wordt verduidelijkt door *tabel 1*: bij mannen neemt in alle leeftijdsgroepen het risico op coronaire hartziekten bij het stijgen van het serumcholesterolgehalte geleidelijk toe.²⁰ Dit curvilineaire verband bestaat ook, hoewel minder sterk, bij vrouwen van 40-49 jaar. Bij vrouwen van 30-39 jaar lijkt nauwelijks sprake van een verband en bij vrouwen van 50-59 jaar is er een J-vormig verband.

Een recente prospectieve studie bij vrouwen ouder dan 60 jaar laat eveneens een J-vormig verband zien tussen het serumcholesterolgehalte en de totale sterfte.²¹ In een onderzoek bij mannen en vrouwen van 49-82 jaar bleek een laag LDL-gehalte gerelateerd aan een lage incidentie van coronaire hartziekten. Bij de vrouwen met een laag LDL-gehalte was de CVA-incidentie echter hoger dan bij de vrouwen met een hoog LDL-gehalte.²² De relatie tussen het LDL-gehalte en coronaire hartziekten lijkt bij vrouwen dus minder consistent dan bij mannen.²³

Invloed van leeftijd

In de Zeven Landen Studie, de MRFIT-Study en de Framingham Study bleek het verband tussen het serumcholesterolgehalte en de mortaliteit door coronaire hartziekten af te nemen met de leeftijd.²⁴⁻²⁶

Beneden de leeftijd van 50 jaar is het serumcholesterolgehalte direct gerelateerd aan de sterfte door coronaire hartziekten en de totale sterfte. Over de sterkte van dit verband boven de leeftijd van 50 jaar is de literatuur tegenstrijdig. Volgens verschillende studies verdwijnt het verband tussen het serumcholesterolgehalte en de totale sterfte bij toenemende leeftijd. De leeftijd waarop dit verband verdwijnt, ligt tussen de 50 en 70 jaar.²⁷⁻²⁹

In een prospectieve studie bij mannen en vrouwen ouder dan 65 jaar bleek het serumcholesterolgehalte, in tegenstelling tot hypertensie en roken, toch een onafhankelijke voorspeller voor de sterfte aan coronaire hartziekten.³⁰ Dit onderzoek werd gehouden in een periode waarin een daling van de mortaliteit door coronaire hartziekten optrad, waarschijnlijk als gevolg van een duidelijke reductie van twee andere risicofactoren – roken en de gemiddelde bloeddruk – terwijl het gemiddelde serumcholesterolniveau nauwelijks afnam. Deze veranderingen in de andere risicofactoren kunnen de bevinding verklaren dat het serumcholesterolgehalte ook bij ouderen een onafhankelijke risicofactor voor sterfte aan coronaire hartziekten is. Ook in een recente analyse van de gegevens van de Framingham Study bleek het serumcholesterolgehalte een risicofactor te zijn voor de oudere vrouw.³¹

Effecten van beïnvloeding van serumcholesterol

Met een cholesterol-verlagend dieet kan een reductie van het serumcholesterolge-

halte van 8 tot 20 procent worden bereikt.³²⁻³⁶ In gecontroleerde interventiestudies geeft zo'n dieet een reductie van gemiddeld 13 procent; in de dagelijkse praktijk wordt met goede begeleiding een reductie van 9 procent bereikt.³⁷⁻⁴⁰ Zodra de begeleiding wordt stopgezet, keert het serumcholesterolgehalte gewoonlijk weer terug naar de uitgangswaarden.⁴¹ Met middelen als galzuurbindende harsen, fibraten en nicotinezuur wordt in de interventiestudies een cholesterolreductie van gemiddeld 9,5 procent bereikt.^{37 42}

De HMG-coA-synthese-remmers werken sterker verlagend op het serumcholesterolgehalte; een dosis van 20 mg simvastatine geeft een gemiddelde reductie van 27 procent, terwijl een dosis van 40 mg een reductie geeft van 33 procent.⁴³⁻⁴⁵ Resultaten van interventiestudies met deze middelen zijn nog niet gepubliceerd. De effecten op coronaire hartziekten en de totale sterfte zijn nog onbekend, evenals de effecten op lange termijn.

