

## Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie'

E.P.Walma, F.L.J.Visseren, J.W.Jukema, J.J.P.Kastelein, A.W.Hoes en A.F.H.Stalenhoef\*

\* Mede namens de Deskundigencommissie Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie van het College voor zorgverzekeringen (CVZ), bestaande uit: prof. dr. N.S.Klazinga, arts (voorzitter), dr. J.W.Jukema, cardioloog, prof. dr. J.J.P.Kastelein, internist-vasculair geneeskundige, A.C.van Bellen, vertegenwoordiger patiëntennetwerk, B.G.M.Sol-de Rijk, verpleegkundige, prof. dr. A.F.H.Stalenhoef, internist-vasculair geneeskundige en dr. E.P.Walma, huisarts; programmaleider bij het CVZ is G.A.de Valk, arts.

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een autosomaal dominant overervende aandoening, waarbij door een mutatie in het LDL-receptorgen een verhoogde plasma-LDL-cholesterolconcentratie aanwezig is.(1) Hierdoor ontstaat in de meeste gevallen een sterk verhoogd risico op hartvaatziekten en overlijden op relatief jonge leeftijd. Epidemiologische gegevens over de absolute hoogte van dit risico zijn in beperkte mate beschikbaar,(2-5) maar het ligt hoger dan bij personen met een vergelijkbare hoge cholesterolwaarde zonder FH. Dit is omdat bij FH vanaf jongere leeftijd een te hoge serumcholesterolconcentratie bestaat. Op grond van observationele studies wordt algemeen aangenomen dat behandeling van personen met een verhoogde cholesterolconcentratie ten gevolge van FH dit risico sterk reduceert.(5 6)

Het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) subsidieert een landelijk meerjarenprogramma om de ongeveer 40.000 patiënten met FH in Nederland door middel van DNA-diagnostiek te identificeren.(7 8) Het College voor zorgverzekeringen (CVZ) coördineert en bewaakt de kwaliteit van dit programma. De Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) voert het systematische opsporingsdeel binnen families uit ([www.stoeh.nl](http://www.stoeh.nl)). Huisartsen en specialisten worden geattendeerd op de mogelijkheid om bij patiënten met aanwijzingen voor FH DNA-diagnostiek aan te vragen.

Het is belangrijk dat over de diagnostiek en de behandeling van patiënten met FH landelijk en multidisciplinair overeenstemming bestaat. Een landelijke richtlijn voor FH ontbrak echter vooralsnog. Het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) heeft inmiddels een inhoudelijk volledig met deze richtlijn overeenkomend NHG-standpunt geautoriseerd. Bij de overige wetenschappelijke verenigingen zal een post-hocautorisatieprocedure worden aangevraagd. De auteurs van deze richtlijn zijn allen betrokken bij de opzet en de begeleiding van dit opsporingsprogramma en vertegenwoordigen de disciplines huisartsgeneeskunde, vasculaire geneeskunde, cardiologie en klinische epidemiologie.

### Landelijk opsporingsprogramma FH

De keuze om DNA-diagnostiek centraal te stellen bij de opsporing van FH-patiënten heeft lange tijd ter discussie gestaan. Op basis van evaluatieonderzoek naar kosten, effecten en maatschappelijke gevolgen van DNA-screening op FH heeft in 2003 het ministerie van VWS besloten het programma van overheidswege te financieren.(9-12) Belangrijke voordelen van screening met behulp van DNA-diagnostiek zijn de zekerheid van de diagnose en de mogelijkheid tot familieonderzoek op grond van harde gegevens. Maatschappelijke problemen, zoals een mogelijk moeilijker verzekeraarbaarheid door de zekere DNA-diagnose en de hoge kosten van de DNA-bepalingen, zijn de belangrijkste nadelen.(13-19) Tevens speelde een rol dat het beschikbaar komen van gegevens over de relatie tussen FH-mutaties, cholesterolwaarden en klinische uitkomsten wetenschappelijk van grote waarde is.

