

Amato Giani, Claudia von Känel, Stefan Schäfer, Jost Schönberger

Démarche qualité dans un réseau de médecins – nouvelles connaissances dans l'élaboration de recommandations relatives à l'hyperlipidémie

Situation initiale, objectif, problématique

En raison de leur trop grand volume, les recommandations de l'OMS et de l'ESC/EAS n'ont qu'une applicabilité limitée dans la pratique clinique (recommandations OMS uniquement pour les diabétiques [1], 11 pages; recommandations de l'ESC/EAS, 69 pages [2]). Le Groupe de travail Lipides et Athérosclérose (GSLA)¹ fournit un aperçu compact de l'ensemble du domaine de l'athérosclérose (recommandations de 19 pages), mais aucune prise de position claire n'est prise pour l'hyperlipidémie. mednetbern tente de jeter un pont entre la situation réelle d'un groupe de médecins de premier recours suisses expérimentés et la procédure idéale préconisée par les experts de renom international pour la prise en charge de l'hyperlipidémie.

Dans la pratique quotidienne, il y a un vaste fossé entre les valeurs cibles de cholestérol LDL et la réalité [3]. Nous aspirons à une qualité thérapeutique élevée, qui peut sans problème être atteinte par un médecin de premier recours en suivant à la lettre nos recommandations (fig. 1).

OMS	ESC/EAS	GSLA
Uniquement pour les patients atteints de diabète sucré de type 2	Obligation suprême pour mednetbern	Problème global de l'athérosclérose (pas uniquement hyperlipidémie)
	Tableaux et graphiques pouvant être utilisés pour déterminer le risque pour la Suisse	Confrontation d'une sélection de recommandations de l'ESC/EAS et de l'IAS (Amérique) sur des doubles pages, complétée par des avis d'experts suisses
	SCORE-Chart (mortalité à 10 ans) en tant qu'outil pour déterminer le risque, sans anamnèse familiale et sans distinction entre pré- et post-ménopause	Score de risque GSLA et algorithme de détermination du risque GSLA (morbidité à 10 ans) en tant que calculateur de risque basé sur Internet, avec anamnèse familiale et distinction entre pré- et post-ménopause
	7 groupes de risque	6 groupes de risque

Tableau 1

Comparaison des différentes recommandations.

Description, méthodologie

Ce projet repose sur notre projet préalable «Methodik zur Erarbeitung von netzwerkverbindlichen Guidelines»² (Méthodologie pour l'élaboration de recommandations contraignantes au sein du réseau) [4].

La hiérarchie verticale des recommandations (échelon global, continental, national) est respectée et les recommandations sont équilibrées et complétées lors d'une mise en consultation grâce

aux connaissances et expériences accumulées par les plus de 70 membres issus de 13 cercles de qualité (CQ). Ce processus est composé des huit étapes suivantes:

1. La direction du réseau informe les modérateurs de nos treize CQ.
2. Chacun de ces modérateurs réunit son CQ pour débattre du thème de l'hyperlipidémie. On procède alors à un inventaire des expériences accumulées par les membres: il s'agit d'énumérer les méthodes et les habitudes pour l'examen et le traitement des patients, de discuter de certaines particularités, de faire part de souhaits éventuels, et d'effectuer un état des lieux des préférences en matière d'examen médicaux, de traitements et de médicaments. Chaque CQ nomme un délégué chargé de le représenter.
3. Dans l'étape suivante, tous les délégués se réunissent pour une session animée par une modératrice externe connaissant la matière. Au préalable, chaque délégué s'est mis au courant du contenu des recommandations globales (OMS), continentales (ESC/EAS) et suisses (GSLA) sur l'hyperlipidémie. La modératrice passe en revue successivement tous les chapitres de ces recommandations et rédige un protocole des constats et des remarques formulés par les délégués des CQ.
4. La modératrice soumet ce protocole à un expert accrédité par le réseau (dans l'exemple en question, il s'agit d'un cardiologue installé). Il en examine le contenu et le complète par ses propres remarques et suggestions.
5. Ainsi complété, le protocole de la première session est transmis aux délégués pour information.
6. Lors d'une deuxième session, les délégués parcourent l'un après l'autre les chapitres des trois recommandations (OMS; ESC/EAS; GSLA) en examinant une fois de plus leur compatibilité avec l'apport du réseau. Les suggestions de l'expert sont commentées. On dresse la liste des médicaments en question. Cette liste comprend, pour chaque classe de substance, le médicament essentiel recommandé par l'OMS et deux médicaments alternatifs. Y figurent également la posologie et le coût quotidien du traitement pour chaque médicament.
7. Le protocole de la deuxième session est soumis aux délégués et à l'expert.
8. Au cours d'une conférence de consensus, les délégués et l'expert discutent en commun du résultat et règlent les derniers désaccords.

