

# ‘Hoge dosis statine verkleint risico op hart- en vaatziekte’

Verlaging van de cholesterolspiegel met statines is een kosteneffectieve maatregel om het risico op hart- en vaatziekten te verkleinen.

Maar om een risicoreductie van 40 tot 60% te bereiken is een hoge dosis statine nodig, stelt de Utrechtse hoogleraar Frank Visseren.

Auteur **Cindy Reinders**

Een op drie Nederlanders sterft aan hart- en vaatziekten. Dat waren er rond de honderd per dag in 2012, zo blijkt uit cijfers van de Hartstichting [1]. “Deze hoge getallen laten zien waarom we moeten inzetten op preventie van cardiovasculaire aandoeningen. De beste behandeling van een vaatziekte is het voorkomen ervan”, zegt prof. dr. Frank Visseren, als internist-vasculair geneeskundige werkzaam in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU). “Het verlagen van het LDL (*low-density lipoprotein*)-cholesterol met statines is een kosteneffectieve maatregel om het risico op hart- en vaatziekten sterk te verminderen.” Welke patiënten hiervoor in aanmerking komen, is – na het verschijnen van de nieuwe Amerikaanse richtlijnen eind 2013 – internationaal onderwerp van discussie. In deze richtlijnen en in de herziene NICE-richtlijn die binnenkort verschijnt, krijgen patiënten met hart- en vaatziekten allemaal standaard

een statine, ongeacht het LDL-cholesterol. Dat is een belangrijk verschil met de Nederlandse richtlijnen – de multidisciplinaire richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* uit 2011 en de gelijknamige NHG-Standaard uit 2012 – die bij alle patiënten, dus ook die met hart- en vaatziekten, diabetes en familiale hypercholesterolemie, een drempelwaarde voor LDL-cholesterol van 2,5 mmol/l hanteeren. Patiënten zonder hart- en vaatziekten komen in Nederland in aanmerking voor cholesterolverlagende therapie als naast een te hoog LDL het risico op een cardiovasculair accident in de komende tien jaar hoger is dan 20%.

Met medicatie streven de artsen vervolgens naar een LDL-spiegel beneden de 2,5 mmol/l. Cardiologen en internisten streven bij patiënten met een zeer hoog risico naar 1,8 mmol/l of lager, aldus Visseren. Deze streefwaarde komt uit de Europese richtlijn [2]. “Het gaat dan vooral om patiënten met progressie van hart- en vaatziekten en diabetespatiënten met hart- en vaatziekten.”

## Risicoreductie

Heeft het zin om te streven naar een zo laag mogelijke LDL-waarde? Klinische trials waarin verschillende streefwaarden met elkaar worden vergeleken, ontbreken. De nieuwe Amerikaanse richtlijnen en de nieuwe NICE-richtlijn laten daarom de LDL-streefwaarden los. De NICE-richtlijn streeft voortaan naar 40 tot 60% risicoreductie, wat overeenstemt met een

## Nog meer nieuwe middelen in de pijnlijn

Naast de PCSK9-remmers zitten er andere nieuwe LDL-verlagers in de pijnlijn, zoals de remmers van apolipoproteïne B productie en van microsomaal triglyceridetransferproteïne [MTP] [3]. Beide leiden tot een afname van apoB-lipoproteïne, een essentiële bouwstof voor VLDL [*very-low-density lipoprotein*] waaruit LDL wordt gevormd.

Een andere groep vormen de remmers van cholesterylestertransferproteïne (CETP). Die remmen de uitstroom van cholesterol uit HDL [*high-density lipoprotein*]-cholesterol naar apoB-bevattende lipoproteïnen en zorgen zo voor een sterke toename van het HDL.

LDL-verlaging van 40 tot 60%. “Prima”, vindt Visseren. “Maar hiervoor zijn hoge doseringen statines nodig, zoals atorvastatine 80 mg. Met de standaarddosering van simvastatine 40 mg bereik je ongeveer een daling van 35%.”

Sommige voorschrijvers zijn wellicht bang om hoge doseringen voor te schrijven, vanwege bijwerkingen. “Maar statines zijn veilige middelen”, vindt Visseren. “Sommige bijwerkingen zijn misschien vervelend, maar niet gevaarlijk.”

Zijn de hoge doseringen toch niet haalbaar, voeg dan een absorptieremmend middel toe, zoals ezetimib, adviseert Visseren. Hij baseert zich daarvoor op de SHARP-studie [3].

