

Overwegingen bij de NHG-standaard Cholesterol

T. WIERSMA

De NHG-standaard Cholesterol is zoveel mogelijk gebaseerd op uitkomsten van wetenschappelijk onderzoek. Daarnaast moesten echter keuzen worden gemaakt op basis van ideeën over wat haalbaar of elders gangbaar is, hetgeen de interne consistentie van de standaard niet ten goede is gekomen. Opmerkelijk is verder het ontbreken in de literatuur van een algemene discussie over welke risico's acceptabel zijn en dus onbeïnvloed kunnen blijven. Vergelijking van de standaard met de Consensus Cholesterol laat geen belangrijke verschillen zien. Dat is voor een deel een gevolg van het feit dat de richtlijnen uit de consensus door toevoeging van afzwakende bepalingen nogal eens voor verschillende interpretaties vatbaar zijn. De standaard formuleert een terughoudend behandelingsbeleid, waarbij vooral de plaats van de medicamenteuze behandeling beperkt is gehouden. Door ruim gebruik te maken van de factor tijd krijgt de standaard een extra huisartsgeneeskundig tintje.

Wiersma T. Overwegingen bij de NHG-standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1992(3); 34: 97-100.

T. Wiersma, arts, afdeling Standaardenontwikkeling, Nederlands Huisartsen Genootschap, Postbus 3231, 3502 GE Utrecht.

Inleiding

Het uit de literatuur destilleren van richtlijnen voor de huisarts voor het opsporen en behandelen van een verhoogd serumcholesterolgehalte is niet eenvoudig. Om te beginnen worden in de medisch-wetenschappelijke literatuur over cholesterol vrijwel alleen 'feiten' gegeven, bijvoorbeeld over de bijdrage die een bepaalde behandeling levert aan het voorkómen van hart- en vaatziekten; het artikel van *Van der Weijden* geeft daarvan een overzicht.¹ Om tot richtlijn te worden omgezet, moet zo'n feit echter een zekere normatieve meerwaarde krijgen: vinden we de bereikte reductie de moeite waard? Daarnaast is het de vraag of 'feiten' die in de literatuur worden aangetroffen, ook gelden voor de Nederlandse huisartspraktijk. Zijn de resultaten uit interventiestudies ook te behalen in een huisartspraktijk, zonder een daarop toegesneden praktijkorganisatie en een extra motivatie van patiënt en huisarts? Veel resultaten zijn slechts extrapoleerbaar naar vergelijkbare populaties. Dit is een van de belangrijkste oorzaken waardoor in de literatuur nogal eens tegenstrijdige gegevens worden aangetroffen. Zo is de gemiddelde serumcholesterolspiegel in de Amerikaanse bevolking lager dan in Nederland, terwijl bij Amerikanen meer hartinfarcten voorkomen. Betekent dit dat het serumcholesterolgehalte in Nederland een minder belangrijke rol speelt? Of moet verondersteld worden dat andere risicofactoren in Amerika een grotere rol spelen?

De NHG-standaard Cholesterol² bestaat uit drie delen.

- Het eerste deel geeft richtlijnen voor de opsporing van mensen met een verhoogd serumcholesterolgehalte. Vragen die zich hierbij voordeden, waren: in hoeverre heeft opsporing van verhoogde serumcholesterolspiegels überhaupt zin, gelet op de verhouding tussen de benodigde inspanning en het te verwachten rendement; is een terughoudend beleid bij de opsporing van vrouwen en ouderen aangewezen en heeft het zin de cholesterolspiegel bij rokers te bepalen?

- In het tweede deel van de standaard komt aan de orde hoe een verhoogd serum-

cholesterolgehalte dient te worden vastgesteld. Andere richtlijnen bevelen drie bepalingen aan. Is dat in de huisartspraktijk ook nodig en is het haalbaar?

- In het derde deel van de standaard worden richtlijnen geformuleerd voor de behandeling van een verhoogd serumcholesterolgehalte. Vragen hierbij zijn of het stellen van een streefwaarde noodzakelijk is en of cholesterolsyntheseremmers bij de medicamenteuze therapie middelen van eerste keus zijn geworden.

