

# Cholesterol, statinen en beroertes

## T R E F W O O R D E N

BEROERTE; CHOLESTEROL; HERSENINFARCT; STATINE; TIA.

door C.L. Franke

### Samenvatting

Het advies rond het voorschrijven van cholesterol verlagende medicatie bij patiënten met een TIA of niet-invalidierend herseninfarct lijkt ingewikkeld en de wetenschappelijke onderbouwing ervoor is gering. De relatie tussen plasma-cholesterolconcentraties en herseninfarcten is epidemiologisch zwak. Statinen verlagen het relatief risico van een beroerte na een myocardinfarct met 20% tot 30%, maar de resultaten van secundaire preventiestudies na een herseninfarct zijn nog niet bekend. Toch zijn er patiënten die na een TIA of niet-invalidierend herseninfarct in aanmerking komen voor statinen. Met behulp van een algoritme kan de neuroloog nagaan wanneer er een indicatie is voor statinen.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;3:227-234)

### Inleiding

In de CBO Richtlijn Beroerte wordt een advies gegeven over het voorschrijven van HMG-CoA-reductaseremmers, beter bekend als statinen, bij patiënten met een TIA of niet-invalidierend herseninfarct. De tekst van deze aanbeveling luidt:<sup>1</sup>

‘Het is aannemelijk dat na een licht herseninfarct (waaronder een TIA) behandeling met cholesterol-syntheseremmende middelen, naast dieetmaatregelen, zinvol is voor vrouwen jonger dan 75 en mannen jonger dan 70 met een manifestatie van atherosclerose, zoals een symptomatische carotisstenose, een recent myocardinfarct, angina pectoris of perifeer vaatlijden, tenzij de plasmacholesterolconcentratie lager is dan 5,0 mmol/l, of de LDL-concentratie lager dan 3,2 mmol/l. Voor de overige patiënten met een licht herseninfarct (waaronder TIA) zonder

directe aanwijzingen voor atherosclerose, maar met hypertensie, dan wel diabetes mellitus of coronaire hartziekten bij eerstegraads familieleden jonger dan 60 jaar, dient men zijn behandelingskeuze te baseren op een risicofunctie voor coronaire hartziekten. Deze aanbeveling geldt niet voor patiënten die een hersenbloeding hebben gehad (niveau 3).<sup>2</sup>

Het toepassen van deze aanbeveling in de dagelijkse neurologische praktijk is niet eenvoudig om meerdere redenen. De neurologen hebben geen ervaring met het voorschrijven van statinen, het advies lijkt ingewikkeld en er zijn aparte risicotabellen nodig om na te gaan of een patiënt in aanmerking komt voor statinen. Bovendien zijn neurologen vaak niet overtuigd van het nuttig effect van het gebruik van deze middelen bij patiënten met een TIA of niet-invalidierend herseninfarct.

De neurologen vormen overigens geen uitzondering. Ook voor andere specialisten is het toepassen van de cholesteroladviezen niet eenvoudig. Uit onderzoek in het Universitair Medisch Centrum Utrecht bleek dat 45% van de patiënten (328 van de 737) die voor statinetherapie in aanmerking kwamen, niet werden behandeld en slechts 9% (66) overeenkomstig de adviezen van de Consensus Cholesterol uit 1998.<sup>2</sup> In het PROTECT-project, een onderzoek uitgevoerd onder Nederlandse cardiologen, werd 60% van de patiënten adequaat behandeld met statinen.<sup>3</sup>

Dit artikel geeft een overzicht van onderzoek rond statinen en beroertes en biedt een handleiding voor het toepassen van statinen bij patiënten met een TIA of kleine beroerte.

### Cholesterol en beroerte

De aangetoonde risicofactoren voor een herseninfarct zijn hypertensie, leeftijd, hartziekte, roken, hyperhomocysteinemie en diabetes mellitus. Mogelijke risicofactoren zijn onder andere verhoogde plasma-cholesterolconcentraties en fibrinogeen. De risicofactoren voor ischemische hartziekten komen grotendeels overeen met die voor herseninfarcten, met uitzondering van cholesterol. De associatie tussen cholesterol en coronaire hartziekten is evident.<sup>4,5</sup> Uit het epidemiologisch onderzoek tot heden blijkt dat het verband tussen cholesterolconcentraties en beroertes zwak is.<sup>6</sup>

Tabel 1. Klinische studies met statinen.

