

Bijlage aan de "Folia Pharmacotherapeutica"
... 2003
Volume..
Nummer ..

CONSENSUSVERGADERING

28 mei 2002

Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Promotor:

De Heer F. VANDENBROUCKE, Minister van Sociale Zaken

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

Voorzitter: M. VERMEYLEN

Vice-voorzitter: G. VERPOOTEN

Secretaris: H. BEYERS

Leden: P. BAEYENS, M. BAUVAL, M. BOUTSEN, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, C. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DETIEGE, A. DUFOUR, B. GEORGES, J. GERARD, H. HAERENS, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, J.-M. MELIS, H. PROESMANS, G. PUTZEYS, R. REGA, J.-Y. REGINSTER, H. SCHAUTTEET, G. SCHRAEPEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, L. VAN BORTEL, O. VAN DE VLOED, R. VANSTECHELMAN, J. VOISEY, I. WIDERA.

Organisatiecomité

Voorzitter: G. VERPOOTEN

Deskundigen: J. DUCOBU en F. HELLER

Leden: H. BEYERS, M. DE FALLEUR, A. DE SWAEF, I. LEUNCKENS, A. MENSAERT, H. PROESMANS, F. SUMKAY, O. VAN DE VLOED, J. VOISEY

Bibliografiegroep

Centrum Huisartsgeneeskunde UA

Praktische voorbereiding:

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**Het doelmatig gebruik van de
hypolipemiërende geneesmiddelen**

JURYRAPPORT

Brussel, 28 mei 2002

1. INLEIDING

Op dinsdag 28 mei 2002 werd door het Belgische Rijksinstituut voor Ziekte-en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was "Het doelmatig gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen". Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen om dergelijke vergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de zevende van een reeks.

Het RIZIV organiseert deze consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door de onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten kan worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (faxnr. (02)739 77 11, e-mail herman.beyers@riziv.fgov.be) of kan worden geconsulteerd op de RIZIV-website (www.riziv.fgov.be: "Zorgverleners – geneesheren – Farmanet-gegevens - Consensusvergaderingen").

2. SAMENSTELLING VAN DE JURY

De jury was als volgt samengesteld:

Vertegenwoordigers artsen

Geneviève Bruwier (huisarts)
Ivan Leunckens (huisarts – Voorzitter)
Michel Roland (huisarts)
Jos Tits (specialist)
Jacques Unger (specialist – Ondervoorzitter)
Caroline Weytjens (specialist)

Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen

Valérie Fabri
Luc Hutsebaut

Vertegenwoordiger apothekers

Daniel Duh

Vertegenwoordiger publiek

Jacques Debast

Vertegenwoordiger verpleegkundigen

Marie-Louise Braida

Vertegenwoordiger diëtisten

Lutgarde Knoops

Secretaris tijdens de juryvergaderingen

André De Swaef

Om tot richtlijnen te komen hanteerde de jury de volgende wetenschappelijke bewijsniveaus:

- Niveau 1: meerdere RCT's van voldoende kwaliteit of één meta-analyse van voldoende kwaliteit
- Niveau 2: 1 RCT van voldoende kwaliteit
- Niveau 3: tegenstrijdige resultaten van RCT's van voldoende kwaliteit

Geen uitspraak mogelijk:

- als de betreffende vraag onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van voldoende kwaliteit, maar zonder vermelding van statistische toets van de resultaten;
- als de betreffende vraag enkel onderzocht werd in dubbelblinde RCT's van onvoldoende kwaliteit
- als over de betreffende vraag geen dubbelblinde RCT's werden gevonden

3. BESLUITEN

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht en na de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 28 mei 2002, bijeen in beraadslaging en komt tot de volgende besluiten:

3.1. INSCHATTEN VAN CARDIOVASCULAIR RISICO

In verband met het inschatten van iemands cardiovasculair risico besluit de jury dat :