De werkgroep die belast was met de opstelling van de standaard stond voor het probleem richtlijnen te formuleren op basis van onvolledige en soms tegenstrijdige wetenschappelijke gegevens. De belangrijkste keuzen die daarbij moesten worden gemaakt, zullen hier worden toegelicht.

Opsporing

Zin

Cholesterolverlagende therapie – door diëet én medicamenteus – leidt tot een reductie van de mortaliteit aan coronaire hartziekten, maar een reductie van de totale sterfte in de behandelde groepen is niet aantoonbaar.³ De sterfte aan andere oorzaken, met name geweld en (verkeers)ongevallen, lijkt toe te nemen. Dit effect is in diverse studies waargenomen, maar de betekenis die eraan moet worden gehecht, is omstreven. Een nadelig effect van verlaagde cholesterolspiegels op de celmembranen zou kunnen leiden tot een toename van agressie, maar deze verklaring is speculatief.⁴ Het is niet uitgesloten dat de toename aan sterfte door andere oorzaken op toeval berust.⁵

De werkgroep heeft stilgestaan bij de consequenties die deze bevinding moest hebben. Moest de hele standaard worden afgeblazen? Daar standaarden niet te ver van de heersende opvattingen af moeten staan, heeft de werkgroep gemeend bovenstaande bevinding terzijde te moeten leggen. Wel vormde ze op de achtergrond reden tot het formuleren van een terughoudend beleid.

Doelgroep

De voorspellende waarde van een verhoogd serumcholesterol voor het optreden

van een coronaire hartziekte is gering en neemt vooral toe als er ook andere risicofactoren als hypertensie, diabetes mellitus of coronaire hartziekten aanwezig zijn.⁶ De standaard beperkt de opsporing van verhoogd serumcholesterol tot deze hoogste risicodragers. Bij deze groep is de theoretisch te behalen winst het grootst. Maar ook indien de behandelde groep nog andere risicofactoren heeft, moeten vaak tien of meer mensen gedurende langere tijd worden behandeld om één geval van coronaire hartdood te voorkomen.⁷

Opvallend is dat in de literatuur elke discussie ontbreekt over de risico's die acceptabel zijn en onbeïnvloed kunnen blijven. Enerzijds is dat te wijten aan het feit dat de risico's vaak slechts globaal bekend zijn, terwijl de literatuur daarover onoverzichtelijk is. Anderzijds doet de afwezigheid van een dergelijke discussie vermoeden dat hetgeen gedaan wordt, voor een belangrijk deel afhankelijk is van hetgeen mogelijk is.

De discussie over welk risico acceptabel is, is ook in de werkgroep niet gevoerd. Besluitvorming vond plaats tegen de achtergrond van wat in den lande gebruikelijk is en haalbaar wordt geacht. Daardoor blijft de vraag open of de winst die bij preventie van coronaire hartziekten, opweegt tegen de onrust, angst en verlies aan levensvreugde bij velen. Elders is dat overigens niet anders.^{8,9}

De verhouding tussen de richtlijnen en de wens van de patiënt blijft daardoor ook in de standaard onduidelijk. Is de standaard een dringend advies of een aanbod dat de patiënt in overweging kan nemen? Evenzo blijft onduidelijk in welke mate huisartsen zich voor de uitvoering van deze richtlijnen moeten inzetten en in welke mate zij patiënten bij voortdurende moeten overtuigen van het belang van verlaging van verhoogde serumcholesterolspiegels. Een ander gevolg is dat er geen poging is gedaan de risico's van de groepen waarvoor in de standaard serumcholesterolbepalingen worden aanbevolen (vrouwen, mannen, leeftijdscategorieën) met elkaar te vergelijken, zodat voor elk van deze groepen een risico van gelijke grootte wordt geaccepteerd. Dat zou ertoe kunnen leiden dat

voor bepaalde personen wel opsporing wordt aanbevolen, terwijl anderen met een hoger risico buiten de aandacht vallen.

Vrouwen

De voorspellende waarde van een hoge serumcholesterolspiegel is bij vrouwen veel geringer dan bij mannen.^{10,11} Onduidelijk was welke consequenties dit moest hebben voor opsporing en behandeling.

