

1,8

Reactie namens de werkgroep en ondersteunende verenigingen

Yvo Smulders, Joan Meeder, Jako Burgers, Arno Hoes

In dit H&W-nummer reageren diverse auteurs op de in het voorjaar van 2019 verschenen herziene NHG-Standaard/multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomangement. De kritiek spitst zich toe op de LDL-cholesterolstreefwaarde van 1,8 mmol/l bij een relatief beperkt deel van de statinegebruikers: mensen jonger dan 70 jaar met een eerder doorgemaakte hart- en vaatziekte. Dat is opmerkelijk, want bij bijvoorbeeld verhoogde bloeddruk waren de afwegingen over de streefwaarden veel complexer, speelt polyfarmacie een beduidend grotere rol en gaat overbehandeling veel vaker gepaard met gezondheidsschade dan bij een verhoogd cholesterol. Dat maakt de discussie niet minder waardevol, maar we moeten oppassen dat de balans niet zoekraakt. Veel andere onderwerpen in de richtlijn verdienen minstens zoveel aandacht en discussie.

SELECTIE EN BEOORDELING VAN LITERATUUR

De Kleijn en collega's hebben de selectie en beoordeling van literatuur opnieuw uitgevoerd. Hun vraag waarom we de review van Gudzone niet betrokken hebben is eenvoudig te beantwoorden: dit artikel ging niet over intensieve versus minder intensieve cholesterolverlaging, maar vergeleek twee intensieve regimes, te weten een laaggedoseerd statine plus andere cholesterolverlager versus een hooggedoseerd statine.¹ Eindpunt was het bereikte cholesterolgehalte en de follow-up was daarom vaak slechts enkele weken. Dat zegt niets over cardiovasculaire eindpunten en daarom was dit artikel irrelevant.

Er blijkt een lineair verband tussen het bereikte LDL-cholesterol en het cardiovasculair risico

De Kleijn en collega's plaatsen ook kanttekeningen bij de kwaliteit van de systematische review die intensieve met minder intensieve statinetherapie vergeleek.² Wij vinden die kritiek niet terecht. De kwaliteit van de gebruikte literatuur is structureel getoetst met de *risk of bias*-instrumenten die worden aanbevolen door Cochrane, waaronder het AMSTAR-instrument voor systematische reviews, conform de Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Voor de effecten van PCSK9-remmers en van ezetimib zijn apart systematische reviews geselecteerd die aan dezelfde kwaliteitseisen voldeden.

Bij de individuele onderzoeken wordt opgemerkt dat geen ervan enig effect op de mortaliteit aantoonde. Dat klopt en dat is ook precies wat je verwacht. Risicoreductie op (ook ernstige) morbiditeit treedt altijd veel eerder op dan sterftereductie en het is doorgaans niet ethisch om onderzoek naar sterftereductie voort te zetten als al bewezen is dat een interventie de kans op een hartinfarct of beroerte verkleint. Als stoplichten minder verkeersongelukken geven wacht je ook niet met invoering ervan totdat aangetoond is dat er ook minder doden vallen. In individuele onderzoeken kan alleen een volslagen onverwacht sterfte-effect tot statistisch significante sterfteverschillen leiden en daarom ziet men slechts incidenteel zulke verschillen. In individuele onderzoeken is mortaliteit vooral van belang als veiligheidsvraag en in meta-analyses gaat het er vooral om of het geschatte effect op de sterfte in verhouding staat tot het geschatte effect op de ziekte.