Resultaten interventiestudies

De grootste en bekendste placebo-gecontroleerde interventiestudies zijn de WHO Cooperative Trial on Primary Prevention of Ischaemic Heart Disease (WHO Trial), de Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial (LRC Trial) en de Helsinki Heart Study (HH Study). Alle drie de studies hebben betrekking op mannen van middelbare leeftijd zonder een (sterke) belasting door andere risicofactoren voor coronaire hartziekten, de follow-up duur varieert van 5 tot 7 jaar en de gemiddelde serumcholesterolgehaltes vóór

Tabel 1 Absoluut risico op coronaire hartziekte in 24 jaar per 1000, uitgezet naar het serumcholesterolgehalte en voor leeftijd gestandaardiseerd.²⁰

Cholesterol	30 - 39 jaar		40 - 49 jaar		50 - 59 jaar	
	M	V	M	V	M	V
<5,2	82	60	271	97	438	386
5,2-5,7	136	99	292	89	432	307
5,8-6,2	252	43	344	135	588	259
6,3-6,7	286	67	360	165	520	292
>6,7	382	69	579	297	817	364

behandeling lopen uiteen van 6,4 tot 7,5 mmol/l. In de WHO Trial kreeg de interventiegroep 1,6 gram clofibrat per dag, in de LRC Trial werd behandeld met een dieet en 24 gram cholestyramine per dag en in de HH Study bestond de behandeling uit een dieet en 1200 mg gemfibrozil per dag.⁴⁶⁻⁴⁹ De resultaten zijn samengevat in tabel 2.

Het absolute risico op het ontwikkelen van coronaire hartziekten blijkt in de interventiegroep gemiddeld 1,5 procent kleiner te zijn dan in de controlegroep. Dit resulteert echter niet in een afname van de totale sterfte, die in twee van de drie studies zelfs groter is in de interventiegroep (tabel 2). Er bestaat in de interventiegroep een oversterfte door kanker en door gewelddadige dood (ongelukken, moord, suïcide). *Muldoon* trof dit laatste fenomeen ook aan in een meta-analyse van zes interventiestudies, waaraan in totaal 25.000 mannen deelnamen, verdeeld over een interventiegroep (I-groep) en een controlegroep (C-groep).³⁷ Na afloop van de studies bedroeg de mortaliteit door coronaire hartziekten 1,36 procent in de I-groep, tegen 1,59 procent in de C-groep (odds-ratio 0,85). De sterfte door gewelddadige dood bedroeg in de I-groep 0,53 procent, tegen 0,30 procent in de C-groep (odds-ratio 1,76). De interventie in deze zes onderzoeken bestonden

in twee gevallen uit dieet en in vier gevallen uit (verschillende) medicamenten. De oversterfte door gewelddadige dood lijkt dus niet te verklaren door bijwerkingen van een bepaald medicament.

Men kan de onderzoeksresultaten ook benaderen door te kijken naar degenen die géén coronaire hartziekten ontwikkelen.⁵⁰ In de HH Study bleven in de interventiegroep 973 van de 1000 personen gezond. In de controlegroep bleven 959 van de 1000 personen gezond. Met een behandeling verbetert de kans om gedurende een periode van vijf jaar gevrijwaard te blijven van coronaire hartziekten dus van ongeveer 96 procent tot iets meer dan 97 procent. Van 1000 behandelde personen hebben er 14 voordeel bij de behandeling. Geen baat bij de behandeling hebben 986 personen: de 959 die toch al gezond waren gebleven, plus de 27 patiënten die ondanks gemfibrozil toch een al dan niet fataal hartinfarct kregen.

