

Afstudeeronderzoek

Goed voor hart- en bloedvaten?

**Een onderzoek naar het gebruik van cholesterolverlagers
en het effect in de dagelijkse praktijk.**

Afstudeeronderzoek
Faculteit Natuurwetenschappen
Open Universiteit Nederland
Carla van Boheemen
24 februari 2009

Persoonlijke gegevens:

C.A.M. van Boheemen (Carla)
Bernard Zweersstraat 3
2631 BB Nootdorp
Telefoon: 015-3107318
E-mail: carla.vanboheemen@ziggo.nl

Afstudeerlocatie

NIVEL
Otterstraat 118-124
3513 CR Utrecht
Telefoon: 030-2729700

Afstudeercommissie:

Voorzitter / eerste examiner: dhr. prof. dr. L. Reijnders
Tweede examiner: mw. dr. ir. E.W.H.M. Fredrix
Secretaris: dhr. drs. P. Geluk
Externe begeleider: mw. dr. ir. L. van Dijk

Inhoudsopgave

Voorwoord	5
Samenvatting	7
1 Inleiding	9
1.1 Aanleiding	9
1.2 Vraagstelling	12
1.3 Opbouw rapport	13
2 Literatuur	14
2.1 Welke lichaamsprocessen worden door cholesterolverlagers beïnvloed?	14
2.2 Placebo-gecontroleerd onderzoek	16
2.3 Literatuur over onderzoek uit de klinische praktijk	18
3 Databronnen	20
3.1 Inleiding	20
3.2 Herkomst data en gegevensverzameling	20
3.3 Representativiteit	21
4 Patiëntkenmerken statinegebruikers	23
4.1 Operationalisering	23
4.2 Analyses	26
4.3 Resultaten	26
4.3.1 De statinegebruiker	26
4.3.2 Welke kenmerken hebben mensen die een statine gebruiken?	29
4.3.3 Therapietrouw	32
4.3.4 Bijwerkingen	32
5 Wat is het effect van statinegebruik	33
5.1 Operationalisering	33
5.2 Analyses	35
5.3 Resultaten	36
5.3.1 Welke kenmerken hebben statinegebruikers die een incident krijgen	36
5.3.2 Krijgen therapietrouwe statinegebruikers minder incidenten?	38
5.3.3 Krijgen therapietrouwe statinegebruikers minder (fatale) incidenten?	42
6 Variatie in voorschrijfgedrag tussen huisartsenpraktijken	44
6.1 Operationalisering	44
6.2 Analyses	44
6.3 Resultaten	44
6.3.1 NS2 data uit 2001	44
6.3.2 LINH data uit 2003 en 2006	45
7 Discussie en conclusies	47
7.1 Samenvatting resultaten	47
7.2 Discussie	47
7.3 Sterktes en beperkingen	51
7.4 Conclusies	51
7.5 Suggesties voor verder onderzoek	52
Literatuur	54

Voorwoord

Dit onderzoek heb ik gedaan voor mijn masteropleiding Milieu-natuurwetenschappen bij de Open Universiteit Nederland. Door mijn achtergrond als apothekersassistente ben ik geïnteresseerd in geneesmiddelengebruik. De afgelopen jaren valt vooral de sterke stijging van het gebruik van geneesmiddelen ter preventie van ziektes en aandoeningen op. Omdat er nog weinig bekend is over het gebruik van preventieve middelen in de dagelijkse praktijk heb ik gekozen voor een onderzoek naar cholesterolverlagers. Veel mensen gebruiken cholesterolverlagers om hart- en vaatziekten te voorkomen en de middelen staan sterk in de belangstelling. De databestanden van het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (NIVEL) vormen een goede basis om het gebruik en het effect van deze geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk te onderzoeken. Bovendien is bij het instituut veel ervaring en expertise op onderzoeksgebied aanwezig. Ik ben het NIVEL en de Open Universiteit zeer erkentelijk voor de mogelijkheid die zij mij hebben geboden mijn afstudeeronderzoek op deze manier in te vullen.

In het bijzonder wil ik Liset van Dijk van het NIVEL bedanken voor de goede en enthousiaste begeleiding. Daarnaast zijn er verschillende NIVEL-medewerkers die kennis en tijd beschikbaar hebben gesteld. Dank aan Jan Gravestein voor het aanmaken van de juiste bestanden, Dinny de Bakker voor het meedenken over methodes zoals de propensity scores, Mira Zuidgeest voor de hulp bij de multilevel analyses en Lucas van der Hoek en Peter Spreeuwenberg voor de statistische uitleg.

Voor de begeleiding vanuit de Open Universiteit bedank ik Lucas Reijnders voor het kernachtige commentaar en de zeer snelle reacties. Hoewel mijn studie nog niet helemaal is afgerond, wil ik Lily Fredrix bedanken voor de begeleiding, steun en belangstelling tijdens mijn hele studie. Voor een ‘eenzame’ studie aan de Open Universiteit is een betrokken mentor van grote waarde.

Nootdorp, februari 2009
Carla van Boheemen

Samenvatting

Inleiding

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak van sterfte in Nederland. Een groot aantal mensen heeft één of meerdere risicofactoren voor deze aandoeningen zoals roken, onvoldoende bewegen, overgewicht, suikerziekte en hoge bloeddruk. Ter voorkoming van hart- en vaatziekten wordt in eerste instantie een gezonde leefstijl aanbevolen. Maar daarnaast gebruiken steeds meer mensen preventieve medicamenteuze behandeling, zoals cholesterolverlagers (statine). Met de nieuwe richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement die in 2006 van kracht is geworden, zijn de criteria om in aanmerking te komen voor een cholesterolverlager aanzienlijk verruimd. De richtlijn is ontwikkeld door het Nederlands Huisartsen Genootschap. Klinische studies tonen aan dat cholesterolverlagers het aantal cardiovasculaire incidenten met ongeveer 20% zouden kunnen verlagen. Er is nog weinig onderzoek gedaan naar het effect van statines in de dagelijkse praktijk. In dit onderzoek bekijk ik de kenmerken van statinegebruikers, het effect van cholesterolverlagers in de dagelijkse praktijk en de verschillen in voorschrijfgedrag tussen huisartsen.

Literatuur

Atherosclerose is de primaire oorzaak van hartziekten en beroertes. De eerste stap in atherosclerose is de accumulatie van LDL in de subendotheliale matrix van de vaatwand. Statines verlagen LDL in het bloed door binding aan HMG-CoA reductase. Het werkingsmechanisme waardoor de belangrijkste bijwerking spierklachten wordt veroorzaakt, is niet bekend. Placebo-gecontroleerd onderzoek en praktijkstudies laten zien dat statines de incidentie van cardiovasculaire incidenten met ongeveer 20% kunnen verlagen. Over de bijwerkingen zijn de studies niet eenduidig.

Databronnen

Voor dit onderzoek zijn gegevens gebruikt van het NIVEL, het Nederlands instituut voor onderzoek in de gezondheidszorg. Een deel van de data is verkregen uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH), in 2006 een netwerk van 85 geautomatiseerde huisartsenpraktijken met bijna 340.000 ingeschreven patiënten. Een ander deel van de data is afkomstig uit de patiëntenenquête van de Tweede Nationale Studie naar ziekte en verrichtingen in de huisartsenpraktijk (NS2). De patiëntenenquête is een mondeling interview aan huis van 90 minuten die met bijna 10.000 personen is gehouden.

Resultaten

Mensen die statines gebruiken zijn ouder, vaker man en ze hebben al veel vaker een cardiovasculair incident gehad dan mensen die geen statines gebruiken. Ze hebben vaker last van hoge bloeddruk en diabetes, ze zijn dikker en roken vaker. Daarnaast zijn statinegebruikers frequenter gestopt met roken dan niet-statinegebruikers en ze zeggen vaker te voldoen aan de minimumeisen voor voldoende beweging. Er zijn aanwijzingen dat mensen die zelf rapporteren niet dagelijks hun geneesmiddelen te slikken, vaker roken en minder vaak gestopt zijn met roken. 40% van de mensen geeft aan in de afgelopen 14 dagen last van hun gewrichten te hebben gehad, statinegebruikers iets vaker dan niet-statinegebruikers. Mensen die meer dan 80% van de medicatie gebruiken, hebben 22% minder kans op cardiovasculaire incidenten dan mensen die minder dan 80% van de medicatie gebruiken. De variatie in het voorschrijven van statines tussen huisartsenpraktijken lijkt in de loop van de jaren kleiner te worden. Alleen voor mensen met diabetes is de variatie tussen huisartsenpraktijken groot en

wordt in de loop van de jaren nog groter. Het percentage mensen met diabetes dat statines slikt, stijgt snel.

Discussie en conclusies

De resultaten uit dit onderzoek komen goed overeen met de resultaten uit de literatuur van placebo-gecontroleerd onderzoek en uit eerder praktijkonderzoek. Statinegebruikers zijn vaker gestopt met roken en ze zeggen vaker te voldoen aan de minimumeisen voor voldoende beweging dan niet-statinegebruikers. Mogelijk geldt dat voornamelijk voor mensen die minder dan 20% van de voorgeschreven statines gebruiken. Mensen die snel stoppen met statines krijgen ongeveer net zoveel cardiovasculaire incidenten als mensen die therapietrouw zijn. Uit literatuur blijkt dat een gezonde leefstijl inderdaad grote invloed heeft op de incidentie van hart- en vaatziekten. Daarnaast zijn er aanwijzingen uit dit onderzoek en de literatuur dat mensen die niet therapietrouw zijn vaker roken en minder vaak gestopt zijn met roken en ook minder therapietrouw zijn met andere preventieve medicatie. Ook dit duidt op een verband tussen therapietrouw en aanpassing van leefgewoontes. Over de bijwerkingen van statines is nog veel onzekerheid. De literatuur is divers over de incidentie en de ernst van de spierklachten. Uit dit onderzoek blijkt dat gewrichtsklachten significant samenhangen met verschillende risicofactoren die hart- en vaatziekten veroorzaken. De variatie in voorschrijfgedrag tussen huisartsenpraktijken is groot maar wordt kleiner over de jaren. De variatie in voorschrijfgedrag voor diabetespatiënten is erg groot en wordt door de tijd heen juist groter. Medische factoren vergroten de variatie evenals de mate van stedelijkheid. Dit geeft aan dat persoonlijke voorkeuren van huisartsen en/of patiënten een rol spelen. De variatie in voorschrijven van huisartsen laat zien dat er nog geen consistent voorschrijfbeleid is.

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Hart- en vaatziekten (HVZ) zijn de belangrijkste oorzaak van sterfte in Nederland. In 2004 stierven meer dan 45.000 mensen aan deze aandoeningen. Dat is 33% van de totale sterfte. (RIVM, 2008)

Er zijn veel factoren die bijdragen aan het krijgen van hart- en vaatziekten. Het risicoprofiel wordt vastgesteld aan de hand van de volgende factoren (NHG, 2006):

- leeftijd;
- geslacht;
- roken;
- systolische bloeddruk;
- lipidspectrum (TC, HDL, TC/HDL-ratio, LDL, triglyceriden);
- glucosegehalte;
- familieanamnese (vader, moeder, broer of zus met HVZ voor het zestigste levensjaar);
- voeding (gebruik van verzadigd vet, vis, groente en fruit, zout);
- alcoholgebruik;
- lichamelijke activiteit;
- body mass index en middelomtrek.

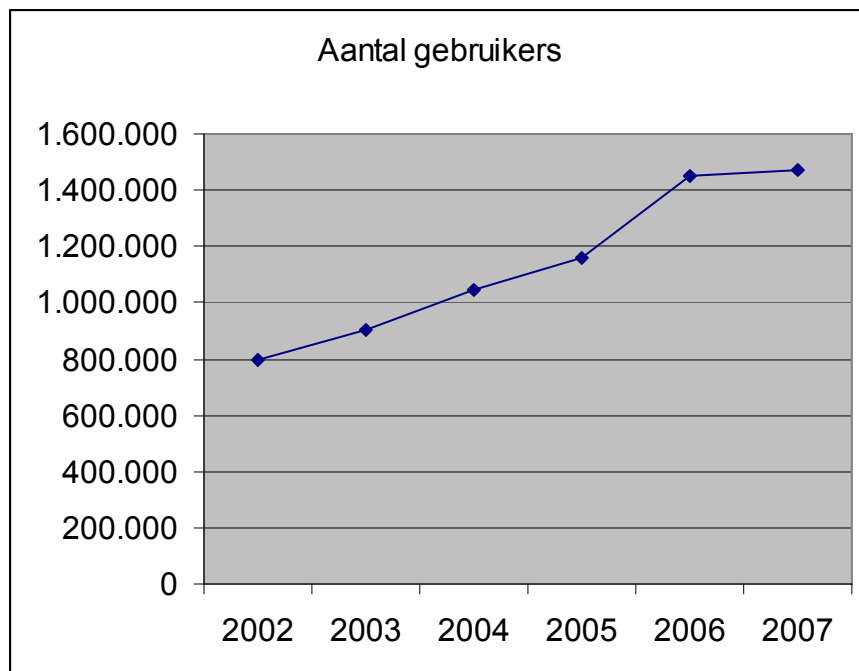
Een groot aantal mensen heeft risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Van de Nederlandse bevolking van 12 jaar en ouder rookt 31,5% (periode 2001-2004). Slechts de helft van de Nederlandse bevolking tussen de 18 en 55 jaar voldeed in 2004 aan de Nederlandse Norm Gezond Bewegen voor hun leeftijdsklasse. Van de mensen tussen 55 jaar en 75 jaar is dat bijna 70%. Circa 10% van de mensen is zeer inactief. In de periode 2005-2006 had ongeveer de helft van de volwassen Nederlanders overgewicht (BMI > 25). Ongeveer 12% heeft zelfs ernstig overgewicht (BMI > 30). Eén op de tien Nederlanders (10,3%) tussen 16-69 jaar voldeed in 2004 aan de criteria voor probleemdrinken. Daarnaast voldoet slechts een kleine minderheid van de bevolking aan de aanbevelingen voor gezonde voeding. (RIVM, 2008)

In de periode 2003-2007 had naar schatting 42 tot 51% van de volwassenen Nederlanders tussen 35 en 70 jaar een verhoogde bloeddruk. In 2003 hadden ruim 600.000 mensen diabetes. Het aantal mensen met diabetes stijgt. Het percentage mensen met ongunstige bloedwaarden voor cholesterol is moeilijk in te schatten. Er zijn slechts gegevens bij een relatief kleine en mogelijk niet-representatieve groep mensen verzameld. Op basis van deze gegevens had in de periode 2003-2007 bijna driekwart van de volwassen Nederlanders van 35 tot 70 jaar een bloedwaarde voor totaal cholesterol van 5 mmol per liter of hoger. Deze bloedwaarde ligt idealiter onder de 5 mmol per liter. (RIVM, 2008)

Daarnaast wordt de Nederlandse bevolking steeds ouder. De kans op hart- en vaatziekten neemt toe met de leeftijd. Omdat risicofactoren voor hart- en vaatziekten veel voorkomen onder de Nederlandse bevolking is het niet verwonderlijk dat hart- en vaatziekten een groot gezondheidsprobleem vormen. Ter preventie van hart- en vaatziekten worden in eerste instantie leefstijladviezen aanbevolen, zoals niet roken, voldoende bewegen, gezond eten, het alcoholgebruik beperken en zorgen voor een optimaal gewicht. Steeds meer mensen komen daarnaast in aanmerking voor preventieve medicamenteuze behandeling. Met name het gebruik van cholesterolverlagers is de afgelopen jaren sterk gestegen. Het aantal gebruikers is

in de periode 2003-2007 met gemiddeld ruim 13% per jaar toegenomen (zie figuur 1.1). In 2006 steeg het aantal gebruikers met maar liefst 25%. (GIP, 2008) Dit komt mede door de nieuwe NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement (zie kader) die in 2006 van kracht is geworden. In 2007 vlt de stijging weer af.

Figuur 1.1 Aantal gebruikers 2002-2007 voor ATC-subgroep C10 : antilipaemica = cholesterolverlagende middelen
Raming voor Ziekenfondswet en particulier verzekerden



Bron: GIP/College voor zorgverzekeringen 2008
Geactualiseerd op: 24-6-2008

De richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement vervangt de NHG-standaarden cholesterol uit 1999 en hypertensie uit 2003. In dit onderzoek richt ik me specifiek op de behandeling met cholesterolverlagers. Ten opzichte van de oude richtlijn cholesterol zijn de belangrijkste uitbreidingen:

- In eerste instantie kwamen in de nieuwe richtlijn alle patiënten met hart- en vaatziekten en/of diabetes mellitus 2 in aanmerking voor behandeling met een cholesterolverlager, ongeacht de hoogte van het cholesterolgehalte. In juli 2006 is de eerste editie van de standaard gewijzigd in editie 1.2, juli 2006. In deze editie komen patiënten met hart- en vaatziekten en/of diabetes mellitus 2 in aanmerking voor behandeling met een cholesterolverlager, als het LDL-cholesterol ten minste 2,5 mmol/l bedraagt. In de richtlijn uit 1999 kwamen mensen met hart- en vaatziekten in aanmerking voor cholesterolverlagers wanneer het cholesterol hoger is dan 5,0 mmol/l (dit komt ongeveer overeen met een LDL-cholesterolconcentratie > 3,2 mmol/l). Een beperkte groep diabetespatiënten die ook andere risicofactoren had, was in de oude richtlijn geïndiceerd voor cholesterolverlagers.
- De leeftijdsgrens waarboven geen behandeling met cholesterolverlagers werd geadviseerd, is vervallen. Bij een beperkte levensverwachting wordt een afweging gemaakt van de voor- en nadelen van preventieve behandeling. In de vorige richtlijn

werd het gebruik van cholesterolverlagers niet zinvol geacht bij mannen ouder dan 70 jaar en bij vrouwen ouder dan 75 jaar.