## Rol van huisartsen en medisch specialisten

Van huisartsen en specialisten wordt oplettendheid gevraagd bij het kiezen van het juiste diagnostische traject wanneer zij FH vermoeden. Dat betekent met name dat bij patiënten met gereede klinische aanwijzingen voor FH DNA-diagnostiek wordt overwogen en de voor- en nadelen hiervan met de patiënt worden besproken. Bij aanwijzingen voor FH behoeft DNA-diagnostiek slechts bij één persoon in een familie te worden aangevraagd, want na het identificeren van een zogenoemde indexpatiënt meldt het DNA-laboratorium de gevonden mutatie, na toestemming van de patiënt, aan de StOEH, die met een landelijk werkend team alle eerstegraadsfamilieleden benadert. Omdat zij 50% kans hebben op FH, biedt de StOEH ook aan hen - op kosten van de overheid - DNA-diagnostiek aan. Van de aldus opgespoorde nieuwe FH-patiënten worden opnieuw de nog niet onderzochte eerstegraadsfamilieleden benaderd et cetera.(9)

## IDENTIFICATIE VAN PATIËNTEN MET AANWIJZINGEN VOOR FH

Recent is door een Deense groep onderzoekers de diagnosescorelijst van het Nederlandse lipidenpolikliniekennetwerk (tabel 1) gevalideerd door vergelijking met de DNA-diagnose.

TABEL 1. Familiaire hypercholesterolemie(FH)-scorelijst van Nederlandse lipidenpoliklinieken, om te bepalen of bij een patiënt met mogelijk een verhoogd risico op FH,\* DNA-diagnostiek naar FH geïndiceerd is (20-22)

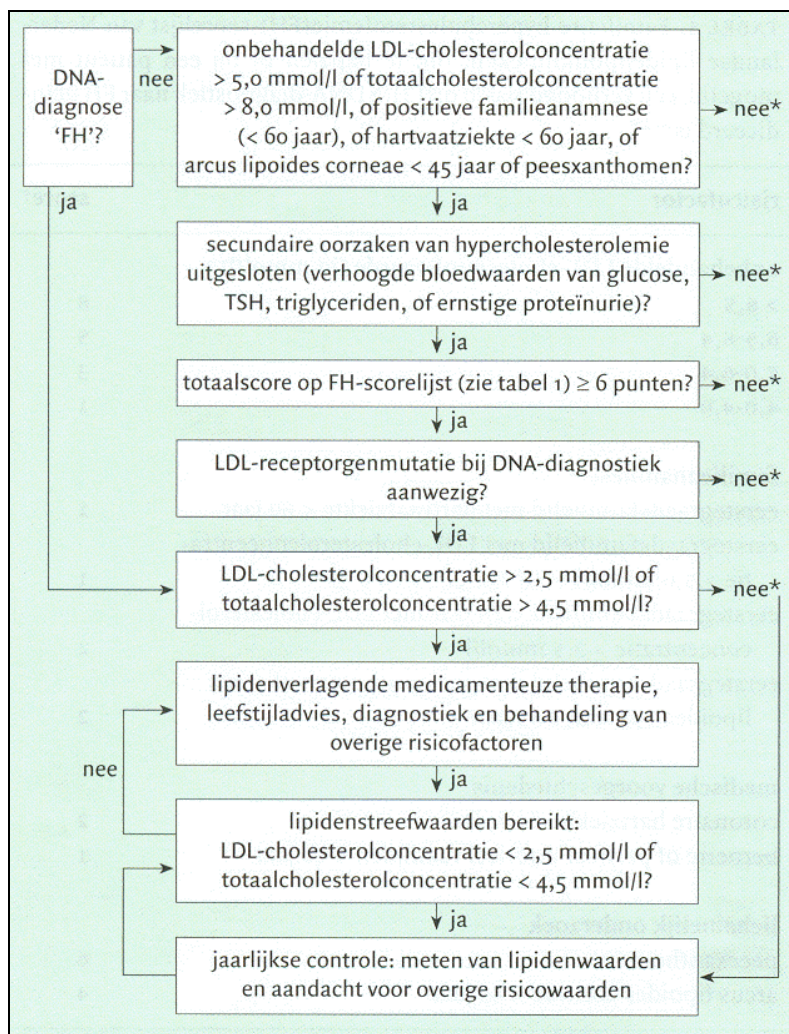
risicofactor	score+
<b>onbehandelde LDL-cholesterolwaarde (in mmol/l)++</b>	
> 8,5	8
6,5-8,4	5
5,0-6,4	3
4,0-4,9	1
<b>familieanamnese</b>	
eerstegraadsfamilielid met hartvaatziekte < 60 jaar	1
eerstegraadsfamilielid met LDL-cholesterolconcentratie > 5,0 mmol/l	1
eerstegraadsfamilielid < 18 jaar met LDL-cholesterolconcentratie > 3,5 mmol/l	2
eerstegraadsfamilielid met peesxanthomen of arcus lipoides corneae < 45 jaar	2
<b>medische voorgeschiedenis</b>	
coronaire hartziekte < 60 jaar	2
beroerte of perifere arterieel vaatlijden < 60 jaar	1
<b>lichamelijk onderzoek</b>	
peesxanthomen	6
arcus lipoides corneae < 45 jaar	4
<b>totaalscore</b>	.....§

