

COMMENTAAR

Laat de streefwaarden voor LDL-cholesterol los

Jaap W. Deckers en Maarten L. Simoons

Recente richtlijnen adviseren nadrukkelijk medicamenteuze bloeddruk- en cholesterolverlagende therapie – in aanvulling op een gezonde leefstijl – bij patiënten met vaatlijden.^{1,2} Volgens deze richtlijnen zou de behandeling moeten plaatsvinden op geleide van streefwaarden voor de bloeddruk (140/90 mmHg) en de LDL-cholesterolconcentratie. De streefwaarde voor LDL-cholesterol bedraagt 1,8 mmol/l in de Europese richtlijn,¹ en 2,5 mmol/l in de Nederlandse.³ Wat moeten we met deze streefwaarden?

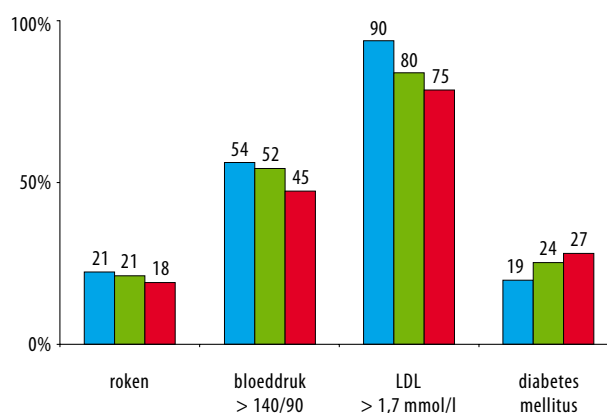
Het is verwarrend dat richtlijnen over hetzelfde onderwerp verschillende streefwaarden hanteren. Huisartsen zullen doorgaans de Nederlandse richtlijnen volgen, terwijl cardiologen uitgaan van de Europese richtlijnen. Zo kunnen patiënten onbedoeld tegenstrijdige adviezen krijgen. Daarnaast blijken de lage streefwaarden in de praktijk niet haalbaar. In de 3 meest recente studies van het Euroaspire-onderzoek, uitgevoerd met steeds eenzelfde protocol, werd bij slechts de helft van de patiënten met coronairlijden een systolische bloeddruk van 140 mmHg bereikt (figuur 1).^{3,4}

Ook heeft driekwart van de patiënten in de meest recente studie een LDL-concentratie hoger dan de Europese streefwaarde. Toch werden deze patiënten intensief behandeld. In Euroaspire en andere observationele studies van de European Society of Cardiology is in de periode 1995-2005 het gebruik van medicatie na een hartinfarct, na coronaire revascularisatie en bij patiënten met diabetes mellitus toegenomen (figuur 2).⁵ Sindsdien is dit gebruik gestabiliseerd; in 2013 ontvingen bijna alle patiënten acetylsalicylzuur of een ander antitromboticum, 90% een statine, 80% een bètablokker en 70% een ACE-remmer of angiotensine-II-antagonist. De meeste patiënten van wie coronairlijden bekend is, krijgen dus inderdaad preventieve medicatie volgens de richtlijnen. Omdat de streefwaarden arbitrair en meestal niet haalbaar zijn, rijst de vraag of deze niet helemaal moeten worden los gelaten, ook vanwege de afnemende meerop-

brengring van statines en de niet aangetoonde meerwaarde van andere cholesterolverlagende medicatie. De recentste Amerikaanse richtlijn over cholesterol – uit 2013 – heeft deze zienswijze inmiddels overgenomen, en adviseert patiënten met bekend vaatlijden en personen met een verhoogd risico op hart- en vaatlijden te behandelen met statines zonder hierbij streefwaarden in acht te nemen.⁶

AFNEMENDE MEEROPBRENGST

De meeste geneesmiddelen hebben een S-vormige dosis-responsrelatie, wat inhoudt dat een verdere verhoging van de dosis boven een bepaald punt naar verhouding steeds minder effect heeft. Dit bleek ook uit de oorspronkelijke ‘Scandinavian simvastatin survival study’ (4S) en de later uitgevoerde IDEAL-studie.^{7,8} In het 4S-onderzoek werd met een dosering van simvastatine 40 mg per dag een daling van de LDL-cholesterolconcentratie van gemiddeld 30% gerealiseerd.⁷ Dit resulteerde in een 30% lagere sterfte; hartinfarcten traden eveneens minder vaak op, namelijk bij 15,9% versus 22,6% in de placebo-groep. In de later uitgevoerde IDEAL-studie werd een verdere verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie van 20% bereikt, van 2,5 naar 2,0 mmol/l, en een 10% lagere frequentie van overlijden of hartinfarct (een daling