- De drempels en streefwaarden voor behandeling met cholesterolverlagende middelen zijn verlaagd. In de oude richtlijn waren alleen de mensen met hart- en vaatziekten en een cholesterol van $> 5,0$ mmol/l (dit komt ongeveer overeen met een LDL-cholesterol van 3,2 mmol/l) geïndiceerd. Verder kwam een beperkte groep met een eventuele combinatie van hypertensie, diabetes, roken, hypercholesterolemie en een hoog risico op het ontstaan van manifest vaatlijden in aanmerking. Bij een cholesterol > 8 mmol/l wordt geadviseerd te controleren op familiale hypercholesterolemie en zo nodig te behandelen.

De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement 2006

Met de nieuwe NHG-standaard die sinds begin 2006 van kracht is, is het aantal mensen dat in aanmerking komt voor behandeling met een cholesterolverlager aanzienlijk gestegen. De leeftijdsgrens waarboven geen behandeling met cholesterolverlagers meer wordt geadviseerd, is vervallen en de drempels en streefwaarden zijn verlaagd.

Voor het bepalen van de indicatie voor medicamenteuze behandeling wordt onderscheid gemaakt tussen patiënten met HVZ, patiënten met diabetes mellitus 2 (DM2) en mensen zonder HVZ of DM2.

Patiënten met HVZ

Bij patiënten met HVZ wordt behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd als het LDL-cholesterol ten minste 2,5 mmol/l bedraagt.

Patiënten met DM2

Bij patiënten met DM2 wordt behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd als het LDL-cholesterol ten minste 2,5 mmol/l bedraagt.

Mensen zonder HVZ/DM2

Voor mensen zonder HVZ of DM2 is de richtlijn minder eenduidig. De beslissing om al dan niet medicamenteuze behandeling te adviseren hangt vooral af van de hoogte van het geschatte risico op HVZ en van de hoogte van de systolische bloeddruk (SBD) en de totaal cholesterol/high density lipoprotein cholesterol (TC/HDL)-ratio. Daarnaast worden de voordelen van preventieve behandeling afgewogen tegen de nadelen, zoals bijwerkingen, interacties en kosten van geneesmiddelengebruik. De patiënt wordt betrokken bij de besluitvorming.

Bij een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ van $\geq 15\%$ wordt medicamenteuze behandeling met een cholesterolverlager (statine) geadviseerd. Bij mensen met een 10-jaarsrisico van sterfte door HVZ $\geq 10\%$ wordt behandeling met een cholesterolverlager (statine) overwogen. Oudere mensen hebben vaak alleen al op grond van hun leeftijd een risico van sterfte hoger dan 10%, ook al leven ze gezond. Het is daarom de vraag of het wenselijk is gezonde ouderen alleen op grond van hun leeftijd medicamenteus te behandelen.

Er wordt geschat dat zo'n 3 miljoen mensen met een verhoogd totaal cholesterolgehalte (> 5 mmol/ml) en een HVZ-risico binnen 10 jaar van 15% in 2005/2006 niet worden behandeld met statines. (NHG, 2006)

Bijwerkingen

Over de bijwerkingen meldt de richtlijn dat niet iedereen statines even goed verdraagt. Hoewel het niet vaak voorkomt, is myopathie als bijwerking beschreven in klinische trials en postmarketingrapporten (Pasternak, 2002). Myopathie, gedefinieerd als een serumcreatin kinasegehalte van meer dan tienmaal de normale waarde, komt bij 0,1-0,5% van de patiënten voor. De incidentie van rabdomyolyse bij monotherapie met een statine wordt geschat op 0,44 per 10.000 patiëntjaren (Graham, 2004).

Klinische studies hebben aangetoond dat cholesterolverlagers de incidentie van hart- en vaatziekten met ongeveer 20 tot 30% zouden kunnen verlagen (Baigent, 2005; 4S, 1994). Er zijn nog weinig studies gedaan naar het effect van statines in de dagelijkse praktijk.

Resultaten uit klinische studies zijn niet zondermeer te vertalen naar de klinische praktijk omdat de populatie gebruikers in een studie kan afwijken van de populatie gebruikers in de praktijk (Gross, 2002; Ravnskov, 2006). Deelnemers kunnen voor of tijdens een klinische studie worden uitgesloten van deelname omdat ze:

- ook een andere ziekte of aandoening hebben;
- verhoogde concentraties leverenzymen hebben;
- niet therapietrouw zijn;
- tijdens de studieperiode een statine krijgen voorgeschreven;
- tijdens de screening of de studieperiode stoppen.

Vaak sluiten de onderzoekers om bovenstaande redenen grote groepen mensen uit van deelname. Daardoor kan de studiep populatie substantieel afwijken van de (potentiële) gebruikers van statines.

Op grond van de bevindingen in de klinische studies stijgt het gebruik van cholesterolverlagers sterk. Er is nog weinig bekend over het effect van het gebruik in de dagelijkse praktijk. Aan welke mensen worden de middelen voorgeschreven? Zijn het mensen met de voor hart- en vaatziekten bekende risicofactoren? Is het effect in de praktijk vergelijkbaar met de resultaten in klinisch onderzoek? En is het op basis van de huidige kennis verantwoord dat grote groepen mensen statines gebruiken? Zijn de effecten werkelijk zo opzienbarend en zijn de bijwerkingen echt zo mild? En vinden alle artsen het belangrijk dat steeds meer mensen statines gebruiken? Of zijn er (grote) verschillen in voorschrijfgedrag tussen artsen?

Idealiter zou ik het effect van cholesterolverlagers in de dagelijkse praktijk onderzoeken met een controlegroep van mensen die geen statine gebruiken. Het bleek echter niet mogelijk met de beschikbare data een vergelijkbare controlegroep te selecteren van mensen die geen statines gebruiken. Daarom kijk ik naar het effect van therapietrouw aan statines op het voorkomen van cardiovasculaire incidenten. Door mensen die therapietrouw zijn te vergelijken met mensen die dat niet zijn, kan een mogelijk redelijk betrouwbare inschatting van het effect van statines op het voorkomen van cardiovasculaire incidenten worden gemaakt.

1.2 Vraagstelling

Onderzoeksvragen:

- Wat zijn patiëntkenmerken die samenhangen met het voorgeschreven krijgen van statines en welke kenmerken bepalen of iemand therapietrouw is (gegevens uit 2001)?
- Wat zijn verschillen in de incidentie van hart- en vaatziekten tussen de mensen die in 2003, 2004 of 2005 een cholesterolverlager kregen voorgeschreven en therapietrouw waren en een vergelijkbare groep mensen die in 2003, 2004 of 2005 een cholesterolverlager kregen voorgeschreven maar niet therapietrouw waren in de periode 2003-2006?
- Wat zijn de verschillen tussen artsen in het voorschrijven van statines in 2001, 2003 en 2006?

1.3 Opbouw rapport

De opbouw van dit rapport is als volgt. Na deze inleiding volgt een beschrijving van de belangrijkste bevindingen in de literatuur van het gebruik van cholesterolverlagers. Dit hoofdstuk is verdeeld in *werkingsmechanisme van werking en bijwerkingen van statines*, *placebo-gecontroleerd klinisch onderzoek* en *onderzoek uit de praktijk*. Met deze onderverdeling wil ik de onzekerheden, overeenkomsten, discrepanties van de huidige kennis over het gebruik van statines in beeld brengen. Hoofdstuk 3 beschrijft de gebruikte gegevens. In hoofdstuk 4, 5 en 6 zijn achtereenvolgens de drie onderzoeksvragen toegelicht en beantwoord in de paragrafen *operationalisering*, *analyses* en *resultaten*. In hoofdstuk 7 heb ik de discussie over de resultaten van alle drie de onderzoeksvragen in relatie tot de informatie in de literatuur opgenomen. Hoofdstuk 8 bevat de conclusie en de aanbevelingen.

2 Literatuur

Dit hoofdstuk behandelt de belangrijkste bevindingen uit de literatuur. De literatuur is onderverdeeld in de biochemische processen, de resultaten in gerandomiseerd klinisch onderzoek en de bevindingen in de dagelijkse praktijk en epidemiologische studies. Daardoor wordt duidelijk welke informatie over cholesterolverlagers bekend is en op welk kennisniveau de informatie is gebaseerd. Dat geeft inzicht in de waarde en de onzekerheden van deze informatie.

2.1 Welke lichaamsprocessen worden door cholesterolverlagers beïnvloed?

Statines remmen HMG-CoA reductase, het enzym dat HMG-coA omzet in mevalonaat (zie figuur 2.1). De statinemoleculen binden specifiek aan het katalytische deel van het enzym waardoor de binding aan HMG-coA geblokkeerd wordt. Dit is de eerste stap in het mevalonaatpad dat onder andere leidt tot de productie van cholesterol. (Thompson, 2003) Door de cholesterol synthese in de lever te onderbreken, activeren statines de productie van microsomaal HMG-CoA reductase en LDL (low density lipoproteïne)-receptoren aan de celoppervlakte. Dit resulteert in een toegenomen klaring van LDL uit het bloed en een afname van de LDL-concentratie van 20% tot 55%. (Buhaescu, 2007)

De eerste stap in atherosclerose is de accumulatie van LDL in de subendotheliale matrix van de vaatwand. De accumulatie is groter bij een verhoogd gehalte aan circulerend LDL. Atherosclerose is een progressieve ziekte die gekarakteriseerd wordt door accumulatie van lipiden en fibreuze componenten in de grote aderen. Het is de primaire oorzaak van hartziekten en beroertes. De wand van een grote ader bestaat uit drie morfologisch verschillende lagen. De adventitia bevat bindweefsel met verspreid fibroblasten en gladde spiercellen. De middelste laag, de media, bestaat uit gladde spiercellen. De binnenste laag, de intima, is erg dun en bestaat uit extracellulair bindweefselmatrix, primair proteoglycanen en collageen. Aan de buitenkant zit een deken van elastische vezels, de interne elastische lamina. Aan de binnenkant wordt de lamina begrensd door een monolaag van endotheelcellen. LDL passeert passief de endotheelcellen van de vaatwand. Interacties tussen het LDL-component apolipoproteïne B en matrixproteoglycanen lijken betrokken te zijn bij de retentie van LDL in de vaatwand. Daarnaast kunnen ook andere apoB-bevattende lipoproteïnen accumuleren in de intima en atherosclerose bevorderen. Atherosclerose gaat samen met een ontstekingsreactie door aantrekking van monocyt en lymfocyt. Dit proces wordt getriggerd door geoxideerd LDL. HDL (High Density Lipoproteïne) is sterk beschermend tegen atherosclerose. Een belangrijk mechanisme is de verwijdering van overtollig cholesterol in de perifere weefsels. HDL beschermt ook door de oxidatie van lipoproteïne te remmen. (Lusis, 2000)

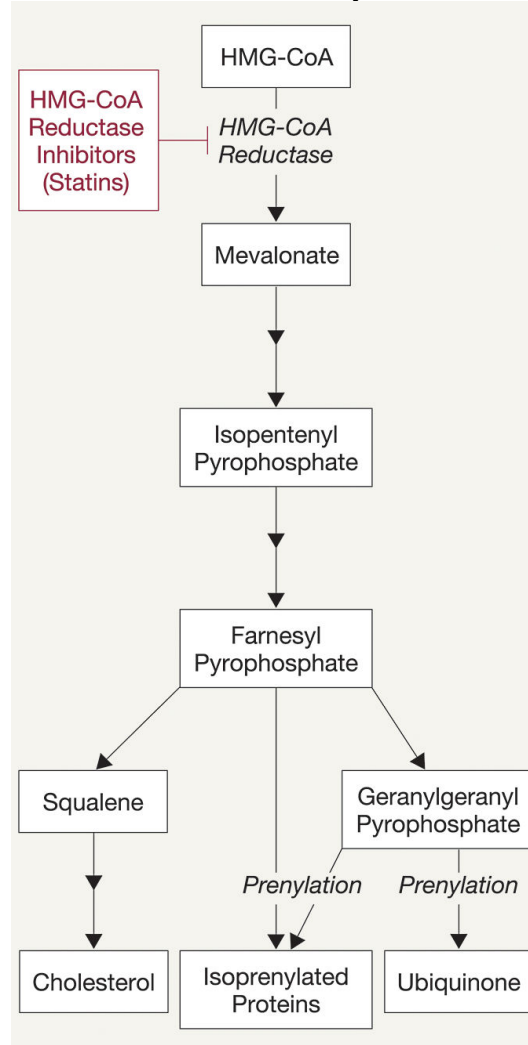
Statines hebben de volgende bijwerkingen: dyspepsie, misselijkheid, buikpijn, hoofdpijn, slapeloosheid, tinnitus, spierzwakte, artralgie, myopathie, myalgie, myositis, rabdomyolyse, verhoging serumcreatinefosfokinasewaarden, impotentie, asthenie, overgevoelighedsreacties, huiduitslag, urticaria, hepatitis, gevoelsstoornis, perifere neuropathie, trombocytopenie, eosinofilie, hepatitis, pancreatitis, anemie, angio-oedeem, gezichtsoedeem, en erythematodes-achtige reacties. (CVZ, 2008) De belangrijkste bijwerkingen zijn spierklachten die in zeldzame gevallen kunnen leiden tot het levensbedreigende rabdomyolyse. Gelijktijdig gebruik van statines met andere geneesmiddelen zoals fibraten, complex medische problemen zoals nier- of leverfalen, hypothyroidisme en virale infecties, traumatisme, excessief alcoholgebruik en zware training zijn risicofactoren voor rabdomyolyse. Ook een hoge

leeftijd, vrouw zijn en een relatief laag lichaamsgewicht zijn beschreven als risicofactoren. Er is weinig over bekend hoe statines de belangrijkste bijwerking spierklachten veroorzaken. Eén theorie voor het mechanisme dat tot spiertoxiciteit leidt, is dat de membranen van de skeletspieren instabiel worden doordat de cholesterolinhoud vermindert. Het blokkeren van de cholesterol synthese met squaleen synthase veroorzaakt bij in-vitromodellen echter geen myotoxiciteit. Dit suggereert dat andere stoffen die beïnvloed worden door inhibitie van HMP-CoA reductase verantwoordelijk zijn.

Inhibitie van HMG-CoA-reductase blokkeert ook de productie van farnesyl pyrofosfaat, een intermediair voor ubiquinon of co-enzym Q10. Ubiquinon of co-enzym Q10 is een steroid isoprenoïde dat deelneemt aan het electronentransport tijdens de oxidatieve fosforylatie in de mitochondriën van zoogdieren. Ubiquinon is vetoplosbaar en waarschijnlijk is ongeveer 50% afkomstig van endogene productie en wordt 50% door het voedsel ingenomen. De hoeveelheid ubiquinon in het serum daalt bij gebruik van statines. De concentraties in het spierweefsel zijn echter niet verlaagd. Dat maakt het verband weer onwaarschijnlijk hoewel de concentraties in spierweefsel niet bij symptomatische patiënten bepaald zijn. Ander bewijs voor een rol van ubiquinon depletie is dat de ratio lactaat/pyruvaat hoger is bij patiënten die statines gebruiken. Dit suggereert een verschuiving naar anaëroob metabolisme en mogelijk mitochondriale disfunctie.

Ander onderzoek suggereert dat een reductie van kleine guaninetriphosfaat(GTP)-bindende proteïnen een rol hebben in de myotoxiciteit van statines. Het effect wordt tenietgedaan door farnesol en geranylgeraniol toe te voegen terwijl reduceren van cholesterol met squaleensynthase-inhibitoren alleen minimale cytotoxiciteit produceert. Farnesyl en geranylgeramylpyrofosfaat activeren zekere regulerende proteïnen via prenylatie, de additie van een specifieke carbonstructuur aan een proteïne. Belangrijke regulerende proteïnen die geactiveerd worden door prenylatie zijn kleine GTP-bindende proteïnen, zoals Ras, Rac en Rho. Ze promoten celactivatie en groei en verzwakken apoptose. Apoptose of geprogrammeerde celdood is een kritisch mechanisme dat essentieel is voor hermodelleren en onderhoud van de weefselstructuur. Als apoptose niet goed wordt geactiveerd, kan het pathologische condities produceren. (Thompson, 2003)

Figuur 2.1 Mogelijk door statines beïnvloede producten van het mevalonaat pad



2.2 Placebo-gecontroleerd onderzoek

Er is erg veel placebo-gecontroleerd onderzoek gedaan naar de (positieve) effecten van statines. Hoewel uit de biochemie nog niet helemaal duidelijk is hoe dat effect tot stand komt, is wel duidelijk dat statines een effect hebben. Over de bijwerkingen is veel minder bekend. Het gebrek aan kennis over het werkingsmechanisme bemoeilijkt het onderzoek in klinische trials.

Uit een meta-analyse (Baigent, 2005) blijkt een reductie van 21% van een cardiovasculair incident bij gebruik van statines. De meta-analyse bevat data van ruim 90.000 deelnemers in 14 klinische onderzoeken. Het gaat om grote, bekende onderzoeken zoals de 4S studie (4S, 1994), de PROSPER-studie (Shepherd, 2002) en de HPS-studie (HPS, 2002).

De 4S studie laat een reductie van 34% cardiovasculaire incidenten zien bij mensen die al eerder een cardiovasculair incident hadden doorgemaakt. Cardiovasculaire incidenten zijn in deze studie gedefinieerd als coronaire hartdood, niet-fataal definitief of waarschijnlijk hartinfarct, stil hartinfarct of gereanimeerde hartstilstand. In de HPS-studie is de reductie van cardiovasculaire incidenten 24%. Cardiovasculaire incidenten zijn gedefinieerd als hartinfarct, beroerte, revascularisatie en sterfte door hartinfarct, andere coronaire hartziekten of een

plotselinge of onverwachte dood zonder andere oorzaak. Aan deze studie namen 20.536 individuen met een hoog risico op cardiovasculaire incidenten deel. Het PROSPER-onderzoek is een onderzoek naar het gebruik van pravastatine bij oudere mensen (Shepherd, 2002). De aanleiding voor dit onderzoek is de balans tussen werkzaamheid en veiligheid van cholesterolverlagers bij oudere mensen. Lage plasmacholesterolwaarden bij ouderen worden geassocieerd met hogere mortaliteit. De conclusie van het onderzoek is dat behandeling met pravastatine gedurende drie jaar van oudere individuen tot een 15% relatieve reductie (2,1% absolute reductie) in het risico op coronaire gebeurtenissen leidt. Coronaire gebeurtenissen zijn gedefinieerd als fatale en niet-fatale hartinfarcten en fatale en niet-fatale beroertes. Tevens wordt geconstateerd dat 25% vaker kanker voorkomt. Daardoor leidt het gebruik van pravastatine bij ouderen in dit onderzoek niet tot minder mortaliteit. De toename van kanker wordt door de onderzoekers als weinig relevant beoordeeld omdat er in andere onderzoeken geen toename van kanker bij gebruik van statines is geconstateerd.