Sont uniquement intégrés dans nos recommandations les faits qui répondent aux critères les plus stricts de la médecine basée sur l'évidence ou *evidence-based medicine* (EBM) (niveau de preuve A, classe de recommandation 1).² La comparaison sous forme de tableau 1 montre l'approche différente adoptée pour les diverses recommandations.

¹ GSLA 2012 (www.gsla.ch)

² http://www.fmh.ch/files/pdf5/netzwerkverbindlichen_medizinischen_Guidelines_mednetbern.pdf



Guideline Hyperlipidämie im Kontext des kardiovaskulären Risikos von Erwachsenen bis zum 65. Lebensjahr*

Diagnose nach ICD-10	Kapitel IV: Endokrine, Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten (E00-E90) Gruppe: Stoffwechselstörungen (E70-E90) Untergruppe: Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien (E78) Insbesondere: • Reine Hypercholesterinämie (E78.0) • Gemischte Hyperlipidämie (E78.2) • Sonstige Hyperlipidämien (E78.4) • Hyperlipidämien nicht näher bezeichnet (E78.5)
Definition Hyperlipidämie	Erhöhung des LDL-Cholesterins und / oder des Gesamtcholesterins, die im Kontext des individuellen kardiovaskulären Risikos (3 Schweregrade) behandlungsbedürftig ist.
Schweregrade	• Der Schweregrad bezeichnet das absolute Risiko in %, innerhalb von 10 Jahren ein tödliches atherosklerotisches Ereignis zu erleiden. • Die Ermittlung des Schweregrades basiert auf dem durch mednetbern modifizierten SCORE-Chart der ESC für europäische Populationen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko: Grad Bezeichnung Risiko in % 1 niedrig-mässig: < 5% Automatisch in den Schweregrad 3 gehören alle Patienten mit: 2 hoch: ≥ 5% < 10% • bekannter KHK / Atherosklerose 3 sehr hoch: ≥ 10% • Diabetes mellitus Typ 2 (immer), Typ 1 nur bei Endorganschäden • chronischer Niereninsuffizienz (GFR: < 60 ml / min / 1.73 m ²)
Risikofaktoren	• Primär: • Alter • Geschlecht • Blutdruck • Rauchen • Zusätzliche Risikofaktoren: Familienanamnese oder niedriges HDL-C u.a.m
Anamnese	• Familie: Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kind) von Personen mit frühen kardiovaskulären Erkrankungen bzw. hohem kardiovaskulärem Risiko • Patient: Bekannte Vorgeschichte für KHK / atherosklerotische Erkrankungen • Diabetes mellitus • Nierenerkrankungen • Arterielle Hypertonie • Rauchen • Alkohol • Trainingsgrad • Schwangerschaft
Klinische Untersuchung	• Internistische Untersuchung mit • BMI mit Bauchumfang • Inspektion: • Xanthome • Xanthelasma • präseniler Arcus lipoides • Blutdruck • Pulsstatus mit Gefässauskultation
Zusatzuntersuchungen	• Blut 1. Ganzes Lipidprofil: Total-Cholesterin (TC), HDL-Cholesterin (HDL-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG); 12-Stunden nüchtern ! Wenn LDL-C erhöht, Zweitursachen ausschliessen: • Hypothyreose • Leberfunktionsstörungen (PBC, Cholestase) • Nephrotisches Syndrom • Cushing Syndrom • Anorexia nervosa • Medikamente wie Östrogene, Gestagene, Kortikosteroide, Thiazid diuretika, Immunsuppressiva 2. Leberwerte: ALT (GPT) • Urin Diabetes mellitus nur Typ 1: Mikroalbuminurie