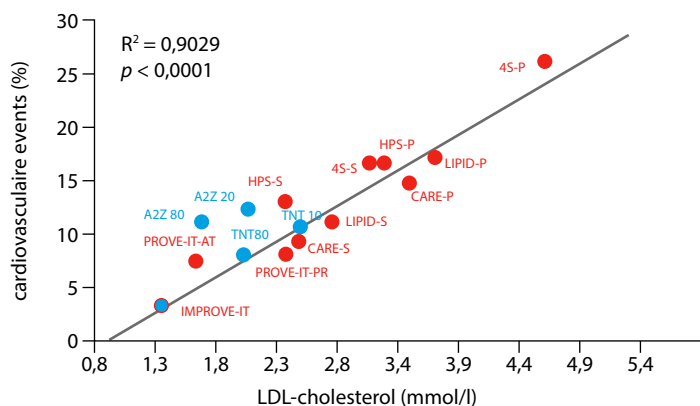
Onderzoeken die in meta-analyses worden opgenomen, hebben inderdaad idealiter exact dezelfde cardiovasculaire eindpunten, maar dit is zelden het geval. De suggestie dat je daarom geen conclusies mag trekken uit een verzameling onderzoeken vinden wij absoluut niet terecht. Het gaat er immers om of de gebruikte eindpunten klinisch relevant zijn en of de risicoreducties voor die eindpunten consistent zijn over de verschillende onderzoeken heen. De Kleijn en collega's lijken deze beide voorwaarden niet te betwijfelen; wij doen dat evenmin. De consistentie is overigens getest; zij is groot (voor de fijnproevers: $I^2 = 40,3\%$).

BEHANDELSTRATEGIEËN

Er zijn sterke aanwijzingen dat het voor het cardiovasculair risico vrijwel niets uitmaakt op welke manier het

Figuur

Relatie tussen LDL-cholesterolspiegels tijdens behandeling en risico op coronaire hartziekte in secundaire preventietrials



Voor details en uitleg van afkortingen, zie Wright 2016.³

cholesterol wordt verlaagd. Een van die aanwijzingen komt uit een meta-regressieanalyse op basis van een groot aantal RCT's: er is een lineair verband tussen het bereikte LDL-cholesterol en het cardiovasculair risico [figuur].³

Soortgelijke analyses van cohortonderzoeken en mendeliaanse-randomisatiegegevens tonen hetzelfde beeld.⁴ Dat het verhaal anders zou zijn voor ezetimib en PCSK9-remmers wordt niet ondersteund door deze analyses, en ook niet door de bronnen die Krukerink en collega's aanhalen. Hun enthousiasme voor de *fire and forget*-strategie (hoge dosis cholesterolverlagers, geen streefwaarde), die in de Amerikaanse richtlijn geïntroduceerd werd, delen we niet aangezien deze strategie, in combinatie met andere elementen uit deze richtlijn, aantoonbaar leidt tot massale overbehandeling.⁵ De Amerikanen zijn er overigens in 2018 alweer van teruggekomen.⁶

Haal je de 1,8 mmol/l niet, dan mag je niet zomaar op een PCSK9-remmer overstappen

BIJWERKINGEN

Sommige critici menen dat je bij preventieve medicatie de bijwerkingen moet aftrekken van het effect. Dit argument is eigenaardig: natuurlijk moet je preventieve medicatie niet blijven voorschrijven als de patiënt er vervelende bijwerkingen van ondervindt. Dat is het standpunt van de richtlijn en het is ook een kwestie van gezond verstand. Bij preventie is de winst voor de individuele patiënt per definitie onzeker, daarom zijn meer dan milde bijwerkingen gewoonweg niet acceptabel. In die situatie moet men de dosering verminderen of de medicatie stoppen.

FARMABELANGEN

Inzake mogelijke farmabelangen heeft de richtlijnwerkgroep zich gehouden aan de Code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstrengeling. Vrijwel alle grote geneesmiddelen trials worden gefinancierd door farmaceutische bedrijven. We moeten dus het risico van vertekening van de resultaten niet veronachtzamen, maar het maakt de uitkomsten niet op voorhand onbetrouwbaar. Uit onderzoek is overigens gebleken dat farmasponsoring weinig effect heeft gehad op de bevindingen uit trials met betrekking tot statines.⁷