Opsporing

Algemene screening van de Nederlandse bevolking is af te raden om de volgende redenen:

- veel mensen hebben een verhoogd serumcholesterolgehalte;

- de voorspellende waarde van het serumcholesterolgehalte voor het ontwikkelen van coronaire hartziekten is gering;
- de nauwkeurigheid en betrouwbaarheid van een eenmalige meting van het serumcholesterol is onvoldoende;
- de therapie moet in de praktijk goede resultaten geven, zonder negatieve bijwerkingen, en veilig zijn op de lange termijn. Dit is voor de HMG-coA-synthase-remmers nog niet duidelijk;
- de kosten-effectiviteit-verhouding van een landelijk screeningsprogramma lijkt ongunstig.^{2 42 51}

Voor personen met familiale hypercholesterolemie heeft een individuele opsporingsstrategie de hoogste prioriteit. Een dergelijke strategie ontbreekt. Deze groep is te klein om bevolkingsonderzoek te rechtvaardigen.⁵²

In de Verenigde Staten is aangetoond dat met intensieve gezondheidsvoorlichtingsprogramma's een reductie van 4 procent van het gemiddelde serumcholesterolgehalte in de algemene bevolking kan worden bereikt.⁵³

Kottke berekende het effect van een populatiegerichte strategie in vergelijking met het effect van interventie bij een selecte groep met een hoog risico.⁵⁴ Indien door gezondheidsvoorlichting bij de gehele populatie het gemiddelde serumcholesterolgehalte met 4 procent, het aantal rokende mensen met 15 procent en de gemiddelde diastolische bloeddruk met 3 procent kan worden gereduceerd, zou de incidentie van niet-fatale myocardinfarcten dalen met 13 procent en de sterfte aan coronaire hartziekten met 18 procent. Indien daarentegen alleen bij een groep met een hoog risico zou worden geïntervenieerd met als resultaat een daling van het serumcholesterolgehalte met 34 procent en van het roken met 20 procent, en een reductie van de diastolische bloeddruk tot 90 mm Hg, zou dit leiden tot een daling van 6 à 8 procent van de incidentie van niet-fatale myocardinfarcten, en van 2 à 9 procent van de sterfte aan coronaire hartziekten. Het effect van de populatiestrategie is in theorie dus circa twee keer zo groot als het effect van selectieve strategie. Dit wordt in een vergelijkbaar onderzoek bevestigd.⁵⁵

Met gegevens van de Framingham Off-

Tabel 2 De resultaten van drie interventiestudies. Aantallen per 1000 mannen.

Uitkomstmaat	WHO	LRC	HH
<i>Non-fataal myocardinfarct</i>			
- interventiegroep	37	68	22
- controlegroep	48	83	35
<i>Sterfte aan coronaire hartziekte</i>			
- interventiegroep	10	16	5
- controlegroep	9	20	6
<i>Coronaire hartziekten totaal</i>			
- interventiegroep	47	81	27
- controlegroep	58	98	41
<i>Sterfte totaal</i>			
- interventiegroep	36	36	22
- controlegroep	24	37	21

spring Cohort is berekend dat mannen in de leeftijd van 40-60 jaar het meeste voordeel zouden hebben van interventie met betrekking tot verhoogde serumcholesterolwaarden.⁵⁶ Het rendement voor vrouwen onder de 40 jaar en voor mannen en vrouwen boven de 60 jaar is minder duidelijk. Bij een selecte bepaling van het serumcholesterolgehalte op geleide van het risicoprofiel voor coronaire hartziekten zou het rendement voor deze groepen toenemen.

Risicoprofiel

De NHG-standaard Cholesterol pleit voor passieve selectieve screening (casefinding) aan de hand van het risicoprofiel voor coronaire hartziekten. Uitgangspunt bij de selectieve screening is het multiplicatieve effect van de combinatie van risicofactoren op het krijgen van coronaire hartziekten. Behandeling van hypertensie heeft weinig effect bij personen die tevens een (onbehandeld) verhoogd serumcholesterolgehalte hebben.⁵⁷

Mannen van 35 jaar met een serumcholesterolgehalte van 8,7 mmol/l lopen volgens de Framingham Study een risico op het ontwikkelen van een coronaire hartziekte binnen acht jaar van 4 per 1000. Gecombineerd met diabetes mellitus wordt dit risico 23 per 1000. Wanneer zij dan ook nog roken en hypertensief zijn, wordt de kans 35 per 1000.⁵ Het afzonderlijke gewicht van de verschillende risicofactoren is echter moeilijk te beoordelen.

