

# ARTS MOET STATINES KIEZEN

## *Praktisch behandeladvies voor cholesterolverlaging*

Artsen moeten patiënten bij voorkeur goedkope generieke cholesterolverlagers voorschrijven, vinden overheid en zorgverzekeraars. Maar goedkoop pakt niet voor alle patiënten goed uit. Dat doet een praktisch behandeladvies op basis van objectieve en onafhankelijke bronnen wel.

T.K.A. WIEREMA  
C.D.A. STEHOUWER

**H**et succes van cholesterolverlaging met statines ter primaire of secundaire preventie van hart- en vaatziekten heeft geleid tot bredere indicaties en lagere streefwaarden. Dit succes heeft een prijskaartje: cholesterolbehandeling is niet langer een zaak van artsen en patiënten. De grote bedragen die gepaard gaan met behandeling met statines zijn voor andere partijen aanleiding zich te bemoeien met het voorschrijfgedrag van artsen. Zo verstrekt zorgverzekeraar Menzis sinds vorig jaar bonussen aan zorgaanbieders die meer dan 80 procent generieke statines voorschrijven.<sup>1</sup> Uit antwoorden op Kamervragen blijkt verder dat de minister van Volksgezondheid het voorschrijfgedrag van artsen van onder meer statines wil onderzoeken.<sup>2</sup>

Het lijkt deze partijen erom te gaan dat er in hun ogen te veel dure cholesterolverlagers worden voorgeschreven waar generieke en dus goedkopere alternatieven voorhanden zijn. Natuurlijk onderschrijft iedereen het idee dat bij gelijke effectiviteit, het goedkoopste product de voorkeur verdient. De vraag is of het waar is dat er te veel dure statines worden voorgeschreven.

Die vraag is vanuit een aantal perspectieven te beantwoorden. Wat is bijvoorbeeld een redelijke winstmarge voor een farmaceutisch bedrijf? Bekende

internisten, cardiologen en neurologen is geaccordeerd.<sup>4</sup> Onze tweede bron is een systematische review over de mate van effectiviteit van verschillende statines.<sup>5</sup>

### WETENSCHAPPELIJK BEWIJS

De basis van ons advies is de CBO-consensus die in 2006 is opgesteld. Deze richtlijn is tot stand gekomen op basis van wetenschappelijk bewijs, reeds bekende richtlijnen en de vertaling hiervan naar de situatie in Nederland. De richtlijn definieert twee categorieën: patiënten met hart- en vaatziekten (HVZ) of diabe-

## *De beste behandeling voor de patiënt raakt ondergeschikt aan financiële aspecten*

verwijten zijn dat farmaceutische industrieën te weinig maatschappelijke verantwoording afleggen, relatief hoge winstmarges hebben en een marketingbudget hebben dat groter is dan het onderzoeks- en ontwikkelingsbudget.<sup>3</sup> Anderzijds: zonder winst geen nieuwe geneesmiddelen.

Een geheel ander perspectief is dat van de voorschrijfvrijheid van de arts. In Nederland geldt de Geneesmiddelenwet, die zegt dat de arts bepaalt welk geneesmiddel is geïndiceerd. Maar uit eerder genoemde voorbeelden blijkt dat andere partijen zich daarbij niet neerleggen.

Het gevaar van deze discussie is dat de beste behandeling voor de patiënt en de onafhankelijkheid van artsen ondergeschikt raken aan financiële aspecten. Om dit te vermijden, stellen wij, voor wat betreft cholesterolverlaging met statines, een praktisch beleid voor. Daarbij baseren wij ons op zo objectief en onafhankelijk mogelijke bronnen. De belangrijkste hiervan zijn de recentelijk voorgestelde multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement 2006 (CBO-consensus) die door huisartsen,

tes mellitus type 2 (DM II) en patiënten zonder deze ziekten maar met een verhoogd risico op HVZ. Dat risico is gedefinieerd als een 10-jaarsrisico op sterfte door HVZ op basis van de SCORE-risicofunctie (leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en totaalcholesterol/HDL-ratio) dat hoger is dan een zekere grenswaarde. De SCORE-risicofunctie is een berekening die op Europese data is gestoeld, in tegenstelling tot eerdere risicofuncties die veelal uitgingen van Amerikaanse gegevens (Framingham).