Eén optie was de richtlijnen voor opsporing bij vrouwen te verscherpen door een cholesterolbepaling pas aan te bevelen bij de aanwezigheid van twee of meer andere risicofactoren. Deze optie is afgewezen, omdat een belangrijk deel van de werkgroep het noodzakelijk vond eerst het gehele risicoprofiel van de patiënt vast te stellen, alvorens therapeutische aanbevelingen te doen. Tevens werden afwijkende richtlijnen voor het opsporen van vrouwen maatschappelijk onhaalbaar en in de spreekkamer onverkoopbaar geacht.

Afzwakking van de richtlijnen voor behandeling van vrouwen was een andere optie. Vanuit het standpunt dat dieetmaatregelen weinig kwaad kunnen – strikt genomen een onbewezen vooronderstelling – en voor iedereen aanbevolen kunnen worden, kon deze keuze achterwege blijven.

Een overtuigende oplossing voor het probleem van de differentiatie tussen mannen en vrouwen werd niet gevonden: ook de richtlijnen voor medicamenteuze therapie zijn voor beide seksen dezelfde. De standaard volstaat met het maken van een afzwakkende opmerking bij de richtlijnen voor medicamenteuze therapie bij vrouwen in de vorm van een noot, die echter geen duidelijkheid over concrete gevallen verschaft.

Leeftijd

De voorspellende waarde van een cholesterolverhoging neemt af met het stijgen van de leeftijd.¹² In de richtlijnen is dit terug te vinden in de leeftijdsgrenzen bij de opsporing. Varianten als strengere opsporingscriteria bij ouderen of minder strikte richtlijnen voor behandeling zijn niet overwogen.

Tegen een leeftijdsgrens pleiten de grote absolute risico's op coronaire hartziekten op hogere leeftijd en de regressie van atherosclerose die ook dan nog door cho-

lesterolverlaging kan worden bereikt. Daarnaast zou een leeftijdsgrens in de praktijk slecht hanteerbaar zijn, met name bij patiënten met angina pectoris of een door-gemaakt infarct.

Vóór een leeftijdsgrens pleiten de geringe relatieve bijdrage van cholesterol aan het optreden van coronaire hartziekten op hogere leeftijd en het onbewezen zijn van de effecten van verlaging van het serumcholesterol op de mortaliteit aan hart- en vaatziekten bij ouderen. Dat laatste argument gaf uiteindelijk de doorslag.

De beslissing om de leeftijdsgrens te stellen op 65 jaar, werd genomen op arbitraire gronden. Het doorbehandelen van de één tot zijn dood omdat hij geprikt werd op zijn 64e in combinatie met het achterwege laten van elke diagnostiek bij 66-jarigen is weinig inzichtelijk en gevoelsmatig voor sommigen onrechtvaardig. Hoewel het stoppen van behandeling bij het bereiken van een bepaalde leeftijd daarom eveneens goed verdedigbaar zou zijn, is daartoe geen richtlijn opgenomen, omdat dit 'onverkoopbaar' werd geacht.

Roken

In de standaard worden geen aanbevelingen gedaan over het doen van cholesterolbepalingen bij rokers. Een cholesterolverhoging brengt extra risico's met zich mee bij rokers. Dat zou een reden zijn om ook roken als een ingang voor opsporing te hanteren.¹³

De bijdrage van stoppen met roken aan de reductie van coronaire hartziekten is echter aanzienlijk groter dan die van verlaging van cholesterolspiegels. Omdat wel of niet roken eenvoudig te constateren is, terwijl stoppen met roken geen geld kost, getuigt het niet van een wijs beleid om cholesterolbepalingen en mogelijk dure geneesmiddelen aan te bevelen bij rokers. De arts heeft ook een maatschappelijke verantwoordelijkheid. Het propageren van cholesterolbepalingen bij rokers zou bovendien de aantallen te behandelen personen – en daarmee de werkbelasting van de huisarts – aanzienlijk doen toenemen, wat de haalbaarheid van de richtlijnen niet ten goede zou komen.

Op grond van deze overwegingen heeft de werkgroep besloten maatregelen ter re-

ductie van cholesterolspiegels bij rokers niet aan te bevelen. Een verbod op het bepalen van cholesterolspiegels bij rokers vond de werkgroep echter te ver gaan; waarschijnlijk bestaat daarvoor onvoldoende draagvlak.