Kannel berekende het effect van beïnvloeding van de risicofactoren met behulp van de MRFIT-gegevens.²⁵ Uit observationeel onderzoek mag echter niet worden afgeleid dat deze effecten ook te bereiken zijn. Dergelijke gegevens geven slechts een indicatie van het *relatieve* gewicht van de risicofactoren voor coronaire hartziekten. Een cholesterolreductie van 10 procent zou 11,3 procent reductie in mortaliteit door coronaire hartziekten en 4,4 procent reductie in de totale mortaliteit geven. Een verlaging van de diastolische bloeddruk met 10 procent zou een reductie van 20,6 procent in mortaliteit aan coronaire hartziekten en van 14,1 procent in de totale mortaliteit geven. Tien sigaretten per dag minder roken leidt volgens zijn berekeningen tot circa 20 procent reductie in mortaliteit door

coronaire hartziekten en een even grote reductie in de totale mortaliteit. De grotere invloed van een reductie van roken en hypertensie wordt toegeschreven aan het feit dat deze risicofactoren tevens gerelateerd zijn aan andere ziekten, met name longkanker en CVA.

Een recente analyse van de gegevens van de Framingham Study bevestigt deze bevindingen. De winst in levensverwachting door interventie op bloeddruk, serumcholesterolgehalte en roken werd berekend.⁵⁸ Roken lijkt als risicofactor van meer belang dan een verhoogd serumcholesterolgehalte, en verhoogde bloeddruk lijkt minstens zo belangrijk. Stoppen met roken geeft voor een man van 40 jaar die tevens een verhoogd serumcholesterolgehalte en een verhoogde bloeddruk heeft 3,5 keer zoveel levensverlenging als een cholesterolreductie van 20 procent. Behandeling van de verhoogde bloeddruk geeft tweemaal zoveel levensverlenging.

Uit een huisartsgeneeskundig onderzoek bij mannen blijkt dat roken en hypertensie even belangrijke risicofactoren voor coronaire hartziekten zijn, gevolgd door het serumcholesterol.⁵⁹

Kosten-effectiviteitsanalyse

Tot nu toe worden in kosten-effectiviteitsanalyses vooral cholesterolverlagende middelen met elkaar vergeleken.⁶⁰⁻⁶³ Er zijn slechts twee kosten-effectiviteitsanalyses waarin preventiestrategieën tegen elkaar zijn uitgezet. Hieruit blijkt dat de populatiestrategie het meest kosten-effectief is, dat terughoudendheid geboden is bij het invoeren van een selectieve screeningsstrategie, en dat cholesterolverlagende middelen gereserveerd moeten worden voor patiënten met familiale hypercholesterolemie en mensen met een zeer hoog risico op coronaire hartziekten.^{64 65}

Beschouwing

Nederlandse volwassenen hebben gemiddeld een hoog serumcholesterolgehalte; slechts een derde van de volwassenen heeft een 'normaal' serumcholesterolgehalte. De afkappunten voor een matig en sterk verhoogd serumcholesterolgehalte zijn geen absolute, maar arbitraire grenzen, die zijn

vastgesteld aan de hand van een zeer grote studie bij mannen van middelbare leeftijd. De vraag is of ze mogen worden geëxtrapoleerd naar vrouwen en naar oudere en jongere mannen.

De voorspellende waarde van een verhoogd serumcholesterolgehalte is gering, behalve voor de groep mensen met familiale hypercholesterolemie. Dit geldt nog sterker voor vrouwen dan voor mannen. De voorspellende waarde neemt af met het stijgen van de leeftijd. Er bestaat nog onduidelijkheid over het risico van verhoogde serumcholesterolwaarden bij oudere mannen en vrouwen.

