

## Statines in primaire cardiovasculaire preventie: door veel patiënten onnodig ingenomen

De plaats van statines in de primaire cardiovasculaire preventie blijft onderwerp van discussie. Een recent rapport van het KCE stelt dat statines enkel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico een gunstige risico-batenverhouding hebben en kosteneffectief zijn in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Desondanks blijkt uit de analyse dat een grote meerderheid van de 1,5 miljoen statinegebruikers in België een statine neemt voor primaire cardiovasculaire preventie. Daarnaast laat de therapietrouw van veel statinegebruikers te wensen over.

Het BCFI sluit zich aan bij de conclusies van het KCE dat niet-medicamenteuze maatregelen primordiaal zijn in de primaire cardiovasculaire preventie en dat de beslissing om een statinebehandeling te starten meer weloverwogen en gezamenlijk moet genomen worden door een goed geïnformeerde patiënt en de behandelende arts op basis van een goede inschatting van het cardiovasculaire risico. Ongetwijfeld kan het aantal gebruikers van een statine in primaire preventie sterk verminderd worden zonder gezondheidsverlies. Bij de patiënten met hoog cardiovasculair risico die het meest gebaat zijn met een statinebehandeling, moeten de inspanningen om de therapietrouw te verhogen opgevoerd worden.

Over de plaats van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen blijft discussie bestaan. De meest recente aanbevelingen voor de Belgische populatie (Consensusvergadering RIZIV, 2014)<sup>1</sup> raden statines in primaire preventie enkel aan bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en dit na een gezamenlijke beslissing van de geïnformeerde patiënt en de behandelende arts op basis van een grondige afweging van voor- en nadelen (*shared decision making*). Er wordt benadrukt dat niet-medicamenteuze maatregelen primordiaal zijn en ook moeten volgehouden worden wanneer een medicamenteuze behandeling wordt opgestart.

Het in januari 2019 verschenen KCE-rapport over de rol van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen<sup>2</sup> stelt dat er sinds de Consensusvergadering van 2014 nauwelijks nieuwe relevante informatie over de werkzaamheid van statines beschikbaar gekomen is die de conclusies ervan zou moeten wijzigen. Het KCE-rapport komt dan ook tot hetzelfde besluit: statines in primaire preventie hebben enkel bij patiënten met hoog cardiovasculair risico een gunstige risico-batenverhouding en ze zijn in deze groep ook bewezen kosteneffectief. Over de risico-batenverhouding en bijgevolg dus ook de kosteneffectiviteit van statines bij patiënten met een laag tot matig cardiovasculair risico blijft veel onzekerheid bestaan. Uit de kosteneffectiviteitsanalyse komt ook naar voor dat niet-medicamenteuze maatregelen genomen zouden moeten worden vooraleer een statinebehandeling te starten. Het KCE sluit zich dan ook aan bij de aanbeveling van *shared decision making* en werkt momenteel aan een tool om artsen en patiënten hierin bij te staan, die nog in de loop van 2019 aangeboden zou moeten worden. Deze aanbeveling voor *shared decision making* vinden we ook terug in de internationale richtlijnen<sup>3-4</sup>, waar naast de risico-inschatting ook vaak de aanvangswaarde van het LDL-cholesterol mee wordt genomen in het beslissingsproces.

### **Shared decision making, meer dan louter het inschatten van het cardiovasculaire risico**

De implementatie en het aanhouden van niet-medicamenteuze maatregelen zouden de eerste stap moeten zijn in het proces van *shared decision making*. Na inschatting van het cardiovasculaire risico kan hieraan, al dan niet onmiddellijk, een statinebehandeling geassocieerd worden. De patiënt dient grondig geïnformeerd te worden over de te verwachten voor- en nadelen van een statinebehandeling. In België wordt het cardiovasculaire risico ingeschat aan de hand van de Europese SCORE-tabellen (10-jaarsrisico op fatale cardiovasculaire aandoeningen, zie glossarium onderaan)<sup>1,5,6</sup>. Er bestaat echter geen gevalideerde drempelwaarde voor dit risico (de Europese richtlijnen hanteren SCORE  $\geq$  5% als hoog risico, Domus Medica en de SSMG spreken pas van hoog risico vanaf SCORE  $\geq$  10%).

In 2018 publiceerde een Zwitserse onderzoeksgroep een studie op basis van gegevens uit observationele en gerandomiseerde studies en theoretische modellen, waarin, meer dan in de richtlijnen, rekening gehouden wordt met de incidentie en ernst van de ongewenste effecten<sup>7</sup>. Deze studie levert aanwijzingen dat de voordelen van een statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie wellicht pas bij hogere risicowaarden dan deze die in de huidige richtlijnen vooropgesteld worden, opwegen tegen de nadelen. Ook leeftijd lijkt hierin een rol te spelen: bij jongere personen is de risico-batenverhouding van een statinebehandeling reeds gunstig bij lagere risicowaarden dan bij ouderen. Deze elementen dienen mee in overweging genomen te worden bij de beslissing al dan niet een statine op te starten.

Hoewel de meeste internationale richtlijnen een medicamenteuze behandeling vooropstellen bij patiënten met LDL-cholesterolwaarden van 190 mg/dl of meer, en in een recente observationele studie<sup>8</sup> LDL-cholesterolwaarden van 160 mg/dl of meer geassocieerd waren met een significante toename van de cardiovasculaire mortaliteit, is er nog steeds onvoldoende evidentie om een LDL-drempelwaarde voor behandeling voorop te stellen. Hetzelfde geldt overigens voor de LDL-streefwaarden uit de richtlijnen, die gebaseerd zijn op theoretische afwegingen en consensus en niet in klinische studies onderzocht werden.

