

# Cholesterolverlagers voor iedereen?

Nr. 2017/06C, Den Haag 21 juni 2017

Achtergronddocument bij:

Maat houden met medisch handelen

Nr. 2017/06, Den Haag 21 juni 2017

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>Casus in het kort</b>	<b>3</b>
<b>01 Cholesterolverlagers: historisch overzicht</b>	<b>5</b>
<b>02 Beantwoording vragen minister van VWS</b>	<b>13</b>
2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?	13
2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?	15
2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?	16
<b>03 Conclusie</b>	<b>18</b>
<b>Literatuur</b>	<b>18</b>



## casus in het kort

**In deze casus draait het om de vraag welke patiënten cholesterolverlagers voorgeschreven moeten krijgen ter voorkoming van hart- en vaatziekten. De groep mensen voor wie deze middelen worden aanbevolen breidt zich steeds verder uit.**

### Cholesterol en cholesterolverlagers

Cholesterol is een vetachtige stof die in het lichaam wordt aangemaakt en tevens met de voeding wordt ingenomen. Het lichaam heeft cholesterol onder andere nodig voor de aanmaak van lichaamscellen, gal en hormonen. Cholesterol wordt vervoerd in het bloed in deeltjes die lipoproteïnen heten. Maar bij een te hoge concentratie cholesterol in het bloed zet dit zich af in de vaatwand waardoor er slagaderverkalking (atherosclerose) ontstaat en een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, zoals een hartinfarct of een herseninfarct.

Sinds de zogenoemde *statines* op de markt kwamen, eind jaren tachtig van de vorige eeuw, is het mogelijk het cholesterolgehalte in het bloed krachtig te verlagen met medicijnen. Daarvoor moet de patiënt dagelijks, en in principe levenslang, een statine of een andere cholesterolverlager innemen. Onder andere door deze behandeling is het aantal mensen dat vroegtijdig overlijdt als gevolg van een hart- of vaatziekte sterk afgenomen.

### Indicatieverruiming

Aanvankelijk werden statines alleen voorgeschreven aan mensen met een sterk verhoogd cholesterolgehalte in het bloed. Er valt echter ook gezondheidswinst te halen bij mensen met een minder sterk verhoogd cholesterol. Inmiddels worden statines ook voorgeschreven wanneer iemand om andere redenen een verhoogd risico op hart- en vaatziekten heeft. In opeenvolgende medische richtlijnen voor het behandelen en voorkomen van hart- en vaatziekten is een onmiskenbare trend te zien naar een verruiming van de indicatie voor het voorschrijven van statines. Dit heeft tot gevolg gehad dat een steeds grotere groep mensen in aanmerking is gekomen voor behandeling en zo in feite patiënt is geworden. Volgens huidige richtlijnen zou wereldwijd naar een grove schatting een miljard mensen moeten worden behandeld met een cholesterolverlager.<sup>32</sup>

### Voor- en nadelen van indicatieverruiming

De verruiming van de indicatie voor behandeling met cholesterolverlagers heeft veel gezondheidswinst opgeleverd voor de groep behandelden als geheel. Bij iedere volgende uitbreiding is het echter steeds de vraag hoe groot de winst zal zijn bij die uitbreiding. Het aantal mensen dat moet worden behandeld om één geval van ziekte te voorkomen (*number needed to treat*) wordt steeds groter. Daar komt bij dat cholesterolverlagers bijwerkingen hebben – al zijn deze over het algemeen niet ernstig. Verder zijn cholesterolverlagers niet gratis, hoewel de statines waar geen patent meer op rust relatief goedkoop zijn. Ten slotte speelt hier de vraag



of het wel wenselijk is om grote groepen gezonde mensen in de samenleving dagelijks medicijnen te laten slikken.

### Kenmerken van ongewenste medicalisering in deze casus

In deze casus bespreken we hoe de verruiming van de indicatie voor behandeling met cholesterolverlagers tot stand is gekomen. Ook de achterliggende mechanismen komen aan de orde, in het bijzonder de rol van medische richtlijnen.

De casus illustreert hoe moeilijk het kan zijn om te bepalen waar gewenste medicalisering overgaat in ongewenste medicalisering. Door de verruiming van de indicatie voor de behandeling van een verhoogd risico op hart- en vaatziekten neemt het aantal mensen toe dat cholesterolverlagers krijgt voorgeschreven en daarmee groeit het aantal mensen dat onder medische behandeling is. Tegelijkertijd overlijden er minder mensen vroegtijdig aan hart- en vaatziekten. Er zijn verschillen tussen internationale richtlijnen, en de laatste indicatieverruiming leidde tot veel discussie in de medische literatuur. Dit laat zien dat er een voortgaande zoektocht is naar het vinden van een optimale mate van medicalisering.

Tabel 1 vermeldt de kenmerken van ongewenste medicalisering die relevant zijn voor deze casus (waar de vraag is of daar al dan niet sprake van is).

**Tabel 1.** Kenmerken van ongewenste medicalisering

Kenmerken van ongewenste medicalisering	Casus cholesterol
Definiëren van nieuwe ziektes of uitbreiding van bestaande ziekte-definitie <sup>a</sup>	
Bijstellen van afkapwaarden	●
Overtesten	x
Overdiagnose	x
Overbehandeling	x

<sup>a</sup> Het verruimen van indicaties zoals in deze casus besproken wordt in de literatuur ook wel gezien als het bijstellen van ziekte-definitie. Wij geven er echter de voorkeur aan om deze beide vormen van medicalisering van elkaar te onderscheiden.

In de tabel is met een ● weergegeven welke (hoofd)vorm van medicalisering (al dan niet gewenst) de betreffende casus illustreert, en met een x welke overige vormen er verder een rol in spelen.

### Leeswijzer

Voor de beschrijving van deze casus vormen de vragen in de adviesvraag van de minister van VWS de leidraad:

#### 1. *Wat zijn in deze casus de oorzaken van volumegroei?*

Bij de beantwoording van deze vraag van de minister bespreken we de gevolgen van de indicatieverruiming in de richtlijnen voor het voorschrijven van cholesterolverlagers: een steeds groter aantal mensen wordt met statines behandeld, met als gevolg een groei van het ‘volume’ van uitgiftes van deze vorm van medicatie, en de daaraan verbonden doktersconsulten en diagnostiek.

#### 2. *Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?*

Afgezien van het beschikbaar komen van nieuwe behandelmethoden (statines) door de ontwikkeling van wetenschap en technologie, is het



voornaamste mechanisme van medicalisering in deze casus de opname van aanbevelingen in behandelrichtlijnen. In antwoord op de vraag van de minister bespreken we de rol van deze richtlijnen.

### 3. *Wat zijn in deze casus de kosten en baten van (ongewenste) medicalisering?*

De baten van de indicatieverruiming bestaan in deze casus uit de gezondheidswinst, in de vorm van voorkomen hartinfarcten en vroegtijdige sterfte, voor de nieuwe groepen mensen die een behandeling krijgen. In economische zin kan bij baten gedacht worden aan voorkomen van productiviteitsverlies ten gevolge van ziekte of sterfte, maar deze effecten zijn voor statines nog nooit in kaart gebracht. Er zijn wel studies gedaan naar de kosteneffectiviteit van statines. We gaan in antwoord op de vraag van de minister kort in op enkele van zulke studies.

Om de beantwoording van de vragen van de minister van VWS in context te plaatsen, volgt hierna eerst een historisch overzicht.