\* Bij aanwezigheid van een van de volgende criteria wordt aanbevolen de score te berekenen: (a) onbehandelde LDL-cholesterolconcentratie > 5,0 mmol/l of totale cholesterolconcentratie > 8,0 mmol/l (zie tabel 2), (b) eerstegraadsfamilielid met hartvaatziekte < 60 levensjaar, onbehandelde LDL-cholesterolconcentratie > 5,0 mmol/l of totale cholesterolconcentratie > 8,0 mmol/l; (c) een uiting van hartvaatziekte bij de patiënt zelf onder de leeftijd van 60 jaar; (d) arcus lipoides onder de leeftijd van 45 jaar of peesxanthomen.

+ In elke categorie dient de hoogste score te worden toegekend.  
 Binnen elke categorie mag slechts 1 score worden gebruikt.  
 ++ Voor de omrekening van 'onbehandelde' naar 'behandelde waarde': zie tabel 2.

§ Bij een totaalscore  $\geq 6$  punten is FH 'waarschijnlijk' en komt de patiënt in aanmerking voor DNA-diagnostiek. Secundaire hyperlipidemie (door diabetes mellitus, hypothyreoïdie of leverfunctiestoornissen) dient uitgesloten te zijn (door het bepalen van de bloedwaarden van glucose, thyreoïdstimulerend hormoon (TSH), alanineaminotransferase (ALAT) en gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ GT)) of adequaat behandeld. De tabel is onbetrouwbaar indien de patiënt overmatig alcohol gebruikt of lijdt aan een nefrotisch syndroom.

Deze scorelijst bleek in de Deense populatie een valide hulpmiddel om FH te voorspellen.(20) Bij een score van 6 punten of meer was er een positief voorspellende waarde van 48% en een sensitiviteit van 67%. Op grond van de prevalentie van FH en de verschillende mutatietypen in Denemarken en Nederland is extrapolatie van de Deense resultaten naar de Nederlandse situatie verantwoord. De gevonden testeigenschappen voldoen voor het landelijk FH-opsporingsproject. Bij een sensitiviteit van 67% wordt bij 33% van de FH-patiënten ten onrechte geen indicatie gesteld voor DNA-onderzoek, maar het grootste deel van hen wordt in tweede instantie opgespoord bij het familieonderzoek van de StOEh.



Stroomdiagram voor diagnostiek en behandeling van een patiënt met mogelijk familiale hypercholesterolemie. (\*) Zie conceptrichtlijn 'Cardiovasculair risico management' ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)) en Europese richtlijnen.(23 24)

Bij aanwezigheid van een van de volgende criteria wordt completering aanbevolen van het FH-risicoprofiel dat nodig is om de score te berekenen die bepaalt of de patiënt in aanmerking komt voor DNA-diagnostiek (figuur):

- een onbehandelde LDL-cholesterolconcentratie > 5,0 of een onbehandelde totale cholesterolconcentratie > 8,0 mmol/l. Indien de onbehandelde totale cholesterolconcentratie niet (meer) bekend is, kan die berekend worden met behulp van tabel 2. Eventueel is het ook mogelijk om met cholesterolverlagende medicatie gedurende ongeveer 4 weken te stoppen en vervolgens de onbehandelde cholesterolwaarde te bepalen.
- een eerstegraadsfamilielid met hartvaatziekte vóór de leeftijd van 60 of met een LDL-cholesterolconcentratie > 5,0 dan wel een onbehandelde totale cholesterolconcentratie > 8,0 mmol/l.
- een uiting van hartvaatziekte bij de patiënt zelf vóór het 60e levensjaar.
- arcus lipoides vóór het 45e levensjaar of peesxanthomen.