Interventiestudies zijn bijna uitsluitend uitgevoerd met blanke mannen van middelbare leeftijd met een matig tot sterk verhoogd serumcholesterolgehalte. Het effect van cholesterolreductie op de incidentie van coronaire hartziekten is onvoldoende onderzocht bij jongere en oudere mannen, bij vrouwen, bij niet-blanken en bij personen met een licht tot matig verhoogd serumcholesterolgehalte.^{66 67} Het is onduidelijk in hoeverre de onderzoeksresultaten geëxtrapoleerd mogen worden naar deze bevolkingsgroepen.⁶⁸

De resultaten van de interventiestudies zijn teleurstellend, gezien de geringe absolute risicodaling in de interventiegroep ten opzichte van de controlegroep. De beperkte resultaten zijn mogelijk te wijten aan de relatief korte duur van de interventiestudies.⁵⁰ Een interventiestudie gericht op secundaire preventie met een follow-up van 15 jaar suggereert dat een reductie van de totale mortaliteit pas vele jaren na de start van de therapie optreedt.⁶⁹ Het is ook denkbaar dat de interventie bij de onderzoekspopulatie te laat kwam om nog invloed op het atherogene proces te kunnen uitoefenen.

Er is verder een systematische en nog niet verklaarde toename in mortaliteit door niet-coronaire oorzaken in de interventiegroep. *Oliver* acht het onwaarschijnlijk dat toeval alléén dit fenomeen kan verklaren, en hij vraagt zich af of langdurige serumcholesterolverlaging een nadelige invloed heeft op de samenstelling van de celmembranen.⁷⁰ Er zijn aanwijzingen dat impulsiviteit en agressief gedrag samenhangen met een laag serumcholesterolgehalte (door

een laag serotonine-metabolisme in de hersenen).⁷¹ Voor een specifiek effect van (plotselinge) verlaging van het serumcholesterolgehalte aan het begin van de interventie, dat bij interventies van langere duur niet meer optreedt, bestaan geen aanwijzingen.⁷² Grotere blootstelling aan dood door geweld als gevolg van een actievere leefstijl, mogelijk gemaakt door preventie van vroege symptomen van coronaire hartziekten (zoals moeheid en pijn op de borst), vormt een andere mogelijke verklaring van het fenomeen.⁷² Overigens is *Wysowski* de oorzaken van de sterfte door gewelddadige dood in de HH Study en de LRC Study nagegaan en zij meent dat het fenomeen wél toe te schrijven is aan toeval, gezien de uiteenlopende oorzaken van de betreffende sterfgevallen.⁷³

Wat de te kiezen preventiestrategie betreft, lijkt de tijd rijp voor een degelijke kosten-effectiviteitsanalyse van de diverse interventiestrategieën in de huisartspraktijk, met huisartsgeneeskundige outcome-maten, waarbij ook rekening wordt gehouden met de negatieve effecten van screenen (vrijbrief-effect,⁷⁴ labelling⁷⁵ ⁷⁶) en van de populatie-interventie (endogene risicoprofiel niet beïnvloedbaar,⁷⁷ cholesterolverlaging mogelijk ongezond voor kinderen⁷⁸).

Dankbetuiging

Met dank aan Tjerk Wiersma en Jaap van der Laan voor hun commentaar op de eerste versie van de tekst.