## 01 cholesterolverlagers: historisch overzicht<sup>a</sup>

Cholesterol is een lipide (vetachtige stof) die een fundamentele bouwsteen vormt van de weefsels in het lichaam en betrokken is bij tal van essentiële fysiologische processen. Het wordt vervoerd in het bloed in verschillende ‘verpakkingen’ (lipoproteïnen), zodat een onderscheid gemaakt wordt tussen verschillende vormen van cholesterolhoudende deeltjes. Aanvankelijk werd het ‘totale cholesterol’ gemeten. Het is echter vooral het cholesterol vervoerd in lagedichtheid-lipoproteïne (LDL-C), dat volgens de huidige inzichten het sterkst samenhangt met het risico op hart- en vaatziekten. LDL-C kan zich opstapelen in de vaatwand en daar een zogenaamde ‘plaque’ vormen waarin zich ontstekingsprocessen afspelen, waardoor ter plaatse het bloedvat nauwer wordt (atherosclerose). Op langere termijn kunnen die ophopingen leiden tot acute catastrofale gebeurtenissen, zoals hartinfarcten of beroertes, al dan niet met de dood tot gevolg. LDL-C wordt daarom wel aangeduid als ‘slecht’ cholesterol, waar men niet te veel van in het bloed mag hebben. Er is een duidelijk verband tussen de concentratie LDL-C in het bloed (in Nederland weergegeven als mmol/l)<sup>b</sup> en het risico op hart- en vaatziekten.

<sup>a</sup> Voor deze casus is dankbaar gebruik gemaakt van commentaar van dr. A.F.H. Stalenhoef, emeritus hoogleraar vasculaire geneeskunde.

<sup>b</sup> Oftewel: ‘millimol per liter’. Een mol is ongeveer  $6 \times 10^{23}$  moleculen van een bepaalde stof. Een millimol is een duizendste deel van een mol.



Sinds de uitvinding van de statines in de jaren zeventig is het mogelijk het cholesterolgehalte in het bloed krachtig te verlagen en daarmee het risico op hart- en vaatziekten te verkleinen. Voor die tijd waren er ook wel andere cholesterolverlagende middelen, maar die waren minder krachtig en hadden meer bijwerkingen. Door die nieuwe mogelijkheid van behandelen, werd het belangrijk om te bepalen wie er baat zou kunnen hebben bij het dagelijks slikken van een statine. Daarvoor was het als eerste nodig om vast te stellen wanneer het cholesterolgehalte in het bloed verhoogd is, en welke patiënten een verhoogd risico hadden op hart- en vaatziekten. In dat kader werd ook steeds meer naar andere risicofactoren gekeken, zoals bloeddruk, roken, suikerziekte en overgewicht.

Een te hoog cholesterolgehalte in het bloed is zo een voorbeeld van een aandoening/risicofactor die wordt gedefinieerd aan de hand van een gemeten waarde en een vastgestelde 'afkapwaarde': is de gemeten waarde groter dan de afkapwaarde dan is er sprake van een te hoog cholesterol. Zo wordt ook gesproken van een te hoge bloeddruk als die boven een bepaalde waarde uitkomt. Uit verschillende studies is gebleken dat er een vrijwel lineair verband is tussen de hoogte van het LDL-C en het relatieve risico op hart- en vaatziekten. Dit risico is het uitgangspunt om de afkapwaarde vast te stellen. Dit houdt dus in dat ook besloten moet worden welk risico nog als 'acceptabel' wordt beschouwd. Aanvankelijk was er daarbij alleen oog voor de hoogte van het cholesterol. Maar er zijn meer factoren dan alleen de hoogte van het cholesterol die het risico bepalen op hart- en

vaatziekten. In de loop van de tijd zijn die andere factoren ook een belangrijke rol gaan spelen in het schatten van het risico, en zo bij de beslissing om iemand met statines te behandelen. Zo heeft zich een vrij ingewikkeld systeem ontwikkeld voor het vaststellen van het totale risico op een hart- en vaatziekte. Het gaat daarbij om het schatten van het risico om in de toekomst een hart- of vaatziekte te krijgen (of, in het geval van secundaire preventie, om *opnieuw* een hart- of vaatziekte te krijgen). De uitkomst van die schatting, en een daarmee samenhangende beslisregel, bepalen dan of er een indicatie is om iemand te behandelen met een statine.

De indicaties voor het toedienen van statines zijn in de loop van de jaren verschillende keren bijgesteld. Bijstelling van de indicaties heeft meteen gevolgen voor het aantal mensen dat als 'afwijkend' wordt bestempeld en dat zal worden behandeld.

In dit historisch overzicht beschrijven we de veranderingen die op dit gebied hebben plaatsgevonden, de rol van richtlijnen daarin en de motiveringen die daarbij een rol hebben gespeeld.

### **De lipidenhypothese**

Het toedienen van geneesmiddelen aan overigens gezonde mensen om het cholesterolgehalte van het bloed te verlagen heeft tot veel contro-verses geleid. Hieraan refereert ook de titel van een boek uit 2008 over dit onderwerp: *The Cholesterol Wars*.<sup>1</sup> Centraal bij de motivatie om het cholesterol met geneesmiddelen te verlagen stond de zogenaamde 'lipidenhypothese'.



De lipidenhypothese stelt dat atherosclerose, en daarmee het risico op coronaire hartziekten, wordt veroorzaakt door een te hoge concentratie cholesterol in het bloed. Deze hypothese werd al lang voor de ontdekking van de statines geformuleerd. Het was bekend dat cholesterol het belangrijkste bestanddeel is van de vetophopingen in de vaatwand die deel uitmaken van het proces van atherosclerose. Daarnaast vond de hypothese steun in observationele epidemiologische studies, waaronder de Framingham Heart Study en de zogenoemde ‘zevenlandenstudie’, die een duidelijk verband toonden tussen cholesterol en risico op hart- en vaatziekten: bij mensen met een hoog cholesterol komen vaker hartinfarcten voor. Verder was bekend dat in families met uitzonderlijke hoge concentraties cholesterol in het bloed, veel vroegtijdige sterfte aan coronaire hartziekten voorkwam.<sup>a</sup>

De hypothese kon echter pas echt worden getest door het uitvoeren van een experiment: een interventie om het cholesterol te verlagen. In de jaren 1970 werden hiertoe enkele grote klinische studies opgezet naar de effecten van cholesterolverlaging. Het was de tijd waarin de dubbelblind gerandomiseerde klinische studie (RCT)<sup>b</sup> de gouden standaard werd in het klinisch-medisch onderzoek, en de Amerikaanse Food and Drug Administration (verantwoordelijk voor regulering en toelating van geneesmiddelen) de uitvoering van RCT's als eis ging stellen voor de registratie van

geneesmiddelen.<sup>33</sup> De studies naar cholesterolverlaging voldeden aan deze nieuwe standaard. De Amerikaanse National Institutes of Health staken tussen 1970 en 1983 veel geld in het onderzoek. Er werden verschillende geneesmiddelen getest. Vooral met cholestyramine (een poeder dat de opname van cholesterol in de darm remt, maar overigens vrij slecht wordt verdragen) werden positieve resultaten behaald: een reductie van LDL-cholesterol van 12,6% ten opzichte van de placebogroep en een reductie van *coronary events* met 19%. De reductie in sterfte die met dit middel werd behaald was echter niet significant.