Uit een review naar statinegerelateerde spierklachten blijkt dat de literatuur op dit punt verwarrend is mede door het ontbreken van duidelijke definities. Bovendien blijkt uit de literatuurstudie dat rapportages over spierproblemen tijdens klinische onderzoeken met statines extreem zeldzaam zijn (Thompson, 2003). Fatale rhabdomyolyse met 0,15 doden per 1 miljoen voorschriften (Thompson, 2003) of een incidentie van rhabdomyolyse van 0,44 per 10.000 patiëntjaren bij monotherapie met een statine (Graham, 2004) zijn zeldzaam, maar de incidentie van minder ernstige spierklachten is onduidelijk. Klinisch belangrijke rhabdomyolyse of myositis is in de meeste studies gedefinieerd als spierpijn met een creatinine kinase niveau dat ten minste 10 maal hoger is dan de hoogste limiet van het normale niveau. Statinegebruikers hebben vaker mildere creatinine kinase niveaus die niet symptomatisch hoeven te zijn. Myalgie, gedefinieerd als spierpijn, wordt zelden gerapporteerd in klinische trials. Indien wel gerapporteerd, is de incidentie vaak vergelijkbaar met de incidentie in placebogroepen. In de eerder genoemde studie bij ouderen (Shepherd, 2002) worden bij 1604 mensen (55%) in de placebogroep serieuze bijwerkingen gerapporteerd en bij 1608 mensen (56%) in de statinegroep. Er is geen definitie voor serieuze bijwerkingen gegeven in het artikel. 32 mensen (1,1%) rapporteren myalgie in de placebogroep en 36 (1,2%) in de statinegroep. In een andere studie (HPS, 2002) melden 32,9% van de mensen in de statinegroep en 33,2% in de placebogroep gedurende de studieperiode ten minste eenmaal last te hebben gehad van spierpijn en/of spierzwakte. Van deze mensen bleek een iets hoger, niet-significant, aantal statinegebruikers een verhoogd creatinine kinase van meer dan 10 maal ULN te hebben dan mensen die een placebo kregen. In een vergelijkende studie tussen een hoge dosis atorvastatine en een normale dosis simvastatine blijkt dat statistisch significant meer mensen die atorvastatine gebruiken (9,6%) stoppen vanwege bijwerkingen dan mensen die simvastatine gebruiken (4,2%). Mensen die atorvastatine gebruiken hebben ook statistisch significant vaker verhoogde waarden van leverenzymen. Serieuze bijwerkingen komen in allebei de groepen evenveel voor, 47,4% in de simvastatinegroep en 46,5% in de atorvastatinegroep. Ook is in het artikel geen definitie voor serieuze bijwerkingen gegeven. (Pedersen, 2005) Recent onderzoek toont aan dat statines ook myopathie zonder verhoogde creatinine kinase niveaus induceren. In een studie is met spierbiopsies bij enkele patiënten myopathie aangetoond, overtuigend veroorzaakt door statinegebruik. (Philips, 2002)

2.3 Literatuur over onderzoek uit de klinische praktijk

Er zijn niet veel praktijkstudies gedaan naar de effectiviteit van cholesterolverlagers. Een praktijkstudie naar het effect van therapietrouw laat zien dat het aantal niet-fatale cardiovasculaire incidenten met 19% daalt indien meer dan 90% van de medicatie ten minste een jaar wordt gebruikt. (Bouchard, 2007) Een andere studie vindt na twee jaar consistent statinegebruik een reductie op hart- en vaatziekten van 30% ten opzichte van niet-consistente gebruikers. De onderzoekers geven aan dat dit waarschijnlijk een overschatting is omdat niet-consistente gebruikers ook eerder met het gebruik van andere preventieve geneesmiddelen, zoals bloeddrukverlagers, stoppen. (Penning, 2006)

Bij een eerste verkenning bleek het niet mogelijk te zijn om de impact van medicijngebruik op de gezondheid van de populatie van een Europees land te beoordelen. Het statinegebruik binnen 14 EU-lidstaten en Noorwegen in het jaar 2000 was hoog maar varieerde ook aanzienlijk tussen de landen. Noorwegen had het hoogste gebruik van 60 DDD/1000inwoners/dag, vier keer zo veel als Italië dat het laagste gebruik had met 15 DDD/1000inwoners/dag. Het gebruik in Nederland was in het jaar 2000 met 49 DDD/1000inwoners/dag relatief hoog. Een simpele vergelijking van de mortaliteit aan hart- en vaatziekten en het gebruik van statines op een internationaal niveau laat geen correlatie zien. Ook een vergelijking tussen twee Scandinavische buurlanden met het hoogste respectievelijk het tweede laagste statinegebruik laat geen correlatie zien tussen statinegebruik en HVZ-mortaliteit zien (zie tabel 2). Het gebruik van statines in Denemarken was 2,4 DDD/1000inwoners/dag in 1995 en nam toe naar 44,3 DDD/1000inwoners/dag in 2003. In Noorwegen nam het gebruik in dezelfde periode toe van 11,1 DDD/1000inwoners/dag naar 98,2 DDD/1000inwoners/dag. Het statinegebruik was daarmee ongeveer vijf maal zo hoog in Noorwegen als in Denemarken van 1995-1998 maar deze verhouding nam af van 4,6 in 1995 naar 2,2 in 2003. Het niveau van mortaliteit aan hart- en vaatziekten was echter gelijk in Denemarken en Noorwegen, stabiel van 1970 tot 1980 maar veel hoger dan het gemiddelde van de 15 EU-landen. Vanaf 1980 begon de HVZ-mortaliteit te dalen. Vanaf het eind van de jaren 90 bereikte de HVZ-mortaliteit bijna het EU-15 gemiddelde. De grootste daling vond plaats voordat de statines waren geïntroduceerd. (Folino-Gallo, 2005).

Tabel 2.1 Utilisation of statins in DDD/1000inh/day and SDR (Standardized Death Rate) for Coronary Heart Disease (ICD-10 120-125) 0-64 years per 100,000 population in Denmark and Norway

	Utilisation of statins in DDD/1000inh/die			SDR for Coronary Heart Disease per 100,000 population		
	Denmark	Norway	ratio Norway to Denmark	Denmark	Norway	ratio Norway to Denmark
1970	--	--	--	63.11	68.09	1.08
1980	--	--	--	65.47	62.34	0.95
1990	--	--	--	46.24	49.51	1.07
1993	n.a.	3.9	--	38.99	37.42	0.96
1994	1.6	4.9	3.1	33.88	35.40	1.04
1995	2.4	11.1	4.6	33.25	35.97	1.08
1996	3.9	18.4	4.7	28.16	29.40	1.04
1997	5.4	27.1	5.0	25.61	28.05	1.10
1998	7.8	37.7	4.8	24.07	28.79	1.20
1999	11.4	49.1	4.3	21.95	25.35	1.15
2000	15.4	59.6	3.9	--	22.73	--
2001	20.3	71.7	3.5	--	22.55	--
2002	28.5	85.5	3.0	--	--	--
2003	44.3	98.2	2.2	--	--	--

-- = data not available (for statins because they were not yet licensed; for SDR because data have not been yet released)

Uit studies naar bijwerkingen blijkt dat milde tot gemiddelde musculaire symptomen, vooral bij hogere doses statines, meer voorkomen (10-20%) en een grotere impact op het dagelijks leven hebben dan uit klinische studies blijkt. (Bruckert, 2006; Franc, 2003) Er is een duidelijke chronologische link tussen symptomen en statinegebruik. Mogelijk worden mildere symptomen in klinische studies over het hoofd gezien. In een studie met 22 professionele atleten die aan familiale hypercholesterolemie lijden, blijkt 78% geen enkele statine te tolereren vanwege spierproblemen. Na het stoppen van de therapie verdwijnen de symptomen bij de meeste binnen een paar dagen en bij allemaal binnen drie weken. Waarschijnlijk veroorzaakt extreme lichaamsbeweging in combinatie met statines de myopathie. (Sinzinger, 2004)

3 Databronnen

3.1 Inleiding

Het doel van dit onderzoek is om het effect van het gebruik van cholesterolverlagende middelen, de statines, in de dagelijkse praktijk te onderzoeken. De databestanden die voor dit onderzoek gebruikt zijn, worden beheerd door het NIVEL, het Nederlands instituut voor onderzoek in de gezondheidszorg.

3.2 Herkomst data en gegevensverzameling

Een deel van de data zijn afkomstig uit het Landelijk Informatie Netwerk Huisartsenzorg (LINH) gebruikt. LINH is een netwerk van 85 geautomatiseerde huisartspraktijken met bijna 340.000 ingeschreven patiënten (september 2006). De LINH-huisartsen verzamelen op continue basis 'productiegegevens' over aandoeningen (ICPC-gecodeerde diagnose), aantallen contacten/verrichtingen, geneesmiddelvoorschriften en verwijzingen. LINH is een samenwerkingsverband tussen het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), IQ Health Care en het NIVEL.

Doelstelling van LINH is het verzamelen en leveren van representatieve, continue informatie omtrent de door de Nederlandse huisartsen verleende zorg. Deze informatie is van belang voor het landelijk beleid van de beroepsgroep, verzekeraars en overheid omdat met cijfers onderbouwd kan worden welke bijdrage de huisarts aan de Nederlandse gezondheidszorg levert. Daarnaast is inzicht in het huisartsgeneeskundig handelen van belang voor de kwaliteitsbevordering.

LINH bestaat uit zes modules: patiëntgegevens, morbiditeit, contacten met de praktijk, gedeclareerde verrichtingen, prescripties en verwijzingen. De patiëntenmodule bevat van iedere patiënt in de betreffende praktijk de volgende gegevens: patiëntnummer, geboortedatum, geslacht, datum inschrijving praktijk, eventueel datum vertrek uit de praktijk en reden voor het vertrek, categorie patiënt (vast, waarneem, passant, etcetera), verzekeringsvorm (tot 2006), artscode, type woonverband en het numerieke deel van de postcode. Deze gegevens zijn gerelateerd aan de andere modules. De huisartsen registreren alle contacten met de diagnose op basis van ICPC-code (Lamberts, 1987) in de morbiditeitsmodule. De voorschriften worden op basis van de ATC-code (WHO) van het geneesmiddel met de bijbehorende diagnose op basis van ICPC-code geregistreerd in de prescriptiemodule. De data wordt rechtstreeks uit het huisartseninformatiesysteem geëxtraheerd. (Verheij, 2008)

Voor dit onderzoek worden LINH-data gebruikt uit drie modules:

- patiëntgegevens zoals geboortedatum, geslacht, verzekering en praktijkcode;
- contactgegevens zoals datum van het consult, diagnose op basis van de ICPC-code;
- prescriptiegegevens zoals het geneesmiddel op basis van de ATC-code, datum van het voorschrift en de diagnose op basis van de ICPC-code.

Ik heb data van 2003 tot en met 2006 gebruikt.

Daarnaast zijn data gebruikt die afkomstig zijn uit de patiëntenenquête van de Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk (NS2). De NS2 is een onderzoeksprogramma dat als hoofddoel had inzicht te krijgen in de positie en rol van de

huisarts in de Nederlandse gezondheidszorg. Het programma is uitgevoerd door het NIVEL en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM). De eerste studie werd in 1987 gehouden. De gegevens van de NS2 zijn verzameld tussen 1 mei 2000 en 30 april 2002. Het grootste deel van de data betreffen 2001. Voor de gegevensverzameling werd medewerking van de deelnemers van LINH gevraagd. Van de 89 praktijken die in 1999 aan LINH deelnamen, bleken er 61 (69%) ook bereid om aan de NS2 deel te nemen. Daarnaast werden 43 nieuwe praktijken geworven voor deelname aan LINH en de NS2. Het totaal aantal deelnemers aan NS2 kwam daarmee op 104 praktijken met in totaal 195 huisartsen (overeenkomend met 164,75 voltijds huisarts).

In de gegevensverzameling van de NS2 zijn drie niveaus te onderscheiden, namelijk de verzameling van gegevens in de huisartsenpraktijk, over de huisartsenpraktijk en over de praktijkpopulatie. In de huisartsenpraktijk registreerden huisartsen en het praktijkondersteunde personeel verschillende typen gegevens over contacten met de patiënten zoals diagnoses, verrichtingen en verwijzingen. Deze gegevens werden geregistreerd in het huisartseninformatiesysteem. Dat is de LINH-data. Gegevens over de huisartsenpraktijk werden verkregen uit een gevalideerde methode voor visitatie van praktijkvoering en aanvullende vragenlijsten. Voor de gegevens over de praktijkpopulatie ontvingen alle patiënten een korte schriftelijke vragenlijst over sociaaldemografische gegevens als burgerlijke staat, opleiding, beroep, en geboorteland. De respons op deze per post verstuurd vragenlijst bedroeg 76%.

Een aselecte steekproef van ongeveer 4% van de 'vaste patiënten' (n=19.685) is benaderd voor een mondeling interview aan huis van ongeveer 90 minuten. Via dit interview werden gegevens verzameld over onder andere de subjectieve gezondheidstoestand, ziektegedrag en gebruik van zorgvoorzieningen, leefstijl en opvattingen over de gezondheidszorg. Daarbij is zoveel mogelijk gebruikgemaakt van eerder gebruikte en/of gevalideerde meetinstrumenten. De respons op deze interviews was 65% (n=12.699). Onder de respondenten bevonden zich 3014 personen jonger dan 18 jaar. (Schellevis, 2003) Voor dit onderzoek zijn alleen volwassenen vanaf 18 jaar gebruikt. Dat zijn dus 9685 personen. De data uit deze steekproef zijn gekoppeld aan de prescriptiedata van LINH om gegevens over statinegebruik in 2001 toe te voegen.

Voor de eerste onderzoeksvraag zijn de data uit de patiëntenenquête van de Tweede Nationale Studie, aangevuld met prescriptiedata uit LINH, gebruikt. De tweede onderzoeksvraag is beantwoord met LINH-data van 2003 tot en met 2006. De derde onderzoeksvraag is zowel met LINH-data uit 2003 en 2006 als met data uit de patiëntenenquête van de Tweede Nationale Studie, aangevuld met prescriptiegegevens over statines uit LINH, uitgevoerd.

3.3 Representativiteit

Jaarlijks wordt nagegaan in hoeverre LINH representatief is voor Nederland voor wat betreft de samenstelling van de patiëntenpopulatie en de huisartsen. Om na te gaan of de bij LINH-praktijken ingeschreven praktijkpopulatie representatief is voor Nederland, is een vergelijking gemaakt naar leeftijd en geslacht met gegevens afkomstig van het College voor zorgverzekeringen. Het is opmerkelijk hoe goed LINH het landelijk beeld volgt, zeker omdat werving op samenstelling van praktijkpopulatie niet mogelijk is. Om na te gaan of de bij LINH-praktijken werkzame huisartsen representatief zijn voor de Nederlandse huisartsen, is een vergelijking gemaakt met gegevens uit de huisartsenregistratie zoals bijgehouden door het NIVEL. De aan LINH deelnemende huisartsen verschillen niet van de Nederlandse

huisartsenpopulatie voor wat betreft sekse, leeftijd en werkzame dagdelen. Ook voor wat betreft het aantal apotheekhoudenden en het percentage HIDHA's is LINH representatief voor de Nederlandse huisarts. Wel werken LINH-huisartsen iets vaker in een groepspraktijk of gezondheidscentrum. De LINH-huisartsen zijn goed gespreid over het land, maar het westen van het land, met name de provincie Zuid-Holland is iets ondervertegenwoordigd. Het aantal LINH-huisartsen werkzaam in niet-stedelijke gebieden is lager dan verwacht op basis van de landelijke verdeling, terwijl het aantal huisartsen werkzaam in weinig stedelijke gebieden wat hoger is.

De 195 deelnemende huisartsen die deelnamen aan NS2 vormen een goede afspiegeling van de populatie huisartsen in Nederland naar alle belangrijke kenmerken als leeftijd, geslacht, regio, stad/platteland en achterstandsgebied. Een uitzondering hierop vormt de praktijkvorm: onder de NS2-deelnemers zijn solisten relatief ondervertegenwoordigd (32% versus landelijk 44%). Daarnaast zijn in eerder onderzoek geen verschillen gevonden bij een vergelijking van het huisartsgeneeskundig handelen tussen huisartsen met of zonder geautomatiseerde praktijkvoering en tussen huisartsen die wel of niet deelnemen aan een registratienetwerk. In de 104 deelnemende praktijken stonden bij de start van de gegevensverzameling ongeveer 390.000 personen als 'vaste patiënt' ingeschreven. De kenmerken van deze populatie komen zeer goed overeen met die van de Nederlandse bevolking naar leeftijd, geslacht en ziektekostenverzekering (ziekenfonds-/particulier verzekerd). Geconcludeerd kan worden dat de deelnemers aan de NS2 representatief zijn voor Nederland op het niveau van praktijken, huisartsen en patiënten.

De respondenten van de patiëntenenquête wijken wat betreft geslacht en leeftijd nauwelijks, en wat betreft opleidingsniveau in geringe mate af van de steekproef of van de Nederlandse bevolking.

Hoewel de gegevensverzamelingen voor een belangrijk deel uit dezelfde soort gegevens bestaat, is de manier van dataverzamelen essentieel verschillend. De data die voor de eerste onderzoeksvraag en een deel van de derde onderzoeksvraag is gebruikt, zijn voornamelijk verkregen door een mondeling interview aan huis. De data die gebruikt zijn voor de tweede onderzoeksvraag en een deel van de derde onderzoeksvraag zijn direct geëxtraheerd uit de huisartsinformatiesystemen van de deelnemende huisartsen.

