

## MEDICATIE

**Yvo Smulders**

internist Amsterdam UMC, locatie  
VUMC

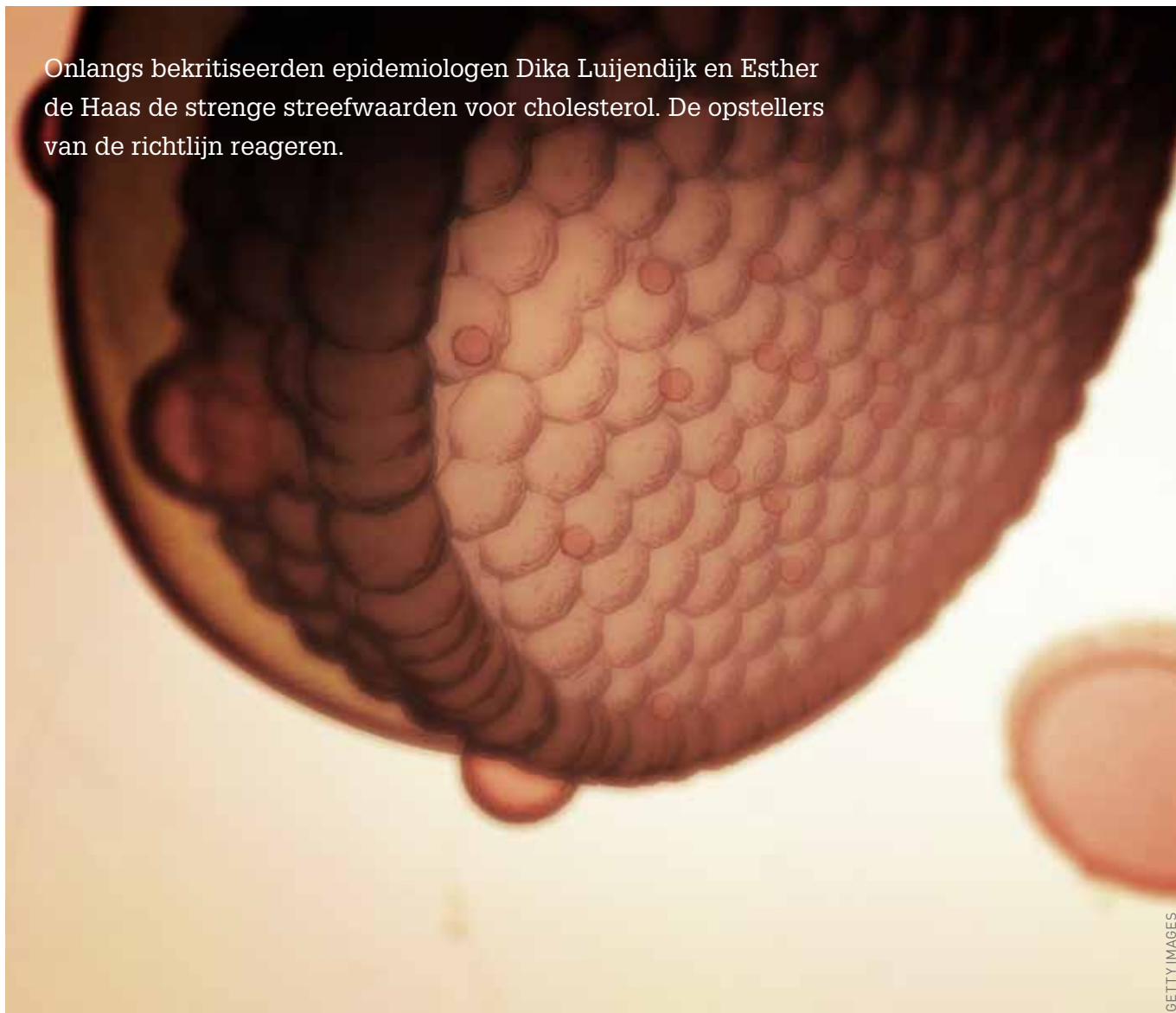
**Arno Hoes**

klinisch epidemioloog, UMC  
Utrecht namens de werkgroep  
Multidisciplinaire richtlijn cardio-  
vasculair risicomanagement

ADVIESWAARDE VOOR CHOLESTEROL IN NHG-RICHTLIJN STAAT ALS EEN HUIS

# Richtlijnwerkgroep pareert kritiek op cholesterolstreefwaarden

Onlangs bekritiseerden epidemiologen Dika Luijendijk en Esther de Haas de strenge streefwaarden voor cholesterol. De opstellers van de richtlijn reageren.



GETTY IMAGES

---

**I**n april van dit jaar is de nieuwe multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement gepubliceerd. Veel reacties op deze richtlijn gaan vrijwel alleen over de cholesterolstreefwaarde bij een beperkt deel van de statine-gebruikers en worden gekenmerkt door cynisme, complottheorieën en uit de lucht gegrepen schattingen van de effecten van de aanbevelingen. Menig criticus verzuimt daarbij de onderbouwing voor de aanbevelingen goed te lezen. De kritiek van Luijendijk en De Haas vormt daarop een positieve uitzondering (MC 25/2019: 18). Daarom reageren we graag op hun kritiekpunten.