- bij **familiale** hypercholesterolemie het risico aanzien wordt als **groter dan 40% op 10 jaar**. Voor patiënt en volksgezondheid is vroegtijdige diagnose zeer belangrijk. Het kunnen beschikken over genetische testen (+ terugbetaling ervan) is daarbij essentieel.
- in geval van secundaire preventie van cardiovasculaire aandoening, waaronder de jury verstaat (of ermee gelijkstelt):
 - symptomatische en gedocumenteerde coronaire hartziekte (angina pectoris, myocardinfarct, chronisch ischemisch hartfalen),
 - gedocumenteerd cerebrovasculair accident (CVA) of transient ischemic attack (TIA)
 - perifere vaatlijden (peripheral vascular disease of PVD) (d.w.z. gedocumenteerde claudicatio intermittens en/of aangetoonde stenose)
 - hypertensie met linkerventrikelhypertrofie,
 - diabetes met nefropathie vanaf het stadium met micro-albuminurie
 - chronische nierinsufficiëntiehet **cardiovasculaire risico groter is dan 20% op 5 jaar of 40% op 10 jaar**.¹
- bij primaire preventie of preventie bij personen die nooit aan cardiovasculaire aandoeningen leden het risicoprofiel kan opgemaakt worden aan de hand van risicotabellen. De jury opteert voor de Joint British Societies coronary prediction chart. Deze tabellen
 - hebben enkel nut bij het bepalen van het risicoprofiel
 - hebben enkel zin in primaire preventie
 - bij het nemen van de beslissing al dan niet een behandeling op te starten
 - en dus niet om het effect van behandeling te evalueren

Met deze tabellen kan een onderscheid gemaakt worden tussen **laag (<15%), matig (15-20%), hoog (20-30%) en zeer hoog (>30%) risico op 10 jaar**.

- Over de **plaats van cholesterol (TC, HDL, LDL)** binnen deze risicofactoren besluit de jury dat deze
 - 'een' (belangrijke) risicofactor is, waarmee rekening moet gehouden worden bij het inschatten van het coronaire risico in primaire preventie
 - en dat een 'geïsoleerde' dyslipidemie (d.w.z. zonder andere risicofactoren) niet noodzakelijk medicamenteuze aanpak vraagt (wel hygiëno-diëtetische preventie)

¹ Volgens de literatuurgroep. In de verschillende studies varieert de 'range' tussen ± 30 en 70% volgens de inclusiecriteria.

3.2. DIAGNOSE

3.2.1. DIAGNOSE “LIPIDENSTOORNIS”

Betreffende het stellen van de **diagnose ‘lipidenstoornis’** stelt de jury voor:

- in verband met het al dan niet bepalen van serumlipiden, volgende tabel te hanteren

Wanneer wat doseren ?	niets	TC	HDL	TG	LDL berekend
1. Secundaire preventie		X	X	X	X
2. Primaire preventie (hoog potentieel risico)		X	X	X	X
3. Primaire preventie (matig potentieel risico)		X	X		
4. Primaire preventie (laag potentieel risico) (man < 35j, vrouw <45j tenzij familiaal risico)	X (of)	(X)			
5. > 80j	X				

- bij afwezigheid van risicofactoren is ‘niet bepalen’ te verantwoorden (of enkel TC)
- bij aanwezigheid van 1 of meer risicofactoren totaal cholesterol (TC) HDL en – bij hoog potentieel risico - triglyceriden (TG) te bepalen alsook LDL te berekenen ten einde met de tabel een degelijke risico-inschatting te kunnen doen en – desgevallend - een therapiekeuze te maken

- ten gevolge biologische en analytische variabiliteit **minimaal 2 metingen** met een interval van 1 tot 8 weken te verrichten
- de **bloedafnamen** gestandaardiseerd uit te voeren.
- Gezien een aantal factoren de metingen beïnvloeden:
 - Fysiologische variatie : dagschommelingen en seizoenafhankelijkheid (3-5 %): ouderdomsafankelijk: menstruele cyclus en zwangerschap.
 - Omgevingsvariatie: voeding, obesitas, fysieke activiteit, roken en alcohol.
 - Klinische variaties: farmaca interferentie, recent myocard infarct, infectie en inflammatie, ingreep, secundaire hyperlipidemie.
 - gebeuren de bloedafnamen best
 - na een periode van gewone voeding
 - bij een - gedurende 2 weken - stabiel gewicht
 - met het besef dat na clinical events zoals bvb hartinfarct of pneumonie, de cijfers gedurende 3 maanden lager zijn
 - na 12 uur vasten (i.v.m. triglyceriden; niet nodig voor cholesterol)
 - in gestandaardiseerde zittende houding van patiënt.

