

Rosuvastatine, atorvastatine en de richtlijn: kosteneffectiviteit in de secundaire preventie

Lucas Goossens^{ab*} en Louis Niessen^{ac}

^a Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus MC, Rotterdam.

^b gezondheidseconoom.

^c arts, epidemioloog, gezondheidseconoom.

* Correspondentie: l.goossens@erasmusmc.nl.

Kernpunten

- Deze modelstudie combineert gegevens over de effectiviteit van statines met de gevolgen van verlaging van LDL-cholesterolgehalte om kosten en gezondheidseffecten te vergelijken.
- Rosuvastatine geeft een sterkere verlaging van LDL-cholesterolgehalte dan generiek simvastatine, maar is duurder.
- Bij jonge patiënten met een hoog LDL-cholesterolniveau en een zeer hoog cardiovasculair risico kan het doelmatig zijn direct rosuvastatine te geven.
- Als een generiek middel het cholesterolgehalte niet voldoende verlaagt, geeft rosuvastatine als tweede middel lagere kosten en betere resultaten dan atorvastatine.

Merkstatines zijn per tablet duurder dan het generieke alternatief simvastatine, maar leiden tot een sterkere verlaging van het gehalte LDL-cholesterol. Als daardoor ook het risico op hart- en vaatziekten lager wordt, dalen de verwachte medische kosten in de toekomst. Het is dus de vraag in hoeverre deze besparingen in de toekomst opwegen tegen de hogere kosten voor de statine.

In de richtlijnen voor cardiovasculair risicomanagement van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO en van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) speelt niet alleen de effectiviteit van de behandeling een rol, maar ook kosten en doelmatigheid. Deze richtlijnen adviseren artsen de behandeling in de secundaire preventie te beginnen met simvastatine 40 mg of pravastatine 40 mg, het LDL-cholesterol-gehalte binnen drie maanden te controleren en bij patiënten met een sterk verhoogd risico zo nodig de dosering te verhogen of over te stappen op een effectiever middel, zoals atorvastatine of rosuvastatine [1, 2]. Dat zou moeten gebeuren als de patiënt de streefwaarde (LDL-cholesterol-gehalte <2,5 mmol/l) niet bereikt.

Maar het is denkbaar dat het bij bepaalde patiënten aantrekkelijk is direct te beginnen met rosuvastatine 10 mg. Bij mensen met een zeer hoog LDL-cholesterolgehalte (>4,1 mmol/l) bijvoorbeeld lijkt de kans dat simvastatine afdoende is op voorhand niet groot. Deze generieke statine is daarvoor doorgaans niet krachtig genoeg (tabel 1). De behandeling beginnen met een middel dat het LDL-

Abstract

Rosuvastatin, atorvastatin and Dutch guidelines: cost-effectiveness in secondary prevention

Objective

We assessed the cost-effectiveness of (1) using rosuvastatin compared to generic simvastatin, and (2) using rosuvastatin as the second treatment option after simvastatin compared with atorvastatin as the second option. The comparisons are made for patients in secondary prevention with different ages, cholesterol levels and cardiovascular risks. Dutch guidelines favour a generic option as the first choice.

Design and methods

The effects on endpoints were modelled using the established link between LDL-cholesterol level and cardiovascular risk. Efficacy and cost data from other studies were used in the Markov model.

Results

(1) For 60-year old male patients with LDL-cholesterol levels between 3.5 and 4.5 mmol/l, the incremental cost effectiveness ratio (ICER) is € 30,000 to € 78,000 for 5-year cardiovascular risk levels varying between 15 and 30%. For 50 year old men the ICERs vary between € 19,000 and € 51,000 in the same LDL-cholesterol and risk ranges. (2) For all patient profiles the use of rosuvastatin as the second option leads to lower costs and better effects than the use of atorvastatin.