Daaruit bleek een positief effect van de combinatie bij patiënten met nierinsufficiëntie. De Amerikaanse richtlijn en de NICE-richtlijn hebben de combinatietherapie overigens al verlaten. Terecht? Dat zal afhangen van de resultaten van de IMPROVE-IT-studie, vindt Visseren. Hierin wordt onder 18.141 patiënten het effect van ezetimib met simvastatine vergeleken met simvastatine monotherapie. De resultaten worden eind dit jaar verwacht [2].

### Overbehandeling

Critici vrezen door de nieuwe Amerikaanse en NICE-richtlijnen overbehandeling met

statines. Visseren deelt die zorg niet.

“Een behandeling met statines is de meest kosteneffectieve die er is om hart- en vaatziekerisico te reduceren,” zegt hij, “doordat statines de laatste jaren veel goedkoper zijn geworden. Daarom ben ik niet bang voor overbehandeling, het alternatief is dat je mensen hart- en herseninfarcten laat krijgen. Is dat wat we willen?”

Overbehandeling werd gesuggereerd nu de behandelddrempel (het tienjaarsrisico op hart- en vaatziekten) bij patiënten zonder hart- en vaatziekten is verlaagd naar 7,5% in de Amerikaanse richtlijn en 10% in de NICE. “Veel lager dan de huidige Nederlandse behandelddrempel van 20%, waardoor veel meer mensen een statine behoren te krijgen.”

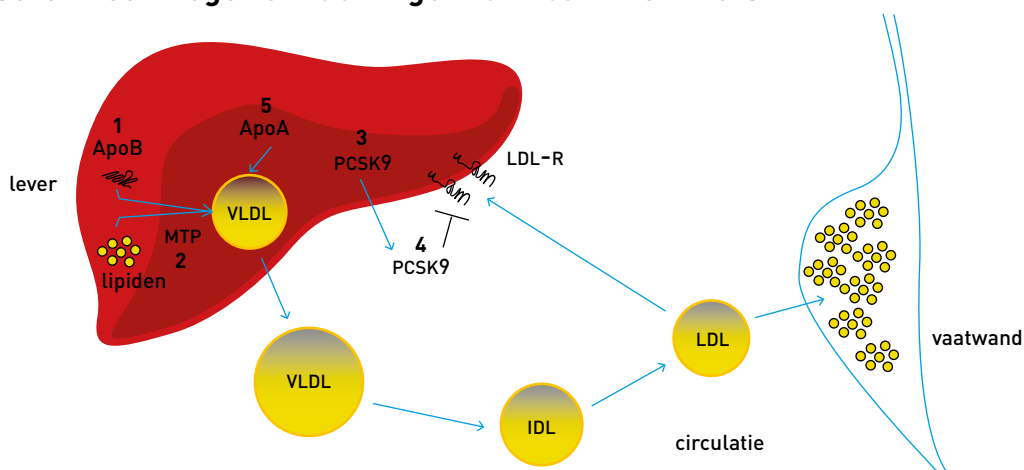
### Diabetes

Diabetespatiënten hebben een verhoogd risico op hart- en vaatziekten, maar niet zo sterk verhoogd als patiënten met bestaande hart- en vaatziekten. Of een diabeet een statine nodig heeft, hangt dus af van het risico. Dat kan geschat worden met de SCORE-tabel (uit de Nederlandse richtlijnen) door vijftien jaar bij de werkelijke leeftijd op te tellen. Visseren: “Maar hiervoor bestaat geen *evidence*. De tabel is ontwikkeld voor patiënten zonder hart- en vaatziekten en niet voor diabetes.”

## SOMMIGE BIJWERKINGEN VAN STATINES ZIJN VERVELEND MAAR NIET GEVAARLIJK

AANGRIJPINGSPUNTEN VAN NIEUWE LDL-VERLAGERS.

### Frank Visseren heeft hoge verwachtingen van PCSK9-remmers



Afkortingen: VLDL: very-low-density lipoprotein; IDL: intermediate-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; LDL-R: low-density lipoprotein-receptor; MTP: microsomaal triglyceridetransferproteïne; PCSK9: proproteïneconvertase subtilisine/kexine type 9; ApoB: apolipoproteïne B; ApoA: apolipoproteïneA. Bron: Norata G D et al. Eur Heart J 2013; 34: 1783-9

VOOR EEN LDL-VERLAGING VAN 40 TOT 60% ZIJN HOGE DOSERINGEN STATINES NODIG ZOALS ATORVASTATINE 80 MG



## HET NON-HDL ZOU DÉ CHOLESTEROL- PARAMETER MOETEN WORDEN

De nieuwe NICE-richtlijn kiest voor de risicoschatter uit de UKPDS-studie en adviseert medicatie bij een tienjaarsrisico hoger dan 10%. Ook de risicoschatter van de ADVANCE-studie is bruikbaar voor deze groep, aldus Visseren.