TABEL 2. Tabel om totale LDL-cholesterolwaarden bij patiënten die worden behandeld met een cholesterolsyntheseremmer terug te rekenen naar gemiddelde 'onbehandelde waarden' (25 26)\*

<b>geneesmiddel en dosering in mg/dag</b>	<b>correctiefactor</b>
atorvastatine	
10	1,6
20	1,8
40	2,0
80	2,2
fluvastatine	
10	1,2
20	1,3
40	1,4
80	1,5
pravastatine	
10	1,3
20	1,3
40	1,4
80	1,5
rosuvastatine	
10	1,8
20	1,9
40	2,1
80	2,4
simvastatine	
10	1,4
20	1,5
40	1,6
80	1,7
simvastatine-ezetimib	
20-10	2,0
40-10	2,3
80-10	2,4

\* De 'onbehandelde LDL-cholesterolwaarde' van een behandelde patiënt kan worden geschat door de 'behandelde waarde' te vermenigvuldigen met de correctiefactor. De 'onbehandelde waarde' kan een indicatie zijn om een patiënt verder te onderzoeken op familiale hypercholesterolemie (zie tabel 1).

Completering van het FH-risicoprofiel geschiedt door het uitvragen van de items uit de familieanamnese en de medische voorgeschiedenis die genoemd zijn in tabel 1, lichamelijk onderzoek naar aanwezigheid van peesxanthomen op de achillespees en strekpezen van de handen en naar arcus lipoides, zo nodig aangevuld met laboratoriumonderzoek. Dit laboratoriumonderzoek bestaat uit de nuchtere bepaling van de totaalcholesterol-, de HDL-cholesterol- en de triglycerideconcentratie, waarbij

dan de door het laboratorium met de Friedewald-formule berekende LDL-cholesterolwaarde tevens beschikbaar is.

Omdat de uitkomst van de scoretabel alleen betekenis heeft na uitsluiting van secundaire hyperlipidemie, wordt bij een score van 6 punten of hoger tevens de concentratie glucose, thyreoïdstimulerend hormoon (TSH), alanineaminotransferase (ALAT) of gammaglutamyltransferase ( $\gamma$ GT) bepaald ter uitsluiting van diabetes mellitus, hypothyreoïdie en leverfunctiestoornissen. Gebruik van de tabel is ook onbetrouwbaar indien de patiënt overmatig alcohol gebruikt of lijdt aan een nefrotisch syndroom. Bij aanwijzingen voor een secundaire hyperlipidemie moet eerst de onderliggende aandoening behandeld worden.

Als men bij het aflezen van de risicoscore in tabel 1 op 6 punten of hoger uitkomt, komt de patiënt in aanmerking voor DNA-diagnostiek, bij een lagere score is daarvoor geen indicatie.

### **DNA-diagnostiek**

DNA-diagnostiek naar FH wordt in Nederland exclusief uitgevoerd door het DNA-laboratorium Vasculaire Geneeskunde van het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. Zowel huisartsen als specialisten kunnen bloedmonsters aanbieden, in de meeste gevallen via het eigen laboratorium of prikpunt. Gedegen voorlichting van de patiënten over de voor- en nadelen van DNA-diagnostiek is een *conditio sine qua non*.<sup>(27)</sup> Huisartsen kunnen patiënten met aanwijzingen voor FH uiteraard ook naar een vasculair geneeskundige of algemeen internist verwijzen.

Bij de voorlichting dient vooral aandacht te worden besteed aan de consequenties van het vinden van een FH-mutatie voor de patiënt zelf en zijn of haar familieleden. Er kunnen ook financiële gevolgen zijn, in het bijzonder voor wat betreft verzekeraarbaarheid. Van belang in dit verband is dat verzekeraars in Nederland recentelijk een gedragscode hebben gepubliceerd waarin door hen onderling is afgesproken dat bij patiënten met FH die goed worden behandeld dezelfde voorwaarden zullen worden gehanteerd als bij patiënten met een vergelijkbaar verhoogde cholesterolwaarde zonder FH.<sup>(18)</sup> Dit alles vereist een deskundige voorlichting waarbij de arts die de DNA-diagnostiek aanvraagt op de hoogte moet zijn van de relevante aspecten. Hiervoor zijn goede informatiebronnen beschikbaar (Verbond van Verzekeraars; [www.verzekeraars.nl](http://www.verzekeraars.nl)).<sup>(17)</sup>