Conclusion

Only for relatively young patients with high LDL-cholesterol levels and very high cardiovascular risks it can be cost-effective to bypass the Dutch guidelines and start treatment with rosuvastatin. Rosuvastatin as the second option is more cost-effective than atorvastatin.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(3):56-61

cholesterolgehalte sterker verlaagt, scheelt dan een extra bloedtest. Ook verdwijnt het risico dat de patiënt nooit uitkomt bij de meest geëigende statine doordat controle achterwege blijft. In dit onderzoek wordt voor patiënten met verschillende leeftijden, cholesterolniveaus en cardiovasculaire risico's bekeken of het doelmatiger is de genoemde richtlijnen niet te volgen, maar direct met rosuvastatine te beginnen. Vervolgens worden twee varianten van de richtlijn vergeleken: eerst simvastatine en daarna zo nodig rosuvastatine respectievelijk atorvastatine. Begin 2008 is de prijs van generiek simvastatine drastisch verlaagd. We voeren onze analyse uit met zowel de oude als de nieuwe prijzen (tabel 2).

Methoden

Markov-proces

We maken gebruik van modelmatige extrapolaties om de gezondheidseffecten van de verschillende statines op de langere termijn te schatten. Modelleren is een geaccepteerde techniek om gegevens uit verschillende bronnen te combineren, bijvoorbeeld wanneer er geen gerandomiseerd onderzoek op eindpunten beschikbaar is, om de onzekerheid over uitkomsten te verkennen en om in kaart te brengen wat het effect is van een verandering in de uitgangsparameters [8].

De analyse wordt uitgevoerd in het programma TreeAge Pro Healthcare, 2007. In het model worden twee groepen van 10.000 patiënten met een bepaald geslacht, een bepaalde leeftijd, een bepaald LDL-cholesterolniveau en een bepaald cardiovasculair vijfjaarsrisico gesimuleerd.

De ene groep wordt behandeld volgens de richtlijnen: de patiënt wordt eerst behandeld met de generieke simvastatine 40 mg. Als het LDL-cholesterolgehalte dan nog niet op het vereiste niveau is – volgens de NHG-Standaard en de CBO-Richtlijn moet die lager dan 2,5 mmol/l zijn – krijgt de patiënt rosuvastatine 10 mg en zo nodig een hogere dosis (figuur 1a). De andere groep begint in de eerste analyse direct met rosuvastatine 10 mg en krijgt daarna eventueel een hogere dosis van hetzelfde middel. In de tweede analyse wordt ook voor de tweede groep de richtlijn gevolgd, maar dan met atorvastatine als simvastatine niet afdoende is.

Nadat de statine definitief is vastgesteld, gaan de patiënten een Markov-proces in. Ze doorlopen telkens een tijdstap (cyclus) van een jaar, waarin zich een event kan voordoen (figuur 1b). Als er niets gebeurt, blijft de patiënt de volgende cyclus in dezelfde toestand. Na een niet-fataal event kan de patiënt in een andere gezondheidstoestand terechtkomen, met een hoger cardiovasculair risico. De berekening stopt uiterlijk als de patiënt overlijdt of wanneer hij 85 jaar is. Kosten en effecten van medicatie en cardiovasculaire aandoeningen na deze leeftijd worden niet meegerekend.

Als schatting van kosten en effecten van de gekozen strategie nemen we het gemiddelde van alle gesimuleerde patiënten in het model. De exercitie wordt herhaald voor een aantal combinaties van leeftijd, geslacht, beginrisico en LDL-cholesterolgehalte bij aanvang. De kosteneffectiviteit van de ene strategie wordt uitgedrukt als een incrementele kosteneffectiviteitsratio (ICER), de kosten per eenheid gezondheidswinst.