Wie denkt dat de richtlijn gunstig is voor de fabrikanten van de recent beschikbare, dure PCSK9-antilichamen, adviseren we de relevante tekst delen in de richtlijn nog eens goed te lezen. Daar staat onder andere dat de effectiviteit en veiligheid van deze middelen nog onvoldoende onderzocht zijn en dat de prijs bovendien dermate hoog is dat de richtlijn zich achter de bestaande vergoedingsrestricties schaarde die grootschalig gebruik onmogelijk maken. Het indicatiegebied van de PCSK9-antilichamen in de Nederlandse richtlijnen is veel minder groot dan in de Europese multidisciplinaire richtlijn.⁸ De streefwaarde van 1,8 mmol/l zal vooral moeten worden bereikt met sterke statinedoseringen (waarvan de prijs niet wezenlijk verschilt met die van standaarddoseringen) en/of ezetimib. Haal je de 1,8 mmol/l niet, dan mag je niet zomaar op een PCSK9-remmer overstappen. Hiermee vervalt het kostenplaatje dat Van Bruggen schetst. Pas als men in de toekomst zou overwegen de restricties voor deze middelen te laten vieren, wordt betaalbaarheid een cruciale overweging.

CONCLUSIE

De werkgroep heeft voor de LDL-streefwaarde van 1,8 mmol/l gekozen op basis van consistente bevindingen in meta-analyses van gerandomiseerd onderzoek, ondersteund door observationele onderzoeken en trials over de relatie tussen LDL-waarde en cardiovasculair risico. Dat dit aansluit bij bestaande Europese richtlijnen was geen doel op zichzelf, maar evenmin toeval: de argumentatie was grotendeels dezelfde. Genoemde Europese richtlijnen zijn overigens niet 'cardiologisch', zoals Krukerink en collega's stellen, maar multidisciplinair; ook de Europese huisartsenorganisatie WONCA was bij de totstandkoming van deze richtlijn betrokken.

De nieuwe lage LDL-streefwaarde geldt, kortom, voor de ongeveer 650.000 Nederlanders jonger dan 70 jaar die al eens een cardiovasculair event hebben doorgemaakt. Voor al deze mensen gold al het advies om een statine te gebruiken, zij mogen vanwege de nieuwe streefwaarde niet zomaar worden overgezet op PCSK9-remmers. De nieuwe richtlijn zal bij hen daarom vooral leiden tot een sterkere statinedosering of tot toevoeging van ezetimib. In de praktijk kan iedere huisarts natuurlijk afwijken van de richtlijn als de streefwaarde niet haalbaar is door bijwerkingen, of samen met de patiënt een andere afweging maken tussen de voor- en nadelen van intensieve behandeling. ■

LITERATUUR

- 1 Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Cheladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:468-76.
- 2 Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand* 2011;124:188-95.
- 3 Wright RS, Murphy J. PROVE-IT to IMPROVE-IT: Why LDL-C goals still matter in post-ACS patients. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:362-4.
- 4 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017;38:2459-72.
- 5 Pencina MJ, Navar-Boggan AM, D'Agostino RB Sr, Williams K, Neely B, Sniderman AD, et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. *N Engl J Med* 2014;370:1422-31.
- 6 Grundy SM, Stone NJ; for the Guideline Writing Committee for the 2018 Cholesterol Guidelines. 2018 Cholesterol Clinical Practice Guidelines: Synopsis of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Cholesterol Guideline. *Ann Internal Med* 2019 May 28 [Epub ahead of print].
- 7 Naci H, Dias S, Ades AE. Industry sponsorship bias in research findings: a network meta-analysis of LDL cholesterol reduction in randomised trials of statins. *BMJ* 2014;349:g5741.
- 8 Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81.

Smulders YM, Meeder JG, Burgers JS, Hoes AW. 1.8: Reactie namens de werkgroep en ondersteunende verenigingen. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0267-8. Namens de multidisciplinaire richtlijnwerkgroep CVRM, de Nederlandse Internisten Vereniging, de Nederlandse Vereniging voor Cardiologie en het Nederlands Huisartsen Genootschap. Amsterdam UMC, locatie VUmc, afdeling Interne Geneeskunde, Amsterdam: prof. dr. Y.M. Smulders, internist: y.smulders@amsterdamumc.nl. VieCuri Medisch Centrum, Venlo: dr. J.G. Meeder, cardioloog. Nederlands Huisartsen Genootschap, Utrecht: prof. dr. J.S. Burgers, huisarts. UMC Utrecht/ Universiteit Utrecht, Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde: prof. dr. A.W.Hoes, klinisch epidemioloog. Mogelijke belangenverstremeling: niets aangegeven.