

NHG-Standpunt Diagnostiek en behandeling van familiale hypercholesterolemie

Walma EP, Wiersma Tj. *Huisarts Wet* 2006;49(4): 202-4.

Correspondentie: renw@nhg-nl.org

Inleiding

Sinds 1 januari 2005 bestaat er een landelijk programma om de ongeveer 40.000 patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) in Nederland door middel van DNA-diagnostiek op te sporen.^{1,2} Klinische kenmerken, cholesterolwaarden of familiale belasting kunnen aanleiding zijn voor de start van deze diagnostiek. Als er bij een patiënt een FH-mutatie wordt vastgesteld, gaat de Stichting Opsporing Erfelijke Hypercholesterolemie (StOEH) systematisch na of de betreffende mutatie ook bij de familieleden van de patiënt aanwezig is (www.stoeh.nl).

Het NHG heeft besloten mee te werken aan dit opsporingsprogramma. Dit NHG-Standpunt geeft richtlijnen voor de diagnostiek en de behandeling van FH. Het Standpunt geeft geen richtlijnen voor het screenen van de gehele praktijkpopulatie op FH. Van de huisarts wordt gevraagd bij een klinisch vermoeden van FH – hetgeen onder andere blijkt uit het vroegtijdig optreden van HVZ bij patiënt of familieleden, of uit een hoog cholesterolgehalte – het juiste diagnostische pad in te slaan. Het staat de huisarts vrij de DNA-diagnostiek zelf aan te vragen of daarvoor te verwijzen. Indien de huisarts besluit de diagnostiek in eigen hand te houden, is het noodzakelijk de patiënt vooraf gedegen voor te lichten over de implicaties voor hemzelf en zijn familie, bijvoorbeeld wat betreft de verzekeraar.^{3,4} Is eenmaal FH vastgesteld, dan zijn in dit Standpunt ook aanwijzingen voor de behandeling van de verhoogde cholesterolspiegel te vinden.

Achtergronden

Familiaire hypercholesterolemie (FH) is een monogenetisch bepaalde autosomaal dominant overervende aandoening, waarbij door een mutatie in het LDL-receptorgen een verhoogde plasma-LDL-cholesterolconcentratie aanwezig is.^{5,6} Er zijn inmiddels al meer dan 1000 mutaties van dit gen beschreven. In Nederland is de prevalentie van de heterozygote vorm van de LDL-receptorgenmutatie in de populatie ongeveer 1 : 450.⁷ Door deze mutatie ontstaat in veel gevallen een sterk verhoogd risico op hart- en vaatziekten en op overlijden op relatief jonge leeftijd. Epidemiologische gegevens over de abso-

lute hoogte van dit risico zijn slechts zeer beperkt beschikbaar, maar het ligt hoger dan bij personen met een vergelijkbaar verhoogde cholesterolwaarde zonder FH.⁸⁻¹¹ Dit wordt verklaard doordat bij FH op jongere leeftijd dan bij polygenetisch bepaalde hypercholesterolemie al hoge cholesterolwaarden aanwezig zijn. Ook vrouwen hebben veelal een sterk verhoogd risico, hoewel dit lager is dan bij mannen.^{11,12} Op grond van observationele onderzoeken wordt algemeen aangenomen dat behandeling van het verhoogde cholesterolgehalte ten gevolge van FH dit risico sterk reduceert.^{10,11}

Anders dan bij polygenetisch bepaalde hypercholesterolemie zijn er bij patiënten met FH geen gerandomiseerde clinical trials gedaan naar de effecten van behandeling op klinische eindpunten zoals sterfte of cardiovasculaire morbiditeit. Wel is in trials een gunstig effect van medicamenteuze interventie aangetoond bij patiënten met FH op intermediaire eindpunten, zoals de intima-media-dikte van de arteria carotis, de endotheelfunctie en de myocardperfusie.^{13,14} Dit geldt ook voor kinderen.¹⁵ Ook zijn er cohortonderzoeken uitgevoerd naar het ziektebeloop bij behandelde en onbehandelde FH-patiënten. De bekendste zijn het Simon Broome-cohort en het Leidse cohort.^{11,12} De resultaten van deze onderzoeken maken aannemelijk dat behandeling met cholesterolverlagende middelen de incidentie van cardiovasculaire ziekten verlaagt in vergelijking met historische

controles en dat dit gunstige effect met de introductie van de cholesterolstremmers in 1989 groter is geworden. Feitelijk is er volledig consensus over het nut van relatief vroegtijdige behandeling van patiënten met FH met cholesterolstremmers. Placebo-gecontroleerd onderzoek naar het effect van behandeling van volwassen FH-patiënten met statines op harde klinische eindpunten wordt als onethisch beschouwd en is niet meer te verwachten.

