

# Staken preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten

Clare Luymes, Rosalinde Poortvliet, Nan van Geloven, Margot de Waal, Yvonne Drewes, Jeanet Blom, Nynke Smidt, Willem Assendelft, Wilbert van den Hout, Wouter de Ruijter, Mattijs Numans

- Inleiding** De onderzoekers gingen na of een poging tot staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten veilig en (kosten)effectief is.
- Methode** Aan deze clustergerandomiseerde, gecontroleerde, non-inferiority trial deden 46 huisartsenpraktijken mee. Patiënten waren veertig tot zeventig jaar oud, gebruikten een antihypertensivum en/of lipideverlagende medicatie, hadden geen hart- en vaatziekten (HVZ) in de voorgeschiedenis en hadden toen ze met medicatie begonnen een laag tienjaars-HVZ-risico. De interventie betrof het aanbieden van een stoppoging door de huisarts. Uitkomstmaat was het verschil in gemiddelde stijging van het tienjaars-HVZ-risico na twee jaar tussen de interventie- en controlegroep. De non-inferiority marge was 2,5 procentpunt. De onderzoekers hebben een multilevel lineaire regressie gebruikt, met multiële imputatie voor ontbrekende waarden.
- Resultaten** De gemiddelde leeftijd van de 1067 deelnemers was 55 jaar, 72% was vrouw en het gemiddelde tienjaars-HVZ-risico was 5%. Van de 492 deelnemers in de interventiegroep deden 319 (65%) een stoppoging; 135 deelnemers (27%) gebruikten na twee jaar nog steeds geen medicatie. Het tienjaars-HVZ-risico steeg met 2,0 procentpunt in de interventiegroep versus 1,9 procentpunt in de controlegroep, binnen de non-inferiority marge. Er was geen verschil in kwaliteit van leven of in zorgkosten.
- Conclusie** Het staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten is op korte termijn veilig, maar verbetert de kwaliteit van leven niet en vermindert de zorgkosten evenmin.

## INLEIDING

Uit eerder onderzoek is gebleken dat ongeveer 60% van de patiënten die medicatie gebruiken voor primaire preventie van hart- en vaatziekten (HVZ), een laag berekend tienjaars-HVZ-risico heeft volgens de NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (CVRM).<sup>1</sup> Strikt genomen hadden deze patiënten volgens de huidige richtlijnen niet hoeven starten met antihypertensiva en/of lipideverlagende medicatie. Ze waren bijvoorbeeld ooit gestart met medicatie na hypertensie in de zwangerschap, bij pre-operatieve hypertensie of bij hypertensie gemeten bij klachten van hoofdpijn. In de praktijk leidt dit nogal eens tot de vraag of deze medicatie inderdaad overbodig is en/of de patiënt veilig zou kunnen stoppen. Hoewel veel artsen zich ervan bewust zijn dat medicatiegebruik bij

laagrisicopatiënten geen meerwaarde heeft, weerhouden angst voor de negatieve effecten van het staken en het gebrek aan wetenschappelijke onderbouwing hen ervan om een stoppoging te ondernemen.<sup>2</sup> Eerder rapporteerden

**Slechts een gering aantal laagrisicopatiënten stopt daadwerkelijk**

de onderzoekers geen negatieve effecten bij een kleinschalige stoppoging voor laagrisicopatiënten.<sup>3</sup> Zij hebben onderzocht of het staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten in de huisartsenpraktijk inderdaad veilig en (kosten)effectief is.