Naam studie	4S <sup>13</sup>	CARE <sup>14</sup>	WOSCOP <sup>17</sup>	LIPID <sup>15</sup>	MIRACL <sup>16</sup>
<b>Inclusiecriteria:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardinfarct</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Cholesterol <math>\geq 5,5</math> mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardinfarct</li> <li>• Cholesterol <math>&lt; 6,2</math> mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen myocardinfarct</li> <li>• Cholesterol <math>\geq 6,5</math> mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardinfarct</li> <li>• Angina pectoris</li> <li>• Cholesterol <math>\geq 4-7</math> mmol/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recent myocardinfarct</li> <li>• Instabiele angina pectoris</li> </ul>
<b>Cholesterol-syntheseremmer</b>	Simvastatine	Pravastatine	Pravastatine	Pravastatine	Atorvastatine
<b>Aantal patiënten</b>	4.444	4.159	6.595	9.014	3.086
<b>% mannen</b>	81%	86%	100%	83%	65%
<b>Relatieve risicoreductie</b>					
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Myocardinfarct</li> <li>• Beroertes</li> <li>• Totale sterfte</li> </ul>	<p>35%</p> <p>28%</p> <p>29%</p>	<p>25%</p> <p>31%</p> <p>9%</p>	<p>32%</p> <p>10%</p> <p>22%</p>	<p>24%</p> <p>19%</p> <p>22%</p>	<p>gecombineerde eindpunten: 16%</p>

Epidemiologisch onderzoek maakt meestal geen onderscheid tussen herseninfarcten en hersenbloedingen. De relatie tussen cholesterolconcentraties en herseninfarcten kan alleen positief zijn als die tussen cholesterolconcentraties en hersenbloedingen sterk tegenovergesteld is. Hersenbloedingen vormen immers slechts 20% van het totale aantal beroertes. Tussen cholesterolconcentraties en hersenbloedingen is een gering negatief verband aangetoond. Een lage cholesterolspiegel geeft een lichte stijging van het risico op een hersenbloeding.<sup>7</sup> Voor deze inverse relatie bestaan enige aanwijzingen, maar de data zijn niet overtuigend. De discussie rond de vraag of hypercholesterolemie een risicofactor is voor herseninfarcten is nog niet ten einde. Er zijn voor- en tegenstanders.<sup>8,9</sup>

Voor de oorzaak van het ontbreken van een duidelijke positieve relatie tussen hoge plasma-cholesterolconcentraties en herseninfarcten zijn meerdere redenen aan te voeren:

- de bovengenoemde inverse relatie tussen cholesterolconcentratie en hersenbloedingen;
- beroertes treden gemiddeld op latere leeftijd op dan myocardinfarcten. In de tot nu toe onderzochte cohorten, patiënten met een myocardinfarct, kwamen relatief weinig beroertes voor;
- de betekenis van cholesterol als risicofactor neemt af bij ouderen. Patiënten met coronaire hartziekten

(voor wie hypercholesterolemie een risicofactor is) overlijden vóórdat ze een beroerte krijgen;

- er is geen onderscheid gemaakt tussen 'small vessel disease' en atherotrombotische aandoeningen van de grote vaten.

### Statinen en klinische studies

Statinen verlagen het totaal-plasmacholesterol met ongeveer 20%, het low-density-lipoproteïne-cholesterol (LDL-C) met 28% en het triglyceridengehalte met 13%. Naast de daling van deze voor de bloedvaten ongunstige lipiden, staat een stijging van het profijtelijke high-density-lipoproteïne-cholesterol (HDL-C) met 5%.<sup>10</sup> Statinen zijn daardoor een krachtig middel om het risico van cardiovasculaire ziekten te verminderen.

Uit de meta-analyse van gerandomiseerde studies blijkt dat het risico van belangrijke coronaire hartziekten door behandeling met statinen daalt met 31% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI] 26%-36%), en de mortaliteit (ongeacht de oorzaak van overlijden) met 21% (95% BI: 14%-28%). De risicoreductie is gelijk bij mannen en vrouwen en bij personen boven en onder de 65 jaar.<sup>10</sup> De in het verleden geuite vrees dat verlaging van cholesterolconcentraties leidt tot een stijging van de mortaliteit door ongevallen en suicide is onlangs weerlegd. Er bestaat geen relatie tussen het verlagen van de cho-

lesterolconcentratie en niet aan de ziekte gerelateerde mortaliteit.<sup>11</sup>