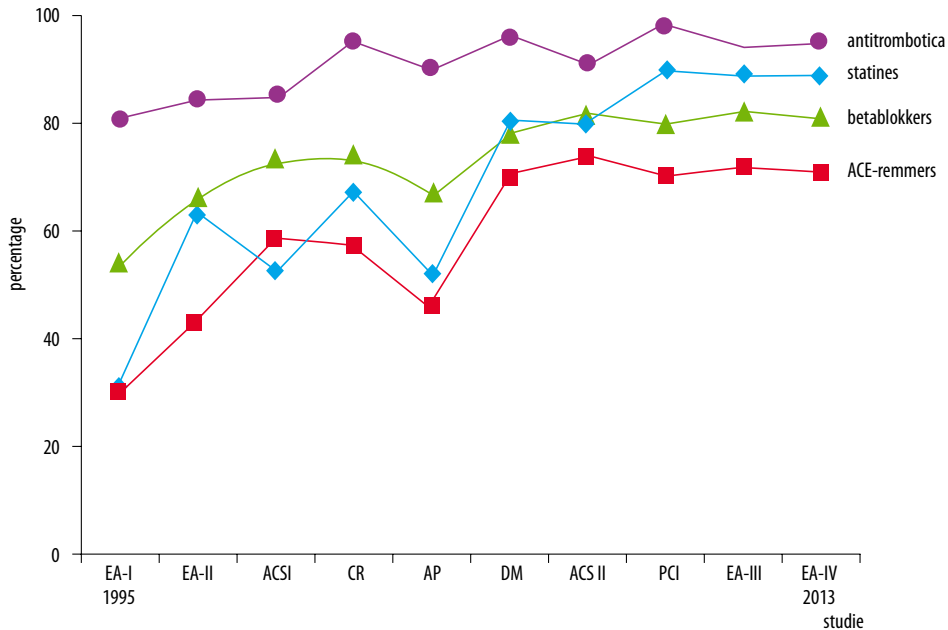


FIGUUR 1 Percentage patiënten die een jaar na een hartinfarct rookten, een verhoogde bloeddruk, een verhoogde LDL-concentratie of diabetes mellitus hadden. Resultaten van de Euroaspire-studies, verricht tussen 1999 en 2013 (■ Euroaspire II; ■ Euroaspire III, ■ Euroaspire IV).^{3,4}

Erasmus MC, Thoraxcentrum, afd. Cardiologie, Rotterdam.

Dr. J.W. Deckers en prof.dr. M.L. Simoons, cardiologen.

Contactpersoon: dr. J.W. Deckers (j.deckers@erasmusmc.nl).



FIGUUR 2 Gebruik van preventieve medicamenten door patiënten met coronairlijden. Gebruik is weergegeven als percentage van deelnemers aan verschillende observationele studies (EA = Euroaspire; ACS = Acute Coronary Syndromes, CR = Coronary Revascularisation; AP = Angina Pectoris Survey; DM = Survey on Diabetes; PCI = Percutaneous Coronary Intervention). Deze studies werden verricht onder auspiciën van de European Society of Cardiology (bewerking van een elders gepubliceerde figuur).⁵

van 10,4 naar 9,3%).⁸ Bedenk wel dat voor deze verlaging een dosering van 80 mg atorvastatine nodig was, terwijl 10 mg atorvastatine ongeveer hetzelfde cholesterolverlagende effect heeft als 40 mg simvastatine. Soortgelijke resultaten kwamen naar voren in andere studies waarin een lagere en hogere dosis statine werden vergeleken.^{9,10} In alle 3 de studies met de hogere dosis statine namen ook de bijwerkingen toe.⁸⁻¹⁰

ANDERE LDL-CHOLESTEROLVERLAGERS: GEEN KLINISCH EFFECT

Kennelijk lukt het niet om met statines in gebruikelijke doseringen de zeer lage LDL-cholesterolconcentratie te bereiken die in richtlijnen wordt aanbevolen. Daarom kan worden overwogen andere cholesterolverlagers toe te voegen. In de recente richtlijnen wordt dit echter niet geadviseerd.^{1,2,5} Er zijn immers geen studies waarin is aangetoond dat hiermee het risico op een hartinfarct of overlijden verder kan worden verlaagd. De studies met fibraten en nicotinezuur tonen geen of geen consistente vermindering van cardiovasculaire complicaties.¹ Ezetimib verlaagt de LDL-cholesterolconcentratie, maar heeft geen effect op atherosclerose gemeten aan de halslagader.¹¹