We zouden het risico ook moeten schatten bij patiënten met hart- en vaatziekten, vindt Visseren. “Die krijgen nu allemaal standaard behandeling voor secundaire preventie, maar niet iedereen heeft een sterk verhoogd risico op een volgend cardiovasculair accident.”

### PCSK9-remmers

Het UMCU maakt gebruik van de door hen ontwikkelde SMART-risicoscore om onderscheid te maken tussen hoog- en laagrisicopatiënten gebaseerd op onder meer leeftijd, geslacht en nierfunctie. Om het LDL-cholesterol bij hoogrisico-

patiënten verder omlaag te brengen, zijn nieuwe middelen (zie kader) in ontwikkeling. Visseren heeft vooral hoge verwachtingen van de remmers van het proproteïneconvertease subtilisine/kexine type 9 (PCSK9). Door dit enzym dat betrokken is bij de afbraak van LDL-receptoren te remmen, blijven deze beschikbaar om LDL op te nemen uit het bloed [4].

De resultaten van vijf studies met PCSK9-remmers (zoals het monoklonale antilichaam evolocumab), werden onlangs gepresenteerd op het Amerikaanse cardiologiecongres, vertelt Visseren. “Samen met een statine lijken LDL-reducties van 50 tot 70% haalbaar, net als een LDL-streefwaarde van 1 mmol/l. Hiermee beschikken we over voldoende cholesterol dat nodig is voor de synthese van hormonen en als bestanddeel van de celwand.”

### Non-HDL

Mochten de Nederlandse richtlijnen, net als de Amerikaanse, op termijn niet langer de LDL-streefwaarden aanhouden, dan blijft Visseren toch voorstander van monitoring van cholesterolwaarden. “Voor de therapietrouw is het belangrijk het effect terug te koppelen naar de patiënten, omdat ongeveer de helft stopt met statines. En om te zien of het LDL voldoende daalt. Is de reductie minder dan 40%, overweeg dan een dosisverhoging, een ander statine of combinatie-therapie.”

Bij het monitoren richten we ons nu vooral op het LDL, zegt Visseren. “Maar er lijkt een betere lipidenparameter om het cholesterol te monitoren: non-HDL.” Deze wordt berekend door het HDL van het totaal cholesterol af te trekken en omvat alle lipiden die ‘slecht’ zijn. Het laboratorium van het UMCU rapporteert het non-HDL al standaard en hanteert een non-HDL groter dan 3,3 mmol/l als te hoog, aldus Visseren. “Huisartsenlaboratoria zouden het ook moeten gaan rapporteren, zodat huisartsen eraan kunnen wennen. Ik denk dat het een heel goed idee is als het non-HDL dé cholesterolparameter gaat worden.” ■

## Statines: gunstige effecten op de vaatwand

Statines ofwel cholesterolsyntheseremmers remmen het enzym 3-hydroxy-methylglutaryl-co-enzym A-reductase (HMG-CoA-reductase), dat essentieel is voor de biosynthese van cholesterol. Remming van de cholesterol synthese resulteert in een toename van LDL-receptoren waardoor de LDL-plasmaconcentratie daalt. Ook leidt het tot een geringe afname van de apoB-, VLDL- en triglyceridenconcentratie. Doordat het lipidenprofiel verbetert door statines, neemt het risico op hart- en vaatziekten af. Daarnaast hebben statines mogelijk lipidenonafhankelijke (pleiotrope) effecten op de vaatwand: een verbetering van de endotheelfunctie, remming van de ontsteking door verlagings van de concentratie van C-reactief proteïne, bevordering van de plaquestabilisatie en remming van de trombusvorming.

Bron: KNMP Kennisbank

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

1. Vaartjes I, Koopman C, van Dis I et al. Hart- en vaatziekten in Nederland 2013, cijfers over leefstijl, risicofactoren, ziekte en sterfte. Den Haag: Hartstichting, 2013
2. Deckers JW, Simoons ML. Laat de streefwaarden voor LDL-cholesterol los. Ned Tijdschr Geneesk 2014;158:A7385
3. Baigent C, Landray MJ, Reith C et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2011; 377 (9784): 2181-2192
4. Norata GD, Ballantyne CM, Catapano AL. Nieuwe therapeutische strategieën voor de behandeling van dislipidemie. [www.cvgk.nl](http://www.cvgk.nl), geraadpleegd 27 mei 2014