Naar aanleiding van de resultaten vond in 1984 een consensusbijeenkomst plaats. Op basis van een meta-analyse van alle trials die tot dan toe waren uitgevoerd werd tijdens de bijeenkomst besloten dat de lipidehypothese was bewezen. Ook was inmiddels de oorzaak van (een deel van) familiale hypercholesterolemie ontrafeld: het bleek te gaan om genetische afwijkingen in de LDL-receptor (die nodig is voor transport van cholesterol uit het bloed naar de cellen).<sup>c</sup> Dat bood een verklaring voor de hoge cholesterolwaarden. Tegelijkertijd was hiermee ook het belang van lipoproteïnen zoals LDL en HDL naast de totale cholesterolconcentratie duidelijk geworden.

<sup>a</sup> Familiaire hypercholesterolemie werd in 1938 voor het eerst beschreven door de Noorse arts C. Müller.

<sup>b</sup> Randomized controlled trial.

<sup>c</sup> Joseph L. Goldstein en Michael S. Brown ontvingen voor deze ontdekking in 1985 de Nobelprijs voor geneeskunde.



### Het statinetijdperk

Begin jaren tachtig werden de eerste klinische onderzoeken gestart naar een in 1970 ontdekte nieuwe ‘familie’ van potentiële cholesterolverlagers: de *statines*. Inmiddels had de farmaceutische industrie steeds meer de rol van belangrijkste financiers van klinisch onderzoek overgenomen van overheden en universiteiten.

Begin jaren negentig kwamen de eerste resultaten naar buiten van de commercieel gefinancierde RCT's naar het effect van statines. Bepalend waren enkele klinische studies, waaronder de Scandinavian Simvastatin Survival Study (1994), de CARE-studie (1995), de LIPID-studie (resultaten gepubliceerd in 1998) en de Heart Protection Study (resultaten gepubliceerd in 2002). In deze studies werden mensen geïnccludeerd die ofwel al een hartinfarct hadden gehad, ofwel een sterk verhoogd cholesterolgehalte hadden. Statines bleken niet alleen het cholesterolgehalte te verlagen, maar ook werden reducties gevonden van 20-30% in de incidentie van acute hart- en vaataandoeningen.

### Van secundaire naar primaire preventie

Al snel verschenen ook studies naar het effect van statines bij mensen zonder duidelijk verhoogde risico's (primaire preventie). De eerste daarvan was de West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS), gepubliceerd in 1995,<sup>2</sup> gevolgd door de CAPS-studie (1998), en verschillende andere studies. De resultaten van die studies gaven aanleiding tot de ‘hoe lager hoe beter’-doctrine, oftewel de

aanname dat er een voortdurende lineaire relatie bestaat tussen de verlaging van cholesterol en de reductie van hart- en vaataandoeningen. Dit zou betekenen dat de gunstige resultaten die worden behaald bij mensen met een verhoogd cholesterol, extrapoleerbaar zouden zijn naar mensen met een niet verhoogd cholesterol, bij wie dan eveneens het risico op hart- en vaatziekten zou verminderen. Statines zouden volgens deze benadering dus ook kunnen worden ingezet voor de primaire preventie van hart- en vaatziekten ook bij mensen zonder verhoogd cholesterol. Uit meta-analyses blijkt inderdaad dat cholesterolverlagers ook het risico verlagen bij mensen met een niet verhoogd cholesterol, hoewel het effect in absolute zin minder groot is dan bij mensen met een verhoogd cholesterol. Het effect betreft dan vooral een reductie in het optreden van hart- en vaatziekten, maar in de meest recente meta-analyse werd ook een duidelijk effect op mortaliteit gevonden.<sup>3</sup>

### Waarschuwingen tegen ongewenste medicalisering

Op grond van de zojuist beschreven primaire preventiestudies werd bepleit om mensen al te gaan behandelen bij lagere cholesterolwaarden dan de waarden die tot dan toe in de richtlijnen stonden vermeld. Er werd aanvankelijk weinig stilgestaan bij de grote toename in het aantal mensen dat daardoor in aanmerking zou komen voor behandeling. Schwartz & Woloshin stonden daar wél uitgebreid bij stil.<sup>4</sup> Zij keken naar de aantallen behandelde patiënten bij op dat moment geldende grenswaarden (‘afkappwaarden’) voor onder meer cholesterol en vergeleken die op basis van





medische gegevens uit een representatieve steekproef van de Amerikaanse bevolking met de aantallen te behandelen patiënten bij een toepassing van de nieuw voorgestelde afkapwaarden. Zij kwamen tot de conclusie dat bij toepassing van de nieuwe normen (inclusief die voor bloeddruk en bloedsuiker) 75% van de Amerikaanse bevolking ziek genoemd moest worden.

### **Richtlijnen: behandeling op basis van risicoscores**

Nadat de statines waren geregistreerd en tot de markt waren toegelaten (vergezeld van uitgebreide publieksvoorlichting over ‘goed’ en ‘slecht’ cholesterol), werd de rol van deze middelen in de secundaire en primaire preventie van coronaire hartziekten in diverse richtlijnen vastgelegd, opgesteld door werkgroepen van internationale beroepsverenigingen.

Waren aanvankelijk de cholesterolwaarden zelf uitgangspunt voor de beslissing om al of niet te behandelen, vanaf ongeveer 2000 werd steeds meer gewerkt met het opstellen van een algemeen risicoprofiel, waar meerdere factoren in worden meegewogen waarvan bekend is dat ze samenhangen met het risico op een hartinfarct of beroerte, zoals het hebben van diabetes of een te hoge bloeddruk. Ook begon men gebruik te maken van *risicoscores*, waarmee de kans wordt berekend dat iemand binnen tien jaar een hart- of vaatziekte krijgt of sterft. De bekendste hiervan is de *Framingham-risicoscore*. De kans op een aandoening wordt volgens die methode berekend op basis van leeftijd, geslacht, of iemand rookt of niet, bloeddruk,

cholesterol (LDL of TC/HDL-ratio) en het al dan niet hebben van diabetes. De formules die daarvoor gebruikt worden zijn afgeleid van ‘cohortstudies’, waarbij grote aantallen mensen – zoals de inwoners van het plaatsje Framingham in het oosten van de VS – vele jaren gevolgd zijn en is bijgehouden wie wel en wie niet een hartinfarct of beroerte kreeg. Deze en andere vergelijkbare risicoscores zijn een centrale rol gaan spelen in de beslissing om iemand wel of niet een statine voor te schrijven.