Richtlijnen diagnostiek

Recent is de diagnosescorelijst van het Nederlandse lipidenpoliklinieknetwerk (*tabel 1*) gevalideerd door vergelijking met de DNA-diagnose. Deze scorelijst bleek een valide hulpmiddel om FH te voorspellen.¹⁶ Bij een score van 6 of meer was er een positief voorspellende waarde van 48% en een sensitiviteit van 67%. Deze karakteristieken voldoen voor het landelijk FH-opsporingsprogramma. Van de 33% FH-patiënten die wordt gemist, wordt naar verwachting het grootste deel in tweede instantie opgespoord door het familieonderzoek van de StOEH.

Stap 1 – Herkenning van de mogelijke FH-patiënt
Bij aanwezigheid van een van de volgende criteria moet de huisarts denken aan de mogelijkheid van FH:

- een onbehandelde LDL-cholesterolwaarde hoger dan 5,0 mmol/l of een onbehandelde totaal-cholesterolwaarde hoger dan 8,0 mmol/l. Indien de onbe-

Tabel 1 FH-scorelijst van Nederlandse lipidenpoliklinieken^{16,17}

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

Kenmerk	Score
Onbehandelde LDL-cholesterolwaarde (mmol/l)	
>8,5	8
6,5-8,4	5
5,0-6,4	3
4,0-4,9	1
Medische voorgeschiedenis	
Coronaire hartziekte <60 jaar	2
CVA of perifere arterieel vaatlijden <60 jaar	1
Lichamelijk onderzoek	
Peesxanthomen	6
Arcus lipoides <45 jaar	4
Familieanamnese	
Eerstegraads familielid met hart- of vaatziekte <60 jaar	1
Eerstegraads familielid met LDL-cholesterol >5 mmol/l	1
Eerstegraads familielid met peesxanthomen of arcus lipoides <45 jaar	2
Kinderen <18 jaar met LDL-cholesterolwaarde >3,5 mmol/l	2
Totaalscore	

Tabel 2 Tabel om LDL-cholesterolwaarden bij behandelde patiënten terug te rekenen naar gemiddelde onbehandelde waarden^{27,28}

Geneesmiddel (mg/dag)	Correctiefactor
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/ezetimibe	
20/10	2,0
40/10	2,3
80/10	2,4

handelde cholesterolwaarde niet (meer) bekend is, kan de LDL-cholesterolwaarde berekend worden met behulp van *tabel 2*. Geadviseerd wordt dit te doen bij behandelde totaal-cholesterolwaarden vanaf 5,0 mmol/l. Eventueel kan men cholesterolverlagende medicatie gedurende vier weken stoppen en vervolgens de onbehandelde cholesterolwaarde bepalen;

- een eerstegraads familielid met hart- of vaatziekte voor het 60^e levensjaar of met een onbehandeld totaal-cholesterolgehalte hoger dan 8,0 mmol/l, ongeveer overeenkomend met een LDL-cholesterolgehalte hoger dan 5,0 mmol/l;
- een uiting van hart- en vaatziekte bij de patiënt zelf voor het 60^e levensjaar;
- arcus lipoides voor het 45^e levensjaar of peesxanthomen.

Bij aanwezigheid van een of meer van deze criteria gaat de huisarts over tot completering van het FH-risicoprofiel om de score te berekenen die bepaalt of de patiënt in aanmerking komt voor DNA-diagnostiek.

Stap 2 – Completering van het FH-risicoprofiel

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 op de strekpezen van de handen, en van een arcus lipoides;

- laboratoriumonderzoek bestaande uit nuchtere bepaling van het totaal-cholesterolgehalte, het HDL-cholesterolgehalte en triglyceriden, waarbij het door het laboratorium berekende LDL-cholesterolgehalte wordt meegeleverd.

Als het FH-risicoprofiel gecompleteerd is, berekent de huisarts de score van de patiënt met behulp van *tabel 1*. Bij een score van 6 of meer komt de patiënt in aanmerking voor DNA-diagnostiek, na uitsluiting van secundaire vormen van hyperlipidemie. Daarom wordt bij het vinden van een score van 6 of meer in tweede instantie tevens het glucosegehalte, de TSH, ALAT of γ -GT bepaald ter uitsluiting van diabetes, 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 worden opgespoord en zo mogelijk worden behandeld. Bij een score van minder dan 6 is DNA-diagnostiek niet geïndiceerd.