Bestimmung des Schweregrades	Primäre Risikofaktoren: • Geschlecht • Alter • Raucher / Nicht-Raucher • Blutdruck • Cholesterin • Familienanamnese Wir empfehlen die Verwendung des mednetbern-SCORE-Charts. Bei positiver Familienanamnese kann die Verwendung des AGLA-Rechners (www.agla.ch, Rubrik „Risikoberechnung“) ergänzend sinnvoll sein, wobei dann zu berücksichtigen ist, dass der ermittelte Score die Gesamtergebnisse (d.h. nicht nur die Mortalität) beschreibt und deshalb 3-4 x höher ist als der (mednetbern-angepasste) ESC-Score. Man kann also nicht direkt mit dem ermittelten Prozentsatz der AGLA in die Therapieempfehlungsliste der ESC (mednetbern-angepasst) gehen.
Therapieziele	Auf der Basis des ermittelten Schweregrades (Risiko) sind folgende LDL-C-Zielwerte zu erreichen: 1 (niedrig-mässig, Risiko < 5%): LDL-C-Zielwert im Einzelfall zu entscheiden (nur Class IIA-Empfehlung und Evidence-Level C für LDL-C-Zielwerte < 3,0 mmol / l) 2 (hoch, Risiko ≥ 5% < 10%): LDL-C-Zielwert: < 2.5 mmol / l 3 (sehr hoch, Risiko ≥ 10%): LDL-C-Zielwert: < 1.8 mmol / l oder ≥ 50 % LDL-C-Reduktion bei Nichterreichen des Ziels
Therapiemassnahmen mit Patienteneempfehlungen	Ohne Pharmakotherapie • Aufklärung über die Situation mit mednetbern-SCORE-Chart oder AGLA-Wert • Abschätzung der Bereitschaft und Kompetenz des Patienten für persönlichen Beitrag zum Erreichen des Zielwertes • Umstellung auf fettarme Ernährung, d.h. Veränderung der sich auf die Fettwerte negativ auswirkenden Gewohnheiten: • Reduktion von Nahrungsmitteln mit gesättigten Fetten und Transfetten • Erhöhung von Ballaststoff-angereicherten Nahrungsmitteln: Früchte, Gemüse, Nüsse, Vollkorngetreide und -brot • Erhöhung von mit Phytoosterolen angereicherten funktionellen Lebensmitteln • Physische Aktivitäten des Alltags (optimal: Bewegung: mind. 30 Min. Ausdauertraining / 2x wöchentlich) • Nikotin: Rauchstopp • Alkohol: Reduktion • Salz: Reduktion beim Kochen und Verzehr, speziell zu vermeiden Convenience-Food (Instanten, Brote etc.) • Regelmässige Gewichtskontrolle Mit Pharmakotherapie • Ab Schweregrad 2: hohes Risiko > 5% und LDL-C-Wert > 2.5 mm / l • Aufklärung über das Myopathierisiko (1:1000 behandelte Patienten) mit Aufforderung zur sofortigen Rückmeldung bei Eintreten von Muskelbeschwerden; Myalgie ohne CK-Erhöhung etwa gleich häufig in Placebo- und Verumgruppe (fast 20%) (Rosuvastatin-Studie)
Verlaufkontrolle	• 8 Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassung: ✓ Lipidstatus ✓ Leberwerte ✓ CK nur bei Myalgie LDL-C-Zielwert erreicht: alle 12 Monate ! LDL-C-Zielwert nicht erreicht: Dosiserhöhung und, 8 Wochen danach, Lipidkontrolle
Therapie-resistente Hyperlipidämie	Ursachen • Mangelnde Compliance (medikamentös und nicht-medikamentös) • Ungenügend geklärte oder neu aufgetretene Zweitursachen • Spezialfälle Massnahmen • Nochmalige Aufklärung • Nochmalige Abklärungen • Spezialist: Lipidologe / Stoffwechsellinik