4 *Patiëntkenmerken statinegebruikers*

Dit hoofdstuk beschrijft de operationalisering en de resultaten van de eerste onderzoeksvraag:

- Wat zijn patiëntkenmerken die samenhangen met het voorgeschreven krijgen van statines en welke kenmerken bepalen of iemand therapietrouw is (gegevens uit 2001)?

De gegevens die gebruikt zijn voor de beantwoording van deze onderzoeksvraag zijn afkomstig uit de patiëntenenquête van de Tweede Nationale Studie (NS2) en de prescriptiedata uit LINH.

4.1 *Operationalisering*

Deze paragraaf operationaliseert de begrippen die gebruikt zijn uit de patiënteninterviews van de NS2 en de gegevens over statinegebruik uit de prescriptiemodule van LINH. De afhankelijke variabele is statinegebruik. De kenmerken van mensen die in het registratiejaar 2001 een statine gebruikten zijn vergeleken met mensen die geen statine gebruikten. Er is gekeken naar vier groepen patiëntkenmerken:

- leeftijd en geslacht;
- morbiditeit zoals hart- en vaatziekten, hoge bloeddruk en diabetes (zelf-gerapporteerd);
- leefstijl zoals roken, gewicht, eetgedrag en beweging;
- andere sociaal-demografische factoren zoals stedelijkheid, inkomen en opleiding.

Daarnaast is er gekeken naar zelf-gerapporteerde therapietrouw en naar mogelijke bijwerkingen van statines.

Statinegebruiker

Uit de prescriptiemodule zijn alle voorschriften voor statines (ATC: C10AA) geselecteerd. Een persoon is een statinegebruiker als hij of zij in 2001 ten minste één keer een recept voor een statine heeft gekregen.

Leeftijd en geslacht

De vragenlijst bevat vragen over geslacht en geboortedatum. Aan de hand van de geboortedatum is de leeftijd in 2001, het jaar waarop de meeste onderzoeksgegevens betrekking hebben, berekend.

Morbiditeit

Bekende redenen om een cholesterolverlager voor te schrijven zijn hart- en vaatziekten, diabetes en een hoge bloeddruk. Met ja/nee vragen is aan de respondent gevraagd of deze de volgende aandoeningen heeft gehad:

- Heeft u ooit een hartinfarct gehad?
- Heeft u in de afgelopen 12 maanden een andere ernstige hartaandoening gehad (zoals hartfalen of angina pectoris)?
- Heeft u ooit een beroerte, hersenbloeding of herseninfarct gehad?
- Heeft u nu, of in de afgelopen 12 maanden last gehad van vernauwing van de bloedvaten in de buik of de benen (geen spataderen)?
- Heeft u suikerziekte?
- Heeft u nu, of in de afgelopen 12 maanden last gehad van hoge bloeddruk?

Indien op bovenstaande vragen met *ja* is geantwoord is ook gevraagd:
Bent u hiervoor (in de afgelopen 12 maanden) onder behandeling of controle van de huisarts of de specialist geweest?

Leefstijl

Leefstijlfactoren zoals roken, te weinig lichaamsbeweging, ongezond eten en overgewicht verhogen het risico op hart- en vaatziekten. Naar verwachting gebruiken ze ook vaker een statine.

Roken

Aan respondenten is gevraagd of ze zelf wel eens roken. Vervolgens is aan mensen die hierop *nee* antwoorden gevraagd of ze vroeger wel een sigaretten hebben gerookt. Deze vragen heb ik als twee afzonderlijke dichotome variabelen meegenomen.

Om onderscheid te maken tussen zware rokers en minder zware rokers heb ik de rokers ingedeeld in drie groepen:

- minder dan 7 sigaretten, sigaren of pijpen per week (één per dag of minder);
- tussen 7 sigaretten en 105 sigaretten, sigaren of pijpen per week (één tot 15 per dag);
- meer dan 105 sigaretten, sigaren of pijpen (meer dan 15 per dag).

Voor ex-rokers zijn geen aantallen gevraagd maar of het er gedurende het hele leven meer dan 100 sigaretten zijn gerookt. Daarom is de volgende indeling gemaakt:

- nooit gerookt;
- af en toe of minder dan 100 sigaretten gedurende het hele leven;
- dagelijks gerookt en meer dan 100 sigaretten gedurende het hele leven.

Lichaambeweging

De Nederlandse norm voor gezond bewegen is gerelateerd aan de minimale hoeveelheid lichaamsbeweging die nodig is voor de instandhouding en verbetering van de gezondheid (Kemper, 2000). Voor volwassenen is die norm ten minste vijf dagen per week matig intensieve lichaamsbeweging. In de vragenlijst is gevraagd naar het aantal dagen dat de respondent gemiddeld in de week ten minste een half uur lang bezig is met fietsen, klussen, tuinieren, sporten of andere inspannende activiteiten. Indien het antwoord vier dagen of minder was, is dat als onvoldoende lichaamsbeweging gekwalificeerd.

Eetgedrag

In de enquête zijn veel vragen over eten gesteld. Om het eetgedrag in kaart te brengen, is het aantal 'slechte' eetgewoontes geteld. De vragen zijn daarvoor eerst omgezet in ja/nee items. Voor het totaal aantal respondenten gaat het om de volgende gewoontes:

- Ontbijt minder dan vijf keer per week.
- Gebruikt niet elke dag een warme maaltijd.
- Eet dagelijks tussendoortje zoals snacks, koekjes, chips, nootjes.

Een persoon kan in dit onderzoek dus 0, 1, 2 of 3 'slechte' eetgewoontes hebben. Er is voor deze eetgewoontes gekozen omdat ze vrij ingrijpend zijn en, zeker wanneer ze in combinatie voorkomen, typerend zijn voor een onregelmatig eetpatroon.

Gewicht

Om te bepalen of iemand overgewicht heeft, is uit de opgegeven lichaamslengte en het gewicht de Body Mass Index (BMI) berekend. De BMI wordt berekend door het gewicht te delen door de lichaamslengte in het kwadraat. In het algemeen is een index van minder dan

18,5 ondergewicht. Vanaf een index van 25 wordt gesproken van (licht) overgewicht. Boven een waarde van 30 is er sprake van ernstig overgewicht of obesitas. Mensen met een BMI hoger dan 30 bleken net zo vaak statines te slikken als mensen met een BMI hoger dan 25. Bovendien zijn de aantallen van mensen met een BMI hoger dan 30 klein. Daarom is in de analyse alleen onderscheid gemaakt tussen een BMI lager dan 25 en een BMI hoger dan 25.

Andere sociaal-demografische factoren

Stedelijkheid

De variabele stedelijkheid is gebaseerd op de mate van stedelijkheid van het gebied waar de huisartsenpraktijk is gevestigd. Hierbij is gebruik gemaakt van een indeling van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Er zijn vijf categorieën: 1 zeer stedelijk, 2 sterk stedelijk, 3 matig stedelijk, 4 weinig stedelijk en 5 niet stedelijk.

Inkomen

Aan de respondent is in de enquête gevraagd in welke inkomenscategorie het netto maandinkomen van zijn huishouden valt. Voor dit onderzoek is onderscheid gemaakt in een huishoudinkomen hoger en lager dan f 3000,- per maand.

Opleiding

Aan de respondent is gevraagd naar de hoogste opleiding die met een diploma is afgerond: (nog) geen, lagere school, VBO/LBO, MAVO, HAVO/VWO, (kort)MBO, HBO, WO. Voor dit onderzoek heb ik (nog) geen, lagere school, VBO/LBO en MAVO opnieuw gecodeerd naar lager opleidingsniveau en HAVO/VWO, (kort)MBO, HBO en VWO naar hoger opleidingsniveau.

Therapietrouw

Indien de geënquêteerde aangeeft dat hij in de afgelopen zes maanden, door de arts voorgeschreven, geneesmiddelen gebruikte, zijn vervolgens de volgende vragen over terapietrouw gesteld:

- Is of zijn er één of meer medicijnen die u door een arts zijn voorgeschreven om continu te gebruiken?
- Bent u gedurende de afgelopen drie maanden wel eens onzorgvuldig geweest in het gebruiken van dit/deze medicijn(en)?
- Hebt u gedurende de afgelopen drie maanden dit/deze medicijn(en) wel eens vergeten te gebruiken?

Bijwerkingen

In de enquête is niet gevraagd naar spierpijnen. Er is wel gevraagd naar gewrichtspijnen. De met statinegebruik geassocieerde spierpijnen blijken vaak te zijn gelocaliseerd in de gewrichten (Franc, 2004)

Aan de geënquêteerden is gevraagd of zij last hebben gehad van de volgende klachten in de afgelopen 14 dagen:

- Pijn in de nek/schouder/boven in de rug
- Pijn in één van de ellebogen, polsen of handen
- Pijn in één of beide heupen of knieën
- Pijn in één of beide enkel(s) of voet(en)

Van deze vragen is één variabele “gewrichtspijnen” gemaakt. Indien een geënquêteerde op één of meer van de bovenstaande vier vragen bevestigend heeft geantwoord, is de variabele “gewrichtspijnen” op 1 gesteld. Er is ook gevraagd naar pijn laag in de rug. Omdat lage rugpijn vrij algemeen voorkomt, is deze pijn voor dit onderzoek buiten beschouwing gelaten.

4.2 Analyses

Om de patiëntkenmerken van de statinegebruiker te analyseren, is multivariate logistische regressieanalyse gebruikt. Multivariate analyse betekent letterlijk: het analyseren van veel variabelen. Logistische regressieanalyse bestudeert het verband tussen een dichotome afhankelijke variabele en één of meer numerieke onafhankelijke variabelen. Een dichotome variabele is een kenmerk dat slechts twee mogelijke waarden kan aannemen. In deze analyse is de dichotome afhankelijke variabele het al dan niet voorgeschreven krijgen van een statine (0 = nee, 1 = ja).

De onafhankelijke variabelen zijn verdeeld in vier groepen kenmerken:

- Leeftijd en geslacht
- Morbiditeit
- Leefstijl
- Andere sociaal-demografische factoren

Er is eerst gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Daarna heb ik de variabelen per groep kenmerken in afnemende volgorde van verwachte bijdrage geanalyseerd. Deze aanpak maakt de relatieve bijdrage van de groepen kenmerken en de afzonderlijke kenmerken inzichtelijk.

4.3 Resultaten

De kenmerken van de statinegebruiker zijn eerst onafhankelijk van elkaar bekeken (zie tabel 4.2). Daarna zijn met logistische regressie de gecorrigeerde verbanden tussen het gebruik van statines en de kenmerken van de statinegebruiker bestudeerd (zie tabel 4.4).

4.3.1 De statinegebruiker

De steekproef van 9685 mensen bevat 533 statinegebruikers.

Leeftijd en geslacht

Vrouwen zijn in de onderzoekspopulatie in de meerderheid (55,3%). Statinegebruikers zijn echter vaker man (56,7%). De gemiddelde leeftijd van de statinegebruiker ligt met 63 jaar aanmerkelijk hoger dan de gemiddelde leeftijd van de niet-statinegebruiker die gemiddeld 48 jaar is.

Mannen krijgen op jongere leeftijd een statine voorgeschreven dan vrouwen. In de leeftijdscategorie tussen 36 jaar en 55 jaar krijgt 4,7% van de mannen een statine voorgeschreven. Bij vrouwen is dat 1,5%. Het percentage statinegebruikers vanaf 55 jaar ligt bij mannen ongeveer 35% hoger dan bij vrouwen. (zie tabel 4.1)

Tabel 4.1 Statinegebruikers naar leeftijd en geslacht

LEEFTIJD	GESLACHT	GEEN STATINE	STATINE	TOTAAL
35 jaar en jonger	Vrouw	1292 99,7%	4 0,3%	1296 100%
	Man	1059 99,6%	4 0,4%	1063 100%
36 jaar tot 55 jaar	Vrouw	2200 98,5%	34 1,5%	2234 100%
	Man	1720 95,3%	84 4,7%	1804 100%
56 jaar tot 75 jaar	Vrouw	1209 88,2%	162 11,8%	1371 100%
	Man	992 84,1%	188 15,9%	1180 100%
Ouder dan 75 jaar	Vrouw	425 93,2%	31 6,8%	456 100%
	Man	255 90,7%	26 9,3%	281 100%

Morbiditeit

Hart- en vaatziekten, diabetes en een hoge bloeddruk hangen samen met het gebruik van een cholesterolverlager (tabel 4.2). Ruim een kwart van de statinegebruikers heeft ooit een hartinfarct doorgemaakt. Desondanks slikt in 2001 bijna 60% van de hartpatiënten geen statine. Uiteraard kan uit deze data niet opgemaakt worden of statinegebruikers ondanks het gebruik van een statine toch een hartinfarct kregen of dat ze een statine kregen voorgeschreven nadat ze een hartinfarct hadden gekregen.

Leefstijl

Het lijkt erop dat statinegebruikers zich bewuster zijn van de risico's die ze lopen. Ze hebben betere eetgewoontes en bewegen nauwelijks minder dan niet-statinegebruikers, maar ze zijn (nog) wel vaker te zwaar. Maar liefst 51,6% van de statinegebruikers rookte in het verleden. Mensen die gestopt zijn met roken geven gezondheid op als belangrijkste reden. Nu rookt nog 24,8%. Dat percentage ligt lager dan van niet-statinegebruikers. Van de niet-statinegebruikers rookt 31,4%. Waarschijnlijk gaan mensen die geconfronteerd worden met de gevolgen van een ongezonde leefstijl gezonder leven. In totaal heeft 76,4% van de statinegebruikers gerookt of rookt nog steeds. Bij de niet-statinegebruikers ligt dit percentage lager, 65,9%.

Sociaal-demografische factoren

Op het platteland schrijven artsen net zoveel mensen statines voor als in de stad. Er zijn meer statinegebruikers die een laag opleidingsniveau en een lager huishoudinkomen hebben.

Tabel 4.2 Patiëntkenmerken van mensen die in 2001 een statine voorgeschreven kregen

	TOTAAL		EEN STATINE		GEEN STATINE	
	N*	% of gem.**	N*	% of gem.**	N*	% of gem.**
Geslacht (percentage mannen)	4328	44,7 %	302	56,7 %	4026	44,0 %
Gemiddelde leeftijd	9685	49	533	63	9152	48
<i>Morbiditeit</i>						
Hartinfarct gehad (ooit)	341	3,5 %	139	26,2 %	202	2,2 %
Andere ernstige hartaandoening (afgelopen jaar)	231	2,4 %	66	12,4 %	165	1,8 %
Beroerte, hersenbloeding of herseninfarct (ooit)	250	2,6 %	51	9,6 %	199	2,2 %
Vernauwing bloedvaten in buik of benen (afgelopen jaar)	306	3,2 %	64	12,0 %	242	2,7 %
Diabetes	407	4,2 %	99	18,7 %	308	3,4 %
Hoge bloeddruk (afgelopen jaar)	1283	13,3 %	191	35,8 %	1092	12,0 %
<i>Leefstijl</i>						
Te zwaar (BMI > 25)	4401	46,4 %	367	69,4 %	4034	45,0%
Gemiddelde BMI	9485	25,2	529	26,8	8956	25,1
Vier keer of minder per week 30 minuten bewegen	4067	42,1 %	233	43,7 %	3834	42,0 %
Gemiddeld aantal keren per week 30 minuten bewegen	9659	4,5	533	4,3	9126	4,5
Roken	2998	31,0 %	132	24,8 %	2866	31,4 %
Niet meer roken	3432	35,4 %	275	51,6 %	3157	34,5 %
Niet goed eten	530	5,5 %	20	3,8 %	510	5,6 %
<i>Sociaal-demografische factoren</i>						
Stedelijkheid (1 = zeer sterk stedelijk t/m 5 = niet stedelijk)	9685	3,12	533	3,29	9152	3,11
Huishoudinkomen hoger dan € 3000,-	6208	67,5 %	287	55,7 %	5921	68,2 %
Hoger opleidingsniveau	2773	28,7 %	93	17,4 %	2680	29,3 %

* N = het aantal personen dat aan de voorwaarde voldoet bij een dichotome variabele, het aantal personen met een waarde voor een continue of intervalvariabele

** % = het percentage personen dat aan de voorwaarde voldoet bij een dichotome variabele, gem. = het gemiddelde voor een continue of intervalvariabele

4.3.2 Welke kenmerken hebben mensen die een statine gebruiken?

In deze paragraaf kijk ik multivariaat naar de kansen die mensen met verschillende risicofactoren hebben om een statine voorgeschreven te krijgen. De multivariate analyse geeft de mogelijkheid te kijken of en in hoeverre de kenmerken met elkaar geassocieerd zijn. Indien de odds ratios van variabelen sterk veranderen als er nieuwe variabelen toegevoegd worden, is er sprake van een verband met één of meerdere onafhankelijke variabelen.

Leeftijd en geslacht

Ieder jaar dat iemand ouder wordt, neemt de kans om een statine voorgeschreven te krijgen toe (odds ratio 1,055). Mannen slikken veel vaker een statine dan vrouwen.

Morbiditeit

Mensen die statines gebruiken hebben ruim zes keer zo vaak een hartinfarct gehad en drie keer zo vaak een andere ernstige hartaandoening. Ze hebben ook frequenter diabetes, een hoge bloeddruk en een vernauwing van de bloedvaten in buik en benen. De odds ratios van leeftijd en geslacht gaan omlaag als morbiditeit aan het model wordt toegevoegd. Dat betekent dat morbiditeit voor een deel verklaart waarom ouderen en mannen meer statines gebruiken. Mannen en ouderen hebben vaker hartaandoeningen, diabetes en/of een hoge bloeddruk.