Stap 3 – Aanvragen van DNA-diagnostiek

Na gedegen voorlichting van de patiënt kan de huisarts de DNA-diagnostiek van FH in eigen beheer aanvragen door zelf of door het huisartsenlaboratorium een bloedmonster te (laten) sturen naar het DNA-Laboratorium Vasculaire Geneeskunde van het AMC te Amsterdam. De huisarts kan de patiënt voor DNA-diagnostiek ook naar een vasculair geneeskundige of algemeen internist verwijzen.

Bij de voorlichting moet de huisarts vooral aandacht besteden aan de consequenties van een FH-mutatie voor de patiënt zelf en voor zijn familieleden. Het vinden van een genmutatie faciliteert de opsporing ervan in de familie van de patiënt. Er kunnen nadelige financiële gevolgen zijn wat betreft verzekeraar, maar de Nederlandse verzekeraars hebben onlangs een gedragscode afgesproken dat bij patiënten met een goed behandelde FH dezelfde voorwaarden zullen worden gehanteerd als bij patiënten met een vergelijkbare cholesterolwaarde zonder FH (zie *kader*).¹⁸ Dit alles vereist een deskundige voorlichting, waarbij de arts die DNA-diagnostiek aanvraagt op de hoogte moet zijn van de relevante aspecten. Hiervoor zijn goede informatiebronnen beschikbaar (StOEH (www.stoeh.nl), Verbond van Verzekeraars (www.verzekeraars.nl)).¹⁹

Richtlijnen behandeling

De behandeling en de controles verschillen bij een patiënt met FH niet essentieel van die bij andere patiënten met een verhoogd

Verzekeringsaspecten bij DNA-diagnostiek

De landelijke koepel van verzekeraars, het Verbond van Verzekeraars, heeft in een gedragscode vastgelegd dat patiënten bij wie bij DNA-onderzoek de diagnose FH is gesteld, op dezelfde voorwaarden zullen worden geaccepteerd voor verzekeringen als patiënten met een vergelijkbaar verhoogd cholesterolgehalte bij wie geen DNA-diagnose FH werd gesteld. Dit betekent dat mensen die kiezen voor DNA-diagnostiek niet worden 'gestraft' met strengere verzekeringsvoorwaarden. Deze afspraak is niet wettelijk vastgelegd en zekerheid over het naleven ervan – ook op langere termijn – ontbreekt. Bij de voorlichting aan de patiënt dient de huisarts duidelijk te maken dat de DNA-diagnose FH kan leiden tot verzekerbaarheidsproblemen en dat klinische diagnostiek zonder DNA-onderzoek in principe ook tot een correcte, zij het mindere zekere diagnose kan leiden. Adequate therapie is mogelijk op grond van de klinische diagnose. De DNA-diagnose heeft als meerwaarde dat het ten eerste een betere ingang is voor familieonderzoek in het kader van het landelijke opsporingsproject en ten tweede veelal leidt tot beter gemotiveerde behandelaars en patiënten en zodoende tot een effectievere therapie.

risico op hart- en vaatziekten. Primair wordt er naar gestreefd het LDL-cholesterolgehalte te verlagen en daarnaast de overige risicofactoren voor HVZ – zoals roken, verhoogde bloeddruk en hyperglykemie – gunstig te beïnvloeden.

In de paragraaf *Achtergronden* is reeds vermeld dat HF-patiënten bij eenzelfde cholesterolwaarde gemiddeld een hoger risico op hart- en vaatziekten hebben dan patiënten zonder FH. Daarom lijkt het redelijk FH-patiënten, onafhankelijk van hun verdere risicoprofiel, te beschouwen als hoogrisicopatiënten en bij hen dezelfde streefwaarde te hanteren als bij patiënten met een hart- of vaatziekte in de voorgeschiedenis: een LDL-cholesterolwaarde <2,5 mmol/l, overeenkomend met een totaal-cholesterolwaarde <4,5 (NHG 05).

Van de patiënten met een door DNA-diagnostiek aangetoonde FH-mutatie heeft 10 tot 20% onbehandeld al een normaal totaal-cholesterol- en LDL-cholesterolgehalte. Dat is vooral het geval bij via familieonderzoek gevonden dragers.^{16,20,21} Het is niet goed bekend of dragers van een FH-mutatie met een normaal cholesterolgehalte eveneens een verhoogd risico op hart- en vaatziekten hebben.²² Het routinematig voorschrijven van cholesterolverlagende middelen wordt bij deze groep niet aanbevolen.

