

Medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie

Statines voor steeds meer patiënten kosteneffectief

Bij statines bepaalt niet de effectiviteit zonder meer aan wie ze worden voorgeschreven; de behandeling dient kósteneffectief te zijn. Hoe verhouden kosten en baten zich, welke onderzoeken zijn hiernaar gedaan en hoe betrouwbaar zijn deze? Er komen meer mensen in aanmerking voor behandeling met statines dan richtlijnen aangeven.

P.D. Gumbs, W.M.M. Verschuren, A.K. Mantel-Teeuwisse, A. de Boer en O.H. Klungel



Bij stijgende cholesterolspiegels en dalende statineprijzen komen steeds meer mensen in aanmerking voor therapie.

Hypercholesterolemie is een belangrijke risicofactor voor hart- en vaatziekten. Hierbij gaat het voornamelijk om coronaire hartziekten. In westerse landen zijn hart- en vaatziekten doodsoorzaak nummer één en zijn ze bovendien verantwoordelijk voor een aanzienlijke morbiditeit. Zowel de Wereldgezondheidsorganisatie als de Nederlandse Hartstichting voorspelt voor de komende twintig jaar een forse toename van hart- en vaatziekten, waaronder coronaire hartziekten. Deze vooruitzichten zullen leiden tot hogere kosten in de gezondheidszorg [1, 2].

Kosten

Coronaire hartziekten brengen verschillende kosten met zich mee. Deze kosten vallen onder te verdelen in vier categorieën, gebaseerd op het al dan niet gerelateerd zijn aan de gezondheidszorg en het direct dan wel indirect voortvloeien uit de behandeling. Directe kosten binnen de gezondheidszorg zijn onder andere gerelateerd aan ziekenhuisopnames, laboratoriumbepalingen van cholesterolconcentraties in het bloed en screening op familiale hypercholesterolemie. Directe kosten buiten de gezondheidszorg zijn kosten voor de patiënt en zijn omgeving, zoals reiskosten naar het ziekenhuis. Indirecte kosten binnen de gezondheidszorg hebben betrekking op zorg die verleend wordt gedurende de gewonnen levensjaren van de patiënt. Indirecte kosten buiten de gezondheidszorg komen bijvoorbeeld voort uit ziekteverzuim en arbeidsongeschiktheid [3].

De meeste (en hoogste) kosten zijn gerelateerd aan morbiditeit en niet aan mortaliteit. Met betrekking tot coronaire hartziekten vormden ziekenhuiszorg en medisch-specialistische zorg de grootste kostenposten in

1999: ruim 514 miljoen euro. Hiervan werd ruim 283 miljoen euro besteed aan klinische verpleegdagen en rond 39 miljoen euro aan verpleging en verzorging in verpleeghuizen, verzorgingshuizen en thuiszorg. In datzelfde jaar bedroegen de uitgaven aan farmaca voor coronaire hartziekten ruim 289 miljoen euro [1].

Baten

Behandeling van hypercholesterolemie brengt niet alleen kosten met zich mee maar levert ook besparingen op. Men kan met bestaande interventies grote gezondheidswinst behalen voor grote groepen mensen. Behandeling vermindert het aantal acute coronaire syndromen en beroertes [4]. Dit zal leiden tot besparing van kosten die men gemaakt had indien de morbiditeit niet was afgenomen. Morbiditeit kan worden uitgedrukt in *disability-adjusted life years* (DALY's). Dit is een internationaal bekende maat om gezondheidsverliezen te kwantificeren.

Onderzoek

Op het gebied van kosteneffectiviteit van cholesterolverlagers in de dagelijkse praktijk in Nederland is weinig bekend. Aan de Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie van het Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS) wordt, in samenwerking met het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), onderzoek verricht naar verschillende farmaco-economische aspecten van cholesterolverlagers in de dagelijkse praktijk. Dit omvat onder andere kosteneffectiviteitsstudies en studies naar de economische implicatie van het niet opvolgen van richtlijnen en het substitutiebeleid.

De DALY wordt gedefinieerd als het gemiddelde aantal verwachte levensjaren minus het aantal jaren waarvan verwacht wordt dat men die in goede gezondheid zal doorbrengen. De DALY geeft dus de ongezonde levensverwachting weer. In ontwikkelde landen wordt ruim 20% van de DALY's toegeschreven aan hart- en vaatziekten [5].