- Rond het **interpreteren van waarden** meent de jury dat
 - bij het beslissen tot opstarten van een medicamenteuze behandeling lipidenwaarden op zich minder en minder 'waarde' hebben.
 - er alleszins geen evidentie bestaat over ideale waarden of waarden vanaf dewelke behandeld dient te worden.
 - bij secundaire preventie behandelen met de dosissen gebruikt in RCT's aanvaardbaar is onafhankelijk van de lipidenwaarden
 - bij primaire preventie dienen de initiële lipidenwaarden als één van de factoren die meetellen om het risicoprofiel van de patiënt te bepalen ;
 - bij primaire en secundaire preventie het optitreren van de dosis van statines in functie van de LDL-cholesterol en streefwaarden wellicht een goede houding is. De jury stelt evenwel vast dat er geen klinische studies over streefwaarden bestaan, dat de verschillende internationale consensussen en adviezen van experts verschillende streefwaarden aangeven en dat er een duidelijke tendens bestaat deze streefwaarden te verlagen.

3.2.2. DIAGNOSE “FAMILIALE HYPERCHOLESTEROLEMIE”

De diagnose van **familiale hypercholesterolemie** kan vermoed worden op basis van een cholesterol boven de 290 mg/dl of 7.5 mmol/l bij volwassenen met bijkomende specifieke verschijnselen. Exacte diagnose kan slechts gesteld worden door moleculaire technieken.

	Sensibiliteit	Specificiteit	Positief voorspellende waarde	% gemiste diagnoses
Peesxanthomen	25%	~100%	100%	75%
Pees echografie (dikte > 5.7 mm)	70%	94%	2%	30%
Moleculaire diagnose	80 - 100 %	~100%	100%	0-20%

- Een eerste volledige genetische analyse dient binnen een familie te gebeuren
 - indien bij één familielid een familiale hypercholesterolemie vermoed wordt. Criteria hiertoe zijn :
 - cholesterol > 290 mg/dl of 7,5 mmol/l (bij een volwassene) plus
 - een arcus juvenilis (<45 jaar) of peesxanthomen bij patiënt zelf
 - of bij een familielid,
 - persoonlijke of familiale voortijdige cardiovasculaire antecedenten
 - een kind in de familie met een cholesterolwaarde boven de 95e percentiel.
- Een minder uitgebreide genetische test kan bij een lid van een familie waarin een mutatie reeds aangetoond werd . Het criterium hiertoe is
 - bij een volwassene een cholesterol > 270 mg/dl of 7 mmol/l
 - bij een kind een cholesterol > 190 mg/dl of 5 mmol/l

3.3. THERAPEUTISCHE MOGELIJKHEDEN

De jury stelt vast dat de **therapeutische mogelijkheden** talrijk zijn:

- dat **hygiëno-diëtetische maatregelen** met doeltreffendheid op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit zijn
 - een dieet arm aan verzadigd vet en rijk aan groenten en fruit,
 - rookstop
 - regelmatige fysieke activiteit.

- dat verschillende **geneesmiddelengroepen** lipiden 'corrigerende' effecten hebben:
 - statines
 - fibraten
 - harsen
 - nicotinezuur en afgeleiden

Klasse/Product	werkingsmechanisme	neveneffecten	interacties
Statines	<ul style="list-style-type: none"> - Inhibitie HMG-CoA-reductase, waardoor - sterke daling TC, - sterke daling LDL - lichte daling TG - lichte stijging HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - stijgen CPK - myalgie - rhabdomyolyse - stijgen SGPT - GI stoornissen - huidruptie 	Potentialiseren effect <ul style="list-style-type: none"> - orale anticoagulantia - digoxine + afgeleiden Met fibraat hoger risico op myopathie Harsen verminderen resorptie statines.
Simvastatine Atorvastatine	Idem	Idem	Via CYP3A4 <ul style="list-style-type: none"> - macroliden - azolen - proteaseinhibitoren toename risico spier. Pompelmoessap doet biodisponibiliteit toenemen
Fluvastatine	Idem	Idem	Via CYP2C9
Pravastatine	Idem	Idem	Wateroplosbaar -> minder interacties
Fibraten	PPAR-alpha agonisten <ul style="list-style-type: none"> - daling TG - daling TC, LDL - stijging HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - stijgen CPK - myalgie - rhabdomyolyse - GI stoornissen - stijgen SGPT - cholelithiasis 	Potentialiseren effect <ul style="list-style-type: none"> - orale anticoagulantia - orale antidiabetica Met statine hoger risico op myopathie
Harsen	Inhibitie reabsorptie galzuren uit darm <ul style="list-style-type: none"> - daling TC, - daling LDL - lichte stijging TG - lichte stijging HDL 	<ul style="list-style-type: none"> - GI stoornissen - tekort aan vetoplosbare vitamines en foliumzuur 	Resorptievermindering van <ul style="list-style-type: none"> - orale anticoagulantia - schildklierhormoon - hartglycosiden - desoxycholzuur - statines
Nicotinezuur	Synthese VLDL in lever wordt verminderd Inhibitie lipolyse vetweefsel <ul style="list-style-type: none"> - daling TG, - daling LDL - daling TC - stijging HDL 	Flush GI stoornissen Toename <ul style="list-style-type: none"> - SGPT - urinezuur - glycemie 	Geen significante!
Acipimox	Idem	Minder, maar ook minder effectief	