Volgens de richtlijn moet behandeling worden overwogen bij een SCORE-risico van 5-9 procent; een SCORE-risico van 10 procent of meer zal meestal aanleiding zijn tot behandeling. Uiteraard dienen artsen niet-medicamenteuze behandelingen zoals stoppen met roken en lichaamsbeweging voor te schrijven.

Ten aanzien van de streefwaarde serum-LDL-cholesterol gelden de volgende adviezen: voor patiënten met HVZ of DM II een streefwaarde voor LDL-cholesterol van <2,5 mmol/l; bij patiënten met een verhoogd risico op HVZ maar

zonder eerdere HVZ of DM is de streefwaarde voor LDL-cholesterol eveneens <2,5 mmol/l of een daling van LDL-cholesterol van  $\geq 1,0$  mmol/l.

Voor wat betreft de keuze tussen de beschikbare statines merkt de richtlijn op dat voor simvastatine (Zocor), pravastatine (o.a. Selektine), atorvastatine (Lipitor) en, in mindere mate, fluvastatine (Lescol) is aangetoond dat zij het risico van (nieuwe manifestaties van) HVZ verminderen. De richtlijn adviseert de behandeling te starten met simvastatine (40 mg) of pravastatine (40 mg). Als bij patiënten met HVZ of DM II de LDL-cholesterolstreefwaarde <2,5 mmol/l niet haalbaar is, moet de arts volgens de richtlijn overwegen, initieel of in tweede instantie, atorvastatine of eventueel rosuvastatine (Crestor) voor te schrijven. Van de laatstgenoemde statine zijn nog geen gegevens beschikbaar die aantonen dat hiermee ook een vermindering van de cardiovasculaire sterfte en morbiditeit wordt bereikt.

Voor patiënten zonder HVZ en zonder DM II adviseert de richtlijn behandeling met simvastatine of pravastatine. Volgens de schrijvers van de richtlijn zijn er van andere statines onvoldoende gegevens bekend over de effecten op harde klinische eindpunten en over de

veiligheid bij patiënten zonder HVZ en zonder DM II.

#### META-ANALYSE

De tabel toont de gemiddelde afname van de serumconcentratie LDL-cholesterol voor verschillende doses van verschillende statines. De tabel is afkomstig van een recente meta-analyse van 164 kortdurende onderzoeken bij in totaal 24.000 patiënten die waren behandeld met een statine en 14.000 patiënten die waren behandeld met een placebo. In de review is gekeken naar de mate van daling van de serumconcentratie LDL-cholesterol.<sup>5</sup>

Een belangrijke bevinding was dat bij hogere uitgangscholesterolwaarden de absolute daling van het LDL-cholesterol onder invloed van een statine groter was. Om die reden is de procentuele verandering van het LDL-cholesterol onder invloed van een gegeven dosering statine meer algemeen toepasbaar dan de absolute daling. De review maakt verder duidelijk dat van de statinedoseringen die in eerste aanleg in de CBO-consensus worden geadviseerd (simvastatine 40 mg en pravastatine 40 mg), simvastatine het effectiefst is. Het leidt tot een daling van gemiddeld 37 procent versus een daling van 29 procent voor pravastatine. Verder