Leefstijl

Mensen die van hun arts een statine hebben voorgeschreven gekregen zijn vaker te zwaar en roken vaker dan mensen die geen statine gebruiken. Absoluut gezien roken statinegebruikers minder vaak (zie tabel 4.2). Omdat jongeren vaker roken en ouderen vaker gestopt zijn verandert dat na correctie op leeftijd en gestopt met roken. Zware rokers gebruiken vaker statines dan minder zware rokers. Indien onderscheid gemaakt wordt tussen mensen die niet of minder dan één sigaret per dag roken, mensen die tussen één en 15 sigaretten per dag roken en mensen die meer dan 15 sigaretten per dag roken wordt het verband met statinegebruik sterker (odds ratio 1,228, $p = 0,030$). De absolute cijfers laten andere getallen zien (zie tabel 4.3). Er zijn ook aanwijzingen dat statinegebruikers gezonder leven. Zo zijn ze vaker gestopt met roken en bewegen meer dagen in de week ten minste 30 minuten. Er is geen statistisch significant verschil tussen zware en minder zware ex-rokers. Dit komt omdat er slechts onderscheid gemaakt is tussen mensen die in totaal minder dan 100 sigaretten heeft gerookt en mensen die meer dan 100 sigaretten hebben gerookt. De groep die minder dan 100 sigaretten heeft gerookt is relatief klein.

Tabel 4.3 (Ex-)rookgedrag van statinegebruikers en niet-statinegebruikers

	STATINE		GEEN STATINE	
Nooit gerookt of rookt minder dan één sigaret per dag	136	25,5%	3454	37,8%
Heeft gerookt, in totaal minder dan 100 sigaretten	50	9,4%	860	9,4%
Heeft gerookt, in totaal meer dan 100 sigaretten gerookt	225	42,2%	2297	25,1%
Rookt meer dan één en minder dan 15 sigaretten per dag	86	16,1%	1641	17,9%
Rookt meer dan 15 sigaretten per dag	36	6,8%	900	9,8%
Totaal	533	100%	9152	100%

De odds ratios van leefstijl verklaren voor een deel dat meer mannen statines slikken. Dit duidt erop dat een deel van het hogere statinegebruik van mannen is terug te voeren op ongezonde leefgewoontes. Mannen blijken inderdaad vaker te roken (odds ratio 2,146, $p = 0,000$) en ze zijn vaker gestopt met roken (odds ratio 1,838, $p = 0,000$). Daarnaast zijn mannen in het algemeen dikker (odds ratio 1,468, $p = 0,000$) maar hebben minder vaak slechte eetgewoontes zoals maaltijden overslaan en snacken (odds ratio 0,839, $p = 0,000$).

De odds ratios van morbiditeit veranderen niet veel door het toevoegen van leefstijl. Dat betekent dat leefstijl onafhankelijk van comorbiditeit geassocieerd is.

Sociaal-demografische factoren

Op het platteland worden meer statines voorgeschreven dan in de stedelijke gebieden. Mensen met een hoger huishoudinkomen slikken frequenter statines en mensen met een hoog opleidingsniveau minder frequent maar de laatste twee zijn niet statistisch significant. Sociaal-demografische factoren verklaren een deel van de hartinfarcten.

Tabel 4.4 Odds ratio's van patiëntkenmerken van mensen die een statine voorgeschreven krijgen

	LEEFTIJD EN GESLACHT		COMORBIDITEIT		LEEFSTIJL		SOCIAAL- DEMOGRAFISCHE FACTOREN	
	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde
Leeftijd (per jaar)	1,055	0,000	1,033	0,000	1,035	0,000	1,037	0,000
Geslacht (1 = mannen)	1,796	0,000	1,584	0,000	1,346	0,004	1,342	0,007
<i>Comorbiditeit</i>								
Hartinfarct gehad (ooit)			6,173	0,000	6,017	0,000	5,864	0,000
Andere ernstige hartaandoening (afgelopen jaar)			3,029	0,000	3,264	0,000	3,391	0,000
Diabetes			2,668	0,000	2,515	0,000	2,580	0,000
Hoge bloeddruk (afgelopen jaar)			2,342	0,000	2,091	0,000	2,094	0,000
Vernauwing bloedvaten in buik of benen (afgelopen jaar)			1,631	0,005	1,661	0,004	1,755	0,002
Beroerte, hersenbloeding of herseninfarct (ooit)			1,400	0,089	1,551	0,027	1,577	0,025
<i>Leefstijl</i>								
Te dik					1,944	0,000	1,866	0,000
Roken					1,349	0,036	1,342	0,044
Niet meer roken					1,364	0,013	1,303	0,038
Niet goed eten					0,863	0,100	0,879	0,163
Vier maal per week of minder bewegen					0,782	0,015	0,786	0,021
<i>Sociaal-demografische factoren</i>								
Stedelijkheid (1 = zeer sterk stedelijk t/m 5 = niet stedelijk)							1,135	0,001
Huishoudinkomen (zes categorieën)							1,058	0,121
Hoger opleidingsniveau							0,858	0,185

4.3.3 Therapietrouw

Van de 533 mensen die een statine hebben voorgeschreven gekregen, is 32,6 % niet therapietrouw aan geneesmiddelen (zie tabel 4.5). Ze geven aan geneesmiddelen onzorgvuldig in te nemen of wel eens te vergeten of ze gebruiken geen medicijnen voor continu gebruik meer.

Hoewel de vragen betrekking hebben op medicijnen in het algemeen en niet specifiek voor cholesterolverlagers geven de cijfers waarschijnlijk een goede indicatie.

Tabel 4.5 Therapietrouw

AANTAL STATINEGEBRUIKERS	522*	100 %
Gebruikt geen geneesmiddelen voor continu gebruik meer	37	7,1 %
Neemt geneesmiddelen wel eens onzorgvuldig in	60	11,5 %
Vergeet wel eens geneesmiddelen in te nemen	111	21,3 %
Totaal	170	32,6 %**

*exclusief 11 missing cases

**mensen kunnen meerdere keuzes aangekruist hebben waardoor het totaal geen optelling is van de afzonderlijke waardes maar het aantal en het percentage mensen dat een of meerdere keuzes heeft aangekruist

Mannen gaan minder nauwkeurig met hun medicijngebruik om dan vrouwen (odds ratio 1,871, $p = 0,003$). Ook lijken minder therapietrouwe gebruikers meer te roken (odds ratio 1,601, $p = 0,094$) en minder vaak gestopt te zijn met roken (odds ratio 0,755, $p = 0,276$). Deze verschillen zijn echter niet statistisch significant.

4.3.4 Bijwerkingen

Bijwerkingen van statines zijn spierpijnen en spierzwaktes. In de enquête is niet gevraagd naar spierpijnen maar wel naar pijn in de gewrichten. Spierklachten als gevolg van statinegebruik komen vaak voor in de gewrichten (Franc, 2004).

Maar liefst 40% van de mensen heeft in de afgelopen 14 dagen last gehad van gewrichtspijnen. Deze mensen zijn significant vaker ouder (odds ratio 1,009, $p = 0,000$) en veel vaker vrouw (odds ratio 0,551, $p = 0,000$). Daarnaast hebben ze vaker een hoge bloeddruk (odds ratio 1,223, $p = 0,003$), een vernauwing van de bloedvaten in buik of benen (odds ratio 1,643, $p = 0,000$). Ze roken vaker (odds ratio 1,140, $p = 0,020$), zijn vaker te dik (odds ratio 1,141, $p = 0,004$) en snacken meer of slaan vaker maaltijden over (odds ratio 1,078, $p = 0,040$).

De meest voorkomende bijwerking van statines is spierzwakte en spierpijn. Statinegebruikers hebben 35% meer kans op pijn in de gewrichten (odds ratio 1,345, $p = 0,001$). Dit verschil verdwijnt voor een deel wanneer gecorrigeerd wordt voor leeftijd en geslacht (odds ratio 1,186, $p = 0,066$). Indien voor alle in tabel 4.4 genoemde variabelen wordt gecorrigeerd, hebben statinegebruikers 12% vaker last van hun gewrichten. Dit verschil is echter niet meer statistisch significant (odds ratio 1,119, $p = 0,269$).

5 *Wat is het effect van statinegebruik*

Dit hoofdstuk beschrijft de operationalisering en de resultaten van de tweede onderzoeksvraag:

- Wat zijn verschillen in de incidentie van hart- en vaatziekten tussen de mensen die in 2003, 2004 of 2005 voor het eerst een cholesterolverlager kregen voorgeschreven en therapietrouw waren en een vergelijkbare groep mensen die in 2003, 2004 of 2005 voor het eerst een cholesterolverlager kregen voorgeschreven maar niet therapietrouw waren in de periode 2003-2006?

5.1 *Operationalisering*

Voor deze onderzoeksvraag zijn gegevens uit LINH gebruikt.

Praktijkselectie

Uit de LINH-data zijn eerst de huisartsenpraktijken geselecteerd die in de periode 1 juli 2002 tot en met 2006 continue gegevens aan LINH hebben geleverd. In eerste instantie was voor een onderzoeksperiode van 2001 tot en met 2006 gekozen. Bij nadere analyse van de data bleek er gedurende deze periode te weinig continuïteit in de aangeleverde data te zijn. Daarom is voor de onderzoeksperiode 2003-2006 gekozen. Met de data van het laatste halfjaar van 2002 is gekeken welke statinegebruikers nieuw zijn in de periode 2003-2005. Mensen waarvan in 2003, 2004 en 2005 het eerste voorschrift is gevonden en aan wie in het laatste halfjaar van 2002 geen statines zijn voorgeschreven, zijn geselecteerd als nieuwe gebruikers.

Cliëntenselectie

De vast ingeschreven patiënten die op 1 januari 2003 minimaal 35 jaar waren, vanaf 1 juli 2002 ingeschreven waren en eind 2006 nog steeds ingeschreven stonden of waren overleden, maken onderdeel uit van de onderzoekspopulatie. Het cliëntenbestand bevat per patiënt een uniek patiëntnummer, geboortedatum, sexe, verzekeringsvorm, huisartsenpraktijkcode, het jaar waarin de eerste statine is voorgeschreven en indien van toepassing het jaar van overlijden. De verzekeringsvorm is de stand van zaken van 2002. Mutaties in de jaren daarna zijn genegeerd.

Selectie morbiditeit

LINH maakt voor de registratie van morbiditeit gebruik van de ICPC(International Classification of Primary Care)-code. Van de geselecteerde patiënten zijn uit 2003 tot en met 2006 de contacten met de volgende ICPC-hoofdcodes geselecteerd (K74, K75, K76, K89 en K90 zijn geclassificeerd als cardiovasculair incident):

- K74 Angina pectoris
- K75 Acuut myocardinfarct
- K76 Andere / chronische ischemische hartziekten
- K77 Decompensatio cordis
- K85 Verhoogde bloeddruk
- K86 Essentiële orgaanbeschadiging zonder orgaanbeschadiging
- K87 Hypertensie met orgaanbeschadiging / secundaire hypertensie
- K89 Passagère cerebrale ischemie / TIA
- K90 Cerebrovasculair accident (CVA)

- K91 Atherosclerose
- T90 Diabetes mellitus
- T93 Vetstofwisselingsstoornis

Per contact zijn naast de ICPC-code ook de contactdatum en of het een nieuw consult of een herhaalconsult is, bekend.

Selectie prescriptie

De voorgeschreven geneesmiddelen zijn geregistreerd op basis van de ATC-code (Anatomical Therapeutical Chemical-code). Per voorschrift is naast de ATC-code, de handelsproductcode, de diagnose op basis van ICPC-code en de contactdatum bekend. De handelsproductcode geeft naast de werkzame stof ook informatie over de toedieningsvorm, de sterkte en het merk. Van de geselecteerde patiënten zijn uit 2003 tot en met 2006 prescripties met de bovenstaande ICPC-hoofdcodes of de volgende ATC-codes geselecteerd:

- C10AA Cholesterol-syntheseremmers
- C02 Antihypertensiva
- C03 Diuretica
- C07 Betablokkers
- C08 Calciumantagonisten
- C09 Middelen aangrijpend op het renine-angiotensinesysteem

Nieuwe statinegebruikers

Uit het prescriptiebestand is geselecteerd welke mensen in het laatste halfjaar van 2002 en in 2003, 2004, 2005 en 2006 statines gebruikten. Mensen waarvan in 2003, 2004 en 2005 het eerste voorschrift is gevonden en aan wie in het laatste halfjaar van 2002 geen statines zijn voorgeschreven, zijn geselecteerd als nieuwe gebruikers. Het statinegebruik in 2006 is niet gebruikt om nieuwe statinegebruikers te selecteren omdat onvoldoende follow-up tijd beschikbaar is. Het jaar 2006 is dus uitsluitend gebruikt als follow-upjaar. Het effect op cardiovasculaire incidenten is gemeten na een jaar statinegebruik.

Uitkomstvariabelen

De uitkomstvariabelen zijn de incidenten angina pectoris, acuut myocardinfarct, ander / chronische ischemische hartziekten, passagère cerebrale ischemie / TIA en cerebrovasculair accident (CVA). Uit het morbiditeitsbestand en het prescriptiebestand zijn de ICPC-hoofdcodes K74, K75, K76, K89 en K90 geselecteerd. Het gaat om de incidenten die later dan een jaar nadat met de statine is begonnen, plaatsvonden.

Als iemand een incident heeft doorgemaakt, zijn er daarna doorgaans veel huisartsencontacten met het betreffende incident als diagnose. Ook worden veel geneesmiddelen voorgeschreven met het incident als diagnose. Als de patiënt dan opnieuw het incident doormaakt, wordt dit niet als nieuw incident gesignaleerd. Dat geeft een onderschatting van het aantal uitkomstvariabelen. De data bevat wel een veld dat aangeeft of het een nieuw consult of een herhaling betreft. Deze informatie is echter niet voldoende betrouwbaar. Bovendien is er vaak "onbekend" ingevuld. Dat betekent dat als iemand in de onderzoeksperiode bijvoorbeeld twee of meer hartinfarcten doormaakt, in dit onderzoek alleen het eerste hartinfarct wordt gesignaleerd. Als het incident plaatsvond in of voor het jaar dat met de statine is gestart, is het comorbiditeit en is er voor gecorrigeerd. Indien het incident in de jaren daarna plaatsvond, is het een uitkomstvariabele.

Comorbiditeit

Uit het prescriptiebestand en het morbiditeitsbestand zijn de ICPC-hoofdcodes K74 (angina pectoris), K75 (acuut myocardinfarct), K76 (andere / chronische ischemische hartziekten), K89 (passagère cerebrale ischemie / TIA) en K90 (Cerebrovasculair accident (CVA)) geselecteerd. Indien deze aandoening al voorkwam in het jaar dat met de statine is gestart of eerder, is het incident als comorbiditeit gecodeerd.

Voor diabetes mellitus en hoge bloeddruk is het ook het jaar waarin de aandoening voor het eerst werd geconstateerd of waarin voor het eerst geneesmiddelen werden voorgeschreven, genoteerd. Uit het morbiditeitsbestand zijn de ICPC-hoofdcodes T90 (diabetes mellitus) en K85, K86, K87 (hoge bloeddruk) geselecteerd. Voor de geneesmiddelen tegen hoge bloeddruk zijn dat de ATC-codes C02, C03, C07, C08 en C09. Voor de geneesmiddelen tegen diabetes is dat ATC-code A10. Omdat het hebben van diabetes en/of hoge bloeddruk een reden kan zijn om een statine voor te schrijven is apart gecorrigeerd voor diabetes en hoge bloeddruk die al gediagnosticeerd was in of voor het jaar dat met statinegebruik werd begonnen. Voor hoge bloeddruk of diabetes die later is geconstateerd, is apart gecorrigeerd.

Therapietrouw

Eerst is de periode bepaald tussen het eerste voorschrift en de datum dat de laatste tablet of capsule van het laatste voorschrift zou zijn opgebruikt. Indien deze laatste datum voor het einde van de onderzoeksperiode, 1 januari 2007, ligt, is als einddatum 31 december 2006 genomen. Indien de datum dat de laatste medicatie van het laatste voorschrift is ingenomen in 2007 ligt, is deze datum als einddatum genomen. Het aantal dagen tussen de datum van het eerste voorschrift en de einddatum is het aantal dagen dat medicatie moet zijn voorgeschreven bij 100% terapietrouw, uitgaande van één tablet of capsules per dag. Het totaal aantal voorgeschreven eenheden is de som van het aantal eenheden van alle voorschriften voor statines. Het percentage terapietrouw is de verhouding tussen het totaal aantal voorgeschreven eenheden en het aantal dagen tussen de startdatum en de einddatum.

De data bevatten ook records van mensen die tijdens de onderzoeksperiode zijn overleden. Alleen het sterfjaar is bekend. Het percentage terapietrouw van deze mensen is bepaald door als sterfdatum de laatste datum te nemen dat een consult bij de huisarts heeft plaatsgevonden. Uit Nederlands onderzoek is gebleken dat mensen in de laatste dagen voordat ze overlijden veel contact met de huisarts hebben (Bakker, 2004). Indien de dag dat de laatste tablet of capsule van het laatste voorschrift zou zijn ingenomen later ligt, is deze datum als einddatum genomen. Vervolgens is op dezelfde manier als hierboven beschreven terapietrouw berekend.

5.2 Analyses

Om het effect van statinegebruik op cardiovasculaire incidenten te analyseren, is multivariate logistische regressieanalyse gebruikt. In deze analyse is de dichotome afhankelijke variabele *wel of geen incident*.

5.3 Resultaten

Tabel 5.1 geeft een beeld van de patiëntkenmerken van de statinegebruikers, uitgesplitst naar mensen die ten minste een jaar nadat ze hun eerste statine hebben voorgeschreven gekregen wel of geen cardiovasculair incident hebben.

5.3.1 Welke kenmerken hebben statinegebruikers die een incident krijgen

Incidenten

Het vaakst komen angina pectoris en andere ischemische hartziekten voor. Een CVA, TIA of myocardiinfarct komen minder vaak voor.

Leeftijd en geslacht

De steekproef bevat meer mannen omdat mannen vaker een statine gebruiken. Mannen krijgen bovendien vaker een incident dan vrouwen.

Therapietrouw

Meer dan 60% van de mensen is therapietrouw. Dat komt redelijk goed overeen met de therapietrouw in een ander onderzoek (PHARMO, 2002) en met de resultaten uit de enquête uit 2001. Daar meldde 31,9 % van de mensen wel eens een tablet te vergeten of minder zorgvuldig met de medicatie om te gaan. Aangezien het daar om zelfrapportage ging, is te verwachten dat het percentage iets hoger zal zijn.