Stand März 2013

Medikamente

STANDARD					
Medikamentengruppen	Wirkstoff	Wirkstoff	Wirkstoff	Empfehlung	Kontraindikationen
Statine	Simvastatin (WH0)	Atorvastatin	Pravastatin	1. Wahl	Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer dauerhafter Erhöhung von Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des Normalwertes, Cholestase und Myopathien, Schwangerschaft und Stillzeit. Cave: • Auf die Möglichkeit einer Blutzuckererhöhung achten • Das Risiko einer Myopathie während der Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und anderen Immunsuppressiva, Fibraten, Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren oder Antimykotika vom Azol-Typ
Äquivalenzdosen	20 mg	10 mg	40 mg		
Kosten/Tag: ca. Fr.	0.80	0.70	0.80		
IN SPEZIALFÄLLEN					
Cholesterinabsorptions-hemmer	Ezetimib			2. Wahl in Kombination mit Statinen bei Nichterreichen der Zielwerte	Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin oder mit Fenofibrat ist die Arzneimittelinformation des entsprechenden Arzneimittels zu beachten. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Therapie mit Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert. Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen ist Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert.
Kosten/Tag: ca. Fr.	1.80				
Gallensäurebinder	Colestyramin	Colestipol		Ergänzung oder bei Unverträglichkeit Statin/ Ezetimib	Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder dem Hilfsstoff gemäss Zusammensetzung (Colestipol); Bei bekannter Überempfindlichkeit auf Colestyramin oder auf einen der übrigen Bestandteile des Präparates ist Colestyramin kontraindiziert. Bei einem vollständigen Gallenwegsverschluss oder Darmverschluss ist Colestyramin kontraindiziert.
Kosten/Tag: ca. Fr.	2.00	2.00			
Wichtige Anmerkungen:					
• Nikotinsäure darf nicht mehr verordnet werden und muss abgesetzt werden. • Fibrate haben nur noch ihren Platz in der Therapie der ausgeprägten Hypertriglyceridämie und sollten in Kombination mit Statinen nur mit grosser Vorsicht angewendet werden. • Simvastatin und Pravastatin sollten abends mit der Abendmahlzeit eingenommen werden.					

Stand März 2013

* Bei Patienten > 65 Jahre ist in der Sekundärprophylaxe die gleiche Behandlung empfohlen wie bei jüngeren Patienten (Class of recommendation: I, Level of evidence: B). In der medikamentösen Primärprophylaxe konnte bei Patienten > 70 Jahre keine Reduktion von Mortalität oder kognitiver Dysfunktion gezeigt werden, wobei die Rate der Herzinfarkte und Schlaganfälle reduzierte werden konnte.

Basisliteratur:

- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; European Heart Journal (2011) 32, 1769–1818
- Guidelines: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose (Schweizerische Arztzeitung – 2005;86(Nr.22)
- WHO: Guidelines for the management of dyslipidaemia in patients with diabetes mellitus
- MSD Merck Sharp & Dohme AG: Wichtige Mitteilung an Ärzte: Die Behandlung mit TREDAPTIVE® (Nikotinsäure/Laropirant, MSD) sollte beendet und das Medikament abgesetzt werden, Luzern, 25. Januar 2013
- Giani A, von Känel C, Ringgenberg T, Huguenin D, Schönberger J, Jorfi A. Qualitätsarbeit in einem Ärztenetzwerk – die Erarbeitung von Guidelines. PrimaryCare 2011; 11: Nr. 16: 282-284.
- AGLA 2012 (www.agla.ch)
- ICD-10-GM Version 2012 (www.bfs.admin.ch/bfs/portal/de/index/infothek)
- Arzneimittelkompendium der Schweiz (www.documed.ch)