### **BEHANDELING VAN PATIËNTEN MET FH**

Anders dan bij de polygenetisch bepaalde hypercholesterolemie zijn er bij patiënten met FH geen gerandomiseerde klinische trials gedaan naar de effecten van behandeling op klinische uitkomstmaten, zoals sterfte of cardiovasculaire morbiditeit. Wel is in trials een gunstig effect van medicamenteuze interventie aangetoond bij patiënten met FH op intermediaire uitkomsten, zoals de verhouding in dikte van intima en media (intima-mediadikte) van de A. carotis, endotheelfunctie en myocardperfusie.<sup>(28 29)</sup> Dit geldt ook voor kinderen.<sup>(30)</sup> Ook zijn er cohortstudies naar het ziektebeloop bij behandelde en onbehandelde FH-patiënten. De bekendste zijn de Simon Broome-cohort en de Leidse cohort.<sup>(5 6)</sup> De resultaten van deze studies maken aannemelijk dat behandeling met cholesterolverlagende middelen de incidentie van cardiovasculaire ziekten verlaagt in vergelijking tot historische controlepersonen en dat dit gunstige effect met de introductie van de cholesterolstremmers in 1989 is toegenomen. Er is volledige consensus over het nut van relatief vroegtijdige behandeling van patiënten met FH met cholesterolstremmers.

Placebogecontroleerd onderzoek naar het effect van behandeling van volwassen FH-patiënten met statinen op harde klinische uitkomstmaten is onethisch en niet meer te verwachten.

De behandeling en de controles bij een patiënt met FH verschillen niet essentieel van die bij andere patiënten met een verhoogd risico op hartvaatziekten en bestaan uit het verlagen van de LDL-cholesterolconcentratie en het gunstig beïnvloeden van de overige risicofactoren voor hart- en vaatziekten, zoals roken, hoge bloeddruk of hyperglykemie. In principe kan dit door de huisarts gebeuren, eventueel met consultatie van een specialist. Patiënten met moeilijk behandelbare, atypische en

gecombineerde vetstofwisselingstoornissen kunnen beter specialistisch worden behandeld.

Uit de cohortstudies blijkt dat patiënten met FH bij eenzelfde cholesterolwaarde gemiddeld een hoger risico op hartvaatziekten hebben dan patiënten zonder FH.(2-5) Daarom lijkt het redelijk om hen, onafhankelijk van hun verdere risicoprofiel, te beschouwen als hoogrisicopatiënt en in overeenstemming met de conceptrichtlijn 'Cardiovasculair risico management' dezelfde streefwaarde te hanteren als bij andere groepen hoogrisicopatiënten: een LDL-cholesterolwaarde < 2,5 mmol/l, overeenkomend met een totaalcholesterolwaarde < 4,5 mmol/l ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).(23 24) Sommige patiënten met FH hebben een dermate ongunstig risicoprofiel dat de maximaal haalbare reductie van de LDL-cholesterolconcentratie gewenst is. Met moderne medicamenteuze (combinatie)therapie is het in het algemeen mogelijk de LDL-cholesterolconcentratie met 50-60% te reduceren. Uit de grote gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie bij niet-FH-patiënten tot waarden van 1,8 mmol/l effectief is ten aanzien van klinische uitkomsten.(31) In de praktijk zijn deze lage waarden bij FH-patiënten vaak niet haalbaar en moet genoeg worden genomen met de maximaal haalbare verlaging. Een deel van de patiënten met een door DNA-diagnostiek aangetoonde FH-mutatie heeft een normale totaalcholesterol- en LDL-cholesterolconcentratie.(11 20 32) Kennelijk leiden niet alle mutaties in het LDL-receptorgen tot een sterk verhoogde LDL-cholesterolconcentratie. Bovendien dragen omgevingsfactoren net als bij personen zonder FH bij aan de cholesterolconcentratie. Vooral bij door familiescreening gevonden personen zonder symptomen worden soms minder verhoogde en normale cholesterolwaarden gevonden. Het natuurlijke beloop van FH-patiënten met een normale cholesterolconcentratie is niet goed bekend en het categorisch voorschrijven van cholesterolverlagende therapie ligt daarom bij hen niet voor de hand.(33)