## NON-INFERIORITY ONDERZOEK

Een non-inferiority onderzoek wordt gebruikt om aan te tonen dat een 'nieuwe behandeling' niet slechter is dan de standaardbehandeling. Een reden om te kiezen voor een non-inferiority onderzoek is bijvoorbeeld dat de kosten of de bijwerkingen van een interventie lager zijn. Voorafgaand aan zo'n onderzoek wordt de non-inferiority marge bepaald. Deze geeft aan hoe groot het maximale verschil in uitkomst tussen de nieuwe behandeling en de standaardbehandeling mag zijn om te concluderen dat de nieuwe behandeling niet slechter is dan de standaardbehandeling. In een non-inferiority onderzoek kan een per-protocol-analyse de voorkeur hebben [alleen deelnemers die het protocol volledig hebben doorlopen worden vergeleken]. Een intention-to-treatanalyse kan ten onrechte de indruk wekken dat een interventie geen verschil geeft en dat is in dit type onderzoek ongewenst.<sup>11</sup>



Laagrisicopatiënten kunnen onder begeleiding van de huisarts veilig stoppen met preventieve cardiovasculaire medicatie.

Foto: iStock

## METHODE

### Onderzoeksopzet

Het Evaluating Cessation of Statins and Antihypertensive Treatment In primary Care (ECSTATIC) onderzoek is een clustergerandomiseerde, niet-geblindeerde, gecontroleerde, non-inferiority trial [kader] met een follow-upduur van twee jaar (Nederlands Trial Register, NTR3493). Het onderzoek vond plaats van november 2012 tot en met november 2015.

### Huisartsenpraktijken en deelnemers

Deelnemers werden via huisartsenpraktijken geworven. Ze waren tussen de 40 en 70 jaar oud, hadden geen manifeste HVZ in de voorgeschiedenis, gebruikten ten minste één jaar lang een antihypertensivum en/of lipideverlagend medicijn en hadden vóór de behandeling een laag berekend tienjaars-HVZ-risico. 'Laag' definieerden de onderzoekers als een risico van < 10% of van 10% tot 20%, waarbij volgens de huidige richtlijn géén medicamenteuze behandeling nodig is. Secundaire preventie viel buiten het bestek van dit onderzoek. Het tienjaars-HVZ-risico werd berekend op basis van de huidige leeftijd, het geslacht en het rookgedrag, in combinatie met de in het elektronisch medisch dossier gerapporteerde systolische bloeddruk (SBD) en/of de totaal cholesterol/HDL-cholesterol (TC/HDL)-ratio van vóór de start van de behandeling. Wanneer de SBD of TC/HDL-ratio vóór de start van de behandeling niet bekend was, werd deze waarde conservatief geschat (respectievelijk een SBD van 180 mmHg, huidig TC plus 2,0 mmol/L, huidig HDL-cholesterol minus 0,1 mmol/L); dat wil zeggen: ingeschat als hoog risico (hoge RR en hoog cholesterol), zodat bij deze patiënten geen onterechte stoppoging zou worden ondernomen. Indien op basis van deze gegevens niet zeker was dat een potentiële deelnemer een laag tienjaars-HVZ-risico had (als ware het na het staken van de medicatie), werd tijdens de eerste onderzoeksmeting de SBD en/of TC/HDL-ratio bepaald. In het geval van een laag tienjaars-HVZ-risico werd de deelnemer geïnccludeerd in het onderzoek.

### WAT IS BEKEND?

- Ongeveer 60% van de patiënten die cardiovasculaire medicatie gebruiken voor primaire preventie van hart- en vaatziekten heeft [ook onbehandeld] een laag tienjaars-HVZ-risico en daarmee strikt genomen geen indicatie voor het gebruik van deze medicatie.

### WAT IS NIEUW?

- Het is veilig om patiënten met een laag tienjaars-HVZ-risico onder begeleiding van de huisarts te laten stoppen met preventieve cardiovasculaire medicatie.
- Een structurele aanpak van overbodige preventieve cardiovasculaire medicatie is niet kosteneffectief, maar individueel staken bij laagrisicopatiënten kan worden overwogen.

De onderzoekers randomiseerden de deelnemers op huisartsenpraktijkniveau. In de controlegroep gaven de huisartsen geen verdere uitgebreide informatie over de interventie, maar vertelden ze dat er sprake was van 'een nieuwe toepassing van de richtlijn', die zou worden uitgevoerd in de andere testgroep.