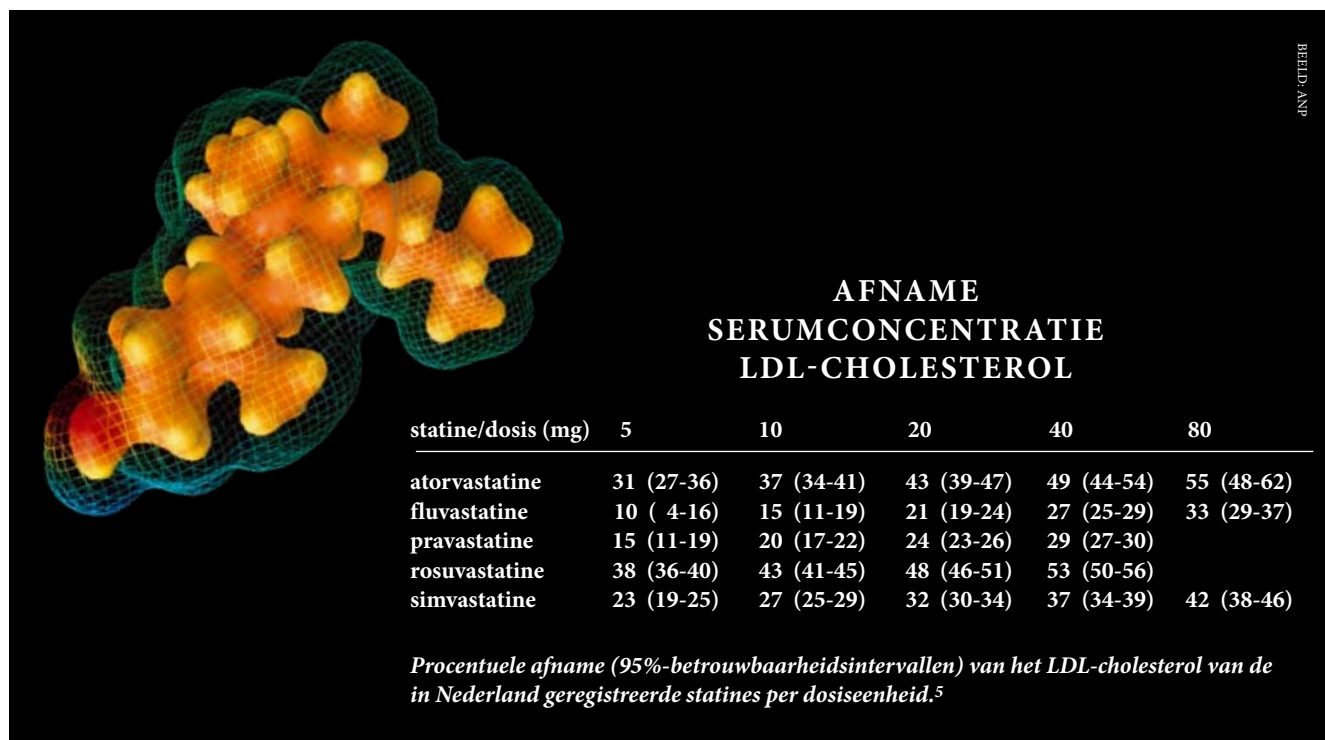
blijkt dat de grootste gemiddelde daling wordt verkregen met atorvastatine 80 mg (55%) en met rosuvastatine 40 mg (53%).

Deze gegevens hebben twee belangrijke gevolgen voor het bereiken van de streefwaarde voor de serumconcentratie LDL-cholesterol van 2,5 mmol/l die in de CBO-consensus wordt genoemd. Ten eerste zal bij een LDL-cholesterol van 4,0 mmol/l gemiddeld ongeveer 50 procent van de patiënten behandeld met 40 mg simvastatine per dag, de streefwaarde halen. (Immers,  $(1-0,37) \times 4,0 = 2,5$ .) De kans de streefwaarde te halen, neemt snel af bij een LDL-cholesterol >4,0 mmol/l, en neemt snel toe bij een LDL-cholesterol <4,0 mmol/l.

Ten tweede zal bij een LDL-cholesterol van 5,6 mmol/l, ongeveer 50 procent van de patiënten behandeld met atorvastatine 80 mg per dag, de streefwaarde halen. (Immers,  $(1-0,55) \times 5,6 = 2,5$ .) De kans de streefwaarde te halen, neemt snel af bij een LDL-cholesterol >5,6 mmol/l, en neemt snel toe bij een LDL-cholesterol <5,6 mmol/l.

#### KANTTEKENINGEN

Bij deze redenering zijn enkele kanttekeningen te maken. De percentages die in de tabel worden genoemd, zullen in >>



<< de praktijk waarschijnlijk lager zijn, omdat de therapietrouw in studieverband groter is dan in de dagelijkse praktijk. Voor de vergelijkingen van statines onderling geldt dit bezwaar niet.