Zo werd in een Europese richtlijn uit 2003 aanbevolen om iemand met statines te behandelen bij een cholesterolconcentratie boven de 5 mmol/l in combinatie met een tienjaarssterfterisico aan hart- en vaatziekten groter dan 5% (de kans dat iemand binnen 10 jaar overlijdt ten gevolge van een hart- of vaatziekte is minstens 5%).<sup>5</sup>

Verschillende onderzoekers hebben sindsdien gewezen op de praktische consequenties van zo’n richtlijn: van de mensen ouder dan 50 jaar heeft meer dan 90% een cholesterolconcentratie hoger dan 5, en op grond van leeftijd, hebben de meeste mensen van 60 jaar of ouder een sterfterisico groter dan 5%. Van deze laatste groep zou zij dus volgens de richtlijn vrijwel iedereen behandeld moeten worden.<sup>6,7</sup> Daarnaast worden de *numbers needed to treat* (het aantal mensen dat moet worden behandeld om één ziektegeval te voorkomen) snel groter bij lagere afkapwaarden, terwijl de bijwerkingen en negatieve effecten gelijk blijven.<sup>7</sup> Ten slotte zijn er de psychologische effecten van het bestempelen van ogenschijnlijk gezonde mensen tot patiënt.<sup>6</sup>



In 2006 is in Nederland gebruik van de Framingham-risicoscore vervangen door een andere score, die representatiever werd geacht voor de Nederlandse bevolking.<sup>25</sup> Verder zijn in 2006 en ook in de daarna verschenen richtlijn van 2011 de afkapwaarden aangepast.<sup>26</sup> Sinds 2006 wordt een cholesterolverlager aanbevolen bij een LDL boven de 2,5 mmol/l wanneer het tienjaarsrisico op een acute cardiovasculaire aandoening of sterfte groter dan 20% is.

### Internationale stand van zaken rond cholesterolrichtlijnen begin 2014

In de loop der jaren zijn de richtlijnen zowel internationaal als in Nederland verschillende keren aangepast. Richtlijnen zeggen daarbij niet altijd hetzelfde. In 2014, bijvoorbeeld, waren er opvallende verschillen tussen de toen geldende Amerikaanse<sup>8</sup>, Europese<sup>9</sup> en Nederlandse<sup>10</sup> richtlijnen op het gebied van cholesterol. De verschillen hadden onder meer betrekking op de indicaties om een behandeling in te zetten en op het al dan niet hanteren van een 'behandelstreefwaarde' voor cholesterol. Wat daarbij opvalt is dat de hoogte van het cholesterol in het bloed is teruggebracht tot slechts een onderdeel in wat is uitgegroeid tot een brede, samengestelde, risicoschatting. Zo werden in de richtlijnen van begin 2014 de volgende toetspunten gebruikt op grond waarvan bepaald werd of mensen wel of niet behandeld zouden moeten worden:

- het hebben van een medisch vastgestelde hart- of vaataandoening (zoals een doorgemaakt hartinfarct, een beroerte, angina pectoris, of perifere arterieel vaatlijden);

- (alleen in de Europese richtlijn:) de aanwezigheid van 'objectieve' tekenen van atherosclerose;
- het hebben van diabetes en eventuele 'orgaanschade' als gevolg daarvan;
- de aanwezigheid van andere ziekten, in het bijzonder nierfalen;
- de hoogte van de LDL-cholesterolwaarde in het bloed;
- (alleen in de Amerikaanse richtlijn:) het geschatte tienjaarssterfterisico, berekend aan de hand van leeftijd, geslacht, rookgedrag, bloeddruk en cholesterolwaarde;
- (alleen in Europese en Nederlandse richtlijn:) het geschatte tienjaarsrisico op een hartinfarct of beroerte, berekend aan de hand van een risicoscore.

**Tabel 2.** Indicaties voor primaire preventie in Europese, Amerikaanse en Nederlandse cholesterolrichtlijn

	Europese richtlijn	Amerikaanse richtlijn	Nederlandse richtlijn
Indicaties en afkapwaarden voor mensen zonder hart- en vaatziekten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iedereen met LDL <math>\geq</math> 4,9 mmol/l</li> <li>• LDL <math>\geq</math> 2,5 mmol/l en tienjaarssterfterisico <math>\geq</math> 1%</li> <li>• LDL <math>\geq</math> 1,8 mmol/l en tienjaarssterfterisico <math>\geq</math> 5%, of gecompliceerde diabetes, of (preklinische) cardiovasculaire aandoening</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iedereen met LDL <math>\geq</math> 4,9 mmol/l</li> <li>• LDL <math>\geq</math> 1,8 mmol/l en diabetes, of tienjaarsrisico op acute cardiovasculaire aandoening <math>\geq</math> 7,5% (bij <math>\geq</math> 5% te overwegen)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tienjaarsrisico op acute cardiovasculaire aandoening <math>\geq</math> 20 % en LDL <math>\geq</math> 2,5 mmol/l</li> <li>• Bij diabetes wordt 15 jaar opgeteld bij leeftijd voor berekening van tienjaarsrisico op acute cardiovasculaire aandoening; verder als hierboven</li> </ul>
Streefwaarden	LDL 1,8-2,5 mmol/l	geen	$\leq$ 2,5 mmol/l

Bron: Smulders e.a., 2014.<sup>10</sup>



Mensen met hart- en vaatziekten dienden volgens de richtlijnen van 2014 *altijd* te worden behandeld, onafhankelijk van hun cholesterolgehalte. Dit valt onder wat ook wel secundaire preventie wordt genoemd: het voorkomen van een nieuwe hart- of vaatziekte. De indicaties voor primaire preventie van hart- en vaatziekten volgens de internationale richtlijnen zijn samengevat in de tabel hierboven.<sup>10</sup>

De verschillen tussen richtlijnen zijn voor een deel terug te voeren op wat als ‘bewijs’ wordt geaccepteerd als onderbouwing voor de aanbevelingen. De Amerikaanse richtlijn heeft zich wat betreft cholesterolwaardes strikt gehouden aan de gerandomiseerde klinische onderzoeken die zijn uitgevoerd en de conclusies die daaruit getrokken kunnen worden. Het gebruik van risicoscores is echter gebaseerd op observationele studies die in de klinische onderzoeken verder geen rol hebben gespeeld. De Europese richtlijnen accepteren in hun aanbevelingen met betrekking tot cholesterol ook resultaten van epidemiologische/observationele studies (en gebruik en andere risicoscores).

Smulders e.a. wijzen erop dat de Europese richtlijn het meest ‘agressief’ is, en ook duidelijk agressiever dan de eerdere Europese richtlijn uit 2007. Bovendien biedt de Europese richtlijn de meeste ruimte tot het verrichten van méér diagnostiek en méér behandeling. Dat geldt bijvoorbeeld voor het criterium ‘preklinische cardiovasculaire aandoening’: wanneer iemand daaraan voldoet wordt hij/zij meteen tot de hoogste risicocategorie gerekend. Bovendien is voor de vaststelling van preklinische hart- of vaat-

ziekte een test of meting nodig. De Europese richtlijn zou aanleiding kunnen geven om die test of meting bij meer mensen, of eerder, uit te voeren. Het stellen van een streefwaarde voor behandeling kan daarnaast aanleiding zijn om vaker de LDL-waarden te bepalen en om de medicatie aan te passen, bijvoorbeeld door de dosis te verhogen, of een andere (veelal duurdere) cholesterolverlager toe te voegen.

De Nederlandse richtlijn uit 2011 wordt door Smulders e.a. gekarakteriseerd als de minst agressieve van de drie. De richtlijn valt ook op door de relatieve eenvoud van criteria: alleen de LDL-cholesterolwaarde en een berekend tienjaarsrisico op een cardiovasculair *event* tellen mee. Daar staat tegenover dat de richtlijn wel een behandelstreefwaarde kent. Dat de richtlijn minder agressief wordt genoemd heeft te maken met een uitgangspunt dat tijdens de ontwikkeling van de richtlijn is gehanteerd, namelijk: dat de *numbers needed to treat* binnen redelijke grenzen dienden te blijven (overigens zonder dat werd gespecificeerd wat die grenzen waren). Bovendien worden in de Nederlandse richtlijn twijfels uitgesproken over de veiligheid van langetermijnbehandeling van laagrisicopatiënten. Er zijn weinig gegevens over de langetermijn veiligheid van statines.