## De interventie

Huisartsen en praktijkondersteuners in de interventiegroep werden geïnformeerd tijdens een bijeenkomst over het ECSTATIC-onderzoek. Na de onderzoeksmeting en informed consent van de deelnemer in de praktijk, volgden stapsgewijze dosisreductie (lipideverlagende medicatie in één keer staken, dosering antihypertensiva per week halveren) en een controle van de bloeddruk- en cholesterolwaarden (na één, drie en zes maanden). De controlegroep kreeg standaardzorg.

## Uitkomstmaten

Als uitkomstmaat hanteerden de onderzoekers het absolute verschil in stijging van het berekende tienjaars-HVZ-risico twee jaar na de eerste onderzoeksmeting, met een non-inferiority marge van 2,5 procentpunt. Secundaire uitkomstmaten waren SBD, LDL-cholesterol en incidentie van HVZ. In de analyse vergeleken zij de deelnemers uit de controlegroep met de deelnemers in de interventiegroep die daadwerkelijk een stoppoging hadden ondernomen.

De economische evaluatie vond plaats in de gehele onderzoekspopulatie. Voor de overige methoden, zie het oorspronkelijke artikel.<sup>4</sup>

## RESULTATEN

In totaal deden 1067 deelnemers uit 46 huisartsenpraktijken (16% van de uitgenodigde praktijken) mee aan het onderzoek, van wie 492 in de interventiegroep [tabel]. Driehonderd-negentien deelnemers (65%) ondernamen een stoppoging, van wie er na twee jaar 135 nog steeds gestopt waren met de medicatie (27%).

### Primaire uitkomstmaat

Het tienjaars-HVZ-risico onder stoppers steeg van 4,7% naar 6,7% en van 5,1% naar 7,0% in de controlegroep. Onder de stoppers nam het HVZ-risico 0,1% (95%-BI -0,3 tot 0,6) meer toe dan in de controlegroep, ruim binnen de vooraf gestelde marge van 2,5%.

### Secundaire uitkomstmaten

Na twee jaar was bij de stoppers de SBD 6 mmHg hoger en het LDL-cholesterol 0,2 mmol/L hoger dan in de controlegroep ( $p < 0,01$ ) [figuur]. In de controlegroep kregen acht deelnemers een cardiovasculair event, versus geen enkele in de groep stoppers ( $p = 0,03$ ).

Onder stoppers rapporteerden 42 van de 319 deelnemers 76 keer een negatief effect, van wie 34 de medicatie herstartten. Meestal ging het om hypertensie (24 keer), hoofdpijn (18 keer), nervositeit/stress (7 keer) en palpitaties (7 keer).

## Tabel

Baseline-karakteristieken van huisartsenpraktijken en deelnemers\*

| Karakteristiek                                                                       | Controlegroep |            | Interventiegroep† |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------|-------------------|------------|
| <b>Huisartsenpraktijken</b>                                                          |               |            |                   |            |
| Aantal huisartsenpraktijken                                                          | 23            |            | 23                |            |
| Aantal jaar werkervaring (als huisarts) van huisarts, mediaan [spreiding]            | 14            | [4 tot 36] | 21                | [1 tot 36] |
| <b>Deelnemers</b>                                                                    |               |            |                   |            |
| Aantal deelnemers                                                                    | 575           |            | 319               |            |
| ■ Kaukasisch, aantal [%]                                                             | 543           | [94,4]     | 297               | [93,1]     |
| ■ Hoogopgeleid, aantal [%]‡                                                          | 168           | [29,2]     | 124               | [38,9]**   |
| ■ Tienjaars-HVZ-risicoscore voor inclusie, %††                                       | 7,0           | [±5,6]     | 6,5               | [±4,8]     |
| <i>Cardiovasculaire risicofactoren</i>                                               |               |            |                   |            |
| ■ Tienjaars-HVZ-risicoscore, %‡‡                                                     | 5,1           | [±3,7]     | 4,7               | [±4,0]     |
| ■ Leeftijd, jaren                                                                    | 54,9          | [±9,2]     | 54,5              | [±8,0]     |
| ■ Vrouw, aantal [%]                                                                  | 420           | [73,0]     | 229               | [71,8]     |
| ■ Rokers, aantal [%]                                                                 | 66            | [11,5]     | 19                | [6,0]**    |
| ■ Systolische bloeddruk, mmHg                                                        | 139,8         | [±16,3]    | 140,4             | [±17,2]    |
| ■ Totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio                                            | 3,7           | [±1,4]     | 3,7               | [±1,0]     |
| ■ LDL-cholesterol, mmol/L                                                            | 3,3           | [±1,4]     | 3,3               | [±1,0]     |
| <i>Medicatiegebruik op baseline</i>                                                  |               |            |                   |            |
| ■ Gebruik van antihypertensivum, aantal [%]                                          | 479           | [83,3]     | 280               | [87,8]     |
| ■ Gebruik van ≥ 2 soorten antihypertensiva, aantal [%]                               | 58            | [10,1]     | 20                | [6,3]**    |
| ■ Gebruik van lipideverlagende medicatie, aantal [%]                                 | 163           | [28,3]     | 65                | [20,4]**   |
| ■ Gebruik van zowel een antihypertensivum als lipideverlagende medicatie, aantal [%] | 67            | [11,7]     | 27                | [8,5]**    |