Medicamenteuze behandeling

De voorkeur gaat uit naar behandeling met een cholesterolsyntheseremmer waarmee veel ervaring bestaat, zoals simvastatine of pravastatine. Wanneer de streefwaarde daarmee niet wordt gehaald of wanneer een hoge dosis tot bijwerkingen (vooral spierpijn en verhoging van lever- en spierenzymen) leidt, kan een krachtiger cholesterolsyntheseremmer of aanvullende cholesterolverlagende behandeling zijn aangewezen.

In sommige gevallen hebben patiënten met FH door de hoogte van hun cholesterolgehalte of door het optreden van hart- en vaatziekten op jonge leeftijd een dermate ongunstig risicoprofiel dat de maximaal haalbare reductie van het LDL-cholesterolgehalte gewenst is. Met medicamenteuze (combinatie)therapie is het mogelijk het LDL-cholesterolgehalte met ongeveer 50 tot 60% te reduceren. Uit de grote gerandomiseerde onderzoeken blijkt dat verlaging van het LDL-cholesterolgehalte bij niet-FH-patiënten tot waarden van 1,8 mmol/l een gunstig effect heeft op klinische uitkomsten.²³ In de praktijk zal deze lage waarde bij FH-patiënten zelden worden gehaald.

Indien er een indicatie bestaat voor combinatietherapie, kan een cholesterolabsorptieremmer (ezetimibe) of een galzuurbindende hars (zoals colestyramine) aan de cholesterolsyntheseremmer worden toegevoegd.^{24,25} Van galzuurbindende harsen zijn meer bijwerkingen en geneesmiddelinteracties beschreven.²⁵ Ook nicotinezuur kan bij FH geïndiceerd zijn.²⁶ Bij de verlaging van het LDL-cholesterolgehalte hebben fibraten nauwelijks een plaats.²⁵

Kinderen met FH kunnen eveneens in aanmerking komen voor gebruik van een cholesterolsyntheseremmer. Aanbevolen wordt de behandeling van kinderen tot 18 jaar over te laten aan gespecialiseerde centra.¹⁵

Controles en verwijzing

Bij stabiele op medicatie ingestelde patiënten is jaarlijkse controle van het LDL-cholesterolgehalte en het cardiovasculair risicoprofiel afdoende. Verwijzing wordt aanbevolen bij atypische vormen van FH, bij onvoldoende effect van de behandeling en bij complicaties en bijwerkingen of interacties van de medicatie. Vanwege de relatieve zeldzaamheid en de complexiteit van het ziektebeeld is het alleszins acceptabel om bij een vermoeden van FH direct te verwijzen.

Totstandkoming

Met dank aan dr. F.L.J. Visseren, internist-vasculair geneeskundige Universitair Medisch Centrum Utrecht voor zijn bijdrage aan de totstandkoming van de tekst die een belangrijke inspiratiebron vormde voor dit standpunt.²⁹ De auteurs danken daarnaast de volgende personen die als referent

commentaar op de concepttekst hebben geleverd: dr. J.S. Burgers, huisarts te Gorinchem en programmaleider richtlijnen Kwaliteitsinstituut CBO te Utrecht, prof.dr. A.F. Stalenhoef, internist Universitair Medisch Centrum Nijmegen, prof.dr. S. Thomas, hoofd afdeling Huisartsgeneeskunde ErasmusMC Rotterdam, J.R. van der Laan, huisarts te Utrecht, dr. A.N. Goudswaard, huisarts te Houten en hoofd afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het Nederlands Huisartsen Genootschap te Utrecht, dr. T. Van der Weijden, hoofdonderzoeker Capaciteitsgroep Huisartsgeneeskunde Universiteit van Maastricht, dr. A.J.M. Drenthen, senior wetenschappelijk medewerker afdeling Preventie en Voorlichting van het Nederlands Huisartsen Genootschap te Utrecht.