De effectiviteit van cholesterolverlagende middelen is in verschillende onderzoeken herhaaldelijk bewezen. Behandeling met middelen van de eerste generatie (fibraten, galzuurbindende harsen en nicotinezuurderivaten) kan het langetermijnrisico op sterfte door coronaire hartziekten verlagen met gemiddeld 30% [6]. Behandeling met de middelen van de tweede generatie (HMG-CoA-reductaseremmers of statines) kan leiden tot gemiddelde risicoreducties van 34% voor coronaire hartziekten, 24% voor totale sterfte en 27% voor een beroerte [7]. Voor de eerste generatie middelen is er geen effect aangetoond op totale mortaliteit en beroerte.

Representativiteit

Voor beleidsvorming en evaluatie inzake invoering en vergoeding van nieuwe interventies of het *evidence-based* aanpassen van reeds bestaande interventies, zijn farmaco-economische overwegingen van steeds groter belang. Het College voor Zorgverzekeringen, dat de minister adviseert over het al dan niet vergoeden van een nieuw geneesmiddel, eist sinds januari 2005 kosteneffectiviteitsanalyses van de industrie indien deze claimt dat een middel een meerwaarde heeft ten opzichte van andere middelen. De resultaten van deze evaluatie worden gebruikt om te bepalen of een geneesmiddel wel of niet wordt geclusterd in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem.

De gegevens die aan kosteneffectiviteitsstudies worden ontleend, zijn echter niet altijd representatief voor de dagelijkse praktijk, omdat de meeste farmaco-economische studies gebaseerd zijn op klinische studies. Met name het kwantificeren van de effecten van behandeling en van de medische consumptie kan afwijken van de dagelijkse praktijk. Zo wordt in de setting van een klinisch onderzoek niet altijd rekening gehouden met therapieontrouw en comorbiditeit, terwijl beide verschijnselen in de dagelijkse praktijk regelmatig voorkomen. Vooral bij de doelgroep die in aanmerking komt voor behandeling met cholesterolverlagers (chronisch zieke ouderen), zou men een hogere mate van therapieontrouw en comorbiditeit mogen verwachten. Deze factoren beïnvloeden zowel de effectiviteit als de kosten die gepaard gaan met het voorkomen van coronaire hartziekten ten gevolge van hypercholesterolemie.

Statines

Mantel e.a. hebben laten zien dat ruim 61% van de patiënten die starten met statines, deze middelen na een jaar nog steeds gebruikt. Na twee jaar is dit percentage gedaald tot ongeveer 47. In tegenstelling tot de dagelijkse praktijk ligt in de setting van een klinisch onderzoek dit percentage na vijf jaar gemiddeld op 70 [8]. Wanneer iemand therapieontrouw is, zal in de dagelijkse praktijk een lagere effectiviteit worden bereikt dan in klinische studies. Dit zal onvermijdelijk de kosteneffectiviteit beïnvloeden. Hiernaast zullen de kosten voor de gebruikte middelen lager zijn omdat therapieontrouwe patiënten minder frequent een herhaalrecept afhalen. De besparingen die

gepaard gaan met behandeling zouden mogelijk lager kunnen uitvallen in verband met de lagere effectiviteit. Dit alles leidt tot onzekerheid over de kosteneffectiviteit van deze middelen in de dagelijkse praktijk. Ook in het geval van comorbiditeit kunnen de kosten en effecten op de lange termijn in de dagelijkse praktijk anders zijn dan in een onderzoek.

Verreweg de meeste kosteneffectiviteitsstudies hebben zich gericht op statines. Deze studies laten zien dat statines steeds kosteneffectiever worden naarmate het absolute risico van de patiënt op coronaire hartziekten stijgt. Het gekozen afkappunt waarop een interventie niet meer als kosteneffectief wordt beschouwd, is afhankelijk van het gevoerde beleid. De nog steeds vigerende Nederlandse richtlijnen voor cholesterolmanagement uit 1998 behoren tot de eerste waarin op basis van kosteneffectiviteitsoverwegingen is vastgesteld wie wel en wie niet voor behandeling in aanmerking komen. Het hierbij gehanteerde afkappunt is gesteld op 18.000 euro per gewonnen levensjaar.