Naast de risicoreductie voor coronaire hartziekten blijkt dat met statinetherapie ook de kans op een beroerte vermindert. In een overzichtsartikel van 16 gerandomiseerde studies met in totaal ongeveer 29.000 patiënten die gemiddeld 3,3 jaar deelnamen, daalde het percentage beroertes in de met statine behandelde groep met 29% (95% BI: 14%-41%) en de totale mortaliteit met 22% (95% BI: 12%-31%) in vergelijking met de controlegroep. De daling in de mortaliteit was vooral toe te schrijven aan de daling van de cardiovasculaire sterfte met 28% (95% BI: 16%-37%).<sup>12</sup>

Recent uitgevoerde, gerandomiseerde secundaire preventiestudies bevestigen bovenstaande resultaten van statinen bij beroertes (zie *Tabel 1*). De Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), de Cholesterol and Recurrent Events (CARE) studie, de Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) studie en de Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) studie, alle vier grote, prospectieve, dubbelblinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies, tonen een risicoreductie van 20 tot 30%.<sup>13-16</sup> De 4S-, CARE- en LIPID-studie randomiseerden patiënten drie tot zes maanden na een acuut coronairlijden. De cholesterolspiegels waren normaal tot licht verhoogd. De onderzochte populaties kregen statinen of placebo als secundaire preventie. Vanuit het neurologische standpunt bekeken is hier echter sprake van primaire preventie. De patiënten hadden immers nog geen beroerte gehad.

De onderzochte populatie in de grote studies over de effecten van statinen komt niet overeen met de populatie die het hoogste risico heeft op een beroerte en de resultaten van de studies zijn daarom niet zonder meer toepasbaar bij patiënten met een herseninfarct. De deelnemers bestonden voornamelijk uit mannen in de leeftijd van 50 tot 60 jaar. De kans op een beroerte neemt toe met de leeftijd en de leeftijdsgroep vanaf 70 jaar heeft het hoogste risico. Mensen krijgen hun beroerte gemiddeld 10 tot 15 jaar later dan hun hartinfarct. Bij de oudere populatie spelen misschien andere pathogene factoren een belangrijkere rol als oorzaak van de beroerte.

De MIRACL-studie onderzocht het effect van atorvastatine bij patiënten (n=3.086) in de eerste vier maanden na een myocardinfarct of met instabiele angina pectoris. Alle patiënten kregen een voedingsadvies. De helft kreeg na randomisatie 80 mg atorvastatine. De randomisatie vond plaats binnen 1 tot

5 dagen na het myocardinfarct of de episode van instabiele angina pectoris. De risicoreductie voor het gecombineerde eindpunt (overlijden, niet-fataal hartinfarct, succesvolle reanimatie na hartstilstand en ziekenhuisopname wegens erger worden van angina pectoris met duidelijke aanwijzingen voor myocard ischemie) bedroeg 16% (p=0,048). Het aantal beroertes in de placebogroep was 24, in de behandelde groep 12 (p=0,045).<sup>16</sup> Het effect van de statinen op de risicoreductie van beroertes werd in de studies waarbij het moment van randomisatie enige maanden na het optreden van het myocardinfarct lag, pas na één tot twee jaar zichtbaar.<sup>13-15</sup> In de MIRACL was dit al binnen vier maanden zichtbaar.

De West of Scotland Coronary Prevention (WOSCOP)-studie was een primaire preventiestudie bij patiënten met een verhoogd cholesterol ( $\geq 6,5$  mmol/l). De risicoreductie van beroertes in deze primaire preventiestudie was 10%. Deze risicoreductie was lager dan die in de bovengenoemde secundaire preventiestudies na een myocardinfarct. Aan de WOSCOP-studie namen 6.595 personen deel gedurende gemiddeld 4,9 jaar. In de met pravastatine behandelde groep traden 46 beroertes op, in de placebogroep 51, een niet-significant verschil.<sup>17</sup>