In 2005 begon een grote secundaire-preventiestudie met ezetimib bij 18.141 patiënten, de zogenoemde IMPROVE-

IT-studie.¹² De resultaten hiervan worden in het najaar van 2014 verwacht. Het aantal patiënten dat in dit onderzoek is opgenomen, het grote aantal cardiovasculaire complicaties dat vereist is om een significant effect aan te tonen – namelijk 5250 –, alsook de lange duur van de follow-up – recent nog verlengd – wijzen op een beperkt behandelings-effect. In Nederland werd in 2012 ruim 30 miljoen euro uitgegeven aan ezetimib. Het merendeel van deze uitgaven kan voornamelijk worden bespaard als de Europese, Nederlandse en Amerikaanse richtlijnen worden gevolgd en de klinische resultaten van de IMPROVE-IT studie worden afgewacht.

PRIMAIRE PREVENTIE

Personen met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten kunnen in aanmerking komen voor een statine of bloed-drukverlagende medicatie. De huidige Nederlandse en Europese richtlijnen adviseren medicamenteuze behandeling bij personen met een risico op hart- en vaatziekten van 2% per jaar volgens het SCORE-model. Zo is het initiëren van preventieve therapie met statines bij veel personen vanaf 60 jaar geïndiceerd en kosteneffectief.¹³ De nieuwe Amerikaanse richtlijn geeft een lagere risicodrempel voor het initiëren van preventieve cholesterolverlagende therapie, namelijk al bij een kans op het ont-

wikkelen van hart- en vaatziekten van 0,75% per jaar. Deze drempel is gebaseerd op een nieuw risicopredictie-model.¹⁴ De aanbeveling om bij een zo laag risiconiveau al te beginnen met medicamenteuze behandeling kan in Nederland op weerstand stuiten vanwege het risico van overbehandeling.

WEL BEHANDELEN, GEEN STREEFWAARDEN

Voor patiënten met een cardiovasculaire aandoening – en hun artsen – betekent het loslaten van de LDL-streefwaarde een belangrijke vereenvoudiging. Dit is een logische ontwikkeling: in de studies waarin het klinische effect van statines is aangetoond waren immers evenmin streefwaarden geformuleerd. Het is belangrijk dat patiënten worden behandeld met de doseringen die in de genoemde onderzoeken zijn gebruikt, zoals 40 mg simvastatine, 10 tot 80 mg atorvastatine, of overeenkomstige

doseringen van andere statines. Voor deze doseringen en middelen is een belangrijke vermindering van het risico op een hartinfarct of overlijden vastgesteld. Van andere cholesterolverlagende medicamenten is dit niet – of nog niet – het geval, en deze zouden niet of slechts bij grote uitzondering moeten worden voorgeschreven. Wij hopen dat de Nederlandse en Europese richtlijnen deze aanbevelingen overnemen.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.

Aanvaard op 20 januari 2014

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2014;158:A7385

 **KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/OPINIE**

LITERATUUR

- 1 Montalescot G, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
- 2 Multi-disciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement, herziening 2011
- 3 Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: a comparison of EUROASPIRE I, II, and III surveys in eight European countries. *Lancet*. 2009;373:929-40.
- 4 EUROASPIRE-IV, presented at congress of European Society of Cardiology 2013 www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/euroaspire-iv-success-challenges-secondary-prevention-CVD-europe.aspx, geraadpleegd op 6 februari 2014.
- 5 Scholte op Reimer W, Simoons ML, Boersma E, Gitt AK (red). Cardiovascular diseases in Europe. *Euro Heart Survey 2006*. Sophia Antipolis: European Society of Cardiology; 2006.
- 6 Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic risk in adults. *J Am Coll Card*. 2013; 7 november (epub).
- 7 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344:1383-9.
- 8 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin versus usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction, the IDEAL study. *JAMA*. 2005;294:2437-45.
- 9 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary artery disease. The TNT study. *N Engl J Med*. 2005;352:1425-35.
- 10 Cannon CP et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE-IT – TIMI 22). *N Eng J Med*. 2004;350:1495-504.
- 11 Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES, et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia; *N Engl J Med*. 2008;358:1431-43.
- 12 Califf RM, Lokhnygina Y, Cannon CP, et al. An update on the IMPROVED reduction of outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT) design. *Am Heart J*. 2010;159:705-9.
- 13 Deckers JW, Blumenthal RS. Statins for primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2011;342:d1048.
- 14 Statins: new US guideline sparks controversy. *Lancet*. 2013;382:1680.