Comorbiditeit

Meer dan 70% van de statinegebruikers heeft bij de start van het statinegebruik een hoge bloeddruk, meer dan 30% heeft diabetes. Een relatief klein percentage krijgt deze aandoeningen later. Van de statinegebruikers die een incident krijgen, heeft ruim 80% een hoge bloeddruk. Meer dan 30% heeft al eerder een incident doorgemaakt.

Sociaal-demografische factoren

Bijna 70% van de statinegebruikers was in 2002 ziekenfondsverzekerd. Ziektenfondsverzekerde statinegebruikers krijgen vaker een incident.

Tabel 5.1 Patiëntkenmerken van statinegebruikers naar het al dan niet krijgen van een incident ten minste een jaar na het eerste recept voor statine

	TOTAAL		EEN EVENT		GEEN EVENT	
	N*	% of gem.**	N*	% of gem.**	N*	% of gem.**
<i>Event</i>						
- angina pectoris	144	4,1 %	144	39,2 %		
- myocardinfarct	49	1,4 %	49	13,4 %		
- andere ischemische hartziekten	115	3,3 %	115	31,3 %		
- CVA	61	1,7 %	69	16,6 %		
- TIA	44	1,3 %	44	12,0 %		
<i>Leeftijd en geslacht</i>						
Geslacht (percentage mannen)	1934	55,1 %	218	59,4 %	1716	54,6 %
Gemiddelde geboortjaar	3512	1942	367	1939	3145	1943
<i>Therapietrouw</i>						
Meer dan 80%	2166	61,7 %	207	56,4 %	1959	62,3 %
Tussen 50% en 80%	579	16,5 %	69	18,8 %	510	16,2 %
Tussen 20% en 50%	393	11,2 %	54	14,7 %	339	10,8 %
Minder dan 20%	375	10,7 %	38	10,4 %	337	10,7 %
Start statinegebruik in 2003	981	27,9 %	159	43,3 %	822	26,1 %
Start statinegebruik in 2004	1308	37,2 %	138	37,6 %	1170	37,2 %
Start statinegebruik in 2005	1223	34,8 %	70	19,1 %	1153	36,7 %
<i>Comorbiditeit</i>						
Event (bij start statine)	1083	30,1%	137	35,3 %	946	29,5 %
- angina pectoris	479	13,6 %	49	13,4 %	430	13,7 %
- myocardinfarct	207	5,9 %	46	12,5 %	161	5,1 %
- andere ischemische hartziekten	222	6,3 %	22	6,0 %	200	6,4 %
- CVA	232	6,6 %	28	7,6 %	204	6,5 %
- TIA	175	5,0 %	13	3,5 %	162	5,2 %
Diabetes (bij start statine)	1138	32,4 %	91	24,8 %	1047	33,3 %
Hoge bloeddruk (bij start statine)	2573	73,3 %	305	83,1 %	2268	72,1 %
Diabetes (later)	168	4,8 %	27	7,4 %	141	4,5 %
Hoge bloeddruk (later)	202	5,8 %	35	9,5 %	167	5,3 %
<i>Sociaal-demografische factoren</i>						
Verzekeringsvorm (ziekenfonds)	2418	68,8 %	265	72,2 %	2153	68,5 %

* N = het aantal personen dat aan de voorwaarde voldoet bij een dichotome variabele, het aantal personen met een waarde voor een continue of intervalvariabele

** % = het percentage personen dat aan de voorwaarde voldoet bij een dichotome variabele, gem. = het gemiddelde voor een continue of intervalvariabele

5.3.2 Krijgen therapietrouwe statinegebruikers minder incidenten?

In tabel 5.2 wordt de invloed van therapietrouw op het aantal incidenten weergegeven in odds ratio's (logistische regressie). Achtereenvolgens wordt gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht, comorbiditeit, aantal jaren statinegebruik en verzekeringsvorm waardoor de invloed van therapietrouw zichtbaar wordt.

Therapietrouw

Mensen die een statine krijgen voorgeschreven en meer dan 80% van de medicatie gebruiken, krijgen 21% minder vaak een cardiovasculair incident dan mensen die niet-therapietrouw zijn. Een cardiovasculair incident is een manifestatie van angina pectoris, een hartinfarct, een andere ischemische hartziekte of een CVA of TIA. Bij nauwkeurige analyse van de mate van therapietrouw blijkt dat mensen die meer dan 80% van de therapie gebruiken significant minder vaak een incident krijgen dan mensen die slechts tussen de 20% en 50% van de tabletten gebruiken. Zij krijgen ruim 1,5 keer zo vaak een incident. Mensen die tussen 50% en 80% van de medicatie ophalen, zitten daar precies tussenin. Zij krijgen bijna 1,3 zo vaak een incident. Ze krijgen meer incidenten dan de mensen die meer dan 80% gebruiken maar minder dan mensen die tussen 20% en 50% gebruiken. Dit duidt op een negatief lineair verband tussen percentage therapietrouw en aantal cardiovasculair incidenten. Verrassend genoeg is er geen verschil in het voorkomen van incidenten tussen mensen die meer dan 80% van de medicatie gebruiken en mensen die minder dan 20% van de medicatie gebruiken. (Zie tabel 5.3).

Leeftijd en geslacht

Zoals verwacht krijgen oudere mensen meer incidenten en mannen vaker dan vrouwen.

Comorbiditeit

Mensen met diabetes die statines gaan slikken, krijgen ruim 30% minder vaak een incident dan mensen die geen diabetes hebben. Mensen die in de jaren daarna diabetes ontwikkelen, krijgen waarschijnlijk wel vaker een incident. Dit verschil is echter niet statistisch significant. Uit nadere analyse naar de mensen met diabetes blijkt dat mensen die al een incident hadden doorgemaakt 60% minder vaak diabetes hebben. Mensen met diabetes gebruiken statines minder lang.

Mensen die al een hoge bloeddruk hadden toen ze met de statine startten, krijgen drie keer zo vaak een incident als mensen die op dat moment nog geen hoge bloeddruk hadden. Mensen bij wie in de jaren nadat ze met de statine gestart zijn een hoge bloeddruk geconstateerd wordt, krijgen zelfs ruim vijf keer zo vaak een incident.

Eerdere incidenten lijken geen voorspeller voor een nieuw incident. In deze studie is het echter niet mogelijk gebleken onderscheid te maken in een consult voor een nieuw incident en een herhalingsconsult. Daarom is bijvoorbeeld bij mensen die al een hartinfarct hadden gekregen voordat zij statines gebruikten en er later nog één kregen het laatste hartinfarct niet meegenomen als incident omdat niet kan worden vastgesteld dat het om een nieuw incident gaat. Een ander incident zoals een CVA is uiteraard wel geregistreerd als een nieuw incident. We kunnen daarom alleen concluderen dat mensen die een incident krijgen niet vaker een andersoortig incident krijgen.

Aantal jaren (potentieel) statinegebruik

Statinegebruikers die langer geleden gestart zijn met de medicatie, krijgen vaker een incident. Dat is logisch. In drie jaar tijd heb je meer kans op een hartaandoening of beroerte dan in één jaar tijd. Bovendien is het gemakkelijker om één jaar dagelijks pillen te slikken dan om dat drie jaar vol te houden. Indien voor aantal jaren statinegebruik wordt gecorrigeerd, wordt het verband tussen therapietrouw en het krijgen van een incident daardoor minder sterk.

Sociaal-demografische factoren

Ziekenfondspatiënten krijgen vaker een incident dan particulier verzekerden.

Tabel 5.2 Odds ratio's van therapietrouw van mensen die een event hebben gekregen

	THERAPIETROUW		LEEFTIJD EN GESLACHT		COMORBIDITEIT		DIVERSEN	
	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde
<i>Therapietrouw</i>								
Meer dan 80% therapietrouw	0,783	0,028	0,779	0,026	0,752	0,012	0,787	0,037
<i>Leeftijd en geslacht</i>								
Leeftijd (per jaar)			0,972	0,000	0,976	0,000	0,977	0,000
Geslacht (0 = mannen)			0,759	0,016	0,769	0,023	0,762	0,022
<i>Comorbiditeit</i>								
Diabetes (bij start statine)					0,635	0,001	0,674	0,003
Hoge bloeddruk (bij start statine)					3,311	0,000	3,264	0,000
Diabetes (later)					1,343	0,188	1,137	0,571
Hoge bloeddruk (later)					5,499	0,000	4,667	0,000
Incident (bij start statine)					0,955	0,706	0,947	0,664
<i>Diversen</i>								
Aantal jaren statinegebruik							1,672	0,000
Verzekeringsvorm (0 = ziekenfonds)							0,813	0,108

Tabel 5.3 Odds ratio's van verschillende mates van therapietrouw van mensen die een event hebben gekregen

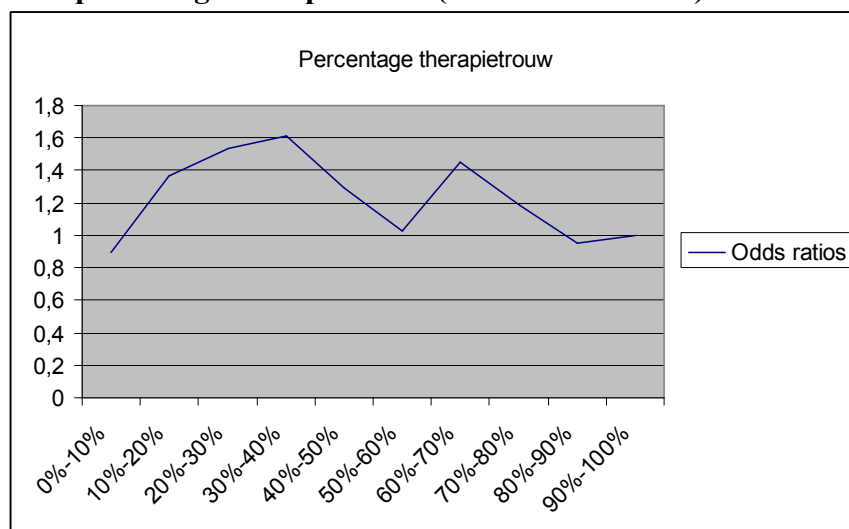
	THERAPIETROUW		LEEFTIJD EN GESLACHT		COMORBIDITEIT		DIVERSEN	
	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde
<i>Therapietrouw</i>								
Meer dan 80% therapietrouw	1,00		1,00		1,00		1,00	
Tussen 50% en 80% therapietrouw	1,286	0,088	1,298	0,079	1,331	0,057	1,286	0,097
Tussen 20% en 50% therapietrouw	1,514	0,011	1,527	0,010	1,575	0,007	1,484	0,019
Minder dan 20% therapietrouw	1,071	0,714	1,069	0,722	1,132	0,514	1,082	0,680
<i>Leeftijd en geslacht</i>								
Leeftijd (per jaar)			0,972	0,000	0,976	0,000	0,977	0,000
Geslacht (0 = mannen)			0,758	0,015	0,767	0,022	0,761	0,021
<i>Comorbiditeit</i>								
Diabetes (bij start statine)					0,631	0,001	0,669	0,003
Hoge bloeddruk (bij start statine)					3,297	0,000	3,246	0,000
Diabetes (later)					1,338	0,194	1,136	0,576
Hoge bloeddruk (later)					5,460	0,000	4,627	0,000
Event (bij start statine)					0,949	0,671	0,942	0,634
<i>Diversen</i>								
Aantal jaren statinegebruik							1,669	0,000
Verzekeringsvorm (0 = ziekenfonds)							0,809	0,099

5.3.3 Krijgen therapietrouwe statinegebruikers minder (fatale) incidenten?

In de vorige analyse zijn de mensen die zijn overleden uit het databestand verwijderd. Het bestand bevat 84 personen die tijdens de onderzoeksperiode zijn overleden. Van deze mensen is geen doodsoorzaak bekend. Ruim de helft was al bekend met hart- en vaatziekten. In de analyse in deze paragraaf zijn de overledenen in de data meegenomen (zie tabel 5.5). Het overlijden is hierbij als een cardiovasculair incident geïnclassificeerd. De odds ratios liggen in dezelfde orde van grootte als wanneer mensen die overleden zijn niet in de analyse zijn meegenomen. De verschillen zijn wel sterker significant. Daarnaast komt diabetes bij de start van de statine iets vaker voor en hoge bloeddruk bij de start van de statine iets minder vaak.

Indien naar de opbouw van het aantal cardiovasculaire incidenten per 10% therapietrouw wordt gekeken (zie figuur 5.1), valt op dat bij mensen die minder dan 20% van de medicatie nemen het aantal mensen met een incident kleiner is dan bij 20 tot 40% therapietrouw. Ook bij 50-60% therapietrouw zijn minder incidenten. Er zijn geen statistisch significante verschillen tussen de percentages onder de 80%. Daar zijn de aantallen waarschijnlijk te klein voor (zie tabel 5.4). Er zijn wel enkele opmerkelijke, bijna significante, verschillen. Mensen die tussen 20 tot 40% van de medicatie gebruiken, krijgen meer incidenten dan mensen die minder dan 20% gebruiken (Odds Ratio 1,484, $p = 0,093$) en dan mensen die tussen 40 en 60% van de medicatie gebruiken (Odds Ratio 1,489, $p = 0,100$).

Figuur 5.1 Odds ratio's van mensen die een incident hebben gekregen of zijn overleden naar percentage therapietrouw (referentie = 100%)



Tabel 5.4 Aantal len per 10% therapietrouw

0-10%	10-20%	20-30%	30-40%	40-50%	50-60%	60-70%	70-80%	80-90%	90-00%
212	173	142	144	121	147	186	255	400	1819

Tabel 5.5 Odds ratio's van therapietrouw van mensen die een event hebben gekregen of overleden zijn

	THERAPIETROUW		LEEFTIJD EN GESLACHT		COMORBIDITEIT		DIVERSEN	
	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde	Odds Ratio	p-waarde
<i>Therapietrouw</i>								
Meer dan 80% therapietrouw	0,780	0,017	0,777	0,016	0,749	0,007	0,775	0,018
<i>Leeftijd en geslacht</i>								
Leeftijd (per jaar)			0,966	0,000	0,969	0,000	0,970	0,000
Geslacht (0 = mannen)			0,741	0,005	0,750	0,008	0,734	0,005
<i>Comorbiditeit</i>								
Diabetes (bij start statine)					0,718	0,006	0,753	0,021
Hoge bloeddruk (bij start statine)					2,749	0,000	2,700	0,000
Diabetes (later)					1,430	0,088	1,229	0,332
Hoge bloeddruk (later)					4,090	0,000	4,667	0,000
Event (bij start statine)					0,981	0,870	0,972	0,810
<i>Diversen</i>								
Aantal jaren statinegebruik							1,592	0,000
Verzekeringsvorm (0 = ziekenfonds)							0,766	0,029

6 Variatie in voorschrijfgedrag tussen huisartsenpraktijken

Dit hoofdstuk beschrijft de operationalisering en de resultaten van de derde onderzoeksvraag:

- Wat is de variatie tussen artsen in het voorschrijfgedrag van statines in 2001, 2003 en 2006?

6.1 Operationalisering

Deze onderzoeksvraag is beantwoord met de data van de eerste onderzoeksvraag, de NS2-data (2001), en met de data van de tweede onderzoeksvraag, LINH-data (2003 en 2006). Voor de operationalisering van de data verwijs ik daarom naar respectievelijk paragraaf 4.1 en paragraaf 5.1.

6.2 Analyses

Multilevel logistische regressie-analyse maakt het mogelijk de variatie tussen huisartsenpraktijken in het voorschrijven van statines in kaart te brengen. Bij deze analyse wordt gebruik gemaakt van twee levels, namelijk patiënten geclusterd binnen huisartsenpraktijken. De variabelen waarvoor in het model gecorrigeerd is, zijn opnieuw geschaald door het gemiddelde ervan af te trekken. De gemiddelde waarde van de variabele is dan nul. Daardoor representeren de intercepts het voorschrijven van statines aan de gemiddelde patiënt voor de variabelen waarvoor gecorrigeerd wordt. Het percentage gemiddelde patiënten die statines gebruiken kan berekend worden door de inverse logit van het intercept. Voor de interpretatie van de cijfers betekent dit dat alleen het gemiddelde van het lege model het daadwerkelijke percentage statinegebruikers representeert. De analyses zijn uitgevoerd met het statistische softwarepakket MlwiN 2.01.

6.3 Resultaten

De analyses zijn zowel uitgevoerd met de NS2-data als met de LINH-data. De NS2 bevat meer informatie, waardoor ook naar leefstijl en zoals sociaal-demografische factoren gekeken kan worden. Het aantal patiënten is echter kleiner.

Er is begonnen met een leeg model dus de variatie tussen huisartsen zonder correctie voor andere variabelen. Daarna is gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Vervolgens is additioneel gecorrigeerd voor de andere factoren. Bij de LINH-data is ook onderscheid gemaakt tussen diabetespatiënten en niet-diabetespatiënten. Bij de NS2-data is het aantal patiënten per huisartsenpraktijk te klein om dit onderscheid te maken.

6.3.1 NS2 data uit 2001

In 2001 krijgen 5,6% van de volwassenen statines voorgeschreven (zie tabel). 95% van de huisartsenpraktijken schrijft aan 2,4% tot 12,6% van hun patiënten statines voor. Een klein deel van deze variatie wordt verklaard door verschillen in leeftijd en geslacht en sociaal-demografische factoren, met name de mate van stedelijkheid. Morbiditeit vergroot de variatie enigszins. Door risicofactoren en leefstijl toe te voegen, verandert de variatie nauwelijks.

Tabel 6.1 Variatie in het voorschrijven van statines tussen huisartsenpraktijken in 2001

	intercept	variatie	percentage gemiddelde patiënt	95% van de artsenpraktijken
Leeg model	-2,823	0,195	5,61%	2,40% - 12,57%
Leeftijd en geslacht	-3,220	0,169	3,84%	1,73% - 8,33%
Morbiditeit*	-3,282	0,203	3,62%	1,50% - 8,46%
Risicofactoren*	-3,363	0,210	3,35%	1,37% - 7,97%
Leefstijl*	-3,440	0,201	3,11%	1,29% - 7,29%
Andere sociaal-demografische fact.*	-3,450	0,171	3,08%	1,37% - 6,77%

* Er is additioneel gecorrigeerd voor de genoemde factoren.

