

**dr. Dika Luijendijk**

arts niet-praktiserend, farmaco-epidemioloog en onderzoeker, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, UMC Groningen

**dr. Esther de Haas**

arts niet-praktiserend, epidemioloog en onderzoeker, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, UMC Groningen

ONVOLDOENDE EVIDENCE VOOR STREEFWAARDEN VOOR LDL-CHOLESTEROL IN CVRM-RICHTLIJN

# Onderbouwing cholesterolstreefwaarden rammelt

De cholesterolstreefwaarden in de nieuwe richtlijn voor cardiovasculair risicomangement zijn slecht onderbouwd. Dat betekent heel weinig meerwaarde voor de patiënt tegenover gunstige omzetspectieven voor de fabrikanten van dure lipidenverlagende middelen.

**D**e nieuwe richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement (CVRM) bevat scherpe streefwaarden voor LDL-cholesterol (LDL-C) voor patiënten die lipidenverlagende medicatie zoals statines gebruiken. Voor deze streefwaarden bestaat echter geen 'strikt' wetenschappelijk bewijs, terwijl een richtlijn gebaseerd op Grade-methodiek dat wel vereist. Bovendien rammelt de alternatieve onderbouwing over intensieve cholesterolverlaging.

## Gouden standaard

*Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation*, kortweg Grade, is de nieuwe gouden standaard om richtlijnen op te stellen. De internationaal geaccepteerde methodologie van Grade biedt richtlijnmakers een kader om vraagstukken te verhelderen, uitkomsten te kiezen, en bewijsmateriaal en de presentatie ervan te beoordelen. Het oordeel over het bewijs is gebaseerd op de kwaliteit van de onderliggende onderzoeken, en de toepasbaarheid, consistentie en precisie van de gerapporteerde resultaten. De kwaliteit van het bewijs bepaalt dus hoe betrouwbaar de aanbevelingen zijn die in de richtlijn staan.

In de nieuwe CVRM-richtlijn is de GRADE-methodiek niet consequent toegepast bij het vaststellen van de LDL-C-streefwaarden. Het probleem begint al bij de keuze om de laatste Europese richtlijn van de European Society of Cardiology (2016) als uitgangspunt te nemen. Deze is niet gebaseerd op de GRADE-methodiek, of een andere systematische en transparante evaluatie van de literatuur.

## De eerste klap

Over het wetenschappelijk bewijs voor LDL-C-streefwaarden wordt al jaren gediscussieerd. Idealiter zou je streefwaarden willen baseren op gerandomiseerd onderzoek dat lipidenverlagende behandelingen met verschillende streefwaarden

vergelijkt, maar zulk onderzoek is er niet. Er is alleen onderzoek gedaan naar de effecten van statine versus placebo en die van intensieve lipidenverlagende versus standaardstatinebehandeling.

De CVRM-richtlijn 2011 adviseerde op basis van dit onderzoek een streefwaarde van 2,6 mmol/l of lager voor patiënten met en zonder hart- en vaatziekten (HVZ). Dat is bij sommige patiënten alleen haalbaar met intensieve statinebehandeling. Daarover concludeerde de commissie die de richtlijn van 2011 opstelde dat het effect bij intensiveren steeds kleiner wordt: 'de eerste klap is een daalder waard'. Desondanks gaat de nieuwe CVRM-richtlijn nog een stap verder en adviseert een LDL-C-streefwaarde onder de normaalwaarde van 2,0-4,5 mmol/l. Dokters moeten ervoor zorgen dat patiënten met HVZ van 70 jaar of jonger een LDL-C van 1,8 mmol/l of lager bereiken. En als die waarde is bereikt, kan bij gemotiveerde patiënten zonder bijwerkingen zelfs verdere intensivering worden overwogen. Voor mensen met HVZ die ouder zijn dan 70 jaar en mensen zonder HVZ blijft de LDL-C-streefwaarde van 2,6 mmol/l of lager gehandhaafd.

## Zoekstrategie

De nieuwe streefwaarde van 1,8 mmol/l is gebaseerd op een onvolledige review over intensieve lipidenverlagende medicatie. De zoekstrategie werd beperkt tot studies uit drie gepubliceerde reviews.<sup>1-3</sup> Er werd niet gezocht naar individuele gerandomiseerde studies in andere literatuurbron-

De nieuwe streefwaarde is gebaseerd op een onvolledige review



De nieuwe cholesterolstreefwaarden hebben de patiënt weinig te bieden.

nen. Hierdoor werd in ieder geval de Search-studie over intensieve statine-behandeling gemist.<sup>4</sup>

De selectie van slechts 8 van de 36 studies uit de drie reviews is ook discutabel. Een selectiecriteria was dat de primaire uitkomstmaat van de studies HVZ was, terwijl studies met HVZ als secundaire uitkomst even relevant zijn. Drie studies zijn daardoor niet geïnccludeerd.<sup>5-7</sup> De commissie paste daarnaast het selectiecriteria dat deelnemers al HVZ moesten hebben niet consequent toe. In twee geselecteerde studies had een deel van de deelnemers géén HVZ.<sup>8</sup> Beide studies gaan bovendien over een medicijn dat nooit op de markt is gekomen (de PCSK9-remmer bococizumab).