### Misvatting

Hun eerste discussiepunt is dat een richtlijn gebaseerd op Grade vereist dat de aanbevelingen zijn gebaseerd op strikt wetenschappelijk bewijs. Dit is een misvatting. De Grade-methodiek gaat over veel meer dan alleen de beoordeling van de bewijskracht. Grade beschrijft het gehele proces hoe je van een klinische vraag uit de praktijk tot een aanbeveling kunt komen. De onderbouwing van een aanbeveling wordt geleverd door de bewijskracht uit de literatuur alsmede overwegingen als kosten, beschikbaarheid van zorg, et cetera. Grade eist daarbij niet dat een richtlijn op bomvrij wetenschappelijk bewijs is gebaseerd, maar dat je transparant laat zien wat de onderbouwing is voor de aanbeveling. Daar hoort ook bij dat je met een literatuurzoekactie aantoonst welke literatuur er wel en welke er niet is, waarbij je nauwkeurig beschrijft hoe de beschikbare literatuur je vragen kan beantwoorden.

## Vanuit het veld is de vraag naar streefwaarden sterk

### Secundaire uitkomstmaat

Een tweede argument van Luijendijk en De Haas – en anderen – is dat studies die de relevante uitkomstmaat als secundaire uitkomstmaat hebben even belangrijk zijn als studies waarbij deze het primaire eindpunt is. Het includeren van studies die de relevante uitkomstmaat niet als primaire uitkomst hebben, is echter riskant omdat secundaire uitkomstmaten veel gevoeliger zijn voor bias en interpretatiefouten. Secundaire uitkomsten kunnen worden gebruikt als er te weinig gegevens zijn met het relevante eindpunt als primaire uitkomstmaat. Dit was hier, met tienduizenden gerandomiseerde patiënten in de geïncludeerde studies, geenszins het geval. Van de drie door Luijendijk en De Haas geopperde studies is overigens alleen de SAGE-studie enig-

zins interessant. Dit onderzoek bij 893 ouderen liet een relatief risicoreductie zien van 29 procent voor hartvaatziekten ( $p=0,11$ ) en een sterftereductie van 67 procent ( $p=0,014$ ). Inclusie van dit onderzoek zou de conclusies dus alleen maar hebben versterkt. De andere twee genoemde studies includeerden respectievelijk 50 en 51 patiënten en kunnen daardoor sowieso niet bijdragen aan het gepoolde effect. Ook de resultaten van de door Luijendijk en De Haas genoemde Search-studie zouden de resultaten van de meta-analyse(s) niet of nauwelijks hebben veranderd.

### Streefwaarde

Een belangrijk punt is dat de geanalyseerde studies niet eenduidig een enkele LDL-streefwaarde ondersteunen. Sterker, streefwaardegebaseerde studies bestaan op het gebied van cholesterolverlaging niet en een streefwaarde kan daarom alleen maar worden afgeleid uit (metaregressieanalyse van) gepoolde data. Vanuit het veld is de vraag naar streefwaarden, om begrijpelijke redenen, sterk. Daarom was de vraag voor de werkgroep niet of alle onderzoeken dezelfde LDL-waarde nastreefden en/of bereikten, maar

1. of het hanteren van een streefwaarde rationeel was en
  2. wat dan de meest rationele streefwaarde was die uit een gewogen analyse van de literatuur viel af te leiden.
- Vanwege het evidente verband tussen de in de trials bereikte LDL-waarde en het cardiovasculaire risico was het antwoord op de eerste vraag 'ja'. Ten aanzien van de tweede vraag staan we nog steeds achter de waarde van 1,8 mmol/l. Luijendijk en De Haas vermelden niet tot welke LDL-waarde zij zouden zijn gekomen als ze het totaal van de onderzoeksdata beschouwen. Ook benadrukt de richtlijn dat deze waarde niet in steen gehouden is en koste wat kost bereikt moet worden. Zit een patiënt op 1,9 dan is dat natuurlijk niet ineens 'fout' en voordat je extra medicatie geeft om 1,8 te bereiken moet je goed uitleggen wat de overwegingen en onzekerheden zijn. Allemaal een kwestie van gezond verstand, dat door geen enkele richtlijn overbodig kan worden gemaakt.

### Risicoreductie

Zowel Luijendijk en De Haas als andere critici presenteren berekeningen en redeneringen die gebruikmaken van extrapolatie van absolute risicoreducties (en daaraan verbonden *numbers needed to treat*) uit trials, schijnbaar in een poging het effect klein te doen lijken. Het algemene uitgangspunt van deze en vrijwel alle soortgelijke richtlijnen is evenwel om relatief risicoreducties uit de literatuur te koppelen aan specifieke risicogroepen. Dit principe is gebaseerd op een veel slechtere generaliseerbaarheid van absolute risicoreducties dan relatief risicoreducties, en voorkomt vooral óverbehandeling van laagrisicopatiënten. De specifieke risicogroep waarvoor de scherpe LDL-streefwaarde wordt aanbevolen, is een beperkte groep relatief jonge mensen die een hart- en vaatziekte hebben doorgemaakt. Er zijn inmiddels gevalideerde calculators voor het recidief risico voorhanden, maar die worden nog weinig gebruikt en laten zien dat dit risico gemiddeld geno-

men zeer groot is. De suggestie dat we ons voor deze groep bij het formuleren van aanbevelingen alleen zouden moeten focussen op sterftereductie en niet op ziektereductie, verwerpen wij. Hart- en vaatziekten kunnen een enorme impact hebben op de kwaliteit van leven.