Projektteam: Dres. med. Amato Giani, Stefan Schäfer – Beratender Kardiologe; Dr. med. Jost Schönberger – Leitung und Ausführung; Claudia von Känel, med. Kommunikation (www.cvk.ch)

Figure 1

Recommandations mednetbern relatives à l'hyperlipidémie.



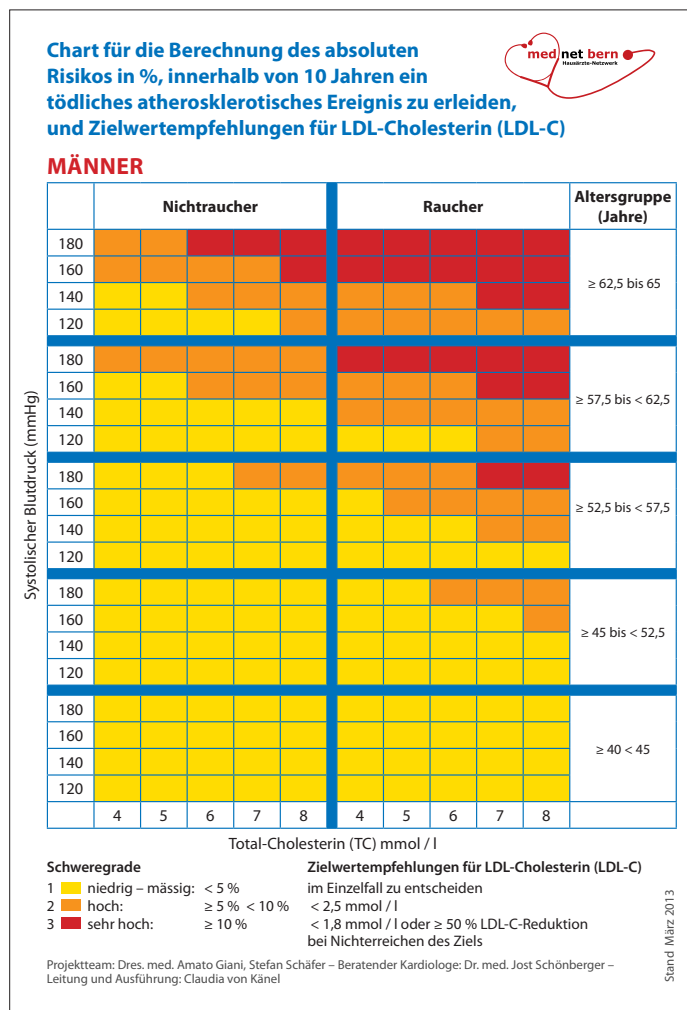
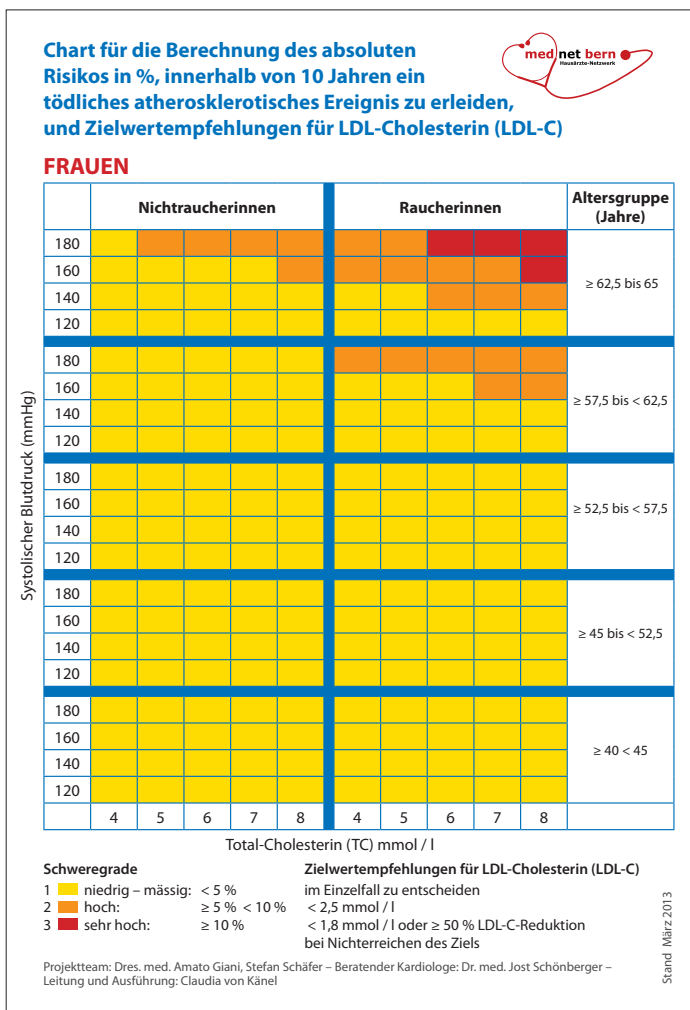