Richtlijnen

Van Hout e.a. analyseerden in verband met de implementatie van deze richtlijnen in 2000 de kosteneffectiviteit van simvastatine, pravastatine en lovastatine voor zowel primaire als secundaire preventie van hart- en vaatziekten. Gezien de schaarste aan gegevens over effectiviteit van statines in Nederland, zijn hiervoor gegevens van verschillende studies gecombineerd. De kosten werden specifiek voor de Nederlandse situatie berekend. De gevonden kosteneffectiviteitsratio's varieerden van 6.695 tot 51.400 euro per gewonnen levensjaar. Hierbij is de kosteneffectiviteit berekend voor de Nederlandse situatie indien de Nederlandse patiënten hetzelfde initiële risico hadden als de patiënten in het klinisch onderzoek.

De implementatie van deze richtlijnen blijkt in de praktijk lastig [8]. Sinds 2003 is simvastatine als generiek middel verkrijgbaar. Door deze wijziging van de kosten is behandeling voor een grotere groep kosteneffectief en komen meer mensen in aanmerking voor behandeling dan de geldende richtlijnen aangeven. Bovendien laten recente studies zien dat statines voor steeds grotere groepen leiden tot significante reducties van hart- en vaatziekten, waaronder patiënten met normale cholesterolwaarden (LDL-cholesterol < 2,59 mmol/l) [9, 10]. Ook voor ouderen is nu bewijs beschikbaar met betrekking tot de effectiviteit van statines. In combinatie met de prijzen van simvastatine (generiek) zou behandeling met statines ook voor deze groep kosteneffectief kunnen zijn. Dit houdt in dat de indicatie op dit gebied mogelijk uitgebreid kan worden. In de nog te verschijnen CBO-richtlijn *Cardio-vasculair risicomangement* zal met deze factoren rekening worden gehouden [11] ●

VERANTWOORDING

P.D. Gumbs, A.K. Mantel-Teeuwisse, A. de Boer en O.H. Klungel: Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Universiteit Utrecht.
P.D. Gumbs en W.M.M. Verschuren: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven.
Correspondentie: O.H.Klungel, o.h.klungel@pharm.uu.nl.

LITERATUUR

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl.

LITERATUUR

- 1 Polder JJ, Takken J, Meering WJ, et al. Kosten van ziekten [website]. Bilthoven: RIVM; 2002. www.rivm.nl/kostenvanziekten/site_nl/index.htm. Geraadpleegd 3 augustus 2005.
- 2 Zeker 45% meer hart- en vaatpatienten in 2020. Den Haag: Nederlandse Hartstichting; 2004. www.hartstichting.nl/go/default.asp?Archive=true&mID=5528&rID=819&Year=2004&Month=4. Geraadpleegd 3 augustus 2005.
- 3 Rutten-van Molken MPMH, van Busschbach JJ, Rutten FFH. Van kosten tot effecten: een handleiding voor evaluatiestudies in de gezondheidszorg. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg; 2000.
- 4 Mackay J, Mensah G. Atlas of heart disease and stroke. Genève: World Health Organization; 2004.
- 5 Murray CJL, Lauer JA, Hutubessy CW, et al. Effectiveness and costs of interventions to lower systolic blood pressure and cholesterol: a global and regional analysis on reduction of cardiovascular-disease risk. *Lancet*. 2003;361:717-25.
- 6 Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ*. 1994;308:367-72.
- 7 Ross SD, Allen IE, Connelly JE, et al. Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:1793-802.
- 8 Mantel-Teeuwisse A. Quality and safety aspects of lipid-lowering drug use [dissertatie]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 2004.
- 9 Mihaylova B, Briggs A, Armitage J. Cost-effectiveness of simvastatin in people at different levels of vascular disease risk: economic analysis of a randomised trial in 20,536 individuals. *Lancet*. 2005;365:1779-85.
- 10 Topol EJ. Intensive statin therapy – a sea change in cardiovascular prevention. *N Engl J Med*. 2004;350:1562-4.
- 11 Concept Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO; 2005.