Literatuur

- 1 Kromhout D, Obermann-de Boer GL, Blokstra A, Verschuren WMM. Peilstation-project hart- en vaatziekten 1989. Zeist: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene (RIVM), 1990.
- 2 Cholesterol Consensus Commissie. Cholesterol consensus. De stellingen toegelicht. Hartbulletin 1987; suppl 1: 3-11.
- 3 Brown MS, Goldstein JC. Familial hypercholesterolemia. Scriver, Beaudet, Sly and Valle. The metabolic basis of inherited disease. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 1989; 1215-51.
- 4 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T, McNamara PM. Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1971; 74: 112.
- 5 Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1979; 90: 85-91.
- 6 Gezondheidsraad. Cholesterol. Advies uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad. 's-Gravenhage: Gezondheidsraad, 1990.
- 7 Lewis B. Plasma lipid concentrations: the concept of 'normality' and its implications for detection of high cardiovascular risk. *J Clin Pathol* 1987; 40: 1118-27.
- 8 Martin MJ, Hulley SB, Browner WS, et al. Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361,662 men. *Lancet* 1986; ii: 933-6.
- 9 Study group, European Atherosclerosis Society. The recognition and management of hyperlipidaemia in adults: a policy statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 1988; 9: 571-600.
- 10 Knuiman JT, Katan MB. Cholesterolniveau's in serum in Nederland in vergelijking met die in de Verenigde Staten. *Ned Tijdschr Geneesk* 1985; 129: 2500-5.
- 11 Blackburn H, Berenson GS, Christakis G, et al. Conference on the health effects of blood lipids: optimal distributions for populations. Workshop report: Epidemiologic section. *Prev Med* 1979; 8: 612-78.
- 12 Rose G. Sick individuals and sick populations. *Int J Epidemiol* 1985; 14: 32-8.
- 13 Heller RF, Chinn S, Tunstall Pedoe HD, Rose G. How well can we predict coronary heart disease? Findings in the United Kingdom Heart Disease Prevention Project. *Br Med J* 1984; 288: 1409-11.
- 14 Boot CPM. De voorspellende betekenis van cardiovasculaire risicofactoren. *Hart Bulletin* 1990; 21: 12-4.
- 15 Stalenhoef AFH. Hypercholesterolemie als risicofactor. *Medifo* 1989; 5: 22-5.
- 16 Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, et al. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 641-6.
- 17 Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-90.
- 18 Uemera K, Pisa Z. Trends in cardiovascular disease mortality in industrialized countries since 1950. *World Health Stat Q* 1988; 41: 155-78.
- 19 Anonymous. Coronary risk handbook. Estimating risk of coronary heart disease in daily practice. New York: American Heart Association, 1973.
- 20 Dawber TR, et al. Lipids and atherosclerotic disease. In: Bingham Study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press, 1980.
- 21 Forette B, Torrat D, Wolmark Y. Cholesterol as riskfactor for mortality in elderly women. *Lancet* 1989; i: 868-70.
- 22 Gordon T, Kannel WB, Castelli WP, Dawber TR. Lipoproteins, cardiovascular disease, and death. The Framingham Study. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1128-31.
- 23 Crouse JR. Gender, lipoproteins, diet, and cardiovascular risk. Sauce for the goose may not be sauce for the gander. *Lancet* 1989; i: 318-20.
- 24 Mariotti S, Capocacia R, Farchi G, et al. Age, period, cohort and geographical area effects on the relationship between risk factors and coronary heart disease mortality: 15-year follow-up of the European cohorts of the Seven Countries Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- 25 Kannel WB, Neaton JD, Wentworth D, et al. Overall and coronary heart disease mortality rates in relation to major risk factors in 325,348 men screened for the MRFIT. *Am Heart J* 1986; 112: 825-36.
- 26 Stokes J. Dyslipidemia as a risk factor for cardiovascular disease and untimely death: the Framingham Study. *Atherosclerosis Rev* 1988; 18: 49-57.
- 27 Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- 28 Garber AM, Sox HC, Littenberg B. Screening asymptomatic adults for cardiac risk factors: the serum cholesterol level. *Ann Intern Med* 1989; 110: 622-39.
- 29 Agner E, Hansen PF. Fasting serum cholesterol and triglycerides in a ten-year prospective study in old age. *Acta Med Scand* 1983; 214: 33-41.
- 30 Barrett-Connor E, Suarez L, Khaw K-T, et al. Ischemic heart disease risk factors after age 50. *J Chron Dis* 1984; 37: 903-8.
- 31 Harris T, Cook EF, Kannel WB, Goldman L. Proportional hazards analysis of risk factors for coronary heart disease in individuals aged 65 or older: the Framingham Heart Study. *J Am Geriatr Soc* 1988; 36: 1023-8.
- 32 Arntzenius AC, Van Dis SJ, Ten Hoor F, et al. Voeding en ischemische hartziekten. In: Fernandes J, Geerts-van der Weij ACW, Hautvast JGAJ, et al., red. Voeding en gezondheid. Deel 9. Alphen a/d Rijn, Brussel: Samsom Stafleu, 1986.
- 33 Lavie CJ, Gau GT, Squires RW, Kottke BA. Management of lipids in primary and secondary prevention of cardiovascular diseases. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 606-21.
- 34 Arntzenius AC, Kromhout D, Barth JD, et al. Diet, lipo-proteins and the progression of