6.3.2 LINH data uit 2003 en 2006

In 2003 krijgen ruim 8% van de mensen van 35 jaar en ouder statines voorgeschreven. In 2006 is dat percentage opgelopen tot bijna 15%. De variatie in voorschrijfgedrag tussen huisartsenpraktijken is in de loop van de jaren kleiner geworden. Opvallend is dat de variatie zowel in 2003 als in 2006 iets groter wordt wanneer gecorrigeerd wordt voor eerder doorgemaakte incidenten (comorbiditeit) en hoge bloeddruk en diabetes (risicofactoren). Het aantal diabetespatiënten dat statines voorgeschreven krijgt, is sterk gestegen. De variatie in voorschrijfgedrag van verschillende huisartsenpraktijken is ook groter geworden. Voor mensen met diabetes is de huisartsenpraktijk voor meer dan 10,5% bepalend voor het krijgen van een statine.

Tabel 6.2 Variatie in het voorschrijven van statines tussen huisartsenpraktijken in 2003

	intercept	variatie	percentage gemiddelde patiënt	95% van de artsenpraktijken
Leeg model	-2,433	0,093	8,07%	4,55% - 13,91%
Leeftijd en geslacht	-2,672	0,081	6,46%	3,76% - 10,88%
Morbiditeit*	-2,741	0,113	6,06%	3,19% - 11,22%
Risicofactoren*	-3,058	0,131	4,49%	2,23% - 8,83%
Verzekering*	-3,054	0,132	4,50%	2,23% - 8,89%
Mensen zonder diabetes**	-3,401	0,161	3,23%	1,47% - 6,92%
Mensen met diabetes**	-2,231	0,286	9,70%	3,56% - 23,84%

* Er is additioneel gecorrigeerd voor de genoemde factoren.

** Daarna is gesplitst voor mensen met en zonder diabetes, dus gecorrigeerd voor alle factoren.

Tabel 6.3 Variatie in het voorschrijven van statines tussen huisartsenpraktijken in 2006

	intercept	variatie	percentage gemiddelde patiënt	95% van de artsenpraktijken
Leeg model	-1,737	0,056	14,97%	9,88% - 22,03%
Leeftijd en geslacht	-1,914	0,046	12,85%	8,76% - 18,47%
Morbiditeit*	-1,968	0,061	12,26%	7,86% - 18,63%
Risicofactoren*	-2,315	0,078	8,99%	5,35% - 14,72%
Verzekering*	-2,313	0,078	9,01%	5,36% - 14,75%
Mensen zonder diabetes**	-2,810	0,109	5,68%	3,02% - 10,44%
Mensen met diabetes**	-0,661	0,384	34,05%	13,01% - 64,07%

* Er is additioneel gecorrigeerd voor de genoemde factoren.

** Daarna is gesplitst voor mensen met en zonder diabetes, dus gecorrigeerd voor alle factoren.

7 Discussie en conclusies

7.1 Samenvatting resultaten

In dit onderzoek heb ik naar het effect van therapietrouw aan statines op het voorkomen van cardiovasculaire incidenten gekeken. Daarnaast zijn de kenmerken van mensen die statines gebruiken en de variatie in het voorschrijfgedrag van artsen onderzocht.

Mensen die statines gebruiken zijn ouder, vaker man en ze hebben al veel vaker een cardiovasculair incident gehad. Ze hebben meer last van hoge bloeddruk en diabetes en ze zijn dikker en roken vaker. Daarnaast zijn statinegebruikers frequenter gestopt met roken dan niet-statinegebruikers en ze zeggen vaker te voldoen aan de minimumeisen voor voldoende beweging. Er zijn aanwijzingen dat mensen die zelf rapporteren niet dagelijks hun geneesmiddelen slikken, vaker roken en minder vaak gestopt zijn met roken.

Maar liefst 40% van de mensen geeft aan in de afgelopen 14 dagen last van hun gewrichten te hebben gehad. Hoewel het 35% vaker bij statinegebruikers voorkomt, is het verschil niet meer statistisch significant indien gecorrigeerd wordt voor morbiditeit, leefstijlfactoren en sociaal-demografische factoren. De gewrichtsklachten blijken wel significant samen te hangen met roken, overgewicht, minder goede eetgewoontes, hoge bloeddruk en sterk met een vernauwing van de bloedvaten in buik en benen.

De resultaten in dit onderzoek dat in de huisartsenpraktijk voorgeschreven cholesterolverlagers cardiovasculaire incidenten met 20 tot 30% zouden kunnen verlagen bevestigen de bevindingen in eerder onderzoek (Baigent, 2005; 4S, 1994; Shepherd, 2002; HPS, 2002; Bouchard, 2007; Penning, 2006). Mensen die meer dan 80% van de medicatie gebruiken, hebben 22% minder cardiovasculaire incidenten dan mensen die minder dan 80% van de medicatie gebruiken. Het grootste verschil zit tussen mensen die meer dan 80% van de medicatie en zij die tussen 20% en 50% van de medicatie gebruiken. Mensen die tussen 20% en 50% van de recepten krijgen, hebben 1,5 keer zo vaak een incident. Opmerkelijk is dat mensen die minder dan 20% van de medicatie voorgeschreven krijgen ongeveer net zo veel cardiovasculaire incidenten krijgen als mensen die meer dan 80% van de medicatie krijgen voorgeschreven.

De variatie in het voorschrijven van statines tussen huisartsenpraktijken lijkt in de loop van de jaren kleiner te worden. Alleen voor mensen met diabetes is de variatie tussen huisartsenpraktijken groot en wordt in de loop van de jaren nog groter. Het percentage mensen met diabetes dat statines slikt, stijgt snel.

7.2 Discussie

Uit dit onderzoek blijkt dat statines de kans op cardiovasculaire incidenten zouden kunnen verlagen. Mensen die therapietrouw zijn, hebben 22% minder cardiovasculaire incidenten dan mensen die niet therapietrouw zijn. In dit onderzoek is bijna 40% van de mensen niet therapietrouw. Bij deze mensen hebben statines minder of geen effect. In de praktijk zal het effect van statinegebruik op de incidentie van cardiovasculaire incidenten voor de totale populatie statinegebruikers daarom aanmerkelijk lager zijn dan in klinisch onderzoek. Dat is mogelijk ook een reden dat tussen vergelijkbare Europese landen geen significant verband tussen statinegebruik en sterfte aan hart- en vaatziekten kan worden gevonden. (Folino-Gallo, 2005).

De resultaten uit dit onderzoek komen goed overeen met de resultaten uit klinische trials (Baigent, 2005; 4S, 1994; Shepherd, 2002; HPS, 2002) en uit eerder praktijkonderzoek (Bouchard, 2007; Penning, 2006). Uit de meta-analyse van placebogecontroleerd onderzoek met data van ruim 90.000 deelnemers blijkt een reductie van 21% van cardiovasculaire incidenten bij gebruik van statines. Hoewel er wel variatie zit in de onderliggende onderzoeken, komt dit percentage verrassend goed overeen met het percentage uit dit onderzoek. Dat zou kunnen betekenen dat minder dan 80% van de medicatie gebruiken gemiddeld een vergelijkbaar effect heeft als helemaal geen statines slikken (zie echter ook verder in de discussie). De variatie tussen de onderliggende onderzoeken kan verklaard worden door verschillen in onderzoekspopulatie zoals leeftijd, geslacht en risico op hart- en vaatziekten en verschillen in sterkte en soort statine.

Er zijn geen statistische significante verschillen tussen de verschillende percentages onder de 80% therapietrouw. Daar zijn de aantallen helaas te klein voor. Wel zijn er aanwijzingen dat er een verband zou kunnen zijn tussen de mate van therapietrouw en het voorkomen van cardiovasculaire incidenten. Uit dit onderzoek blijkt dat mensen die zelf rapporteren niet dagelijks hun geneesmiddelen slikken, waarschijnlijk vaker roken en minder vaak gestopt zijn met roken. Hoewel de verschillen niet statistisch significant zijn, is niet uit te sluiten dat mensen die minder zorgvuldig met hun geneesmiddelengebruik omgaan ook ongezonder leven. Ook uit ander onderzoek (Kiortsis, 2000) blijkt dat rokers minder therapietrouw zijn. Bovendien zullen mensen die de statines niet dagelijks gebruiken ook minder consistent zijn met het gebruik van andere medicatie zoals bloeddrukverlagers en diabetesmiddelen (Penning, 2006). De resultaten naar het effect van statinegebruik uit dit onderzoek is daarom mogelijk een overschatting.

Daarnaast zullen mensen die niet therapietrouw zijn maar wel een deel van de medicatie slikken mogelijk ook een proportioneel effect hebben. Het effect zou af kunnen hangen van de totale hoeveelheid gebruikte statine per tijdseenheid mits de maximale dagelijkse dosis niet overschreden wordt. Uit de literatuur blijkt dat hogere doses statines leiden tot lagere cholesterolwaarden en minder cardiovasculaire incidenten (Wiviott, 2006) dan lagere doses. Dit is allebei te verklaren aan de hand van het werkingsmechanisme van statines. De statinemoleculen binden specifiek aan het katalytische deel van het enzym HMG-CoA reductase (zie figuur 2.1). Hoe meer enzym gebonden wordt, hoe minder cholesterol. Hoe minder cholesterol, hoe minder snel aderen dichtslibben en hoe langer het duurt voordat eventuele cardiovasculaire problemen ontstaan.

Mensen die snel stoppen met het gebruiken van statines krijgen ongeveer net zo veel cardiovasculaire incidenten als mensen die wel therapietrouw zijn. Mogelijk stoppen sommige mensen bewust met de medicatie en passen hun leefstijl aan. En mensen die tussen 20 en 40% van de medicatie gebruiken, krijgen vaker een incident dan mensen die minder dan 20% van de medicatie gebruiken (Odds Ratio 1,484, $p = 0,093$). Dit verschil is niet statistisch significant. Het kan zijn dat het verschil door toeval is ontstaan (minder dan 10% kans) maar het kan ook zijn dat de aantallen te klein zijn om het verschil statistisch aan te tonen. In andere vergelijkbare onderzoeken (Bouchard, 2007; Penning, 2006) is alleen gekeken naar therapietrouw boven of onder een percentage van 70 tot 90%. Het is daarom niet bekend of dit verschijnsel ook in andere studies optreedt. Uit dit onderzoek blijkt dat statinegebruikers frequenter gestopt zijn met roken en ze zeggen vaker te voldoen aan de minimumeisen voor voldoende beweging dan niet-statinegebruikers. Verschillende onderzoeken tonen aan dat een gezonde leefstijl inderdaad grote invloed heeft op hart- en vaatziekten. Uit een groot

langlopend onderzoek blijkt dat mannen met een laag risico op een coronaire hartziekte voor vijf leefstijlfactoren 87% minder kans op een coronaire hartziekte hebben dan mannen die een hoog risico hebben voor alle vijf de leefstijlfactoren. De leefstijlfactoren zijn gedefinieerd als niet roken, een BMI lager dan 25, meer dan 30 minuten per dag matig intensief bewegen, gematigd alcoholgebruik en gezond eten. In deze studie had 62% van de incidenten kunnen worden voorkomen. Mensen die gedurende de follow-up twee of meer additionele leefstijlfactoren adopteerden, hadden een 27% lager risico op een cardiovasculair incident. (Chiuve, 2006) In een andere studie hadden meer dan 50% van de beroertes kunnen worden voorkomen door gezond te leven. (Chiuve, 2008) Roken geeft de grootste bijdrage aan een verhoogd risico op een cardiovasculaire ziekte. De kans op een ischemische hartziekte neemt met 30% toe bij passief roken, met 50% bij het roken van 5 sigaretten per dag en met 80% bij 20 sigaretten per dag (Law, 2003). Recent onderzoek laat zelfs zien dat een verbod om te roken in openbare ruimtes leidt tot een afname van het aantal ziekenhuisopnames voor een hartaanval. In Schotland waar sinds maart 2006 een rookverbod in openbare gelegenheden, inclusief de horeca, geldt, is het aantal ziekenhuisopnames voor een hartaanval met 17% gedaald. In Engeland waar het rookverbod niet gold was de afname slechts 4%. Het aantal hartaanvallen neemt zowel bij rokers als bij passieve meerokers af. (Pell, 2008) Uit een onderzoek met video-opnames van een huisartsenconsult met mensen met een hoge bloeddruk bleek dat zowel de frequentie als de kwaliteit van advies over leefstijlfactoren nog sterk kan worden verbeterd. Bij slechts 40% van de hoge-bloeddrukgerelateerde visites komen leefstijlfactoren summier aan de orde. (Milder, 2008) Verandering van leefstijl lijkt nog onvoldoende te worden ingezet bij de preventie van hart- en vaatziekten. In de NHG-standaard Cardiovasculair Risicomanagement wordt wel aandacht besteed aan het belang en de effecten maar niet aan de behandeling. Ook is de effectiviteit van leefstijlinterventies in relatie tot de effectiviteit van statines in de dagelijkse praktijk is nog niet of nauwelijks onderzocht.

In dit onderzoek wordt therapietrouw gemeten aan de hand van de voorgeschreven medicatie. Niet alle voorschriften worden ook afgeleverd. Uit onderzoek blijkt dat 7,6% van alle huisartsenvoorschriften niet opgehaald worden in de apotheek. Cholesterolverlagende middelen komen niet voor in de top van geneesmiddelengroepen die het vaakst niet opgehaald worden in de apotheek. Dat betekent dat minder dan 1,8% van het aantal voorschriften voor cholesterolverlagers niet wordt opgehaald in de apotheek (Florentinus, 2006; GIP 2008). In een onderzoek van PHARMO heeft 67% van de mensen meer dan 75% van de tabletten opgehaald in de apotheek (PHARMO, 2002). In dit onderzoek heeft 61,7% van de mensen (zie tabel 5.1) meer dan 80% van de medicatie gedurende 1 tot 3 jaar voorgeschreven gekregen. Hier lijken dus ook geen grote discrepanties te zijn. De huisarts verstrekt herhaalrecepten niet automatisch. De gebruiker moet ze aanvragen bij de huisarts (Elzen, 2007). Het is niet waarschijnlijk dat de statinegebruiker een voorschrift niet ophaalt in de apotheek maar wel een herhaalrecept aanvraagt bij de huisarts. Per gebruiker is de overschatting van therapietrouw dan meestal beperkt tot één voorschrift. Daarnaast is het niet zeker dat de wel opgehaalde tabletten ook daadwerkelijk geslikt worden. Vooral mensen die niet therapietrouw zullen nog wel een restant hebben staan. Daardoor zal de mate van therapietrouw een overschatting zijn. Uit onderzoek blijkt dat een klein percentage statines (ongeveer 0,7%) ter vernietiging wordt aangeboden (DGV, 2006). Hoewel er wel onderzoek plaatsvindt naar interventies bij therapieontrouw (NIVEL, 2006) is in de dagelijkse praktijk moeilijk te controleren of mensen hun opgehaalde geneesmiddelen ook slikken. Dat is een probleem bij alle studies. Ook bij klinische studies zullen de onderzoekers er niet dagelijks persoonlijk op (laten) toezien of de onderzoeksmedicatie ook daadwerkelijk geslikt wordt. De database bevat geen informatie over specialisten. Grofweg 2% van de cholesterolverlagers

wordt door specialisten voorgeschreven. Dit zullen veelal eerste voorschriften zijn. De herhaalreceptuur zal waarschijnlijk vaak door de huisarts worden overgenomen. (Florentinus, 2006; GIP 2008) Daardoor zal de mate van therapietrouw worden onderschat. Onnauwkeurigheden bij het bepalen van therapietrouw veroorzaken dus een kleine onderschatting of overschatting van de mate van therapietrouw. Gezien de kleine aantallen is de verwachting dat het niet tot grote discrepanties zal leiden.

Over de bijwerkingen van statines bestaat nog veel onduidelijkheid. Hoewel er een aantal hypothesen zijn, is het mechanisme dat tot spierklachten leidt, nog niet bekend. Naast het feit dat cholesterol een aantal belangrijke lichaamsfuncties vervult, beïnvloeden statines nog verschillende andere producten (zie figuur 2.1). Waarschijnlijk worden mildere spierklachten in klinisch onderzoek over het hoofd gezien, onder andere door onduidelijkheid over de definities. In klinische studies is het aantal serieuze bijwerkingen vaak heel hoog, 30% tot meer dan 50%, maar vergelijkbaar met placebo (Shepherd, 2002; HPS, 2002; Pederson, 2005). In verschillende observationele studies komen meer spierklachten voor. (Bruckert, 2006; Franc, 2003; Sinzinger, 2004) In dit onderzoek had maar liefst 40% van de mensen in de afgelopen 14 dagen last van hun gewrichten gehad. Hoewel niet duidelijk is of de gewrichtsklachten door statines veroorzaakt worden blijken ze wel significant samen te hangen met dezelfde factoren die hart- en vaatziekten veroorzaken.

Daarnaast zijn er nog twee punten van belang om de effectiviteit en veiligheid van statinegebruik in de dagelijkse praktijk kritisch te blijven beoordelen. Een zeer groot deel van de onderzoeken wordt direct of indirect via de onderzoekers gefinancierd door de farmaceutische industrie. Daardoor is er bij de onderzoekers weinig motivatie terughoudend te zijn over de positieve effecten van statinegebruik. Ook de nieuwe richtlijnen in de NHG-standaard Cardiovasculair risicomanagement 2006 zijn grotendeels gebaseerd op studies die door de fabrikanten van de middelen zijn gefinancierd. In het algemeen worden statines als zeer effectief en veilig beschouwd. Het gebruik stijgt daardoor explosief en steeds meer mensen met een lager risico op hart- en vaatziekten gebruiken de middelen. Door de prominente plaats die statines in de totale behandeling van hart- en vaatziekten hebben gekregen, is het belangrijk de effecten nauwlettend te blijven volgen.