Verder is de tabel gebaseerd op kortetermijnonderzoek, terwijl de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie op langere termijn relevant is. Soortgelijke vergelijkingen tussen statines, maar dan op lange termijn, zijn echter niet voorhanden. Het is echter aannemelijk dat de effecten van statines op het LDL-cholesterol op korte en lange termijn vergelijkbaar zijn.

De daling van het LDL-cholesterol die in de tabel wordt genoemd, is een schatting van de gemiddelde daling. Het zou wenselijk zijn rekening te kunnen houden met de onzekerheid van die schatting. Maar het blijkt onmogelijk om de spreiding van deze getallen te berekenen doordat variaties in cholesterolbepa-

lingen, zowel inherent aan de bepalings-techniek alsook de normale variatie van dag tot dag binnen een persoon, leiden tot een slecht kwantificeerbare 'ruis', die als het ware wordt weggefilterd door het berekenen van gemiddelden.<sup>6</sup>

#### BONUSSEN

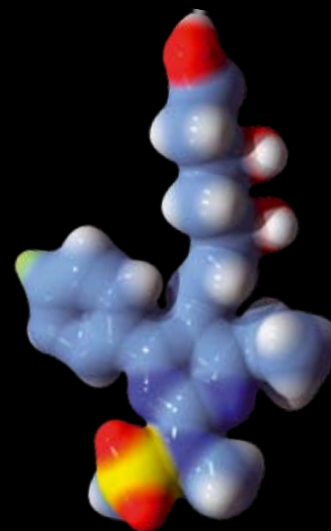
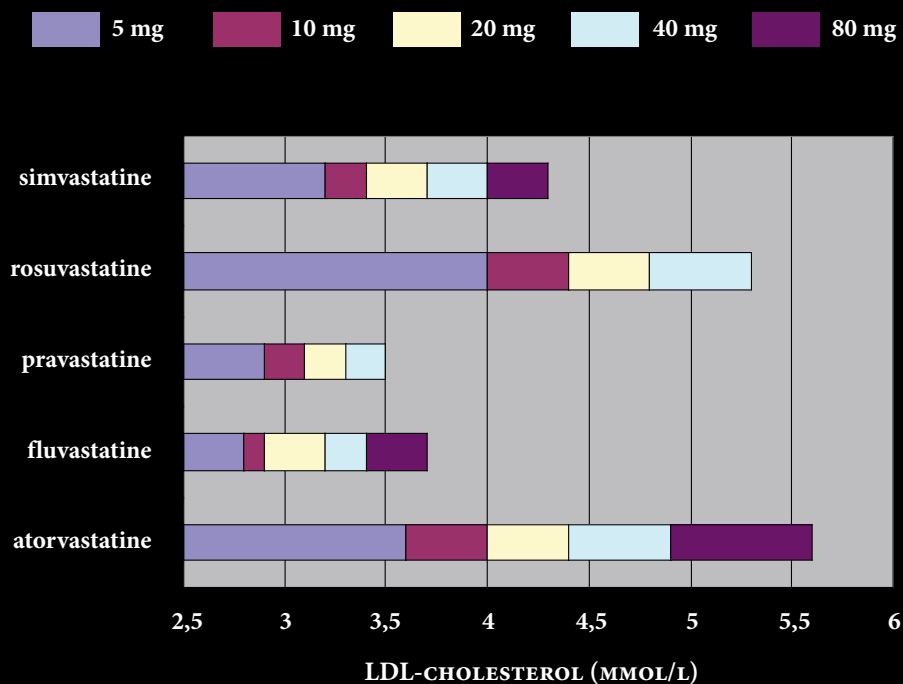
Zoals gezegd biedt zorgverzekeraar Menzis bonussen aan zorgaanbieders die meer dan 80 procent generieke statines voorschrijven. Is zo'n beleid compatibel met zorg volgens de CBO-consensus? Wie deze vraag wil beantwoorden, moet weten hoe de LDL-cholesterolverdeling is onder patiënten in huisartsenpraktijken bij wie volgens de CBO-consensus een indicatie bestaat voor behandeling met een statine. Zulke gegevens zijn niet voorhanden.