### Statinen: méér dan cholesterolverlaging?

Omdat nog onvoldoende bekend is over de relatie tussen cholesterolconcentratie en beroertes, zullen neurologen bij patiënten die een herseninfarct hebben gehad, twijfelen over het voorschrijven van cholesterolverlagende therapie. Er zijn argumenten om bij de groep van patiënten die naast een TIA of herseninfarct tevens een hartinfarct hebben gehad of perifeer vaatlijden hebben, statinen voor te schrijven. Mogelijke hypothesen voor het gunstige effect van statinen op het risico van beroertes zijn: afname van de kans op trombo-embolische complicaties, waaronder een herseninfarct, een remmend effect op de groei van atherosclerotische plaques, plaque-stabilisatie waardoor de kans op een ruptuur van de plaque en daarmee trombose vermindert, een remmend effect op ontstekingsprocessen in de plaque en verbetering van de endotheelfuncties. De vraag is of deze (pleiotrope) effecten via een ander mechanisme tot stand komen dan via verlaging van de lipidenconcentratie. De relevantie ervan is niet duidelijk.<sup>18,19</sup>

Aanwijzingen dat statinen de aangroei van atherosclerotische plaques remmen en zelfs in regressie doen gaan, zijn gevonden in de Atorvastatin versus Simvastatin on Atherosclerosis Progression (ASAP)

**Figuur 1. Wanneer komt een patiënt die verdacht wordt van een TIA of beroerte in aanmerking voor cholesterolverlagende therapie?**

**Stap 1**

Bij iedere patiënt met een verdenking op een TIA of beroerte wordt een analyse gedaan naar de oorzaak en een inventarisatie gemaakt van de risicofactoren.

**Stap 2**

Als er sprake is van een herseninfarct met ernstige invaliditeit of een hersenbloeding, dan krijgt de patiënt géén statinen voorgeschreven.

**Stap 3**

Bepaal de leeftijd. Mannen boven de leeftijd van 70 jaar en vrouwen boven de 75 komen niet in aanmerking voor statinen. Dit geldt ook voor personen die jonger zijn dan deze leeftijden als zij tevens een geschatte levensverwachting hebben van minder dan 5 jaar.<sup>24</sup>

**Stap 4**

Is er een andere oorzaak voor de beroerte dan atherosclerose (zoals een embolie bij atriumfibrilleren, carotis dissectie of een stollingsstoornis) dan krijgt de patiënt geen statinen.

**Stap 5**

Als er een indicatie is in de voorgeschiedenis voor het voorschrijven van statinen volgens de Consensus Cholesterol (zoals een myocardinfarct, angina pectoris, perifere vaatlijden, of een symptomatische carotisstenose, in combinatie met een totaal cholesterol hoger dan 5,0 mmol/l en een LDL-C hoger dan 3,2 mmol/l) dan krijgt de patiënt statinen.<sup>24</sup>