### **Cholesterolverlagende medicamenten**

In beginsel wordt begonnen met een statine waarmee veel ervaring bestaat omdat de veiligheid daarvan door de jaren heen gebleken is en omdat die minder kostbaar is dan de nieuwere statinen. Wanneer het niet lukt voldoende cholesterol daling te bereiken of wanneer een hoge dosis tot bijwerkingen leidt, kan een krachtiger statine worden voorgeschreven en/of aanvullende cholesterolverlagende therapie zijn aangewezen. Hierbij kan gekozen worden voor combinatietherapie van een statine met een cholesterolabsorptieremmer (ezetimib) of een galzuurbindende hars (bijvoorbeeld colestyramine). Van de laatste groep zijn meer bijwerkingen en geneesmiddelinteracties beschreven (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen; Farmacotherapeutisch rapport ezetimibe (Ezetrol); [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)).(34) Ook nicotinezuur kan bij FH geïndiceerd zijn (Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen; Farmacotherapeutisch rapport nicotinezuur met vertraagde afgifte (Niaspan); [www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)). Voor de verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie hebben fibraten nauwelijks een plaats.(34)

### **Behandeling van kinderen**

Bij kinderen met FH ontstaat op jonge leeftijd al vaatschade, gemeten aan de intima-mediadikte van de A. carotis, die groter is dan bij broertjes en zusjes zonder FH.(30) Wanneer bij een ouder de diagnose 'FH' is gesteld, is de kans op aanwezigheid van FH bij ieder kind 50%. FH is vrijwel altijd de onderliggende oorzaak van hypercholesterolemie op de kinderleeftijd. Overwogen kan worden om bij de kinderen DNA-diagnostiek te verrichten in de leeftijdsperiode tussen 8 en 12 jaar. Deze lage leeftijd is gekozen omdat het zo belangrijk is dat voorkomen wordt dat deze kinderen beginnen met roken.

In verschillende klinische studies bij kinderen waren statinen effectief in termen van reductie van de LDL-cholesterolconcentratie, regressie van intima-mediadikte en verbetering van de endotheelfunctie.(35) Tevens lijkt statinetherapie bij kinderen geen effect te hebben op de ontwikkeling van de secundaire geslachtskenmerken en de schoolprestaties. Hierbij dient te worden aangetekend dat de statinetrials bij kinderen een betrekkelijk korte follow-upperiode hebben, van 1 tot 3 jaar.(36 37) De effectiviteit en veiligheid van langdurige statinetherapie bij kinderen zijn niet bekend. Bij de

beslissing om aan kinderen behandeling met statinen te adviseren, kan het optreden van ernstige klinische uitingen van atherosclerose in de familie doorslaggevend zijn. Overleg met ouders en kind in centra waar hiermee ervaring bestaat, is hierbij van groot belang. Wanneer besloten zou worden om reeds op de kinderleeftijd te starten met statinen of andere cholesterolverlagende behandeling, verdient het aanbeveling dit in onderzoeksverband te laten plaatsvinden.(35 38)

#### FOLLOW-UP

Bij stabiel op medicatie ingestelde patiënten lijkt jaarlijkse controle van de LDL- of totaalcholesterolconcentratie afdoende. Bij toepassing van hoge doses statinen, nieuwe middelen waarmee beperkte klinische ervaring is of combinaties van middelen, dient aandacht te worden geschonken aan potentiële bijwerkingen, zoals spierpijn en verhoging van lever- en spierenzymwaarden. Bij aanvang van de medicamenteuze therapie volgt een eerste controle idealiter na 4-8 weken. Hetzelfde geldt bij het aanpassen van de medicamenteuze behandeling (verhogen van dosering en/of veranderen van geneesmiddel). Wanneer een optimaal therapieresultaat is verkregen met medicamenteuze therapie, is uiteindelijk jaarlijkse controle meestal voldoende. Laagdrempelige toegang tot huisarts of polikliniek is van belang, met name wanneer, bijvoorbeeld, bijwerkingen optreden, een zwangerschapswens bestaat of genetisch advies gewenst is.