In Nederland heeft circa 20 procent van de mensen tussen 20 en 70 jaar een LDL-cholesterol  $\geq 4,5$  mmol/l. Prevalen-

tiemetingen naar een verhoogd cholesterol zoals gedaan in de Regenboog- en Doetinchem-onderzoeken wijzen uit dat tussen de 20 en 70 jaar respectievelijk 22 en 18 procent van de bevolking een totaalcholesterol heeft van  $\geq 6,5$  mmol/l.<sup>7</sup> Dit is sterk afhankelijk van leeftijd, met een maximale prevalentie tussen de 60 en 70 jaar. Na aftrek van gemiddelde waarden voor HDL-cholesterol (mannen 1,15 en vrouwen 1,4 mmol/l) en voor triglyceriden (mannen 1,3 en vrouwen 1,2 mmol/l) wijst dit op een gemiddeld LDL-cholesterol bij deze groep van ongeveer 4,5 mmol/l.<sup>7-11</sup>

Het is aannemelijk dat bij diegenen bij wie een indicatie bestaat voor behandeling, de LDL-cholesterolwaarden gemiddeld eerder hoger dan lager dan 4,5 mmol/l zullen zijn. En men kan om die reden vermoeden dat de bonusregeling van Menzis niet compatibel is met zorg volgens de CBO-consensus. Simvastatine

### NAUWKEURIGMIKKENMETHODE



Benodigde doses van vijf statines, afhankelijk van het gemeten LDL-cholesterol.

JINY-QUEBER

## SAMENVATTING

- *Zorgverzekeraars, overheid en farmacie proberen invloed uit te oefenen op het voorschrijven van cholesterolverlagende medicatie door artsen.*
- *De CBO-consensus over risicomangement adviseert over de indicatie tot behandeling voor cholesterol en over de streefwaarde van behandeling van het LDL-cholesterol.*
- *Naar aanleiding van een meta-analyse naar dosis-effectrelaties van statines is een goede inschatting te maken over de haalbaarheid van de streefwaarde met elke dosis van ieder type statine.*
- *Op basis van al deze gegevens is een praktisch advies bij een patiënt met indicatie voor een statine en een LDL-cholesterol  $\leq 4$  mmol/l simvastatine 40 mg voor te schrijven en bij een hoger LDL-cholesterol atorvastatine 80 mg.*

Als de serumconcentratie LDL-cholesterol  $\leq 4,0$  mmol/l bedraagt, is behandeling met simvastatine 40 mg per dag vaak succesvol. Bij een LDL-cholesterol  $>4,0$  mmol/l is atorvastatine 80 mg per dag de betrouwbaarste keus. ■

dr. T.K.A. Wierema,  
internist-vasculair geneeskundige, afdeling Interne Geneeskunde, academisch ziekenhuis Maastricht

prof. dr. C.D.A. Stehouwer,  
internist, afdeling Interne Geneeskunde, academisch ziekenhuis Maastricht

Correspondentieadres: [twie@sint.azm.nl](mailto:twie@sint.azm.nl);  
cc: [redactie@medischcontact.nl](mailto:redactie@medischcontact.nl)

Geen belangenverstrengeling gemeld.

De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op [www.medischcontact.nl/deze-week](http://www.medischcontact.nl/deze-week).

De Multidisciplinaire richtlijn cardio-vasculair risicomangement van het CBO en cholesterolgegevens van het RIVM vindt u onder de digitale versie van dit artikel op [www.medischcontact.nl/dezeweek](http://www.medischcontact.nl/dezeweek).



(de meest effectieve generiek verkrijgbare statine) 40 mg, of eventueel zelfs 80 mg, zal immers hoogstwaarschijnlijk niet bij 80 procent van de patiënten resulteren in de streefwaarde van  $<2,5$  mmol/l.

Los van deze overwegingen zijn wij van mening dat de bewijslast ligt bij degene die zulke bonussen uitlooft: deze moet aantonen dat de bonusregeling compatibel is met zorg volgens de geldende richtlijnen.