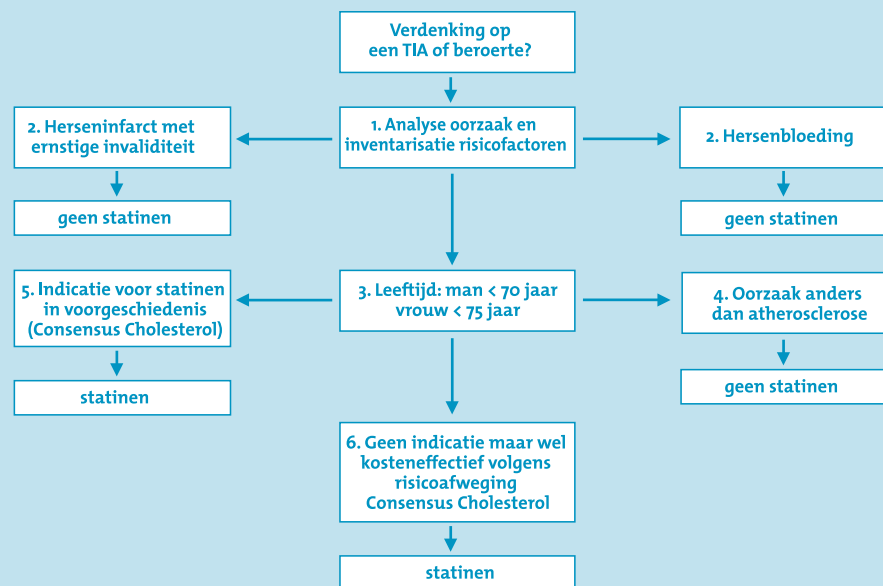
**Stap 6**

Bij de overige patiënten is er sprake van primaire preventie. Voor statinen komen in aanmerking personen die een zo hoog risico hebben op coronaire hartziekten en beroertes en waarbij de behandeling kosteneffectief is. Het gaat hier met name om patiënten met hypertensie al of niet behandeld, en/of diabetes mellitus, en/of een cardiovasculair belaste familie-anamnese (coronaire hartziekten bij een eerstegraads familielid jonger dan 60 jaar), en een hoge totaalcholesterol/HDL-C-ratio.<sup>24</sup> Hiervoor kan niet één enkele waarde worden aangegeven, omdat de risicoberekening uitgaat van een totaalrisico bestaande uit meerdere risicofactoren. De schatting van het risico op coronaire hartziekten en de beslissing tot het voorschrijven van een statine wordt afgelezen in de risicotabel voor primaire preventie (zie *Figuur 2* plus *Tabel 2*). Hieronder volgt een voorbeeld voor stap 6.

**Voorbeeld:**

Risicoschatting bij stap 6 voor een man van 55 jaar met een TIA die rookt, hypertensie en diabetes heeft en een totaalcholesterol/HDL-C-ratio van 6.

De risicoschatting voor de mannen staat in de bovenste helft van de tabel (*Tabel 2*). Omdat hij diabetes heeft en rookt kijken we in de meest rechts gelegen kolom. De man heeft ook hypertensie. Zijn absolute risico op coronaire hartziekte (CHZ) in de komende tien jaar staat in de bovenste rijen van de hokjes. Bij een totaalcholesterol/HDL-C-ratio van 6 (zie voor de waarden van totaalcholesterol/HDL-C-ratio onderaan de hokjes) heeft de man, als hij 50 jaar zou zijn, een absoluut risico op CHZ van 26. Indien hij 60 is, heeft hij een absoluut risico van 35. Omdat hij 55 is, schatten we zijn risico op 30. Zijn risico valt in het rood gekleurde gebied. Er is een indicatie voor behandeling met statinen. Indien de man 40 jaar zou zijn geweest, dan had hij een absoluut risico van 16. Zijn risico valt in het oranje gekleurde gebied. Hij komt alleen voor statinen in aanmerking als hij tevens een eerstegraads familielid met CHZ heeft die jonger is dan 60 jaar.



studie bij 325 patiënten met familiale hypercholesterolemie. Smilde *et al.* onderzochten in deze gerandomiseerde studie het effect van cholesterolverlaging met 80 mg atorvastatine versus 40 mg simvastatine op de intima media dikte (IMT) van de carotis arterie. Na een behandeling van twee jaar was de IMT in de groep die atorvastatine kreeg, afgenomen met gemiddeld 0,031 mm en in de groep die simvastatine kreeg, toegenomen met 0,036 mm. Zonder therapie zou de toename 0,5 mm zijn geweest.<sup>20</sup>

### Lopend onderzoek

Gerandomiseerde studies onderzoeken op dit moment het effect van statinen bij de populatie met het hoogste risico op een beroerte. De PROspective Study with Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) onderzoekt het effect van 40 mg pravastatine per dag op het risico van beroertes, cardiovasculaire ziekten en verlies van cognitieve functies in de oudere leeftijdsgroep. De resultaten van deze studie zullen in 2002 bekend worden.

De Stroke Prevention by Aggressive Reduction of Cholesterol Levels studie (SPARCL) vergelijkt het effect van 80 mg atorvastatine per dag met placebo bij mensen die een herseninfarct of TIA hebben gehad, maar die niet lijden aan een coronaire hartziekte. De verwachting is dat medio februari 2001 alle 4200 patiënten in deze studie zijn opgenomen. De resultaten van deze studies zullen hopelijk het antwoord geven op de vraag of secundaire preventie met statinen na een beroerte zinvol is.

### Dementie en statinen

In 1999 publiceerden Mormonen *et al.* een studie waarin de relatie werd gelegd tussen verhoogde serumspiegels voor LDL-C en het risico van dementie met een beroerte. Onderverdeeld in vier kwartielen hadden de mensen in het kwartiel met de hoogste LDL-C een 4,1 (95% BI: 1,8-9,6) maal hoger risico van dementie met een beroerte dan de mensen in het laagste kwartiel.<sup>21</sup> In een ander onderzoek werd een afname gevonden van het relatieve risico van 0,29 (95% BI: 0,13-0,63) voor dementie bij personen boven de 50 jaar die met statinen werden behandeld in vergelijking met personen die geen statinen kregen.<sup>22</sup> De afname van de kans op de ziekte van Alzheimer door statinen is onderzocht in de studie van Wolozin *et al.* In het cohort dat statinen nam, daalde de frequentie van de ziekte van Alzheimer (waarschijnlijkheidsdiagnose)

met 60% tot 73% in vergelijking met een populatie zonder statinen gebruik en in vergelijking met een populatie die andere geneesmiddelen gebruikte tegen hypertensie of cardiovasculaire ziekten.<sup>23</sup> De aanwijzingen zijn interessant, maar er kunnen nog geen adviezen worden gegeven over het toedienen van statinen ter preventie van dementie.