Een ander punt dat zorgen baart is het voorschrijfgedrag van sommige artsen. Een aantal artsen blijkt nieuwe geneesmiddelen ondanks discussie over het veiligheidsprofiel snel aan grote groepen mensen voorschrijven. Niet lang nadat cerivastatine van de markt werd gehaald vanwege een verhoogde kans op rhabdomyolyse vooral in combinatie met andere middelen, werd rosuvastatine geïntroduceerd. In meer dan een derde van de beslissingen om een (nieuwe) statine te initiëren, werd gekozen voor het product dat het laatst op de markt is verschenen, niet alleen voor patiënten die niet goed reageerden op andere cholesterolverlagers maar voor meer dan 40% aan nieuwe gebruikers. Rosuvastatine werd niet aanbevolen voor mensen voor mensen die al vatbaar zijn voor myopathie en rhabdomyolyse zoals gebruikers van fibraten, patiënten met hypothyroidisme en ouderen boven de 70 jaar. Desondanks werd het middel in de eerste negen maanden na introductie aan 137 (23%) mensen met aanvullende risicofactoren voor rhabdomyolyse voorgeschreven. Voor 50 van deze mensen was rosuvastatine de eerst voorgeschreven cholesterolverlager. (Florentinus, 2006).

De variatie in voorschrijfgedrag van statines tussen huisartsenpraktijken wordt kleiner tussen 2003 en 2006. Opvallend is wel dat morbiditeit en risicofactoren voor een iets grotere variatie zorgen. Je zou verwachten dat medische factoren de variatie juist verkleinen. Uit de data van 2001 blijkt dat leefstijlfactoren de variatie niet veranderen. De mate van stedelijkheid van het

gebied waar de huisartsenpraktijk gevestigd is, verkleint de variatie in voorschrijfgedrag. Het feit dat medische factoren de variatie vergroten en de mate van stedelijkheid van de huisartsenpraktijk de variatie verkleint, geeft aan dat persoonlijke voorkeuren van huisartsen en/of patiënten meespelen. Een andere aanwijzing hiervoor is de grote variatie in statinegebruik bij diabetespatiënten. Sinds 2006 wordt geadviseerd aan nagenoeg iedereen met diabetes een statine voor te schrijven. In 2006 ligt het percentage diabetespatiënten waaraan statines wordt voorgeschreven door 95% van de huisartsenpraktijken maar liefst tussen 13% en 64%. Dit verschil is sinds 2003 groter geworden. Of dit komt doordat de nieuwe richtlijn in 2006 geïntroduceerd is en dus nog erg nieuw is of dat sommige artsen kritischer staan ten opzichte van het voorschrijven van statines (alleen) op grond van diabetes is nog onduidelijk.

7.3 Sterktes en beperkingen

Dit onderzoek kent een aantal sterktes en beperkingen.

De sterktes:

- De dataverzamelingen bevatten veel gedetailleerde gegevens. Daardoor is het mogelijk veel verbanden te leggen.
- De gegevens zijn gevalideerd.
- De gegevens zijn direct afkomstig uit geautomatiseerde huisartseninformatiesystemen.
- Er vindt geen selectie van patiënten binnen de huisartsenpraktijk plaats. Daardoor treedt geen selectiebias op.

De beperkingen:

- Er is geen informatie over de ernst van de risicofactoren zoals hoogte van het cholesterol, hoogte van de bloeddruk en glucosewaarden.
- Er is een relatie tussen leefstijl en therapietrouw. De resultaten zijn daardoor moeilijker te interpreteren.
- De mate van therapietrouw is moeilijk vast te stellen. In het onderzoek wordt gemeten wat de arts voorschrijft. Mensen die statines krijgen voorgeschreven zullen niet alle recepten ophalen in de apotheek en de geneesmiddelen vervolgens ook slikken. Het percentage therapietrouw is daardoor een overschatting.
- De data bevatten geen voorschriften van medisch specialisten.

7.4 Conclusies

Statines zijn in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk minder effectief dan in klinische studies. Dat zou kunnen komen door een gebrek aan therapietrouw. Uit dit onderzoek blijkt dat het ook in de dagelijkse praktijk bij volledige therapietrouw mogelijk is dat de incidentie van hart- en vaatziekten met mogelijk ongeveer 20% kan worden gereduceerd ten opzichte van statinegebruikers die niet therapietrouw zijn. Het kan echter ook zijn dat mensen die niet zo trouw hun statines slikken ook minder nauwkeurig met andere medicatie en hun gezondheid omgaan. Er lijkt een verband te zijn tussen mate van therapietrouw en leefgewoontes. Mogelijk stopt een deel van de statinegebruikers bewust met het statinegebruik en verbetert hun leefgewoontes. Het is mogelijk dat statinegebruikers die een deel van de statines slikken ook een deel van de baten hebben.

In dit onderzoek kan net als in de literatuur geen uitsluitel worden gegeven over de relatie tussen spierklachten en statinegebruik. Wel is er een duidelijke relatie tussen gewrichtsklachten en een aantal risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Spierklachten ten gevolge van het gebruik van statines zijn vaak gelocaliseerd in de gewrichten. Er is dus wel een relatie tussen statinegebruik en gewrichtsklachten maar het is niet duidelijk of dat een direct gevolg is van de statine of van andere patiëntkenmerken van statinegebruikers.

Statines worden steeds meer voorgeschreven onder het motto: ‘Baat het niet, dan schaadt het niet.’ De middelen worden aan steeds grotere groepen mensen voorgeschreven en aan mensen met een steeds kleiner risico op hart- en vaatziekten. Procentueel gezien blijft de reductie van cardiovasculaire incidenten ongeveer hetzelfde maar absoluut gezien wordt het effect bij mensen met een lager risico natuurlijk kleiner. Uit de variatie in voorschrijfgedrag tussen huisartsenpraktijken voor mensen met een nieuwe indicatie, zoals diabetespatiënten, blijkt dat ook niet alle artsen zich direct conformeren aan de nieuwe richtlijnen. Met verandering van leefstijl kan ten minste hetzelfde effect op cardiovasculaire incidenten bereikt worden als met cholesterolverlagers. Er is heel veel, voornamelijk klinisch, onderzoek naar het effect van cholesterolverlagers gedaan. Deze onderzoeken focussen voornamelijk op de positieve effecten van statines. De negatieve effecten zoals de bijwerkingen en het gebrek aan therapietrouw zijn onderbelicht gebleven. Daarom zijn de beschikbare onderzoeksresultaten onvoldoende adequaat om de plaats van statines bij de preventie van hart- en vaatziekten te beoordelen.

7.5 Suggesties voor verder onderzoek

Verder onderzoek is nodig om de plaats van statines nader te bepalen.

- Er is mogelijk een verband tussen de mate van therapietrouw aan statines en de leefstijl van de gebruiker. Er is meer onderzoek nodig om de patiëntkenmerken die bepalen of iemand therapietrouw zal zijn in kaart te brengen. Indien aan de hand van patiëntkenmerken kan worden ingeschat of iemand trouw de voorgeschreven medicatie zal slikken, kan beter beoordeeld worden of statines effectief zullen zijn.
- Er is nog veel onduidelijk over de bijwerkingen van statines. In klinische onderzoeken worden vaak zowel in de statinegroep als in de niet-statinegroep zeer hoge percentages serieuze bijwerkingen gemeld. Om de ernst en impact van de bijwerkingen en de relatie met het statinegebruik beter te kunnen inschatten is onderzoek nodig dat de aard en de ernst van de bijwerkingen nauwkeurig in kaart brengt en analyseert.
- Het is duidelijk dat cholesterolverlagers een positief effect kunnen hebben op de incidentie van hart- en vaatziekten. Gezien de geringe effectiviteit in de dagelijkse praktijk en de onzekerheden over de bijwerkingen is nog niet duidelijk hoe statines het beste kunnen worden ingezet. Is bijvoorbeeld de inzet van statines effectiever dan inspanningen om leefstijlfactoren te verbeteren? En is het bevorderen van therapietrouw makkelijker dan het stimuleren van een gezonde leefstijl? Een vergelijkend onderzoek tussen voorschrijven van statines zonder leefstijlinterventies en leefstijlinterventies zonder statines zal hierover meer duidelijkheid kunnen geven. Ook het bevorderen van therapietrouw kan onderdeel uitmaken van zo’n studie.
- Niet alle artsen conformeren zich (direct) aan de richtlijnen. Comorbiditeit vergroot de variatie tussen artsen terwijl je zou verwachten dat comorbiditeit de variatie juist zou

verkleinen. Onderzoek naar de overwegingen van artsen om wel of geen statine voor te schrijven en de ervaringen van artsen met statines kan helpen de richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement verder te ontwikkelen.

Literatuur

- Baigent, C. Keech A., Kearney P.M. et al. (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statines. In: *Lancet* 2005; 366:1267-1278.
- Bakker, Dinny de
Is er nog huisarts na de dood? In: *Huisarts en Wetenschap*, 47(6)mei-2 2004.
- Bouchard, Marie-Hélène, Alice Gragomir, Lucie Blais, Anick Bérard, Danielle Pilon & Sylvie Perreault Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. In: *Br J Clin Pharmacol* 2007, 63:6 698-708.
- Bruckert, Eric, Gilles Hayem, Sylvie Dejager, Caroline Yau, Bernard Bégaud Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients – The PRIMO study. In: *Cardiovascular Drugs and Therapy* 19 403-414 2005.
- Buhaescu, Irina, Hassane Izzedine
Mevalonate pathway: A review of clinical and therapeutical implications. In: *Clinical Biochemistry* 40, 2007, 575-584.
- Chiuve, Stephanie E., Marjorie L. McCullough, Frank M. Sacks and Eric B. Rimm
Healthy Lifestyle Factors in the Primary Prevention of Coronary Heart Disease Among Men: Benefits Among Users and Nonusers of Lipid-Lowering and Antihypertensive Medications. In: *Circulation* 2006;114;160-167.
- Chiuve, Stephanie E. ScD, Kathryn M. Rexrode, MD, MPH, Donna Spiegelman, ScD, Giancarlo Logroscino, MD, PhD, JoAnn E. Manson, MD, DrPH, Eric B. Rimm, ScD
Primary Prevention of Stroke by Healthy Lifestyle. In: *Circulation* 2008;118:947-954.
- DGV, Nederlands instituut voor verantwoord medicijngebruik
DGV-rapport: Verspilling van geneesmiddelen: de stand van zaken in 2004. Januari 2006.
- Elzen, Agnes van den, Judith Wijnands, Irma Hermans, Dinny de Bakker, Liset van Dijk
Receptenverkeer: naar de digitale snelweg? NIVEL 2007
- College voor Zorgverzekeringen (CVZ)
Farmacotherapeutisch Kompas, www.fk.cvz.nl, geraadpleegd op 12 december 2008
- Florentinus, Stefan R.
New drugs in general practice: prescribing patterns and external influences. Proefschrift 2006
- Folino-Gallo P., Walley T., Melander A., deJoncheere K., vanGanse E., Schawbe U.
Can we assess the impact of medicine utilisation on population health? The example of statins utilisation and Coronary Heart Disease mortality. In: Gunnar Tellness, ed. *New Challenges to Health Promotion and Prevention. Proceedings from the EUPHA Conference 2004, Berlin.*
- Franc, Sylvia, Sylvie Dejager, Eric Bruckert, Marina Chauvenet, Philippe Giral and Gérard Turpin
A comprehensive Description of Muscle Symptoms Associated with Lipid-Lowering Drugs. In: *Cardiovasculaire Drugs and Therapy* 17 459-465 2003.
- GIP-databank, een themasite van het College van Zorgverzekeringen, www.gipdatabank.nl, geraadpleegd op 15 juli 2007 en op 18 november 2008
- Graham, David J., MD, MPH, Judy A. Staffa, PhD, Deborah Shatin, PhD, Susan E. Andrade, ScD, Stephanie D. Schech, MPH, Lois La Grenada, MD, MPH, Jerry H. Gurwitz, MD, K. Arnold Chan, MD, ScD, Michael J. Goodman, PhD, Richard Platt, MD, Msc
Incidence of Hospitalized Rhabdomyolysis in Patients Treated With Lipid-Lowering Drugs. In: *JAMA* 2004;292:2585-2590.
- Gross, Cary P., MD; Raburn Mallory, MD; Asefeh Heiat, MD; Harlan M. Krumholz, MD
Reporting the Recruitment Process in Clinical Trials: Who Are These Patients and How Did They Get There? In: *Ann Intern Med.* 2002;137:10-16.
- Heart Protection Study Collaborative Group.
MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals : a randomised placebo-controlled trial. In: *Lancet* 2002; 360: 7-22.
- Kiortsis, D.N., Giral P., Bruckert, E., Turpin G.
Factors associated with low compliance with lipid-lowering drugs in hyperlipidemic patients. In: *Journal of Clinical Pharmacy & Therapeutics*, Volume 25, Number 6, December 2000, pp. 445-451(7).
- Lamberts, H., Wood M.
International Classification of Primary care (ICPC). Oxford: Oxford University Press, 1987

- Law, Malcolm R., Nicholas J. Wald
Environmental Tobacco Smoke and Ischemic Heart Disease. In: *Prog Cardiovasc Dis* 2003;46:31-8.
- Lusis, Aldons J.
Atherosclerosis. In: *Nature*, VOL 407, 14 september 2000
- Milder, Yvonne E.J., Anneke Blokstra, Judith de Groot, Sandra van Dulmen, Wanda E.J. Bemelmans
Lifestyle counseling in hypertension-related visits – analysis of video-taped general practice visits. In: *BMC Family Practice* 2008, 9:58 doi:10.1186/1471-2296-9-58
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)
M84 Cardiovasculair risicomanagement behorend bij NHG-Standaarden voor de huisarts 2006, editie 1, januari 2006 en editie 1.2, juli 2006.
- NIVEL
Patient adherence to medical treatment: a meta review. NIVEL-rapport 2006
- Pasternak R.C., Smith S.C. Jr, Bairey-Merz C.N., Grundy S.M., Cleeman J.I., Lenfant C.
ACC/AHA/NHLBI Clinical advisory on the use and safety of statins. In: *Circulation* 2002; 106:1024-8.
- Pedersen, Terje R. , MD, PhD, Ole Faergeman, MD, DMSc, John J.P. Kastelein, MD, PhD, Anders G. Olsson, MD, PhD, Matti J.Tikkanen, MD, PhD, Ingar Holme, PhD, Mogens Lytken Larsen, MD, DMSc, Fredrik S. Bendiksen, MD, Christina Lindahl, MD, Michael Szarek, MS, John Tsai, MD, for the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering (IDEAL) Study Group
High-dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction. The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. In: *JAMA*, November 16, 2005 vol 294, No. 19.
- Pell, Jill P., M.D., Sally Haw, B.Sc., Stuart Cobbe, M.D., David E. Newby, Ph.D., Alastair C.H. Pell, M.D., Colin Fischbacher, M.B., Ch.B., Alex McConnachie, Ph.D., Stuart Pringle, M.D., David Murdoch, M.B., Ch.B., Frank Dunn, M.D., Keith Oldroyd, M.D., Paul MacIntyre, M.D., Brian O'Rourke, M.D. and William Borland, B.Sc.
Smoke-free Legislation and Hospitalizations for Acute Coronary Syndrome. In: *N Engl J Med* 2008; 359:482-91.
- Penning-van Beest, Fernie J.A., Fabian Termorshuizen, Wim G. Goettsch, Olaf H. Klungel, John J.P. Kastelein, and Ron M.C. Herings
Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. In: *European Heart Journal* (2007) 28,154-159
doi:10.1093/eurheartj/ehl391
- PHARMO instituut
PHARMO rapport: Chronische therapie voortgezet. Februari 2002.
- Philips Paul S., MD, Richard H. Haas, MD, Sergei Bannykh, MD, PhD, Stephanie Hathaway, RN, Nancy L. Gray, RN, Bruce J. Kimura, MD, Georgirene D. Vladutiu, PhD, John D.F. England, MD, and the Scripps Mercy Clinical Research Center
Statin-Associated Myopathy with Normal Creatine Kinase Levels. In: *Ann Intern Med.* 2002;137:581-585.
- Ravnskov, Uffe, Paul J. Rosch, Morley C. Sutter and Mark C. Houston
Should we lower cholesterol as much as possible? In: *BMJ* 2006; 332; 1330-1332.
- RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu)
Volksgezondheid Toekomst Verkenning, Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven.
www.nationaalkompas.nl, geraadpleegd in juni 2008.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group.
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). In: *Lancet* 1994; 344: 1383- 1389.
- Schellevis FG, Westert GP, de Bakker DH, Groenewegen PP, van der Zee J, Bensing JM
De Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartsenpraktijk: aanleiding en methoden. In: *Huisarts en Wetenschap* 2003;46(1):7-12.
- Shepherd J., Blauw GJ, Murphy MB, et al.
Pravastatin in elderly individuals at risk of cardiovascular diseases (PROSPER): a randomised controlled trial. In: *Lancet* 2002; 360: 1623-30.
- Sinzinger H., O'Grady J.
Professional athletes suffering from familial hypercholesterolaemia rarely tolerate statin treatment because of muscular problems. *Br J Clin Pharmacol* 2004; 57: 525-8.
- Thompson, Paul D. MD, Priscilla Clarkson, PhD, Richard H. Karas, MD, PhD
Statin-Associated Myopathy. In: *JAMA* 2003;289:1681-1690.
- Verheij RA, Te Brake JHM, Abrahamse H, Van den Hoogen H, Braspenning J, Jabaaij L, Van Althuis T.
Landelijk Informatienetwerk Huisartsenzorg. Feiten en cijfers over huisartsenzorg in Nederland. Utrecht/Nijmegen: NIVEL/WOK, <http://www.LINH.nl>, geraadpleegd in september 2008

- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology <http://www.whooc.no/atcddd/>
- Wiviott, Stephen D., and Christopher P. Cannon
The safety and efficacy of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with high dose statine therapy. In: Current Opinion in Lipidology 2006, 17:626-630.