Lager risico door verlaging LDL-cholesterolgehalte

Voor rosuvastatine is nog geen onderzoek beschikbaar dat de effectiviteit op harde eindpunten aantoont, maar we kunnen de verlaging van het risico op cardiovasculaire complicaties wel op een andere manier schatten. Het uitgangspunt van ons model is het aangetoonde verband tussen het LDL-cholesterolgehalte in het bloed

Tabel 1

Invoerwaarden voor de modelberekeningen

Gebruikte variabelen	Waarde	Standaarddeviatie/ standaardfout
Kosten van een event (€) [3]		
Myocardinfarct	21.278	1821
Revascularisatie	20.052	703
Cardiovasculair sterfgeval	5892	1170
Daling LDL-cholesterolniveau door statine (%) [4]		
Simvastatine 40 mg	38,8	12,5
Rosuvastatine 10 mg	45,8	12,7
Rosuvastatine 20 mg	52,4	12,9
Rosuvastatine 40 mg	55,0	12,8
Atorvastatine 10 mg	36,8	13,1
Atorvastatine 20 mg	42,6	13,0
Atorvastatine 40 mg	47,9	12,4
Relatief risico op event per mmol/l daling LDL-cholesterol [5]		
Na myocardinfarct	0,79	0,02
Na andere coronaire hartziekte	0,80	0,036
Utiliteit van levensjaar (gemiddeld voor 68-jarige) [6]		
Met hart- en vaatziekte	0,71	–
Na tweede event	0,68	–

Tabel 2

Kosten statines per jaar (€) in 2007 en 2008 [7]

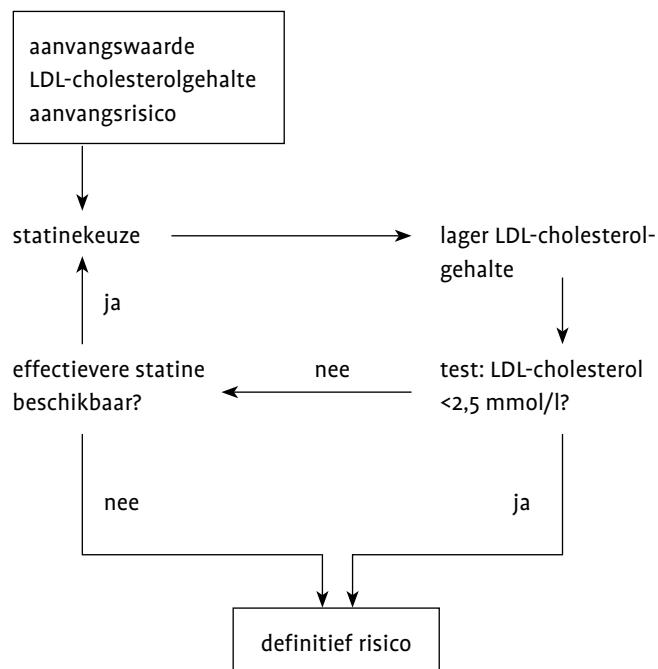
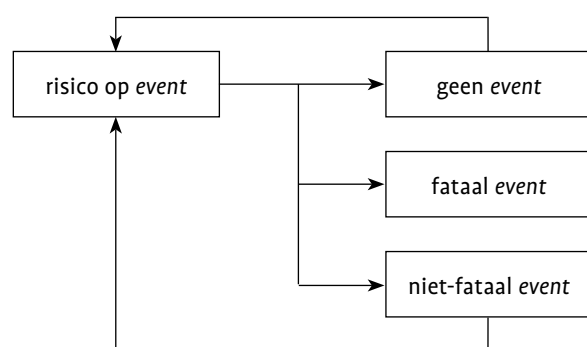
Statine	2007	2008
Simvastatine 40 mg	187,49	103,02
Rosuvastatine 10 mg	333,78	333,71
Rosuvastatine 20 mg	536,27	536,10
Rosuvastatine 40 mg	659,87	713,63
Atorvastatine 10 mg	317,31	300,12
Atorvastatine 20 mg	492,81	473,29
Atorvastatine 40 mg	627,90	615,34