### Voorschrijven van de statinen

Het is aangetoond dat statinen het risico verminderen van nieuwe (cardio)vasculaire gebeurtenissen, waaronder beroertes, bij patiënten met een verhoogd cholesterolgehalte en een recent myocardinfarct, of een hoog risico op hart- en vaatziekten, maar met nog geen symptomen daarvan.<sup>6,10</sup>

De Consensus Cholesterol uit 1998 heeft richtlijnen opgesteld voor de behandeling van een te hoge cholesterolconcentratie.<sup>24</sup> Deze richtlijnen adviseren om, op grond van kosten-effectiviteitsoverwegingen, iedereen met een risico van 25 tot 40% voor (hernieuwde) complicaties van vaatlijden binnen tien jaar (dus ook patiënten na een beroerte) te behandelen met cholesterol synthese remmende middelen (statinen), naast het geven van adviezen voor een gezonde leefstijl. Dippel schrijft in een commentaar op dit advies: 'er is geen direct bewijs dat cholesterolverlaging nuttig is voor alle patiënten met een beroerte'.<sup>25</sup> Zo heeft bijvoorbeeld 20% van de patiënten een hersenbloeding en deze groep komt niet in aanmerking voor statinen. De CBO Richtlijn Beroerte geeft een meer genuanceerd advies dat toch in overeenstemming is met de Consensus Cholesterol uit 1998. Het algoritme biedt hulp bij het bepalen of de patiënt in aanmerking komt voor statinen. (Zie voor algoritme *Figuur 1*, op pagina 230 en voor de laatste stap van het algoritme *Figuur 2* en *Tabel 2*, op pagina 232 en 233).

De Consensus Cholesterol spreekt geen voorkeur uit voor een bepaalde statine.<sup>24</sup> Het cholesterolgehalte moet bepaald worden binnen 24 uur na het begin van het 'clinical event', anders pas na drie maanden. Alleen voor de bepaling van de triglyceridenconcentratie moet de patiënt tevoren 12 uur hebben gevast. Wordt de patiënt eenmaal behandeld met een statine dan moet na drie maanden het lipidenprofiel opnieuw worden bepaald en de medicatie zonodig worden aangepast. Daarna vinden er jaarlijkse metingen plaats van de concentraties van het totale-cholesterol, LDL-C en HDL-C.<sup>24</sup>



Figuur 2. Indicaties voor cholesterolverlagende geneesmiddelen.

### Primaire, familiale en secundaire hyperlipoproteïnemie

Personen met cholesterol > 8 mmol/l en/of triglyceride > 4 mmol/l.

Diagnostiek en individueel therapeutisch beleid via specialist.

### Secundaire preventie

Personen met manifeste hart- en vaatziekten, met cholesterol > 5 mmol/l

tot de leeftijd 70 jaar (mannen) en 75 jaar (vrouwen). Behandeling met statine, zie onderaan.

### Primaire preventie

Personen zonder hart- en vaatziekten: zie *risicotabel*.

Deze tabel kan worden gebruikt voor personen **zonder** hart- en vaatziekten met:

1. Coronaire hartziekte (CHZ) bij eerstegraads familieleden < 60 jaar en/of.
2. Diabetes mellitus en/of.
3. Hypertensie, al dan niet behandeld.

**Niet** voor personen met:

1. Hart- en vaatziekten (secundaire preventie).
2. Cholesterol > 8 mmol/l en/of triglyceride > 4 mmol/l (zie hierboven).

### Diagnostiek

- *Anamnese*: risicofactoren voor CHZ.
- *Lichamelijk onderzoek*: bloeddruk, xanthomen, xanthelasmata, arcus corneae < 40 jaar.
- *Laboratoriumonderzoek*: bepaal totale cholesterolconcentratie.

Als eerste bepaling  $\leq 5$  mmol/l: niet herhalen, indien > 5 mmol/l: bepaal tweemaal totale- en HDLc- concentratie en -ratio; bij lipemisch plasma: bepaal ook nuchter triglyceride-concentratie.