#### Overige risicofactoren voor hart vaatziekten

FH-patiënten, al dan niet behandeld met cholesterolverlagende medicatie, dienen jaarlijks te worden bevraagd en onderzocht op de aanwezigheid van andere vasculaire risicofactoren, zoals roken, hypertensie en diabetes mellitus. Zo nodig dienen aanvullend onderzoek en behandeling te worden ingesteld volgens landelijke richtlijnen die gelden voor patiënten met een hoog risico op hart vaatziekten ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl)).(23 24)

---

Erasmus MC, afd. Huisartsgeneeskunde, Rotterdam.

Hr. dr. E.P.Walma, huisarts.

Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Afd. Vasculaire Geneeskunde: hr. dr. F.L.J.Visseren, internist-vasculair geneeskundige.

Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns geneeskunde: hr. prof. dr. AW.Hoes, klinisch epidemioloog.

Leids Universitair Medisch Centrum, afd. Hartziekten, Leiden.

Hr. dr. J.W.Jukema, cardioloog.

Academisch Medisch Centrum/Universiteit van Amsterdam, afd. Vasculaire Geneeskunde, Amsterdam.

Hr. prof. dr. J.J.P.Kastelein, internist-vasculair geneeskundige.

Universitair Medisch Centrum St. Radboud, afd. Algemene Interne Geneeskunde, Nijmegen.

Hr. prof. dr. A.F.H. Stalenhoef, internist-vasculair geneeskundige.

Correspondentieadres: hr. dr. E.P.Walma, Robert Kochlaan 1, 2871 LH Schoonhoven

([e.walma@erasmusmc.nl](mailto:e.walma@erasmusmc.nl)).

Dr. Tj.Wiersma en J.R.van der Laan, huisartsen, dr. P.J.Lansberg, arts, en dr. A.Wiegman, kinderarts, gaven commentaar op eerdere versies van dit artikel.

Belangenconflict: E.P.Walma en A.W.Hoes: geen gemeld; F.L.J.Visseren heeft sponsoring voor researchprojecten ontvangen van Merck, Sharp & Dohme, Lilly en Novartis; J.W.Jukema of zijn medewerkers hebben sponsoring voor researchprojecten en trials ontvangen van Merck, Sharp & Dohme, Pfizer, AstraZeneca en Bristol-Myers Squibb; J.J.P.Kastelein of zijn medewerkers en A.F.H.Stalenhoef of zijn medewerkers hebben sponsoring voor researchprojecten en trials ontvangen van Merck, Sharp & Dohme, Pfizer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb en Lilly. Financiële ondersteuning: College voor zorgverzekeringen.

Aanvaard op 20 oktober 2005

*Deze richtlijn is op 7 januari 2006 gepubliceerd in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde.*