Vervolgens zijn de acht geselecteerde studies niet op hun individuele kwaliteit beoordeeld. Om een voorbeeld te geven: in de Fourier-studie zijn de behandelgroepen bij de start van de studie niet vergelijkbaar.<sup>9</sup> Hierdoor kan het effect van de

onderzochte PCSK9-remmer op HVZ zijn overschat. Tot slot ontbreekt een beschrijving van de methoden van de meta-analyses, en is voor de Prove-it-studie sterfte door andere ziekten dan HVZ in de meta-analyses meegeteld.<sup>10</sup>

#### **Niet af te leiden**

De LDL-C-streefwaarde van 1,8 mmol/l is niet uit de aangehaalde studies af te leiden. Intensieve behandeling leidde in slechts vijf van de acht trials tot een gemiddelde of mediane LDL-C-waarde van 1,8 mmol/l of lager (zie *figuur* op blz. 20). Zelfs in deze trials had een deel van de patiënten de LDL-C-waarde van 1,8 mmol/l *niet* bereikt. In twee studies was bij ruim één op de vier patiënten het bereikte LDL-C hoger dan 2,0 mmol/l.<sup>10,11</sup>

Ook leveren niet alle studies een goede vergelijking van de oude en nieuwe LDL-C-streefwaarde op (zie *figuur*). In één studie leidde zowel de intensieve als de standaardbehandeling tot een gemiddelde

LDL-C van 1,8 mmol/l of minder. In drie studies is de gemiddelde bereikte LDL-C-waarde in de controlegroep 2,6 mmol/l of meer. Twee van deze drie 'ongeschikte' studies laten de grootste afname in het risico op HVZ zien. Slechts twee van de overige vier studies (Prove-it en Fourier), die wel van toepassing zijn, tonen een statistisch significant effect op HVZ aan.<sup>9-10</sup>

#### **Minder positief**

De uitkomsten van de acht studies zijn minder positief dan ze worden voorgesteld. Gemiddeld kreeg 4,2 procent van de patiënten geen nieuwe hart- of vaatziekte door tien jaar lang intensieve in plaats van standaard lipidenverlagende behandeling te gebruiken (28 in plaats van 32 HVZ per 100 patiënten per 10 jaar). Kortom, van elke 24 gebruikers heeft er 1 baat bij de behandeling. Dit *number needed to treat* (NNT) van 24 is echter het gevolg van de gekozen tijdsperiode. Als deze vijf jaar was, de gebruikelijke follow-up om het effect van

statines te beschrijven, dan verandert de absolute afname in 2,1 procent en het NNT in 48. De winst is nog lager als alleen hartaanvallen en hersenberoerten meetellen als HVZ; in de geïncludeerde studies tellen ook bijvoorbeeld ziekenhuisopnames voor instabiele angina pectoris mee. De commissie berekende daarnaast dat intensief gebruik geen klinisch relevant effect heeft op sterfte door HVZ (HR 0,95; 95% BI 0,85 tot 1,05). Dit suggereert dat alleen niet-dodelijke HVZ worden voorkomen. De aanbeveling om streefwaarden te hanteren weerspiegelt dus de gevonden afname van ziekte door intensieve behandeling en niet het gebrek aan effect op sterfte.