Literatuur

- 1 Van der Meer FM, Van Hessen PAW, De Valk GA. Screening op familiale hypercholesterolemie in Nederland. Amstelveen: College voor zorgverzekeringen, 2001.
- 2 Latta JM. Plan van aanpak voor de uitbreiding van de opsporing van mensen met FH. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2004.
- 3 Gezondheidsraad. Familiaire hypercholesterolemie en de Wet op de medische keuringen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2001; publicatie nr 2001/26.
- 4 Horstman K. Leefstijl, genen en cholesterol. Een nieuwe arena voor strijd over verantwoordelijkheid en solidariteit. In: De Vries G, Horstman K, redactie. *Genetica van laboratorium naar samenleving. De ongekende praktijk van voorspellende genetische testen.* Amsterdam: Aksant, 2004: 64-89.
- 5 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.
- 6 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 Online.* McGraw-Hill's Access Medicine. www.harrisonsonline.com; laatst geraadpleegd op 27 juni 2005.
- 7 Lansberg PJ, Tuzgöl S, Van de Ree MA, Defesche JC, Kastelein JJP. Prevalentie van familiale hypercholesterolemie onder volwassenen in vier huisartspraktijken hoger dan werd aangenomen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;30:1437-40.
- 8 Slack J. Risks of ischaemic heart disease in familial hyperproteinaemic states. *Lancet* 1969;1380-2.
- 9 Stone NJ, Levy RI, Frederickson DS, Verter J. Coronary artery disease in 116 kindred with familial type II hyperlipoproteinemia. *Circulation* 1974;49:476-88.
- 10 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.
- 11 Mohrschlatt MF, Westendorp RGJ, Gevers Leuven JA, Smelt AHM. Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004;172:329-35.
- 12 Scientific Steering Committee on behalf of the Simon Broome Register Group. Mortality in treated heterozygous hypercholesterolemia: implications for clinical management. *Atherosclerosis* 1999;142:105-12.
- 13 Smilde TJ, Van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001;357:577-81.
- 14 Civeira F, and the International Panel on Management of Familial Hypercholesterolemia. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2003;173:55-68.
- 15 Wiegman A, Hutten BA, De Groot E, Rodenburg J, Bakker HD, Buller HR, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:331-7.
- 16 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.
- 17 WHO. Human genetics DoNDP. Familial hypercholesterolaemia; report of a second WHO consultation. Geneva: WHO, 1999.
- 18 Homsma SJM, Lansberg PJ, Kastelein JJP. Actieve opsporing van patiënten met familiäre hypercholesterolemie en verzekeraarbaarheid voor levens- en arbeidsongeschiktheidsverzekeringen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;148:493-6.
- 19 Verbond van Verzekeraars. Familiaire hypercholesterolemie (FH) en verzekeraarbaarheid. Den Haag: Verbond van Verzekeraars, 2003. www.verzekeraars.nl
- 20 Umans-Eckenhuis MAW, Defesche JC, Sijbrands EJG, Schreuder RJLM, Kastelein JJP. Review of the first 5 years of screening for familial hypercholesterolemia in the Netherlands. *Lancet* 2000;357:165-8.
- 21 Ten Asbroek AH, De Mheen PJ, Defesche JC, Kastelein JJ, Gunning-Schepers LJ. Results from a family and DNA based active identification programme for familial hypercholesterolaemia. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:500-2.
- 22 Sijbrands EJG, Westendorp RGJ, Defesche JC, De Meier PHM, Smelt AHM, Kastelein JJP. Mortality over two centuries in large pedigree with familial hypercholesterolaemia: family tree mortality study. *BMJ* 2001;322:1019-22.
- 23 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.
- 24 Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport ezetimibe (Ezetrol®). http://www.cvz.nl/resources/cfh0316-ezetimibe-FR_tcm13-2842.pdf; laatst geraadpleegd op 7 juli 2005.
- 25 Commissie Farmaceutische Hulp. Farmacotherapeutisch Kompas 2005. Diemen: College voor Zorgverzekeringen 2004. <http://www.cvzkompassen.nl/fk>
- 26 Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. Farmacotherapeutisch rapport nicotinezuur met vertraagde afgifte (Niaspan®) http://www.cvz.nl/resources/cfh04-17%20niaspan%20FTR_tcm13-8143.pdf; laatst geraadpleegd op 7 juli 2005.
- 27 Davidson MH, McGarry T, Bettis R, Melani L, Lipka LJ, LeBeaut AP, et al. Ezetimibe co-administered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2125-34.
- 28 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.
- 29 Walma EP, Visseren FLJ, Jukema JW, Kastelein JJP, Hoes AW, Stalenhoef AFH. Richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van familiäre hypercholesterolemie' van het College voor zorgverzekeringen. *Ned Tijdschrift Geneesk* 2006; 150: 18-23.