HVZ = hart- en vaatziekten; HDL-cholesterol = high density lipoprotein cholesterol;

LDL-cholesterol = low density lipoprotein cholesterol.

\* Plus-minuswaarden zijn gemiddelden ± sd; alle continue variabelen zijn gecorrigeerd voor clusterrandomisatie door middel van multilevel lineaire regressiemodellen.

† Dit betreft alleen deelnemers uit de interventiegroep die daadwerkelijk een stoppoging hadden ondernomen ( $n = 319$ ).

‡ Wetenschappelijk onderwijsniveau.

\*\*  $P < 0,05$  in vergelijking met de controlegroep.

†† Tienjaars-HVZ-risicoscore berekend voor inclusie met baseline-waarden van leeftijd, geslacht en rookstatus, en systolische bloeddruk en totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio van voor de start van de medicatie [alsof de deelnemer geen preventieve cardiovasculaire medicatie heeft gebruikt].

‡‡ Tienjaars-HVZ-risicoscore berekend voor inclusie met baseline-waarden van leeftijd, geslacht en rookstatus, systolische bloeddruk en totaal cholesterol/HDL-cholesterolratio.

## Economische evaluatie

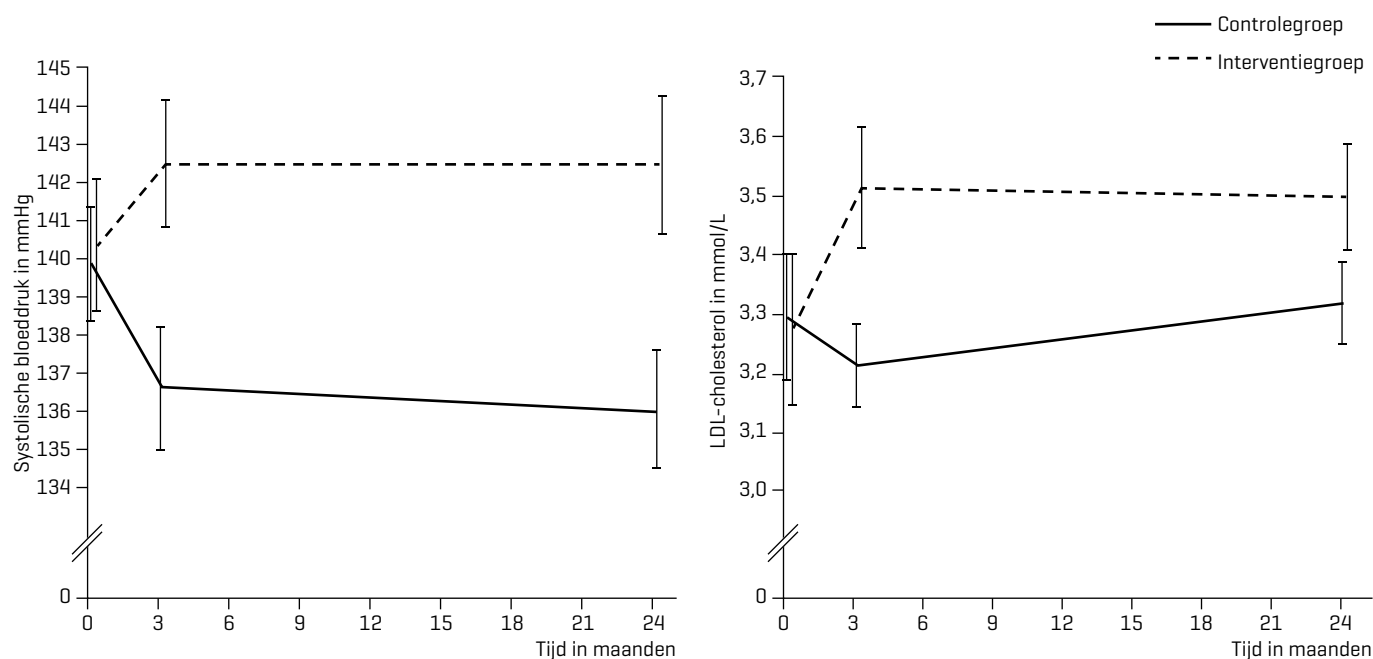
De onderzoekers vonden geen verschil in kosten, noch in kwaliteitgecorrigeerde levensjaren.

## BESCHOUWING

Het ECSTATIC-onderzoek heeft aangetoond dat staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten onder begeleiding van de huisarts veilig is. De hogere waarden van risicofactoren vertaalden zich niet in een verschil