Figure 2 mednetbern-SCORE-Chart.

Bénéfice, résultats

Les résultats montrent que la méthode développée par le réseau mednetbern pour l'élaboration de recommandations est bien appropriée pour les maladies qui revêtent une grande importance sur le plan de l'économie de la santé et de la politique de santé et qui relèvent du domaine de la médecine de premier recours. Les connaissances sont souvent surprenantes et contribuent à la simplification des recommandations, sans amputer leur exactitude.

Les principaux résultats pratiques sont entre autres:

- Nouvelle définition de l'hyperlipidémie par mednetbern: «Élévation du cholestérol LDL et/ou du cholestérol total, qui nécessite un traitement dans le contexte du risque cardiovasculaire individuel (3 degrés de sévérité).»
- Nouvelle classification en 3 degrés de sévérité par mednetbern. La méta-analyse des recommandations de l'ESC montre qu'il existe des recommandations thérapeutiques avec des valeurs cibles de cholestérol LDL définies pour 3 groupes à risque clairement délimités seulement. L'existence de 6 ou 7 degrés de sévérité n'est pas pertinente pour la pratique. Degré de sévérité 1 = risque faible à modéré (<5%) de décéder d'un évènement cardiovasculaire au cours des 10 prochaines années. (Le taux global d'évènements est 3 à 4 fois plus élevé). Degré de sévérité 2 = risque élevé (5–10%), valeur cible de cholestérol LDL: 2,5 mmol/l.

Degré de sévérité 3 = risque très élevé (plus de 10%), valeur cible de cholestérol LDL: 1,8 mmol/l.

Pour le degré de sévérité 1, les preuves concernant la valeur cible de cholestérol LDL (3,0 mmol/l) sont faibles (recommandation de classe 2a et niveau de preuve C) [3]. Décision individuelle, éventuellement avec le calculateur de risque du GSLA.¹

- L'affectation automatique au degré de sévérité 3 pour tous les patients ayant des maladies cardiovasculaires, un diabète sucré de type 2 dans tous les cas (un diabète sucré de type 1 uniquement en cas de lésions d'organes) et une insuffisance rénale chronique soit se faire par réflexe: il faut tenter d'atteindre une valeur cible de cholestérol LDL de 1,8 mmol/l ou équivalent à 50% de la valeur initiale [1, 2].
- mednetbern-SCORE-Chart (fig. 2): nouvel outil de détermination du risque en format de poche pour une détermination conviviale du degré de sévérité et de la valeur cible de cholestérol LDL à viser.
- Limitation de l'âge pour les preuves tangibles aux adultes jusqu'à 65 ans. Plus de 80% des patients décédant d'une cardiopathie coronaire ont plus de 65 ans et le risque absolu de maladies cardiovasculaires augmente de façon exponentielle avec l'âge. Les grandes études réalisées incluent néanmoins des patients de moins de 65 ans, parfois même sans tenir compte du sexe féminin [5]. Il y a dès lors un décalage entre la réalité des médecins de premier recours et le plan des études cliniques.