Door geen aanbevelingen te doen voor rokers, wordt het beleid bij deze categorie dus overgelaten aan het oordeel van de individuele arts. De boodschap van de standaard is echter duidelijk.

Diagnostiek

De noodzaak van het verrichten van drie bepalingen om de cholesterolspiegel nauwkeurig vast te stellen, vormt voor de gemiddelde patiënt een aanzienlijke belasting. Andere methoden werden besproken waarbij in bepaalde gevallen met één bepaling vooraf kan worden volstaan, waarna met dieettherapie wordt begonnen voordat de tweede of derde bepaling wordt verricht.

Uit berekeningen bleek het aantal bepalingen dat op deze wijze 'bezuinigt' zou kunnen worden, tegen te vallen. De werkgroep meende dat deze bezuiniging niet zou opwegen tegen het verlies aan nauwkeurigheid, zodat besloten is voor het bepalen van de cholesterolspiegel de richtlijnen van de consensus over te nemen.

Behandeling

Streefwaarden

Het is gebruikelijk om voor een behandeling streefwaarden vast te stellen. Ter discussie stond de vraag of daarvoor de 'ideale' waarde van 5,0 mmol/l moest worden genomen. Het accepteren van deze waarde betekent vermoedelijk dat veel mensen na verloop van tijd medicamenteus behandeld moeten worden, omdat de serumcholesterolspiegels met dieet alleen niet voldoende dalen.

In de standaard worden 'zwevende' streefwaarden gehanteerd, waarvan de hoogte afhangt van het aantal andere risicofactoren en het type therapie. Op deze originele wijze heeft de werkgroep geprobeerd het aantal mensen dat na verloop van tijd voor medicamenteuze behandeling in aanmerking komt, te minimaliseren.

Cholesterol-syntheseremmers versus galzuurbindende harsen

Cholesterol-syntheseremmers kunnen de serumcholesterolspiegels belangrijk verlagen, terwijl ze eenvoudig zijn in te nemen en op korte termijn weinig bijwerkingen hebben. Verder is in regressiestudies een remmend effect op de vorming van atherosclerose aangetoond, en zouden er veelbelovende (maar nog ongepubliceerde) onderzoeksresultaten zijn. De werkgroep vond het echter voorbarig deze middelen als eerste keus aan te bevelen. Omtrent hun vermogen om coronaire hartziekten te voorkomen, is immers nog niets bewezen, terwijl schadelijke effecten op langere termijn niet zijn uitgesloten.

Met galzuurbindende harsen bestaat veel meer ervaring. Ze zijn veilig en hun bijdrage aan de reductie van coronaire hartziekten is bewezen. Ze zijn echter aanzienlijk minder gebruiksvriendelijk.

Na afweging van de voor- en nadelen van beide middelen heeft de werkgroep een afwachtende houding aangenomen en geen voorkeur uitgesproken. Toekomstige ontwikkelingen worden afgewacht.

Standaard en consensus

Het aanwijzen van concrete verschillen tussen de aanbevelingen van de NHG-standaard Cholesterol en de Consensus Cholesterol⁹ is niet gemakkelijk. In vergelijking met de standaard is de consensus op verschillende punten weinig exact in zijn aanbevelingen. Mogelijk leidt de multidisciplinaire samenstelling van de consensuswerkgroepen tot formuleringen die voor verschillende interpretaties vatbaar zijn.¹⁴ De verschillen tussen standaard en consensus lijken zich echter te beperken tot details en zijn voor een belangrijk deel een kwestie van interpretatie.

De opsporing van verhoogde serumcholesterolspiegels blijft in de Consensus Cholesterol beperkt tot opsporing bij dezelfde risicogroepen als in de standaard. Weliswaar stelt de consensus geen bovengrens aan de leeftijd, maar dit wordt teniet gedaan door afzwakkende bepalingen bij de medicamenteuze behandeling van ouderen. Ten aanzien van de opsporing en behandeling van vrouwen en rokers wijkt de

standaard niet af van de consensus. Ook de aanbevelingen ten aanzien van de vaststelling van een verhoogde serumcholesterolspiegel van de standaard komen overeen met die van de consensus. Met betrekking tot de behandeling met dieet of medicamenten pleit de consensus voor het hantieren van een streefwaarde van 5,0 mmol/l voor het totaal serumcholesterol, hetgeen betekent dat veel mensen na verloop van tijd zouden moeten overgaan op medicamenteuze therapie. Tegelijkertijd wordt echter aanpassing van deze streefwaarde op basis van individuele kenmerken aanbevolen, maar exacte richtlijnen hiervoor ontbreken. In de standaard komen bepaalde groepen mensen expliciet alleen voor dieetmaatregelen in aanmerking.