in stijging van het tienjaars-HVZ-risico, dat werd berekend op basis van vijf risicofactoren. Wat het effect van het gevonden verschil in bloeddruk en LDL-cholesterol is op de HVZ-incidentie op de lange termijn is niet duidelijk. Slechts 27% van de laagrisicopatiënten die voor staken in aanmerking kwamen, was na twee jaar follow-up nog steeds gestopt. Stoppen met medicatie verbeterde de kwaliteit van leven niet en verlaagde de zorgkosten evenmin, waarschijnlijk doordat de lagere

## Figuur

Systolische bloeddruk- en LDL-cholesterolwaarden gedurende follow-up in de controle- en interventiegroep.



Per-protocolanalyse.

Metingen op t = 0 hebben we uitgevoerd tijdens de eerste onderzoeksmeting. Error bars tonen het 95%-BI van de gemiddelde waarde.

medicatiekosten werden opgeheven door de extra kosten vanwege huisartsbezoeken bij een stoppoging.

### Beperkingen en voorbehouden

De steekproefgrootte en de pragmatische opzet van dit onderzoek zorgen voor valide resultaten die de dagelijkse praktijk reflecteren. Het is opvallend dat 35% van de deelnemers in de interventiegroep van het ECSTATIC-onderzoek geen stoppoging heeft ondernomen. Redenen hiervoor zijn angst voor de consequenties, angst voor HVZ, geen hinder van de huidige medicamenteuze behandeling of een negatief stopadvies van de huisarts.<sup>5,6</sup> De follow-up was te kort om verschillen in het optreden van HVZ te kunnen aantonen.

## Staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten onder begeleiding van de huisarts is veilig

### Vergelijking met andere onderzoeken

Het is bekend dat de preventieve effecten van antihypertensiva en lipideverlagende medicatie minder zijn in laagrisicopopulaties dan in matig- en hoogrisicopopulaties.<sup>7-10</sup> Zo vonden de HOPE-3-onderzoekers dat antihypertensieve therapie alleen het HVZ-risico bij de matigrisicopatiënten met een hogere SBD (> 143,5 mmHg) verlaagde.<sup>9</sup>

## CONCLUSIE

Het ECSTATIC-onderzoek laat zien dat het staken van preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten onder begeleiding van de huisarts over een termijn van twee jaar veilig is. Toch zijn er geen andere argumenten om deze interventie structureel in te voeren: de zorgkosten worden niet lager en de kwaliteit van leven verbetert niet. Daar komt bij dat slechts een gering aantal laagrisicopatiënten daadwerkelijk stopt (27%) als de huisarts dat aanbiedt. Omgekeerd, bij individuele patiënten die dat desgevraagd willen kan de huisarts veilig een stoppoging overwegen. ■

## LITERATUUR

1. Luymes CH, De Ruijter W, Poortvliet RK, Putter H, Van Duijn HJ, Numans ME, et al. Change in calculated cardiovascular risk due to guideline revision: a cross-sectional study in the Netherlands. *Eur J G Pract* 2015;21:217-23.
2. Anderson K, Stowasser D, Freeman C, Scott I. Prescriber barriers and enablers to minimising potentially inappropriate medications in adults: a systematic review and thematic synthesis. *BMJ Open* 2014;4:e006544.
3. Van Duijn HJ, Belo JN, Blom JW, Velberg ID, Assendelft WJ. Revised guidelines for cardiovascular risk management – time to stop medication? A practice-based intervention study. *Br J Gen Pract* 2011;61:347-52.
4. Luymes CH, Poortvliet RKE, Van Geloven N, De Waal MWM, Drewes YM, Blom JW, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice – the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. *BMC Med* 2018;16:5.

5. Luymes CH, Van der Kleij RM, Poortvliet RK, De Ruijter W, Reis R, Numans ME. Deprescribing potentially inappropriate preventive cardiovascular medication: barriers and enablers for patients and general practitioners. *Ann Pharmacother* 2016;50:446-54.
6. Luymes CH, Boelhouwer NJ, Poortvliet RK, De Ruijter W, Reis R, Numans ME. Understanding deprescribing of preventive cardiovascular medication: a Q-methodology study in patients. *Patient Prefer Adherence* 2017;11:975-84.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
8. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
9. Lonn EM, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, Liu L, Pais P, et al. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2009-20.
10. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957-67.
11. Soonawala D, Dekkers OM. 'Non-inferiority'-studies: mogelijkheden en kanttekeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2012;156:A4665.

Luymes CH, Poortvliet RK, Van Geloven N, De Waal MW, Drewes YM, Blom JW, et al. Staken preventieve cardiovasculaire medicatie bij laagrisicopatiënten. *Huisarts Wet* 2018;61:DOI:10.1007/s12445-018-0352-4.

LUMC, afdeling Public Health en Eerstelijns geneeskunde, Leiden: C.H. Luymes, arts-in-opleiding tot huisarts en onderzoeker, thans anios verzekeringsgeneeskunde, c.h.luymes@lumc.nl; R.K.E. Poortvliet, huisarts-onderzoeker; M.W.M. de Waal, senior onderzoeker; J.W. Blom, huisarts-onderzoeker; W. de Ruijter, huisarts-onderzoeker; prof. dr. M.E. Numans, hoogleraar Huisartsgeneeskunde. LUMC, afdeling Biomedical Data Sciences, Leiden: N. van Geloven, assistant professor; W.B. van den Hout, gezondheidseconoom. LUMC, afdeling Interne geneeskunde, Sectie Gerontologie en Geriatrie, Leiden: Y.M. Drewes, associate professor. UMCG, afdeling Epidemiologie/RU Groningen, Groningen: N. Smidt, universitair hoofddocent epidemiologie. Radboudumc, afdeling Eerstelijns geneeskunde, Nijmegen: prof.dr. W.J.J. Assendelft, hoogleraar huisartsgeneeskunde.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Dit artikel is een bewerkte vertaling van: Luymes CH, Poortvliet RK, van Geloven N, de Waal MW, Drewes YM, Blom JW, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice – the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. *BMC Med* 2018;16:5. Publicatie gebeurt met toestemming.