Een belangrijk probleem dat door Smulders e.a. maar zijdelings wordt aangestipt betreft het gebruik van risicoscores als indicatiecriterium. Ook dit kan een bron voor overbehandeling vormen. Zo is de Amerikaanse risicocalculator bekritiseerd omdat die het risico op acute hart- en vaat-



aandoeningen stelselmatig overschat, tot meer dan een factor 2.<sup>11</sup> Vergelijkbare kritiek is er op andere risicoscores. Overigens hebben de Amerikaanse richtlijnen ook onder de opstellers geleid tot controverse, waarna een deel van de opstellers zich ervan heeft gedistantieerd.

Ook in Engeland was er in 2014 opschudding naar aanleiding van het uitbrengen van een nieuwe cholesterolrichtlijn.<sup>12-15</sup> De belangrijkste wijziging ten opzichte van de eerdere richtlijn was dat er behandeling met statines werd geadviseerd bij patiënten met een 10-jaarsrisico op een acute cardiovasculaire aandoening van 10% of hoger. In de eerdere richtlijn betrof deze aanbeveling alleen patiënten met een risico van 20% of hoger. Daardoor zou het aantal mensen dat in aanmerking zou komen voor behandeling sterk toenemen: op grond van de nieuwe richtlijn zouden binnen tien jaar bijna 100% van de mensen van 40 jaar of ouder moeten worden behandeld.<sup>16</sup> De wijziging van de afkapwaarde was mede ingegeven door een heranalyse van onderzoeksgegevens van individuele patiënten, die door de industrie beschikbaar waren gesteld aan een selecte groep onderzoekers. Deze onderzoeksgroep, de Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators (in 1994 gestart aan de Oxford University), bestaat voor een groot deel uit onderzoekers met sterke banden met de industrie.<sup>17</sup>

De publicatie van de richtlijn leidde tot veel commentaar (onder andere Spence<sup>34</sup>) Zo richtten enkele vooraanstaande medici, waaronder de voor-

zitter van de Engelse Royal College of Physicians, een open brief aan de voorzitter van NICE en de Britse minister van volksgezondheid, waarin ze hun zorgen uitten, zie ook Wise (2014).<sup>13</sup> Een principieel punt van kritiek was dat de evaluatie van veiligheid en effectiviteit vrijwel uitsluitend berustte op door de industrie gefinancierde studies, waarvan de onderliggende patiëntengegevens niet vrij toegankelijk zijn voor andere onderzoekers, op de CTT na (zie boven), die gesponsord wordt door de industrie. Verder wijzen de schrijvers van de brief op statistisch moeilijk verklaarbare patronen in de reportage van bijwerkingen.

### Huidige stand van zaken

In 2016 zijn weer enkele herziene internationale richtlijnen verschenen. Recent zijn de nieuwe richtlijnen van de European Society of Cardiology/ European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) verschenen.<sup>18,19</sup> Deze richtlijnen voor de preventie van hart- en vaatziekten vervangen de eerdere Europese richtlijnen op dit gebied uit 2011. In de nieuwe richtlijn wordt bevestigd dat mensen met 'preklinische hart- en vaatziekten', zoals patiënten met aangetoonde atherosclerose, die nog geen events hebben gehad, als hoogrisicopatiënten moeten worden beschouwd. In de richtlijn wordt aanbevolen om bij patiënten met een 'very high risk' te streven naar een LDL-C-gehalte van 1.8 mmol/l, maar wordt ook de optie genoemd om bij deze patiënten te streven naar een LDL-C-verlaging van ten minste 50% indien het uitgangspunt LDL-C 1.8-3.5 mmol/l is. Dus als het LDL-C 2.0 is, kan een LDL-C van ten hoogste 1.0 mmol/l worden nagestreefd. Dit



begint te lijken op een limiet die een waarde van 0 nadert.

De richtlijn van de US Preventive Services Task Force is expliciet op primaire preventie gericht.<sup>20,21</sup> De richtlijn van deze organisatie – een andere dan die hierboven genoemd die opgesteld zijn door de Amerikaanse cardiologenorganisaties – kwam in de plaats van een eerdere uit 2008. De richtlijn beveelt aan om iedereen in de leeftijd 40-75 jaar te behandelen met statines die één of meer risicofactoren heeft (dyslipidemie, diabetes, hypertensie of roken) en die een 10-jaars risico op een hartinfarct of beroerte heeft van 10% of meer. Daarnaast beveelt de richtlijn aan om behandeling ter sprake te brengen bij verder vergelijkbare mensen, maar met een risico van 7,5%-10%. Dit risico dient berekend te worden met een nieuwe risicoscore, afgeleid van vier grote Amerikaanse cohortstudies. Ten slotte stelt de richtlijn dat er onvoldoende onderbouwing is om behandeling te beginnen bij mensen van 76 jaar of ouder. Ook deze richtlijn is bekritiseerd.<sup>22,23</sup> De kritiek betreft onder andere de kracht van het bewijs als onderbouwing voor de aanbevelingen, en het relatief verwaarlozen van bijwerkingen zoals spierpijn en een verhoogd risico op diabetes. Verder is weer het gebruik van risicoscores als criterium om behandeling aan te bevelen ter sprake gesteld. Daar tegenover staan commentatoren die opperen dat de richtlijn in sommige opzichten juist niet ver genoeg gaat. Zo wordt met de risicoscores uitgegaan van een 10-jaars risico, terwijl wat uiteindelijk telt het levenslange risico is.<sup>24</sup> Een (cumulatief) levenslang risico is echter groter dan een 10-jaars risico. Ook

zou juist op jongere leeftijd met behandeling begonnen moeten worden, omdat het proces van atherosclerose al op jonge leeftijd begint.<sup>24</sup> Verder wordt aangevochten dat het behandelen van mensen 76 jaar of ouder niet zinvol zou zijn).<sup>35</sup>

## 02 beantwoording vragen minister van VWS

### 2.1 Wat zijn in deze casus de oorzaken van de volumegroei?

In deze casus betekent volumegroei een toename van het aantal gebruikers van statines of van het aantal voorgeschreven recepten voor statines. Beide toenames hebben zich de afgelopen decennia voorgedaan en ze zijn het gevolg van een verruiming van de indicatie voor het inzetten van medicatie om de concentratie cholesterol in het bloed te verlagen. Bij het successievelijk verruimen van de indicatie heeft de ontwikkeling van de cholesterolrichtlijnen een belangrijke rol gespeeld. In het historisch overzicht hierboven is dat proces beschreven voor Amerikaanse, Europese, Britse en Nederlandse richtlijnen. Hieronder gaan wij nader in op het verband tussen richtlijnen en volumegroei in Nederland.