### PRAKTISCH ADVIES

Er zijn twee strategieën denkbaar: de 'tweekeuzenmethode' of de 'nauwkeurig-mikkenmethode'. Bij de tweekeuzenmethode kiest de arts voor ofwel simvastatine 40 mg per dag ofwel atorvastatine 80 mg per dag, afhankelijk van het gemeten LDL-cholesterol: simvastatine 40 mg als het LDL-cholesterol  $\leq 4,0$  mmol/l. Bij hogere waarden kan de arts ook nog eerst voor simvastatine 40 mg kiezen omdat de individuele variatie in effect onvoorspelbaar is. Maar de kans dat hiermee de streefwaarde wordt bereikt, neemt snel af (zie de tabel op blz. 745). De overweging te kiezen voor simvastatine (versus pravastatine) is gebaseerd op de grotere effectiviteit van simvastatine.

De tweede keuze zou atorvastatine 80 mg kunnen zijn. Dit is, samen met rosuvastatine 40 mg, de effectiefste statine qua LDL-cholesteroldaling. De overweging te kiezen voor atorvastatine

slechts simvastatine of pravastatine voor te schrijven. Maar desgewenst kan deze strategie uiteraard worden ingepast in de CBO-consensus en kan men deze dus alleen hanteren bij patiënten met HVZ of DM II.

Bij de nauwkeurig-mikkenmethode kiest de arts afhankelijk van het gemeten LDL-cholesterol het noodzakelijke middel en de dosis (zie figuur). Hierbij wordt getracht de LDL-cholesterolstreefwaarde te halen zonder daar veel onder te komen, hetgeen bij de tweekeuzenmethode soms het geval kan zijn. Het voornaamste nadeel van de nauwkeurig-mikkenmethode is dat zij ingewikkeld is en niet gemakkelijk uit het hoofd is te leren. Een voordeel is dat zij mogelijk goedkoper is, al zal dat afhangen van welke kosten precies in beschouwing worden genomen.

In beide strategieën moet het effect van het gegeven middel worden geëvalueerd. Want er zullen zeker patiënten zijn bij wie de LDL-cholesterolstreefwaarde niet wordt bereikt. Zo is uit de gegevens in tabel 1 af te leiden, dat bij patiënten met een serumconcentratie LDL-cholesterol  $>5,6$  mmol/l de streefwaarde moeilijk te bereiken is, ook niet met atorvastatine 80 mg per dag. Het is onduidelijk wat de arts moet doen als de LDL-cholesterolstreefwaarde niet wordt gehaald. Weliswaar kan door toevoeging van de cholesterolabsorptieremmer ezetimibe

## Een groot voordeel van de tweekeuzenmethode is de eenvoud

(versus rosuvastatine) is gebaseerd op het feit dat van rosuvastatine nog geen gegevens beschikbaar zijn die aantonen dat hiermee ook een vermindering van de cardiovasculaire sterfte en morbiditeit wordt bereikt.

Een groot voordeel van deze tweekeuzenmethode is de eenvoud. Weliswaar zullen patiënten soms ruim onder de LDL-cholesterolstreefwaarde uitkomen, maar er zijn geen aanwijzingen dat dit schadelijk is, integendeel.<sup>12 13</sup> Wel gaan we met deze methode voorbij aan het advies van de CBO-consensus bij patiënten zonder HVZ of DM II, ongeacht de LDL-cholesterolwaarde,

de serumconcentratie LDL-cholesterol verder worden verlaagd (met ongeveer 17%), maar er zijn nog geen onderzoeken gerapporteerd waarin is nagegaan of dat inderdaad het risico op klinische manifestaties van HVZ vermindert.<sup>14</sup> Het beleid bij patiënten bij wie de LDL-cholesterolstreefwaarde niet wordt gehaald, en de overwegingen daarbij, blijven hier verder buiten beschouwing.

Als een arts besluit dat er een indicatie is de serumconcentratie LDL-cholesterol te verlagen, kan hij op basis van de uitgangswaarde van het LDL-cholesterol redelijkerwijs schatten of behandeling met generieke middelen effectief zal zijn.