Uitgangswaarde is het gemiddelde van 2 totale cholesterol/HDLc-ratio's.

Voor opsporing secundaire hyperlipidemie: ALAT, gamma-GT, TSH, glucose en eiwit in urine.

### Hoe de tabel te gebruiken?

Bepaal de risicofactoren van uw patiënt. Bereken de cholesterol/HDLc-ratio.

Lees in de tabel het absolute risico af. Het absoluut risico op het ontwikkelen van CHZ in de komende 10 jaar is weergegeven voor de leeftijd 40, 50, 60 en 70 jaar. Voor de leeftijden tussen de tientallen en tussenliggende waarden voor de totaal cholesterol/HDLc-ratio kan een schatting van het absoluut risico gemaakt worden door interpolatie.

De indicatie voor statinebehandeling is weergegeven in rood: indicatie statine; oranje: indicatie statine, indien ook CHZ bij eerstegraads familieleden < 60 jaar.

### Behandeling

- Voorlichting over risicofactoren.
- Stoppen met roken. Gewichtsreductie bij overgewicht.
- Voedingsadvies conform de Richtlijnen Goede Voeding.  
Individuele dieetbegeleiding: familiale hypercholesterolemie, diabetes mellitus, hypercholesterolemie met belangrijk overgewicht.
- Simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine (resp. 10-20, 20-40, 40, 10 mg).
- Indien cholesterolconcentratie na 3 maanden:  
 $\leq 5$  mmol/l: dosis continueren.  
> 5 mmol/l: dosis verdubbelen (eenmalig).

Copyright CBO - Richtlijn Beroerte'

## Conclusie

Statinen verlagen de kans op nieuwe cardiovasculaire ziekten bij hoogrisicogroepen. Of statinen deze kans ook verlagen bij patiënten met een beroerte wordt onderzocht. Een duidelijke relatie tussen beroertes en plasma-cholesterolconcentraties ontbreekt. Wel wordt aanbevolen om bij patiënten

met een herseninfarct en een hoog cholesterol te onderzoeken of er een verhoogd risico is van cardiovasculaire aandoeningen. Voor dit onderzoek en zodoende de behandeling van de cholesterolspiegel worden de richtlijnen van de Consensus Cholesterol en CBO Richtlijn Beroerte gebruikt.<sup>1,24</sup>

Tabel 2. Risicotabel voor coronaire hartziekten.

		Mannen																
		Niet diabetes				Diabetes												
		Roken nee		Roken ja		Roken nee		Roken ja										
Hypertensie	Ja	20	25	29	32	28	33	38	42	70 jaar	25	30	34	38	34	39	44	48
	nee	16	20	24	27	24	29	33	37	70 jaar	21	25	30	33	29	34	39	43
	Ja	14	18	21	24	21	25	30	33	60 jaar	18	22	26	30	26	31	35	39
	nee	11	14	17	20	17	21	25	28	60 jaar	14	18	22	25	21	26	30	34
	Ja	8	11	14	17	14	17	21	24	50 jaar	12	15	18	21	18	22	26	30
	nee	6	8	11	13	10	13	16	19	50 jaar	9	11	14	17	14	18	21	24
	Ja	4	5	7	9	7	9	12	14	40 jaar	6	8	10	12	10	13	16	19
	nee	3	4	5	7	5	7	9	11	40 jaar	4	6	7	9	7	10	12	15
		4	5	6	7	4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7
		Totaal-cholesterol/HDL ratio																
		Vrouwen																
		Niet diabetes				Diabetes												
		Roken nee		Roken ja		Roken nee		Roken ja										
Hypertensie	Ja	10	13	16	18	15	19	23	26	70 jaar	18	22	26	29	26	31	35	39
	nee	8	10	13	15	12	16	19	22	70 jaar	22	19	22	25	22	26	31	34
	Ja	8	11	14	16	13	17	20	24	60 jaar	15	19	23	27	23	28	32	36
	nee	6	8	10	13	10	13	16	19	60 jaar	12	16	19	22	18	23	27	30
	Ja	5	7	9	11	9	12	15	17	50 jaar	11	14	17	20	17	21	25	28
	nee	3	5	7	8	6	9	11	13	50 jaar	8	10	13	15	13	16	20	23
	Ja	2	3	4	5	3	5	6	8	40 jaar	4	6	8	10	8	10	13	15
	nee	1	2	2	3	2	3	4	6	40 jaar	3	4	5	7	5	7	9	11
		4	5	6	7	4	5	6	7		4	5	6	7	4	5	6	7
		Totaal-cholesterol/HDL ratio																