In 1998 werd in Nederland een nieuwe richtlijn voor de preventie van acute hart- en vaatziekten ingevoerd op basis van Europese richtlijnen.<sup>36</sup>

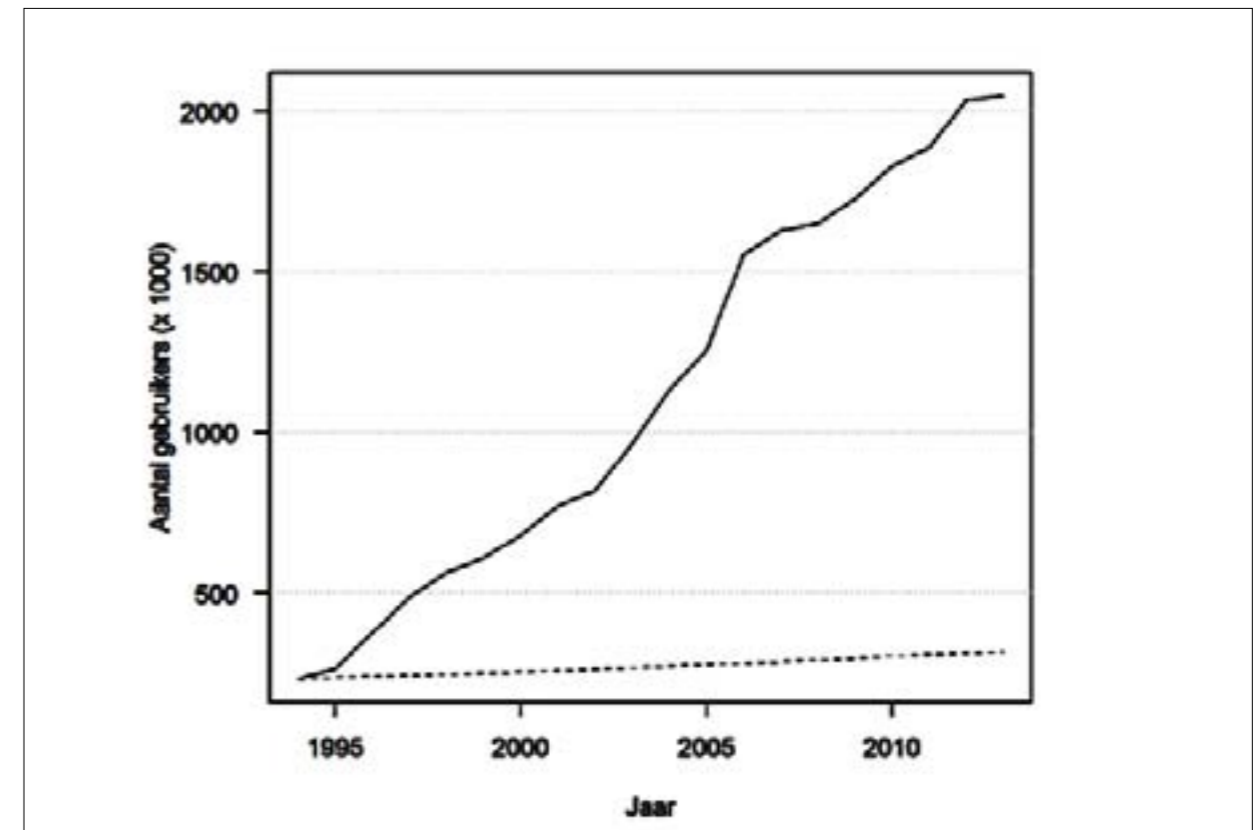


In 2006 werd de multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement ingevoerd.<sup>25</sup> En in 2011 werd een herziene richtlijn cardiovasculair risicomanagement ingevoerd.<sup>26</sup> Bij het opstellen van deze richtlijnen werd niet expliciet rekening gehouden met de gevolgen voor het aantal mensen dat behandeling nodig zou hebben. Wel zijn hiervan schattingen verschenen. Kok e.a. berekenden dat implementatie van de richtlijn uit 2006 ertoe zou leiden dat in de leeftijd 30-69 jaar 465.000 extra mensen voor behandeling met statines in aanmerking zouden komen.<sup>27</sup> In de leeftijd 70-79 jaar zou het gaan om 600.000 extra te behandelen mensen en in de leeftijd 80plus om 450.000 extra te behandelen mensen.

In een recente studie van het RIVM is onder andere gekeken naar het effect van richtlijnveranderingen op het gebruik van statines.<sup>28</sup> De toename in het gebruik van statines in de periode 1994-2013 is groot te noemen: van 234.000 mensen in 1994 naar ruim 2 miljoen in 2013 – ruim een verachtvoudiging. Op basis van demografische veranderingen zou een stijging tot 317.000 gebruikers te verwachten zijn geweest. Ook veranderingen in ziekte-incidentie of -prevalentie kunnen deze stijging niet verklaren (zie Figuur 1).

Naar aanleiding van deze analyses is het van belang te onderzoeken hoe de *implementatie* van de richtlijnen verloopt. In de laatste richtlijn (van 2011) wordt min of meer gespecificeerd wie er voor een risico-evaluatie (en dus voor opsporing) in aanmerking komen. Deze doelgroep is nader uitgewerkt in een NHG-standaard ('Het PreventieConsult') over cardiovasculair risicomanagement.<sup>29</sup> De implementatie van deze standaard kan niet

los gezien worden van de nieuwe keten-DBC<sup>a</sup> die voor cardiovasculair risicomanagement in het leven is geroepen en de hieraan gekoppelde kwaliteitsindicatoren. Wat deze veranderingen voor effect hebben op het voorschrijven van statines is op dit ogenblik nog niet duidelijk.



**Figuur 1.** Ontwikkeling in het gebruik van statines in Nederland, 1994-2013 (de stip-pellijn geeft de groei in het aantal gebruikers aan die verklaard kan worden door demografische veranderingen); Bron: Plasmans, 2014<sup>28</sup>

<sup>a</sup> DBC: diagnose-behandelcombinatie.



## 2.2 Wat zijn in deze casus de mechanismen van (ongewenste) medicalisering?

Medicalisering in deze casus begon met het beschikbaar komen van een nieuwe behandelmogelijkheid. Op zijn beurt was die nieuwe behandelmogelijkheid het product van twee ontwikkelingen.

### *Rol van voortschrijdende medische wetenschap*

Het proces van de medicalisering van een verhoogd cholesterolgehalte begon met nieuwe wetenschappelijke inzichten en de laboratoriumtechnieken waarmee statines werden ontdekt, chemisch werden geïsoleerd en vervolgens geproduceerd. Tegelijkertijd werd uit onderzoek duidelijk dat er een verband bestond tussen de concentratie cholesterol in het bloed, atherosclerose, en de kans op manifeste hart- en vaatziekten. Met overheids-subsidies en financiering door de farmaceutische industrie zijn vervolgens grootschalige studies opgezet, waarmee volgens de regelen der kunst (dubbelblinde gerandomiseerde klinische studies) werd aangetoond (a) dat statines cholesterol in het bloed konden verlagen en (b) dat verlaging van het cholesterol het risico op hart- en vaatziekten verminderde.

Nadat zo de werkzaamheid en veiligheid van deze middelen was aangetoond, zijn ze op grote schaal ingezet in de behandeling van mensen met hart- en vaatziekten, en ook in het preventief behandelen van mensen met een verhoogd risico daarop. De sleutelrol daarin is natuurlijk weggelegd voor de voorschrijvers van de medicatie: medisch specialisten en huisartsen.

### *Rol van medische richtlijnen en de farmaceutische industrie*

Het voorschijfgedrag van medisch specialisten en huisartsen wordt op zijn beurt (mede) bepaald door medische richtlijnen en door de aanbevelingen daarin voor de wijze van behandelen.