➤ Over de **zin/onzin van associaties**

- stelt de jury vast dat

- er geen grootschalige studies met significante verschillen in klinische harde eindpunten beschikbaar zijn
- zij doorgaans een krachtiger lipidenverlagend effect hebben dan de middelen in monotherapie
- er een aantal kleinschalige studies zijn met belangrijke reducties van harde eindpunten, onder verschillende combinaties, waarvan sommige significant
- de gegevens over veiligheid op lange termijn en bij grote aantallen patiënten ontbreken
- dat er een specifiek veiligheidsprobleem is bij de combinatie statine/fibraat (rhabdomyolyse: niet noodzakelijk even groot risico voor alle combinaties)

- en stelt hij dat associaties kunnen overwogen worden bij hoogrisico personen met ernstige dyslipidemie en bij heterozygote familiale hypercholesterolemie.

- en dat zij zeer selectief en goed overwogen gebruikt dienen te worden met strikte klinische follow-up van de patiënten

- Uit de Nieuw Zeelandse tabellen haalt de jury deze tabel, die een aanwijzing geeft van **het aantal voorkomen gebeurtenissen per 100 behandelde personen op 5 jaar** en de **number needed to treat (NNT)**, die met behandeling gepaard gaat, naargelang de risicocategorie waarin patiënt zich bevindt. *De Nieuw-Zeelandse tabel geeft evenwel het 'risico op 5 jaar' weer. In deze consensus wordt steeds het 'risico op 10 jaar' gehanteerd. Om toegepast te kunnen worden dienen deze risicocijfers (°) dan ook verdubbeld te worden .*

Cardiovasculair (fataal & niet fataal) risico (= kans op een gebeurtenis) op 5 jaar	<i>Overeenkomend met een risico op 10 jaar van</i>	Aantal op 5 jaar voorkomen cardiovasculaire accidenten per 100 behandelde personen (= absolute risico reductie of ARR)	NNT op 5 jaar (number needed to treat) = aantal te behandelen personen om bij één ervan een cardiovasculair accident te voorkomen
> 30 % (°)	> 60 %	> 10 per 100	< 10
25 – 30 % (°)	50-60%	9 per 100	11
20 - 25 % (°)	40-50%	7.5 per 100	13
15 – 20 % (°)	30-40%	6 per 100	16
10 – 15 % (°)	20-30%	4 per 100	25
5 – 10 % (°)	10-20%	2.5 per 100	40
2.5 – 5 % (°)	5-10%	1.25 per 100	80
< 2.5 % (°)	< 5%	0.8 per 100	> 120

* Omvat een bloeddrukdaling met 12 / 6 mmHg bij patiënten met een BD >140-150 / 90 mmHg, of een cholesterol reductie met +/- 20% bij totaal cholesterol >5.0 – 5.5 mmol/l of +/- 190 – 210 mg/dl, veroorzaakt een approximatieve cardiovasculaire risicoreductie van 30%, onafhankelijk van het absolute risico 'voor therapie'.