Copyright CBO - Richtlijn Beroerte'

## Referenties

1. CBO Richtlijn Beroerte. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en de Nederlandse Hartstichting. Utrecht 2000.
2. Laak van de MF, Graaf van der Y, Banga JD, Simons PCG, Algra A. Preventie en behandeling van hypercholesterolemie bij patiënten met manifest vaatlijden volgens de maatstaven van de huidige cholesterolconsensus. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:706-709.
3. Vermeer F, Haest R, van der Wild JSL. Cholesterolverlaging in het kader van secundaire preventie; het verschil tussen de praktijk en de herziene cholesterolconsensus. *Cardiologie* 1999;6:609-614.
4. Law MR, Thomson SG, Wald NJ. Assessing possible hazards of reducing serum cholesterol. *BMJ* 1994;308:373-379.
5. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-366.
6. Prospective Studies Collaboration. Cholesterol, diastolic blood pressure, and stroke: 13.000 strokes in 450.000 people in 45 prospective cohorts. *Lancet.* 1995;346:1647-1653.
7. Eastern Stroke and Coronary Heart Disease Collaborative Research Group. Blood pressure, cholesterol and stroke in eastern Asia. *Lancet* 1998;352:1801-1807.
8. Demchuk AM, Hess DC, Brass LM, Yatsu FM. Is cholesterol a risk factor for stroke? Yes. *Arch Neurol* 1999;56:1518-1520.

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Statinen voor het verlagen van cholesterol dienen niet automatisch aan alle patiënten met een herseninfarct te worden voorgeschreven.
- 2 Een TIA of een niet-invaliderend herseninfarct zonder bijkomende cardiovasculaire risicofactoren is geen indicatie voor statinen.
- 3 Bepaal aan de hand van het algoritme (zie *Figuur 1*, op pagina 230) of er een indicatie is voor statinen en maak zonedig gebruik van de risicotabel uit de CBO Richtlijn Beroerte.<sup>1</sup>
- 4 Een voorkeur voor een bepaalde statine is er niet.
- 5 Naast het voorschrijven van statinen moet de patiënt ook leefstijladviezen krijgen zoals o.a. het nemen van gezonde voeding en het stoppen met roken.

9. Landau WM. Is cholesterol a risk factor for stroke? No. *Arch Neurol* 1999;56:1521-1524.

10. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282: 2340-2346.

11. Muldoon MF, Manuck SB, Mendelsohn AB, Kaplan JR, Belle SH. Cholesterol reduction and non-illness mortality: meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2001;322:11-15.

12. Hebert PR, Gaziano JM, Chan KS, Hennekens CH. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. *JAMA* 1997;278:313-321.

13. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-1389.

14. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335:1001-1009.

15. 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.

16. Schwartz GG, Olsson A, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Leslie S, Stern T, for the myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL) study investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes; The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:1711-1718.

17. Sheperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 1995;333:1301-1307.

18. Visseren FLJ, Lansberg PJ, Erkelens DW, Kastelein JJP. Statinen: mogelijk meer dan alleen verandering van de lipideconcentratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;147:316-321.

19. Stalenhoef AFH, Stehouwer CDA. Veronderstelde van lipideverandering onafhankelijke effecten van statinen vooralsnog niet klinisch relevant. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;147:308-310.

20. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AFH. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-581.

21. Morony JT, Ming-Xin T, Berglund L, Small S, Merchant C, Bell K, Siren Y, Mayeux R. Low-density lipoprotein cholesterol and the risk of dementia with stroke. *JAMA* 1999;282:254-260.

22. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-1631.

23. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Cesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000;57:1439-1443.

24. Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing, in samenwerking met de Nederlandse Hartstichting, et al. Syllabus Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasma-cholesterolconcentratie. CBO Utrecht 1998.

25. Dippel DWJ. Cholesterolverlaging: ook door de neuroloog? *HartBull* 1998;28:123-125.

### Correspondentie-adres auteur:

Dr. C.L. Franke, neuroloog  
Afdeling Neurologie  
Atrium Medisch Centrum Heerlen  
Postbus 4406  
6401 CX Heerlen  
E-mail: cfranke@knmg.nl