- atherosclerosis. The Leiden Intervention Trial. *N Engl J Med* 1985; 312: 805-11.
- ³⁵ Nash DT. Lowering cholesterol naturally. *Postgrad Med* 63-8.
- ³⁶ Toronto Working Group on Cholesterol Policy. Detection and management of asymptomatic hypercholesterolemia. A Policy Document. 1989.
- ³⁷ Muldoon MF, Manuck SB, Matthews KA. Lowering cholesterol concentrations and mortality: a quantitative review of primary prevention trials. *Br Med J* 1990; 301: 309-14.
- ³⁸ Tikkanen MJ, Pyorala K. Cholesterol reduction and coronary artery disease. An overview of clinical trials up to 1986. *Drugs* 1988; 36(suppl.3): 27-31.
- ³⁹ Van Ree JW. Het Nijmeegs Interventie Project [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1981.
- ⁴⁰ Boot CPM. Risicofactoren voor coronaire hartziekten. Screening en interventie in een huisartsenpraktijk [Dissertatie]. Leiden: Rijksuniversiteit Leiden, 1979.
- ⁴¹ Van Ree JW. Interventie bij een verhoogd risico op hart- en vaatziekten. 1. Resultaten op langere termijn van interventie bij hypercholesterolemie, adipositas en roken. *Huisarts Wet* 1985; 28: 21-4.
- ⁴² Kinlay S. High cholesterol levels: is mass screening the best option? *Med J Aust* 1988; 148: 635-7.
- ⁴³ Mol MJTM, Stuyt PMJ, Stalenhoef AFH. Effectiviteit en veiligheid van simvastatine, een nieuw cholesterolverlagend geneesmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 362-6.
- ⁴⁴ Pietro DA, Alexander S, Mantell G, et al. Effects of simvastatin and probucol in hypercholesterolemia (Simvasta-tin Multicenter Study Group II). *Am J Cardiol* 1989; 63: 682-6.
- ⁴⁵ Mantell G. Lipid lowering drugs in atherosclerosis. The HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Exper Hypertens [A]* 1989; A11(5&6): 927-41.
- ⁴⁶ Committee of Principal Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br Heart J* 1978; 40: 1069-118.
- ⁴⁷ Committee of Principal Investigators. WHO cooperative trial of primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol. Final mortality follow-up. *Lancet* 1984; ii: 600-4.
- ⁴⁸ Lipids Research Clinics Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. *JAMA* 1984; 251: 351-74.
- ⁴⁹ Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237-45.
- ⁵⁰ Brett AS. Treating hypercholesterolemia. How should practising physicians interpret the published data for patients? *N Engl J Med* 1989; 321: 676-9.
- ⁵¹ Boot CPM. Is opsporing en behandeling van hoog serum cholesterol zinvol? *Med Contact* 1987; 43: 1373-5.
- ⁵² Tunstall Pedoe H. Who is for cholesterol testing? Testing selectively those who will benefit most. *Br Med J* 1989; 298: 1593-4.
- ⁵³ Farquhar JW, Maccoby N, Wood PD, et al. Community education for cardiovascular health. *Lancet* 1977; i: 1192-5.
- ⁵⁴ Kottke TE, Gatewood LC, Shu-Chen W, Park HA. Preventing heart disease: Is treating the high risk sufficient? *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 1083-93.
- ⁵⁵ Khaw KT, Rose G. Cholesterol screening programmes: how much potential benefit? *Br Med J* 1989; 299: 606-7.
- ⁵⁶ Wilson PW, Christiansen JC, Anderson KM, Kannel WB. Impact of national guidelines for cholesterol risk factor screening. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1989; 262: 41-4.
- ⁵⁷ Samuelsson O. Experiences from hypertension trials. Impact of other risk factors. *Drugs* 1988; 36(suppl 3): 9-20.
- ⁵⁸ Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komoroff AL. Cholesterol reduction and life expectancy: A model incorporating multiple risk factors. *Ann Intern Med* 1987; 106: 605-14.