- Patients de plus de 65 ans: Traitement médicamenteux pour la prévention secondaire: Oui (recommandation de classe 1, mais niveau de preuve B seulement). La prévention médicamenteuse primaire chez les sujets plus âgés (70 à 82 ans) entraîne certes une réduction des infarctus du myocarde et des accidents vasculaires cérébraux, mais ni la mortalité totale ni les troubles cognitifs ne s'améliorent [2].
- CIM-10: hyperlipidémie. Le terme fréquemment utilisé de dyslipidémie n'existe pas dans la CIM-10 [6].
- Traitements médicamenteux: statines. Le choix de la statine devrait se faire de manière individualisée, en tenant compte de l'ampleur de la baisse du cholestérol LDL ciblée et de la tolérance. Dans des cas exceptionnels, d'autres médicaments ou combinaisons médicamenteuses sont nécessaires (inhibiteur de l'absorption du cholestérol, chélateur de l'acide biliaire). Les fibrates sont uniquement encore indiquées pour la prévention des pancréatites en cas d'hypertriglycéridémie. L'acide nicotinique est interdit depuis la fin janvier 2013.³

Conclusion, perspectives

L'élaboration de recommandations propres au réseau oblige les membres à se pencher intensivement sur le thème. Dans les discussions et retours d'informations, les faiblesses et insuffisances des études cliniques sous-jacentes deviennent très rapidement visibles. Les principes de l'EBM (classe de recommandation et niveau de preuve) contribuent à délimiter clairement les

problématiques et à éliminer les incertitudes. Les recommandations «Prévention de l'athérosclérose 2012» du GSK ne contiennent pas de préconisations concrètes mais elles se contentent de présenter une sélection des recommandations de l'ESC/EAS et l'IAS, ainsi qu'un propre calculateur de risque. Cela pourrait être mal interprété dans le sens où chacun est libre de faire ce qu'il veut. Notre travail montre qu'un réseau de médecins est tout à fait capable de faire des ajustements pertinents en fonction de ses propres besoins, qui peuvent alors profiter à de larges parties de la population, dans le cadre d'un usage responsable des ressources [5]. De surcroît, cela nourrit la gratitude, l'estime et le respect entre les membres du réseau.

Références

- 1 OMS: Guidelines for the management of dyslipidaemia in patients with diabetes mellitus.
- 2 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias; European Heart Journal. 2011;32:1769–1818.
- 3 Wood A. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE I and II in nine countries. *Lancet*. 2001;357:995–1001.
- 4 Giani A, von Känel C, Ringgenberg T, Huguenin D, Schönberger J, Jordi A. Démarche qualité: l'élaboration de recommandations au sein d'un réseau de médecins. *PrimaryCare*. 2011;16(11):282–284.
- 5 Riesen WF, Darioli R, Noseda G, Bertel O, Buser P. Recommandations pour la prévention de l'athérosclérose. *Bulletin des médecins suisses* 2005;86:2055–2061.
- 6 CIM-10-GM 2012 (www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/infothek/nomenklaturen/blank/blank/cim10/02/04.html)

Correspondance:

Dr Amato Giani, Facharzt FMH für Allgemeine Innere Medizin
Gesellschaftsstrasse 30, 3012 Bern
amato.giani[at]hin.ch

³ MSD Merck Sharp & Dohme AG: Communication importante à l'attention des médecins: Le traitement avec le TREDAPTIVE® (acide nicotinique/laropirant, MSD) doit être interrompu, Lucerne, 25 janvier 2013.