Een duidelijke keus tussen cholesterol-syntheseremmers en galzuurbindende harsen blijft ook in de consensus achterwege.

Beschouwing

De NHG-standaard Cholesterol geeft richtlijnen die zoveel mogelijk gebaseerd zijn op de huidige wetenschappelijke kennis over de cholesterolproblematiek. De keuzen die de werkgroep noodgedwongen moest maken, omdat de kennis op diverse punten onvolledig is en er toch duidelijke richtlijnen verlangd werden, resulteren in een terughoudend behandlingsbeleid, waarbij vooral de plaats van de medicamenteuze behandeling beperkt is gehouden. Het overgrote deel van de Nederlandse bevolking komt daarvoor volgens de richtlijnen niet in aanmerking. In een periode waarbij onder druk van de industrie de cholesterol-syntheseremmers als nieuwe heilbrengers worden gepropageerd, terwijl er nog weinig bewezen is, lijkt dat een verstandige beslissing. Omdat het bij cholesterol gaat om preventie van ziekte, lijkt het goed dat voorzichtig wordt begonnen met alleen medicamenteuze behandeling voor de hoogste risicogroepen. Veel mensen komen alleen in aanmerking voor dieetmaatregelen en voor het diagnostisch proces wordt ruim de tijd genomen. Op het laatste punt maakt de standaard gebruik van de continuïteit van de arts-patiënt relatie in de huisartspraktijk.

Op enkele plaatsen is de standaard ge-

kleurd door overwegingen die gebaseerd zijn op ervaringen uit de spreekkamer van de huisarts. Zo werden het uitzonderen van vrouwen en het stoppen van medicamenteuze behandeling bij het bereiken van een bepaalde leeftijd niet 'verkoopbaar' geacht. Deze overwegingen komen de interne logica van de standaard niet ten goede. Dit laat onverlet dat de standaard Cholesterol helderheid verschaft in de verwarring die momenteel over de aanpak van deze risicofactor heerst. Aan de huisartsen is nu de gelegenheid om aan te tonen dat deze richtlijnen uitvoerbaar zijn en bijdragen aan de preventie van coronaire hartziekten.

Dankbetuiging

Met dank aan J.R. van der Laan voor zijn commentaar op de eerste versie.

Literatuur

- ¹ Rosser WW, Lamberts H. Do our patients receive maximum benefit from preventive care? A North American perspective. *Br J Gen Pract* 1990; 40: 426-9.
- ² Van Binsbergen JJ, Brouwer A, Van Drenth BB, et al. NHG-standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1991; 34: 551-7.
- ³ 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.
- ⁴ Oliver MF. Might treatment of hypercholesterolemia increase non-cardiac mortality? *Lancet* 1991; 337: 1529-31.
- ⁵ 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.
- ⁶ 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.
- ⁷ Brett AS. Treating hypercholesterolemia. How should practicing physicians interpret the published data for patients? *N Engl J Med* 1989; 321: 676-9.
- ⁸ Anoniem. Cholesterol. Advies uitgebracht door een commissie van de Gezondheidsraad. Den Haag: Gezondheidsraad, 1990.
- ⁹ Anoniem. Herziening Consensus Cholesterol. In: Consensus in de Geneeskunde. Utrecht: Bunge, 1991.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ Coronary Risk Handbook. Estimating risk of coronary heart disease in daily practice. New York: American Heart Association, 1973.
- ¹² Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality. 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176-80.
- ¹³ 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.
- ¹⁴ Thomas S. Afstemming consensusrichtlijnen en standaarden. Praktische ervaringen. *Med Contact* 1991; 46: 1357-60. ■