

## STATINES IN DE CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE: STAND VAN ZAKEN

Sinds 1 december 2003 zijn er in België een aantal **nieuwe regels in verband met terugbetaling van de hypolipemiërende middelen** (zie website van het RIZIV: <http://www.inami.fgov.be/other/nl/drug/medicalproducts/index.asp>, klik „hoofdstuk IV”). Het is niet de bedoeling van dit artikel om op deze regels in te gaan; een toelichting van het RIZIV is te vinden op website <http://www.riziv.be/care/nl/doctors/statine>, met ook discussie over het feit dat de terugbetalingsvoorwaarden voor de specialiteiten op basis van simvastatine niet altijd dezelfde zijn.

We wensen hier wel aandacht te besteden aan de nieuwe regel, dat alle specialiteiten op basis van een statine partieel (categorie b) worden terugbetaald bij patiënten die

- **en** een totaal cholesterol van 190 mg/dl of meer (of een LDL-cholesterol van 115 mg/dl of meer) hebben
- **en** een verhoogd risico van cardiovasculaire accidenten vertonen. Een verhoogd risico betekent:
  - ofwel antecedenten van een arteriële aandoening (coronair of cerebrovasculair accident, of perifere vaatlijden),
  - ofwel een berekend cardiovasculair risico van meer dan 20 % op 10 jaar tijd (berekend op basis van de *European Task Force 1998*, zie nota).

Andere hypolipemiërende middelen dan de statines (fibraten, anionenuitwisselaars, acipimox) worden bij dergelijke patiënten enkel terugbetaald wanneer de statines niet verdragen worden, gecontra-indiceerd zijn of onvoldoende doeltreffend zijn in monotherapie; de fibraten worden bij deze patiënten ook terugbetaald bij een triglyceridenspiegel hoger dan 190 mg/dl of een HDL-spiegel lager dan 40 mg/dl.

**Wat is de evidentie dat statines bij dergelijke patiënten (verhoogd cholesterolgehalte en hoog cardiovasculair risico) inderdaad de prognose gunstig beïnvloeden ?** Uit de talrijke studies die in dit verband werden uitgevoerd, komt naar voor dat statines de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit inderdaad gunstig beïnvloeden, ook bij een slechts bescheiden verhoging van het cholesterolgehalte of bij slechts matig verhoogd risico van cardiovasculair lijden. De winst die men kan verwachten is echter vanzelfsprekend het hoogst bij patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire accidenten, hetzij door aanwezigheid van cardiovasculair lijden (d.w.z. secundaire preventie), hetzij door bestaan van een hoog risico, berekend op basis van de lipidencijfers, de bloeddruk cijfers, het bestaan van diabetes en obesitas, de rookgewoonten (d.w.z. primaire preventie). De „numbers needed to treat” (d.i. het aantal patiënten dat in de studies gedurende een bepaalde periode moest behandeld worden om één klinische gebeurtenis, in dit geval een cardiovasculair accident, te vermijden) die men terugvindt in de verschillende studies in primaire of secundaire preventie tonen - zoals verwacht - dat om één cardiovasculair accident in de toekomst te vermijden, men bij laagrisicopatiënten

een veel groter aantal mensen zal moeten behandelen dan wanneer het gaat om hoogrisicopatiënten. In de verschillende richtlijnen (en dit komt ook naar voor in de terugbetalingscriteria van het RIZIV) wordt er voor geopteerd om laagrisicopatiënten niet medicamenteus te behandelen: inderdaad is de kans dat zij baat vinden bij het geneesmiddel klein, en dit weegt dikwijls niet op tegen argumenten zoals de kostprijs en de mogelijkheid van ongewenste effecten. [Zie Nota hieronder, en Folia september 2001 en juli 2002 i.v.m. risico van spiertoxiciteit door de statines en het terugtrekken van de markt van cerivastatine na overlijdens door rhabdomyolyse].

**Wanneer men beslist een statine voor te schrijven, hoe kiezen tussen de verschillende statines ?** De keuze kan enerzijds gebeuren in functie van het effect op intermediare eindpunten (b.v. de cholesterolcijfers), anderzijds – en dit verdient de voorkeur – in functie van het effect op harde eindpunten (morbiditeit en mortaliteit). Bij de keuze dient men ook rekening te houden met de mogelijke interacties.

- *Effect op intermediaire eindpunten.* De statines verschillen onderling in hun effect op de cholesterolcijfers, hoewel degelijke vergelijkende studies, waarbij rekening wordt gehouden met de gebruikte doses, niet voorhanden zijn. Daarenboven zijn waarschijnlijk, naast de verlaging van het cholesterolgehalte, andere eigenschappen van de statines, b.v. het plaque-stabiliserend effect (pleiotroop effect), van belang.
- *Effect op harde eindpunten.* Het is zeker niet duidelijk of, voor eenzelfde effect op de lipiden, alle statines dezelfde gunstige invloed op de prognose hebben. Vergelijkende studies in verband met morbiditeit en mortaliteit ontbreken. De meeste evidentie in verband met een gunstig effect op de morbiditeit en mortaliteit in primaire en in secundaire preventie bestaat voor pravastatine en simvastatine; voor atorvastatine en fluvastatine is er ook evidentie, zij het minder. Voor het recent geïntroduceerd rosuvastatine zijn er op dit ogenblik geen gegevens over de invloed op morbiditeit en mortaliteit.
- *Mogelijke interacties.* Er zijn verschillen tussen de statines in metabolisme, en dus in de kans op interacties met andere geneesmiddelen. Deze verschillen beïnvloeden het risico van spiertoxiciteit [zie Folia september 2001 en juli 2002]. Atorvastatine en simvastatine worden gemetaboliseerd door CYP3A4; stoffen die CYP3A4 inhiberen (b.v. sommige macroliden en azoolderivaten, protease-inhibitoren, pompelmoessap) kunnen de plasmaspiegels van deze twee statines verhogen, met daardoor hoger risico van spiertoxiciteit. Het risico van spiertoxiciteit door eender welk statine verhoogt bij gelijktijdig gebruik van een fibraat, nicotinezuur of ciclosporine. Met rosuvastatine is de ervaring op lange termijn geringer dan met de andere statines (zie Nota hieronder).