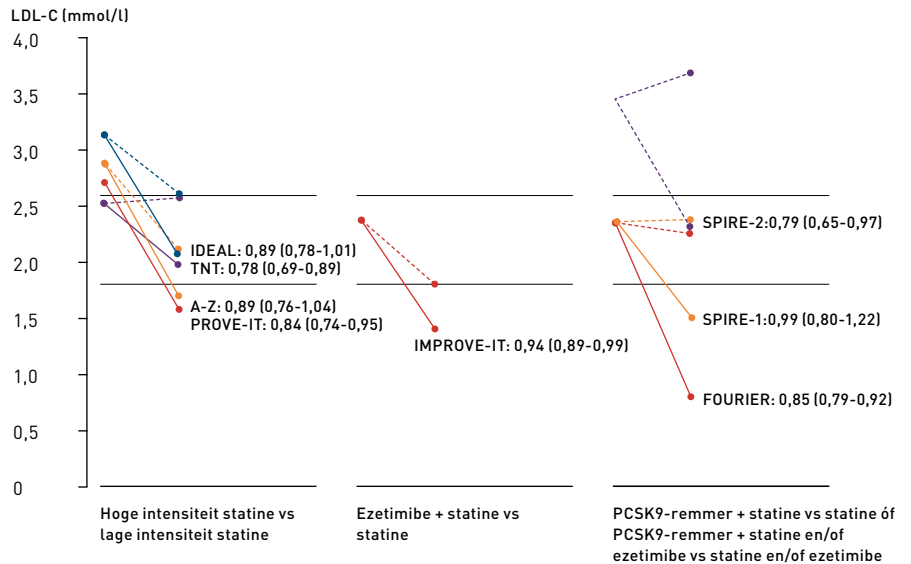
De vraag die zich dan opdringt is waarom zeer intensieve behandeling wel het LDL-C wezenlijk verlaagt, maar bij de overgrote meerderheid van de gebruikers geen effect heeft op HVZ. Mogelijk is er inderdaad alleen sprake van de spreekwoordelijke eerste klap met een standaardstatinebehandeling.

## Baten en schade

Verder bleek dat intensieve behandeling vaker leidt tot uitval door bijwerkingen dan standaardbehandeling (OR 1,29; 95% BI: 1,03-1,61). Het *number needed to harm* (NNH) ontbreekt hier. Het is mogelijk dat evenveel mensen schade ervaren als voordeel hebben van intensieve behandeling. Het is ook onduidelijk of het gaat om uitval door ernstige schade. Voor het opmaken van de balans van baten en schade, had ook het effect van intensieve behandeling op alle sterfte moeten worden onderzocht (*all-cause mortality*). Deze uitkomst omvat alle doodsoorzaken,

## Voor behandeling op maat is een gesprek met de patiënt nodig

## LDL-C-WAARDES IN DE ACHT GESELECTEERDE STUDIES



De herziene richtlijn CVRM haalt acht studies aan die een intensieve lipidenverlagende behandeling vergelijken met een standaardstatinebehandeling. De tabel toont van elke studie de gemiddelde (of mediane) LDL-C-waarde bij start van de studie (links) en aan het eind van de studie (rechts). De doorgetrokken lijn toont de resultaten bij intensieve lipidenverlagende behandeling en de stippellijn bij standaardstatinebehandeling. Achter iedere studie staat de hazard ratio (95% betrouwbaarheidsinterval) voor hart- en vaatziekten van de intensieve lipidenverlagende behandeling ten opzichte van de standaardbehandeling vermeld.

zowel HVZ als ernstige bijwerkingen die soms lange tijd onbekend blijven.

## Goed voor de fabrikanten

De richtlijnmakers vonden dat intensieve lipidenbehandeling effectief genoeg is, maar patiënten denken daar anders over. Voor veel patiënten levert zelfs de standaardstatinebehandeling niet de gewenste gezondheidswinst op. In een review van 21 placebogecontroleerde trials nam het risico op HVZ absoluut af met 2,8 procent bij een mediane behandelduur van 5,1 jaar.<sup>12</sup> Dit voldoet niet aan de gewenste ondergrens van 20 procent absolute afname van het risico op HVZ.<sup>13</sup> Slechts 5 procent van de patiënten kiest voor standaardstatinebehandeling als zij geïnformeerd worden over de toename van levensverwachting.<sup>14</sup> Voor behandeling op maat is het dus nodig om het gesprek met de patiënt aan te gaan. Een overzichtstabel met de absolute risico's op baten en bijwerkingen alsmede ver-

wachte levensverlenging van de verschillende behandelopties is daarvoor nodig.<sup>15</sup> Helaas ontbrak ook dit belangrijke onderdeel van de Grade-methodiek in de richtlijn.

De herziene richtlijn komt op een goed moment voor de fabrikanten van de PCSK9-remmers evolocumab en alirocumab. Deze dure middelen mogen worden voorgeschreven als met een statine de LDL-C-streefwaarde niet wordt bereikt. Dit zal zeker voor de nieuwe streefwaarde bij veel gebruikers het geval zijn.<sup>16</sup> Wij zouden graag zien dat onze premies aan zinnige zorg worden uitgegeven. ■

### contact

h.j.luijendijk@umcg.nl  
cc: redactie@medischcontact.nl

### web

De voetnoten en meer over dit onderwerp vindt u onder dit artikel op [medischcontact.nl/artikelen](http://medischcontact.nl/artikelen).