De thans bestaande richtlijnen voor cholesterol zijn opgesteld door grote multidisciplinaire werkgroepen van medisch specialisten, huisartsen en methodologen. De opstellers gaan uit van het beschikbare wetenschappelijke bewijs, maar dat wordt niet altijd op gelijke wijze gewogen.

Zeker in het begin van het ‘statinetijdperk’ heeft de farmaceutische industrie invloed gehad op het tot stand komen van de richtlijnen. Die invloed voltrekt zich doorgaans indirect via *key opinion leaders*: specialisten met een grote expertise op een bepaald gebied die voorop lopen in het doen van onderzoek en het verspreiden van kennis. Velen van hen hebben nauwe banden met de industrie. Hoewel er tegenwoordig aandacht is voor het voorkomen van belangenverstremming bij het opstellen van richtlijnen, zijn er nog altijd geen ‘Chinese walls’.<sup>30</sup> Een kwetsbaar punt blijft dat de onderliggende patiëntgegevens waarop het wetenschappelijke bewijs voor veiligheid en werkzaamheid van statines berust, niet vrij toegankelijk zijn voor onderzoekers. Ook zijn de methoden om het risico op hart- en vaataandoeningen (en daarmee de noodzaak van behandeling) te bepalen, in het bijzonder de risicoscores, niet goed gevalideerd en is er geen goed inzicht in de langetermijneffecten en bijwerkingen van levenslange behandeling met statines. Zoals hiervoor beschreven in het historisch overzicht heeft er sinds de introductie van de statines in de dagelijkse praktijk een aantal keer een



verruiming plaatsgevonden van de indicatie om over te gaan tot behandeling met statines, vastgelegd in richtlijnen. Deze verruiming betrof aan de ene kant een verlaging van de afkapwaarden voor cholesterol waarboven behandeling werd aanbevolen, en aan de andere kant het verbreden van de verzameling factoren die worden meegewogen om het risico op een hartinfarct of beroerte te bepalen, inclusief de introductie van een risicoscore. Het gevolg van de verruiming van de indicatie voor behandeling is geweest dat de groep mensen voor wie behandeling wordt aanbevolen zich steeds verder heeft uitgebreid. Inmiddels omvat deze groep een groot deel van de volwassen bevolking.

#### *Rol van de media*

Van meet af aan hebben de media een belangrijke rol gespeeld in de beeldvorming onder de bevolking over de risico's van cholesterol voor de gezondheid en over de voor- en nadelen van de behandeling daarvan. Mede onder invloed van de farmaceutische industrie is er in de pers veel aandacht gevraagd voor 'slecht cholesterol' en het belang van het laten controleren van het cholesterol.

Daartegenover staat de kritische pers: ook de nadelen van behandeling met statines en van de ongewenste medicalisering daardoor staan volop in de belangstelling. Zo zijn de banden met de industrie van veel artsen, waaronder *key opinion leaders* die betrokken waren bij richtlijnontwikkeling, in tal van publicaties breed uitgemeten. En er zijn diverse boeken verschenen waarin het nut van het voorschrijven van statines wordt

betwist en waarin wordt gewezen op de corrumperende invloed van de farmaceutische industrie. Ook televisieprogramma's, krantenartikelen en *social media platforms* zijn eraan gewijd. Zulke kritische geluiden waren mede de aanleiding voor de recente review in *The Lancet* waarin de voordelen van statines nog eens zijn uitgemeten.<sup>3</sup>

### **2.3 Wat zijn in deze casus de kosten en baten van ongewenste medicalisering?**

Statines zijn ontwikkeld en worden voorgeschreven met het doel hart- en vaatziekten te voorkomen dan wel het opnieuw optreden van een hart- of vaatziekte te voorkomen na bijvoorbeeld een doorgemaakt hartinfarct. Voor dat doel zijn de middelen zeer effectief en relatief veilig gebleken. Ook uitbreiding van de indicatie heeft gezondheidswinst opgeleverd. Het is echter ook duidelijk dat in absolute termen de 'opbrengst' van verdere uitbreiding gestaag afneemt: het aantal mensen dat moet worden behandeld om één geval van ziekte te voorkomen wordt steeds groter. De kans op bijwerkingen blijft daarbij gelijk. Ook moet rekening worden gehouden met de (on)wenselijkheid overigens gezonde mensen ertoe te brengen dagelijks medicijnen te slikken, zeker zo lang er met aanpassingen van de leefstijl nog winst te behalen is.

Als meer mensen statines gaan gebruiken brengt dit een navenante stijging met zich mee van de geneesmiddelenkosten. Van alle statines is inmiddels het patent verlopen; voor deze soorten zijn goedkopere versies





in de plaats gekomen. Daar staat tegenover dat er ook weer nieuwe, ‘sterkere’ cholesterolverlagers op de markt zijn gekomen, zoals de zogeheten PCSK9 remmers. Deze middelen, antilichamen tegen het eiwit PCSK9, moeten elke twee of vier weken via een subcutane injectie worden toegediend en verlagen het LDL-C zeer krachtig (>50%), ook in patiënten die al een maximale dosis statines en cholesterolabsorptieremmers (ezetimibe) gebruiken. Kortgeleden is de eerste studie gepubliceerd waarin onderzocht is of deze middelen inderdaad het risico op hart- en vaatziekten verder verlagen. Deze Fourier-studie liet zien dat inderdaad het risico op hart- en vaatziekten verder daalde. PCSK9 remmers worden inmiddels in Nederland vergoed voor patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten en patiënten die geen statines kunnen verdragen in verband met bijwerkingen. De kosten van deze middelen zijn erg hoog.

Er zijn in de loop der jaren verscheidene kosteneffectiviteitsstudies gedaan naar statines. Over het algemeen komen statines daaruit als kosteneffectief naar voren. Dat zou waarschijnlijk zelfs gelden als vrijwel de gehele volwassen bevolking statines zou slikken. Daarbij moet wel worden bedacht dat kosteneffectief niet hetzelfde is als ‘kostenbesparend’. Meestal betekent het dat de *extra* kosten per *quality-adjusted life year* (QALY)<sup>a</sup> onder een grens blijven die acceptabel wordt geacht. In de Nederlandse cholesterolrichtlijn uit 1998 werd nadrukkelijk rekening gehouden met de kosteneffectiviteit van de behandeling met statines. Zo

<sup>a</sup> Naar kwaliteit van leven gewogen gewonnen levensjaar.

is er een kosteneffectiviteitsanalyse uitgevoerd waarbij is uitgegaan van een bovengrens (van wat als acceptabel wordt beschouwd) van € 18.000 per gewonnen levensjaar.<sup>31</sup> Voor de herziene richtlijn van 2006 werd dit niet meer nodig geacht omdat door de verlaagde prijs van cholesterolverlagers alle behandelingen inmiddels kosteneffectief zouden zijn. In 2011 werd het toch weer nodig geacht om een kosteneffectiviteitsanalyse uit te voeren, omdat er mogelijk duurdere medicatie nodig zou zijn voor het bereiken van de streefwaarde van 2,5 mmol/l of lager. De conclusie van de uitgevoerde analyse was evenwel dat ook met deze streefwaarde behandeling kosteneffectief was. Deze kosteneffectiviteitsanalyses zullen opnieuw zeer belangrijk worden nu de dure PCSK9 remmers op de markt zijn gekomen. De eerste aanwijzingen uit Nederlands onderzoek duiden erop dat PCSK9-remming kosten-effectief kan zijn voor patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie, maar niet voor patiënten met atherosclerotisch vaatlijden.<sup>37</sup> Volgens het prijsnivo van 2015 waren deze middelen in de VS niet eens kosteneffectief voor patiënten met Familiaire Hypercholesterolemie.<sup>38</sup>

## 03 conclusie

Deze casus laat zien hoe geneesmiddelgebruik zich kan uitbreiden doordat in richtlijnen indicaties voor behandeling worden aangepast op basis van wetenschappelijk bewijs (indicatieverruiming). Tegelijkertijd laat



de casus zien dat zo'n ontwikkeling inderdaad tot verdere ziektepreventie kan leiden.