3.4. RISICOPOPULATIES EN HUN GROOTTE

3.4.1. RISICOPOPULATIES

De **risicopopulaties** zijn goed omschreven. Vast staat dat

- de laatste jaren het aantal personen met cardiovasculaire aandoeningen lijkt te dalen.
- in het Zuiden van het land het aantal wellicht groter is dan in het Noorden.
- mannen meer risico lopen dan vrouwen, zeker voor de leeftijd van 75 jaar.
- na 75 jaar vooral bij vrouwen een grotere frequentie vastgesteld wordt.
- de frequentie gelijk hoe stijgt met de leeftijd
- een aantal aandoeningen mede zeer sterk het risicoprofiel bepalen
 - waarvan sommige modificeerbaar zijn :
 - diabetes mellitus
 - arteriële hypertensie
 - roken
 - zwaarlijvigheid
 - en andere niet te veranderen:
 - de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen bij rechtstreekse familieleden
- bij lagere socio-economische status het risico groter is.

3.4.2. GROOTTE VAN DE RISICOPOPULATIES

De **grootte van de risicopopulaties**, die voor behandeling met hypolipemiërende medicatie in aanmerking komen, kunnen op basis van de BIRNH-studie en het artikel van Annemans L. (Tijdschrift voor Geneeskunde 2001;57:943-51) ingeschat worden.

Volgende aantallen lijken realistisch:

- familiale dyslipidemie: **20.000**
- in secundaire preventie bij coronair lijden (tot 84 jaar): **278.330**. Gezien de definitie 'secundaire preventie' gehanteerd door de jury ruimer is dan deze gehanteerd door L. Annemans, zal het aantal in secundaire preventie wellicht hoger liggen.
- in primaire preventie hangt het aantal af van de – arbitraire - grens van risicopercentage. Wellicht zullen deze cijfers lager liggen gezien een aantal personen – door de ruimere definitie - reeds in de groep 'secundaire preventie' ingecalculeerd werd.

Leeftijd	Populatie	RISICO op majeur coronair incident		
		≈ 15% op 10 jaar	≈ 20% - 10j	≈ 30 % - 10j
35 – 74 jaar	4.953.484	1.297.228	752.566	220.479
35 – 84 jaar	5.485.543	1.739.963	974.763	353.714

3.5. KLINISCHE STUDIES

In verband met gerandomiseerde en gecontroleerde klinische studies (RCT's) stelt de jury vast dat deze volgende resultaten kunnen voorleggen:

1. voor de statines

simvastatine

- een significante risicoreductie in morbiditeit en mortaliteit in secundaire preventie
- significante risicoreductie in morbiditeit in primaire preventie bij diabetici
- en dit onafhankelijk van de initiële lipidenwaarden
- met een dagdosering van 20 tot 40mg

pravastatine

- een significante risicoreductie in morbiditeit en mortaliteit in secundaire preventie
- risicoreductie in coronaire morbiditeit in primaire preventie bij personen met hypercholesterolemie
- met een dagdosering van 40mg

fluvastatine

- vergelijkbaar resultaat in secundaire preventie
- met een dagdosering van 80mg

atorvastatine

- uit 1 studie van 16 weken na een AMI blijkt
 - geen significante reductie in sterfte, niet fataal AMI, hartstilstand
 - wel significante reductie van symptomatische myocardischemie en niet-fataal CVA
 - aan een dagdosering van 80mg
 - met 2,5% leverfunctiestoornissen als neveneffect
- uit preliminaire gegevens over een, na 3 jaar, vroegtijdig afgesloten studie aan een dagdosering van 10 mg een significante reductie in coronaire mortaliteit en morbiditeit en CVA blijkt bij hypertensiepatiënten. Deze gegevens dienen nog bevestigd te worden door publicatie na peer review

De vermelde risicoreducties lijken van dezelfde grootteorde in de verschillende subpopulaties (mannen, vrouwen, leeftijd, diabeten, hypertensieven, rokers).

Gemiddeld wordt een cholesterolvermindering van 22-38% bereikt.

Een relatie tussen reductie van LDL-cholesterol en reductie van het cardiovasculaire risico lijkt te bestaan binnen de range van 22 tot 38%.