**Een gezonde levensstijl is belangrijk.** Maatregelen zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een dieet arm aan verzadigde vetzuren, en rijk aan fruit, groenten en vis, en beperking van de alcoholinname, dienen steeds te worden aangemoedigd ter preventie van cardiovasculair lijden, maar zijn ook belangrijk ter preventie van andere aandoeningen zoals diabetes, osteoporose. Rookstop bijvoorbeeld leidt tot een minstens even grote risicodaling als een behandeling met statines. Het starten van een medicamenteuze behan-

deling, b.v. met statines, mag deze maatregelen niet doen vergeten. [In verband met de onderbouwing van de impact van aanpassingen van de levensstijl, zie ook *MeReC Briefing* n° 19 (2002), via [http://www.npc.co.uk/MeReC\\_Briefings/2002/briefing\\_no\\_19.pdf](http://www.npc.co.uk/MeReC_Briefings/2002/briefing_no_19.pdf)].

## Nota

- Voor het berekenen van het cardiovasculaire risico wordt in de terugbetalingscriteria van het RIZIV geopteerd voor de risicotabellen van de *European Task Force 1998* [*European Heart Journal* **19**, 1434-1503 (1998); meer informatie via <http://www.riziv.be/care/nl/doctors/statine>, waar de tabellen kunnen worden gedownload]. In deze tabellen wordt het “coronaire risico” berekend, gebaseerd op de gegevens van de Framingham-studie (Verenigde Staten). Andere risicotabellen op basis van de Framingham-studie zijn voorgesteld, b.v. deze van de *New Zealand Heart Foundation*, van de *Joint British Societies* en van het Nederlands Huisartsengenootschap. Er is evidentie uit onderzoeken dat bij gebruik van de gegevens van de Framingham-studie in Europese landen, het absolute risico van coronairlijden systematisch wordt overschat, wat o.a. verklaard wordt door regionale verschillen in risico [*Brit. Med. J.* **327**, 1267-1272 (2003), met editoriaal **327**, 1238-1239 (2003)]. Recent zijn risicotabellen voorgesteld op basis van Europese gegevens („Score”), die waarschijnlijk beter toepasbaar zijn in landen zoals België. Met de *Score*-tabellen wordt niet het „coronaire risico” maar het “risico van cardiovasculaire mortaliteit” berekend; in verband met de *Score Project Group* zie ook <http://www.escardio.org/HeartScore> en publicaties in de *European Heart Journal* [**24**, 987-1003 (2003) en **24**, 1601-1610 (2003)]. In *Minerva* [**3**, 36-40 (2004), via <http://www.minerva-ebm.be>] worden de verschillende risicotabellen kritisch bekeken.
- In de literatuur worden twijfels geuit over de veiligheid van rosuvastatine, in het bijzonder in verband met spiertoxiciteit (en mogelijke andere problemen zoals nieraanantasting) [editoriaal in *Lancet* **362**, 1341 (2003), met reacties in *Lancet* **362**, 1498 en **362**, 1854-1856 (2003); *Lancet* **363**, 871 (2004); *La Revue Prescrire* **24**, 245-248 (2004); *Worst Pills Best Pills* **9**, 73-76 (2003) en **10**, 17-19 (2004)]. Recent werden op Europees niveau de gevallen van rhabdomyolyse tijdens behandeling met rosuvastatine geëvalueerd [zie ook Goed om weten van 10 juni 2004 op onze website <http://www.bcfi.be>]. Daaruit blijkt dat het risico van rhabdomyolyse duidelijk toeneemt bij een dosis rosuvastatine hoger dan 20 mg per dag (40 mg is de maximaal aanvaarde dagdosis). Bij veel patiënten die rhabdomyolyse ontwikkelden, werd de behandeling gestart aan een dosis hoger dan de aanbevolen 10 mg per dag, en/of waren er risicofactoren voor spiertoxiciteit (b.v. nierinsufficiëntie, alcoholmisbruik, gelijktijdig gebruik van ciclosporine of fibraten). Het is op dit ogenblik moeilijk, zij het onmogelijk, te concluderen of het risico van spiertoxiciteit groter is met rosuvastatine dan met de andere statines. In de Europese evaluatierapporten wordt voorzichtigheid aanbevolen, zeker wanneer doses hoger dan 20 mg rosuvastatine per dag worden gebruikt. De bijsluiter van CRESTOR werd op basis van deze evaluatie aangepast.