In het geval van de cholesterolrichtlijnen blijken echter niet alle aanbevelingen even goed wetenschappelijk te zijn onderbouwd. Bovendien wordt bij een steeds verdere verlaging van de cholesterolwaarde die risicovol wordt geacht het aantal mensen dat voor behandeling in aanmerking zo groot, terwijl de verwachte gezondheidswinst relatief steeds kleiner wordt, dat het de vraag is of dat nog wel wenselijk is.

## literatuur

- <sup>1</sup> Steinberg D. *The Cholesterol Wars: The Cholesterol Skeptics vs the Preponderance of Evidence*. New York: Academic Press, 2007.
- <sup>2</sup> Shepherd J, e.a. *Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia*. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 1995, 6; 333(20): 1301-7.
- <sup>3</sup> Collins R, Reith C, Emberson J, e.a. *Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy*. *Lancet* 2016; 388: 2532–61.
- <sup>4</sup> Schwartz LM, Woloshin S. *Changing disease definitions; implications on disease prevalence*. *Effective clinical practice* 1999; 2: 76-85.
- <sup>5</sup> Backer de e.a. *European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
- <sup>6</sup> Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik L. *Is opportunistic disease prevention in the consultation ethically justifiable?* *BMJ* 2003; 3 27: 498-500.
- <sup>7</sup> Westin S, Heath I. *Thresholds for normal blood pressure and serum cholesterol*. *BMJ* 2005; 330: 1461-2.
- <sup>8</sup> Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, e.a. *2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines*. *Circulation* 2013;01.cir.0000437738.63853.7a); ook: *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2889-2934.
- <sup>9</sup> Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham, e.a. *ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS)*. *Eur Heart J*. 2011; 32(14):1769-818.
- <sup>10</sup> Smulders YM, Serne EH, Stehouwer CDA. *Divergent paradigm shifts in national, European and American cardiovascular prevention guidelines*. *Neth J Med* 2014; 72(5): 289-93.
- <sup>11</sup> Ridker PM, Cook NR. *Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease*. *Lancet* 2013; 382:1762-5.
- <sup>12</sup> National Institute for Health and Care Excellence. 2014. NICE Clinical Guideline 181. *Cardiovascular disease: risk assessment and reduction*,



including lipid modification. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>.

Geraadpleegd: 16-06-2017.

- <sup>13</sup> Wise J. *NICE recommends wider use of statins in draft guidelines*. BMJ 2014;348:g1518. 20 US Preventive Services Task Force. *Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. JAMA.doi: 10.1001/jama.2016.15450.
- <sup>14</sup> Kmietowicz Z. *New analysis fuels debate on merits of prescribing statins to low risk people*. BMJ 2014; 348: g2370.
- <sup>15</sup> Abramson JD, e.a. *Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin?* BMJ 2013; 347: f6340.
- <sup>16</sup> McFadden E, Stevens R, Glasziou P, Perera R. *Implications of lower risk thresholds for statin treatment in primary prevention; analysis of CRPD and simulation modelling of annual cholesterol monitoring*. Preventive medicine 2015; 70: 14-16.
- <sup>17</sup> Maanen H van. *Statines*. Huisarts & Wetenschap 2014; 57(1): 31.
- <sup>18</sup> Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, e.a. *Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*. Eur Heart J 2016; doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- <sup>19</sup> Catapano AL, Graham I, De Backer G, e.a. Authors/Task Force Members. *2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR)*. Atherosclerosis 2016; 253: 281-344.
- <sup>20</sup> US Preventive Services Task Force. *Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement*. JAMA.doi:10.1001/Jama.2016.15450.
- <sup>21</sup> Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne T. *Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task force*. JAMA.doi:10.1001/jama.2015.15629.
- <sup>22</sup> Redberg RF, Katz MH. *Healthy men should not take statins*. JAMA 2012; 307(14): 1491-2.
- <sup>23</sup> Greenland P, Bonow RO. *Interpretation and use of another statin guideline*. JAMA 2016; 316(19): 1977-79.
- <sup>24</sup> Navar AM, Peterson ED. *Evolving approaches for statins in primary prevention: progress, but questions remain*. JAMA 2016; 316(19): 1981-3.
- <sup>25</sup> CBO. *Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2006*. Utrecht: CBO, 2006.
- <sup>26</sup> CBO. *Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2011*. Utrecht: CBO, 2011.
- <sup>27</sup> Kok L, e.a. *The cost-effectiveness of implementing a new guideline for cardiovascular risk management in primary care in the Netherlands*.



Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2009; 16(3): 371-6.

- <sup>28</sup> Plasmans M, Koopmanschap M. *De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik. Analyse van cholesterolverlagers, TNF-alfa-remmers en oogoperaties*. RIVM, Kosten van ziekten notities 2014-1. [www.kostenvanziekten.nl](http://www.kostenvanziekten.nl).
- <sup>29</sup> Dekker JM, e.a. *NHG-Standaard Het PreventieConsult module Cardio-metabool Risico*. Huisarts Wet 2011; 54(3): 138-55.
- <sup>30</sup> Lenzer J. *Majority of panelists on controversial new cholesterol guideline have current or recent ties to drug manufacturers*. BMJ 2013; 347: f6989
- <sup>31</sup> Hout BA van, Simoons ML. *Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors. Whom to treat?* Eur Heart J 2001; 22: 751-61).
- <sup>32</sup> Ioannides JP. *More than a billion people taking statins?: Potential implications of the new cardiovascular guidelines*. JAMA 2014;311: 463-4.
- <sup>33</sup> Bothwell LE, e.a. *Assessing the Gold Standard-lessons from the history of RCTs*. N Engl J Med 2016;374(22): 2175-81.
- <sup>34</sup> Spence D. *Statins for all*. BMJ 2014;348:g1899.
- <sup>35</sup> Greenland P, Bonow RO. *Interpretation and use of another statin guideline*. JAMA 2016;316(19): 1977-79.
- <sup>36</sup> Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing CBO. *Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de plasmacholesterolconcentratie*. Tweede herziening Consensus Cholesterol 1998. Utrecht: CBO; 1998.
- <sup>37</sup> Slob MC. *Individualized cardiovascular disease prevention in clinical*

*practice: Estimation of benefit and cost*. Proefschrift Utrecht 9 maart 2017, promotoren F. Visseren, Y van der Graaf.

- <sup>38</sup> Kazi DS e.a. *Cost-effectiveness of PCSK9 Inhibitor Therapy in Patients With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia or Atherosclerotic Cardiovascular Disease*. JAMA. 2016;316(7):743-753.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet). De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Milieu; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Economische Zaken. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Cholesterolverlagers voor iedereen? Achtergronddocument bij het advies Maat houden met medisch handelen. Den Haag: Gezondheidsraad, 2017; publicatienr. 2017/06C.

Auteursrecht voorbehouden