### Opvallende gegevens uit de gebruiksanalyse door het KCE

In het licht van bovenstaande gegevens is het verontrustend dat een grote meerderheid van de 1,5 miljoen Belgische statinegebruikers een statine lijkt te gebruiken in primaire preventie. Op basis van de koppeling van voorschrijfgegevens aan hospitalisatiegegevens schatten de auteurs van het KCE-rapport dat slechts 12% van de statinegebruikers een statine gebruikt voor secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen (d.w.z. het eerste voorschrift voor een statine binnen het jaar na hospitalisatie op een cardiale afdeling voor invasieve cardiale diagnostiek, interventionele cardiologie of cardiochirurgie). Opvallend is ook dat, hoewel het aantal statinegebruikers in België de laatste jaren stabiel blijft, er elk jaar opnieuw ongeveer 20% "nieuwe" statinegebruikers zijn (personen die gedurende dat jaar minstens één verpakking van een statine aankochten en het jaar voordien geen statine gebruikten) en er dus logischerwijze elk jaar ongeveer evenveel patiënten zijn die hun statinebehandeling stopzetten. Het aantal gebruikte dagdosissen stijgt, maar de therapietrouw is slecht: slechts een kleine helft van de nieuwe gebruikers kan gezien worden als een regelmatige gebruiker (> 80% therapietrouw); bij iets meer dan 20% van de nieuwe gebruikers blijft het statinegebruik beperkt tot 1 verpakking.

### Commentaar van het BCFI

Het BCFI sluit zich aan bij de conclusie van het KCE dat de beslissing om een statinebehandeling op te starten voor primaire cardiovasculaire preventie meer weloverwogen genomen dient te worden door een goed geïnformeerde patiënt, samen met zijn of haar behandelende arts. Niet-medicamenteuze maatregelen zijn altijd de eerste stap en moeten volgehouden worden wanneer een medicamenteuze behandeling gestart wordt. Ongetwijfeld kan het aantal gebruikers van een statine in primaire preventie sterk verminderd worden zonder gezondheidsverlies. De medicamenteuze behandeling moet voorbehouden worden voor de patiënten die er het meeste voordeel van zullen ondervinden en bij deze patiënten moeten de inspanningen om de therapietrouw te verbeteren opgevoerd worden.

### Glossarium

**Cardiovasculair risico:** Men dient ermee rekening te houden dat er verschillende maatstaven worden gebruikt om het cardiovasculaire risico in te schatten. De bekomen percentages en risicocategorieën verschillen in functie van de gebruikte maatstaven en zijn niet onderling inwisselbaar.

| Naam | Regio | Laatste update | 10-jaarsrisico van | Categorieën |
|------|-------|----------------|--------------------|-------------|
|------|-------|----------------|--------------------|-------------|

|            |     |      |                                                                                                                                                                                                     |                                                                         |
|------------|-----|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| Framingham | USA | 2008 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (coronaire, cerebrovasculaire en perifeer vasculaire aandoeningen en hartfalen)                                                                                 | Laag risico: <10%<br>Intermediair risico: 10-20%<br>Hoog risico: >20%   |
| ASCVD      | USA | 2013 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (fataal of niet-fataal AMI of CVA)                                                                                                                              | Laag risico: <7,5%<br>Intermediair risico: 7,5-20%<br>Hoog risico: >20% |
| SCORE      | Eur | 2016 | cardiovasculaire <i>mortaliteit</i> (fataal coronair, cerebrovasculair en perifeer vasculair lijden, maar ook overlijden ten gevolge van hypertensie, hartfalen en ritme- en geleidingsstoornissen) | Laag risico: <1%<br>Intermediair risico: 1-5%<br>Hoog risico: >5%       |
| QRISK      | UK  | 2018 | cardiovasculaire <i>morbiditeit</i> (fatale of niet-fatale coronaire aandoeningen (inclusief angina pectoris) of CVA (inclusief TIA))                                                               | Laag risico: <10%<br>Intermediair risico: 10-20%<br>Hoog risico: >20%   |

## Specifieke bronnen

- 1 RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Juryrapport van de Consensusvergadering van 22 mei 2014. Via: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20140522.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20140522.pdf)
- 2 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: <https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten>
- 3 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol. 2018. Via: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000625>
- 4 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2016; 37; 2999-3058. doi10.1093/eurheartj/ehw272
- 5 Domus Medica. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. September 2007. Via: <https://domusmedica.be/richtlijnen/globaal-cardiovasculair-risicobeheer>
- 6 SSMG. Le risqué cardiovasculaire global. Cahier prevention. Via: [https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Cahiers\\_de\\_prevention/am3.pdf](https://www.ssmg.be/wp-content/images/ssmg/files/Cahiers_de_prevention/am3.pdf) (laatst bezocht 5 maart 2018).
- 7 Yebo HG, Aschmann HE, Puhon MA. Finding the balance between benefits and harms when using statins for primary prevention of cardiovascular disease: a modelling study. Ann Intern Med. doi: 10.7326/M18-1279
- 8 Abdullah SM, Delina LF, Leonard D, Barlow CE, Radford NB et al. Long-term association of low-density lipoprotein cholesterol with cardiovascular mortality in individuals at low 10-year risk of atherosclerotic cardiovascular disease. Circulation 2018; 138: 2315-25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034273

## Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.