## Literatuur

- 1 Rader DJ, Hobbs HH. Disorders of lipoprotein metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. Ch 335. New York: McGraw-Hill; 2005.
- 2 Slack J. Risks of ischaemic heart-disease in familial hyperlipoproteinaemic states. *Lancet*. 1969;2(7635):1380-2.
- 3 Stone NJ, Levy RI, Fredrickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation*. 1974;49:476-88.
- 4 Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Risk of fatal coronary heart disease in familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 1991;303:893-6.
- 5 Mohrschladt MF, Westendorp RGJ, Gevers Leuven JA, Smelt AHM. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2004;172:329-35.
- 6 Scientific steering committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous familial hypercholesterolaemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis*. 1999;142:105-12.
- 7 Meer FM van der, Hessen PAW van, Valk GA de. Screening op familiale hypercholesterolemie in Nederland. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen; 2001.
- 8 Latta JM. Plan van aanpak voor de uitbreiding van de opsporing van mensen met FH. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2004.
- 9 Umans MAW. Genetic insights, clinical efficacy and practical implications of genetic screening for familial hypercholesterolemia [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2002.
- 10 Marang-van de Mheen PJ, Asbroek AH ten, Maarle MC van, Stouthard MEA, Bonsel GJ, Klazinga NS. Screening op familiale hypercholesterolemie in Nederland. Een evaluatie van kosten, effecten en maatschappelijke gevolgen. Project Zorgonderzoek Nederland-Praeventiefonds. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum; 2000.
- 11 Umans-Eckenhuis MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Schreuder RJLM, Kastelein JJP. Review of the first 5 years of screening for familial hypercholesterolaemia in the Netherlands. *Lancet*. 2000;357:165-8.
- 12 Marks D, Thorogood M, Neil HAW, Humphries SE. A review on the diagnosis, natural history, and treatment of familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2003;168:1-14.
- 13 Marks D, Wonderling D, Thorogood M, Lambert H, Humphries SE, Neil HAW. Cost effectiveness analysis of different approaches of screening for familial hypercholesterolaemia. *BMJ*. 2002;324:1303-8.
- 14 Familiale hypercholesterolemie en de Wet op de medische keuringen. Publicatienr 2001/26. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001.
- 15 Maarle MC van, Stouthard MEA, Bonsel GJ. Risk perception of participants in a family-based genetic screening program on familial hypercholesterolemia. *Am J Med Genet A*. 2003;116:136-43.
- 16 Maarle MC van. Familial hypercholesterolemia screening in the Netherlands: psychological and social consequences [proefschrift]. Amsterdam: Universiteit van Amsterdam; 2003.
- 17 Familiale hypercholesterolemie (FH) en verzekeraarbaarheid. Den Haag: Verbond van Verzekeraars; 2003.
- 18 Homsma SJM, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Actieve opsporing van patiënten met familiale hypercholesterolemie en verzekeraarbaarheid voor levens- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2004;148:493-6.
- 19 Wonderling D, Umans-Eckenhuis MAW, Marks D, Defesche JC, Kastelein JJP, Thorogood M. Cost-effectiveness analysis of the genetic screening program for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Semin Vasc Med*. 2004;4:97-104.
- 20 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.
- 21 World Health Organization (WHO). Human Genetics Programme. Familial hypercholesterolemia. Report of a second WHO consultation. Genève: WHO; 1999.
- 22 Defesche JC. Familial hypercholesterolemia. In: Betteridge DJ, editor. *Lipids and vascular disease*. Londen: Dunitz; 2000. p. 65-76.
- 23 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. *Eur Heart J*. 2003;24:1601-10.
- 24 NHG-standaard 'Cardiovasculair risicomanagement'. Huisarts Wet. [ter perse].
- 25 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2003;326:1423-7.

- 26 Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2125-34.
- 27 Horstman K. Leefstijl, genen en cholesterol. Een nieuwe arena voor strijd over verantwoordelijkheid en solidariteit. In: Vries G de, Horstman K, redacteuren. *Genetica van laboratorium naar samenleving. De ongekende praktijk van voorspellende genetische testen.* Amsterdam: Aksant; 2004. p. 64-89.
- 28 Smilde TJ, Wissen S van, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJP, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP). *Lancet.* 2001;357:577-81.
- 29 Civeira F. International panel on management of familial hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2003;173:55-68.
- 30 Wiegman A, Groot E de, Hutten BA, Rodenburg J, Gort J, Bakker HD, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolaemia. *Lancet.* 2004;363:369-70.
- 31 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1425-35.
- 32 Asbroek AH ten, Mheen PJ de, Defesche JC, Kastelein JJP, Gunning-Schepers LJ. Results from a family and DNA based active identification programme for familial hypercholesterolaemia. *J Epidemiol Community Health.* 2001;55:500-2.
- 33 Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, Meier PHM de, Smelt AHM, Kastelein JJP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ.* 2001;322:1019-23.
- 34 Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen (CVZ). *Farmacotherapeutisch kompas 2005.* Diemen: CVZ; 2004. p. 224-38.
- 35 Wiegman A, Hutten BA, Groot Ede, Rodenburg J, Bakker HD, Büller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:331-7.
- 36 Kwiterovich jr PO. Safety and efficacy of treatment of children and adolescents with elevated low density lipoprotein levels with a step two diet or with lovastatin. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2001;11 Suppl 5:30-4.
- 37 Dirisamer A, Hachemian N, Bucek RA, Wolf F, Reiter M, Widhalm K. The effect of low-dose simvastatin in children with familial hypercholesterolaemia: a 1-year observation. *Eur J Pediatr.* 2003;162:421-5.
- 38 Jongh S de, Lilien MR, op 't Roodt J, Stroes ES, Bakker HD, Kastelein JJP. Early statin therapy restores endothelial function in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2117-21.