2. Met fibraten

In primaire preventie kan geen enkel van de in België beschikbare producten studies voorleggen; voor **gemfibrozil (niet beschikbaar)** geeft een studie

- significante reductie van coronaire incidenten
- niet-significante reductie van coronaire mortaliteit
- niet-significante stijging van totale mortaliteit
- dubbel grote reductie van coronaire incidenten
 - bij diabeten en
 - personen met hoog triglyceriden én laag HDL

In secundaire preventie studies enkel bij mannen

- **gemfibrozil (niet beschikbaar)**

- significante daling coronaire mortaliteit en niet-fataal AMI
- 27% reductie CVA
- geen significante daling mortaliteit
- relatie stijging HDL-cholesterol (1%) (tot het bereiken van HDL van 40 mg%) en daling mortaliteitsrisico (3%) , onafhankelijk van LDL en TG

- **bezafibraat**

- geen significante reductie van cardiovasculaire eindpunten
- geen significante reductie van globale mortaliteit
- wel een significante reductie van alle primaire eindpunten bij patiënten met nuchtere triglyceridemie > 200 mg/dl

Het is onmogelijk uit te maken of de effecten van gemfibrozil en bezafibraat toepasbaar zijn op andere fibraten.

3. nicotinezuur

geen studies op harde eindpunten weerhouden door de literatuurgroep

4. harsen

cholestyramine: 1 studie in primaire preventie

- niet-significante daling coronaire mortaliteit
- significante daling niet-fatale acuut myocard infarct

5. associaties

geen studies met groot aantal patiënten en voor langere periodes.

Uit deze studie-analyse kunnen volgende conclusies geformuleerd worden:

Qua verschil in effect bij **mannen, vrouwen, bejaarden of diabetes** blijkt :

- dat er voor simvastatine en pravastatine geen verschil bestaat
- dat atorvastatine (nog) geen langetermijnsgegevens kan voorleggen
- voor gemfibrozil een groter effect bij diabetes in primaire preventie
- dat er voor andere fibraten geen gegevens in deze studies te vinden zijn

De initiële LDL-cholesterol waarden zijn **geen voorspellende factor**. Hooguit werd een relatie aangetoond tussen een reductie van het cardiovasculair risico en

- voor statines een reductie van de LDL-cholesterol
- voor gemfibrozil in primaire en secundaire preventie een stijging van een laag HDL tot 40mg/dl en een daling van verhoogde triglyceriden (>200mg/dl)
- voor bezafibraat in secundaire preventie een daling van triglyceriden (>200mg/dl initieel)

Uit de studies kunnen **geen streefwaarden** afgeleid worden.

- Het enige aanknopingspunt is een risicoreductie voor de statines in verhouding tot het verlagen van het LDL cholesterol met een percentage tussen 22 en 38%
- Een stijging van HDL tot 40 mg% geeft een risicoreductie in de gemfibrozilstudie (3% reductie voor 1% stijging HDL)

Een **rechtstreeks verband** tussen het **verlagen van LDL-cholesterol** en een **vermindering van cardiovasculaire accidenten** werd duidelijk aangetoond voor simvastatine , fluvastatine, lovastatine en pravastatine.

Voor de verschillende geneesmiddelen blijken volgende bewezen effecten, die de productkeuze kunnen beïnvloeden :

1. Statines

- Simvastatine en pravastatine hebben een bewezen effect
 - bij secundaire preventie
 - in primaire preventie in hoogrisicogroepen
 - onafhankelijk van de initiële lipidenwaarden
 - Fluvastatine enkel bewezen effect in secundaire preventie
 - Atorvastatine kan nog geen 'na peer review gepubliceerde studies' voorleggen; preliminaire gegevens uit een 3-jaarsstudie melden een significante reductie van hartinfarct en CVA bij hypertensiepatiënten
- ⇒ **Gepubliceerde evidentie** kunnen dus enkel **simvastatine, pravastatine en fluvastatine** voorleggen
- ⇒ atorvastatine heeft wel een krachtig LDL-cholesterolverlagend effect; gezien de correlatie hiervan met de cardiovasculaire risicoreductie zou men hieruit kunnen afleiden dat het even effectief is; gepubliceerde gegevens uit langetermijns gerandomiseerde klinische trials (RCT's) ontbreken echter.