## Bijwerkingen

Een laatste inhoudelijk discussiepunt betreft het optreden van bijwerkingen bij intensieve cholesterolverlagende therapie. Luijendijk en De Haas vinden dat de bijwerkingen moeten worden afgetrokken van het behandelings-effect teneinde de nettowinst van de aanbeveling te kunnen inschatten. Dit argument horen we vaker maar is buitengewoon eigenaardig, omdat zowel de richtlijn als het gezond verstand zeggen dat je preventieve medicatie niet blijft gebruiken als je er vervelende bijwerkingen van hebt. Omdat de winst in individuele gevallen bij preventie altijd onzeker is, zijn meer dan milde bijwerkingen eenvoudigweg niet acceptabel. In dit geval dient de dosering te worden verminderd of zelfs te worden gestopt met de medicatie.

## De vlag hoeft bij de farmaceuten niet uit, hij hangt eerder halfstok

### Belangenverstrengeling

Dan is er nog de beeldvorming dat de cholesterolaanbevelingen ingegeven zijn door belangenverstrengeling of de ambitie om dure geneesmiddelen te pushen. Ten aanzien van de belangenverstrengeling is de hiervoor geldende Nederlandse gedragscode gevolgd. Wie voorts denkt dat de richtlijn gunstig is voor de fabrikanten van PCSK9-antilichamen, adviseren wij de relevante tekstdelen te lezen. Er staat onder meer dat deze middelen qua effectiviteit en veiligheid nog onvoldoende onderzocht zijn en bovendien zo duur zijn dat de richtlijn zich achter de bestaande vergoedingsrestricties schaaft, die grootschalig gebruik onmogelijk maken. Ten opzichte van de Europese transmurale richtlijn is het potentiële indicatiegebied van deze middelen flink ingeperkt. De vlag hoeft bij de farmaceuten niet uit; hij hangt eerder halfstok.

Ten slotte zijn we het helemaal eens met de centrale rol die een goed gesprek met de patiënt heeft bij besluitvorming over medicijnen. We hebben daarom in de hele richtlijn veel aandacht besteed aan shared decision making. ■

## REACTIE LUIJENDIJK EN DE HAAS

De reactie van Smulders en Hoes onderstreept ons commentaar. Er is geen gerandomiseerd onderzoek dat de meerwaarde van LDL-cholesterolstreefwaarden aantoont. Daarnaast ontbreekt – Grade-indachtig – een transparante afleiding van de LDL-C-streefwaarde van 1,8 mmol/l uit de geciteerde studies over intensieve lipidenverlagende behandeling.

Smulders en Hoes veronderstellen een evident verband tussen de bereikte LDL-waarde en het cardiovasculaire risico. Waarschijnlijk doelen zij op de associatie tussen een LDL-C-daling van 1 mmol/l en een relatief risicoreductie (RRR) van 21 procent in statinetrials, die in de richtlijn wordt aangehaald.<sup>1</sup> Het betrof 22 trials met standaardstatinebehandeling (gemiddeld 1,1 mmol/l LDL-C-daling) en vijf met intensieve statinebehandeling (0,5 mmol/l). Het is de vraag of de gerapporteerde associatie a. lineair is, b. kan worden geëxtrapoleerd naar verdere LDL-C-dalingen én bereikte LDL-C-waarden, en c. geldt voor ezetimibe en PCSK9-remmers.<sup>2,3</sup> Een ander onderzoek met acht trials over intensieve statinebehandeling reproduceerde het verband tussen LDL-C-verlaging en cardiovasculair risico niet.<sup>4</sup>

De review van de richtlijnopstellers wees een 13 procent RRR uit voor intensieve lipidenverlagende therapie als secundaire preventie. Achteraf stellen de auteurs dat het weglaten van studies de resultaten niet heeft beïnvloed. In principe draagt iedere studie bij aan de grootte en precisie van de effectschatting, zeker grote studies als Search (n=12064, 6% RRR). De aangetoonde absolute risicoreductie was 1,4 procent per drie jaar, maar wordt in de richtlijn (niet door ons) geëxtrapoleerd voor tien jaar. Ten slotte, hoewel de auteurs gemakshalve aannemen dat bijwerkingen altijd herkend worden en reversibel zijn, onderstrepen zij wel het belang van het meewegen van bijwerkingen.

Dika Luijendijk en Esther de Haas

De bronnen vindt u bij dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).

### contact

y.smulders@amsterdamumc.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

### web

Meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).