- ⁵⁹ Shaper AG, Pocock SJ, Phillips AN, Walker M. Identifying man at high risk of heart attacks: strategy for use in general practice. *Br Med J* 1986; 293: 474-9.
- ⁶⁰ Oster G, Epstein A. Cost-effectiveness of antihyperlipemic therapy in the prevention of coronary heart disease. The case of cholestyramine. *JAMA* 1987; 258: 2381-7.
- ⁶¹ Kinoshian BP, Eisenberg J. Cutting into cholesterol. Cost-effective alternatives for treating hypercholesterolemia. *JAMA* 1988; 259: 2249-54.
- ⁶² Martens LL, Rutten FH, Erkelens DW, Ascoop CAPL. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapy in the Netherlands. Simvastatin versus cholestyramine. *Am J Med* 1989; 87(suppl 4A): 54S-8S.
- ⁶³ Goldman L, Weinstein MC, Goldman PA, Williams LW. Cost-effectiveness of HMG-CoA reductase inhibition for primary and secondary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1991; 265: 1145-51.
- ⁶⁴ Hall JP, Heller RE, Dobson AJ, et al. A cost-effectiveness analysis of alternative strategies for the prevention of heart disease. *Med J Aust* 1988; 148: 273-7.
- ⁶⁵ Kristiansen IS, Eggen AE, Thelle DS. Cost effectiveness of incremental programmes for lowering serum cholesterol concentration: is individual intervention worthwhile? *Br Med J* 1991; 302: 1119-22.
- ⁶⁶ Garber AM. Where to draw the line against cholesterol. *Ann Intern Med* 1989; 111: 625-7.
- ⁶⁷ Bilheimer DW. Therapeutic control of hyperlipidemia in the prevention of coronary atherosclerosis. A review of results from recent clinical trials. *Am J Cardiol* 1988; 62: 1J-9J.
- ⁶⁸ Cotton P. Is there still too much extrapolation from data on middle-aged white men? *JAMA* 1990; 263: 1049-50.
- ⁶⁹ Canner PL, Berge KG, Wenger NK, et al. for the Coronary Drug Project Research Group. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245-55.
- ⁷⁰ Oliver MF. Might treatment of hypercholesterolemia increase non-cardiac mortality? *Lancet* 1991; 337: 1529-31.
- ⁷¹ Virkkunen M. Serum cholesterol levels in homicidal offenders: a low cholesterol level is connected with habitual violent tendency under the influence of alcohol. *Neuropsychobiology* 1983; 10: 65-9.
- ⁷² Pekkanen J, Nissinen A, Punsar S, Karvonen M. Serum cholesterol and risk of accidental or violent death in a 25-year follow-up study. The Finnish cohort of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1589-91.
- ⁷³ Wysowski DK, Gros TP. Deaths due to accidents and violence in two recent trials of cholesterol-lowering drugs. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2169-72.
- ⁷⁴ Tijmstra Tj, Bieleman B. Emotionele aspecten en gedragsveranderingen bij een bevolkingsonderzoek. *Huisarts Wet* 1985; 28: 204-6.
- ⁷⁵ Lefebvre RC, Hursey KG, Carleton A. Labeling of participants in high blood pressure screening programs. Implications for blood cholesterol screenings. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1993-7.
- ⁷⁶ Havas S, Reisman J, Hsu L, Koumjian L. Does cholesterol screening result in negative labeling effects? Results of the Massachusetts Model System for Blood Cholesterol Screening Project. *Arch Intern Med* 1991; 151: 113-9.
- ⁷⁷ Goldbourt U. High risk versus public health strategies in primary prevention of coronary heart disease. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 1185-92.
- ⁷⁸ Oliver MF. Should we not forget about mass control of coronary risk factors? *Lancet* 1983; ii: 37-8.