2. Fibraten

- Slechts één in België beschikbaar fibraat, bezafibraat, heeft een bewezen effect in secundaire preventie bij triglyceriden > 200 mg/dl
 - gemfibrozil, dat niet beschikbaar is, heeft een bewezen effect in primaire preventie bij diabeten en bij laag HDL/hog triglyceridenprofiel
 - of deze gegevens toepasbaar zijn met andere fibraten is niet duidelijk
- ⇒ tengevolge hiervan stelt de jury vast dat er enkel evidentie voor het gebruik van bezafibraat in secundaire preventie bij personen met triglyceriden > 200 mg/dl
- ⇒ eventueel kunnen fibraten nog een plaats hebben bij hoogrisicopersonen met
- diabetes
 - laag HDL (<40 mg/dl)
 - nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl
 - bij intolerantie voor statines

3. harsen

kunnen een studie voorleggen in primaire preventie

- ⇒ gezien het krachtiger en meer bewezen effect van statines kunnen harsen gebruikt worden bij hoogrisicopatiënten en
- intolerantie voor statines en/of fibraten
 - of in associatie

4. nicotinezuur en derivaten

kunnen geen studies voorleggen

- ⇒ hebben wel een verhogend effect op HDL-cholesterol en een verlagend effect op triglyceriden en kunnen dus, zonder dat er evidentie voor bestaat, eventueel gebruikt worden
- bij laag HDL
 - bij hypertriglyceridemie

3.6. TERUGBETALINGSCRITERIA EN FARMACO-ECONOMISCHE GEVOLGEN

3.6.1. MOGELIJKE TERUGBETALINGSCRITERIA

- De jury doet daartoe een duidelijk en haalbaar voorstel. En meent dat
 - **Bij familiale hypercholesterolemie**
 - **Bij secundaire preventie**
 - **Bij primaire preventie bij (zeer) hoogrisicopersonen**
 - **Minstens bij risico > 30% op 10 jaar**
 - **Liefst vanaf een risico > 20% op 10 jaar**
 - **Of zelfs > 15% op 10 jaar**

terugbetaling mogelijk moet zijn voor:

- Statines
- Fibraten: idem, met daarenboven één of meer van volgende criteria
 - Diabetes
 - Nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl
 - Laag HDL < 40 mg/dl
 - Bij intolerantie voor statines
- Harsen
- Nicotinezuur en derivaten
 - Idem, met daarenboven
 - Laag HDL < 40 mg/dl
 - Nuchtere triglyceriden > 200 mg/dl
- Associaties
 - Alle associaties moeten kunnen binnen de voorwaarden voor elk product afzonderlijk. De behandelend arts beschikt over een endocrinologisch advies.

3.6.2. FARMACO-ECONOMISCHE GEVOLGEN

1. **Schatting aantallen** behandelde personen (zie 3.4.2. Grootte van de risicopopulaties)
 - Familiale hypercholesterolemie: 20.000 ; bereik 80%(?): **16.000**
 - Secundaire preventie (risico ≥ 40% op 10 jaar): 278.330 ; bereik 60%(?): **166.998**
 - Primaire preventie (risico ≥ 30% op 10 jaar): 353.714; bereik 30%(?): **106.114**
 - Samen 16.000 + 166.998 + 106.114 = **289.112**
 - Primaire preventie (risico 20 tot 29 % op 10 jaar): 974.763 bereik 20% (?):
supplementair 194952
 - Samen 289.112 + 194952 = **484.064**

2. Schatting budgettaire weerslag

- Om praktische redenen worden volgende **premissen** weerhouden: 1. Vaste dosis van 40 mg voor simvastatine en pravastatine, 20 mg voor atorvastatine, 2. Zoveel mogelijk grote verpakkingen. 3. Verdeling volgens de huidige verkoopcijfers: simvastatine 26% – pravastatine 17% – atorvastatine 55 %;
- Hieruit volgt de berekening van de **kostprijs per patiënt per jaar** :
 - Kostprijs simvastatine 40 mg/dag 1,7861 euro/dag x 365 -> 651,9265 / jaar
 - Kostprijs pravastatine 40 mg/dag 1,581 x 365 -> 577,065 / jaar
 - Kostprijs atorvastatine 20 mg/dag 1,2645 x 365 -> 461,5425 / jaar
- Huidige verhouding (cfr marktaandeelen) simvastatine 26% – pravastatine 17% – atorvastatine 55 %;
- Gewogen jaargemiddelde -> 521,45 / jaar
- Te vermenigvuldigen met het geschatte aantal personen om de **budgettaire weerslag** in te schatten:
 - ⇒ 521,45 / jaar x 289.112 (≥ 15%-5j) = **150,76** miljoen euro
 - ⇒ 521,45 / jaar x 484.064 (≥ 10%-5j) = of **252,42** miljoen euro

Kostprijs in 2001, met de terugbetaling bij totaal cholesterol ≥ 250 mg/dl of 6,45 mmol/l : **155 miljoen** euro.