en het risico op een event (fataal of niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie of stroke). Volgens de overzichtsstudie van Baigent e.a. daalt dat risico lineair als het LDL-cholesterolgehalte omlaag gaat: voor elke mmol/l LDL-cholesterolreductie neemt het risico met ongeveer 21% af [5]. Dat resultaat geldt voor verschillende risicogroepen. Dit gegeven gebruiken we in onze modelberekening. Het risico stijgt met de leeftijd. Deze toename wordt berekend met een Framingham-formule op basis van het beginrisico na cholesterolverlaging [9]. De kansen op verschillende complicaties (fataal of niet-fataal myocardinfarct, revascularisatie) – gegeven dat zich een event voordoet – zijn gebaseerd op gegevens uit het Nederlandse gedeelte van de EUROPA-studie [3].

We gaan ervan uit van de therapietrouw bij alle statines even sterk is. Uit de studie van Mantel-Teeuwisse e.a. blijkt dat 30,0% van de

Figuur 1

Schematische weergave van het iMTA Markov-model

a. Voorschrijfproces**b. Ziekteverloop**

Tijdens het voorschrijfproces (a) wordt de patiënt ingesteld op een statine en bijbehorende dosering, die een daling van het LDL-cholesterol (LDL-cholesterol) en het cardiovasculaire risico teweegbrengt. Afhankelijk van dat risico kan er tijdens het ziekteproces (b) elk jaar een (al dan niet fataal) cardiovasculair event plaatsvinden.

patiënten in de secundaire preventie na een jaar stopt met het gebruiken van het middel en 11,7% na twee jaar [10]. Deze gegevens worden overgenomen in het model. De overige patiënten slikken de statine tot het einde van de looptijd.

Effectiviteit van statines

De gegevens over de daling van het LDL-cholesterolgehalte als gevolg van het gebruik van statines zijn afkomstig uit de STELLAR-studie [4]. Het grote voordeel van deze studie is dat alle middelen die in ons model worden gebruikt (rosuvastatine 10, 20 en 40 mg, simvastatine 40 mg en atorvastatine 10, 20 en 40 mg) rechtstreeks worden vergeleken. STELLAR is uitgevoerd in de Verenigde Staten, maar de uitkomsten lijken representatief voor Nederlandse patiënten. In de DISCOVERY-studie onder patiënten van Nederlandse huisartsen is simvastatine 40 mg niet meegenomen, maar werden voor simvastatine 20 mg, pravastatine 40 mg, rosuvastatine 10 mg en atorvastatine 10 mg vergelijkbare dalingen geregistreerd als in de STELLAR-studie [11].

Hoeveel het LDL-cholesterolgehalte omlaag gaat, verschilt per patiënt. Als we voor elke patiënt het gemiddelde effect van een bepaalde statine zouden gebruiken, zouden mensen met een LDL-cholesterolniveau van lager dan 4,1 mmol/l altijd genoeg hebben aan simvastatine 40, terwijl mensen met een hoger LDL-cholesterolniveau altijd zouden moeten overstappen op een effectiever middel. In de praktijk werken statines bij sommige patiënten beter dan bij andere. Daarom wordt voor iedere afzonderlijke patiënt de effectiviteit van simvastatine 40 mg bepaald door een toevalstrekking uit een kansverdeling met de gemiddelde effectiviteit en de standaarddeviatie uit de STELLAR-studie.

De effectiviteit van rosuvastatine en van atorvastatine voor elke individuele patiënt wordt afgeleid van de getrokken waarde voor simvastatine. Het is niet bekend of mensen die slecht (goed) reageren op het ene middel, ook slecht (goed) reageren op het andere. We gaan ervan uit dat dit wel het geval is. Dus bij een patiënt bij wie simvastatine 40 mg gemiddeld werkt, werkt in ons model ook rosuvastatine 10 mg gemiddeld. Als simvastatine een extreem sterk/zwak effect heeft, is dat ook bij rosuvastatine zo. Het model is alleen gebaseerd op de gevolgen van verlaging van het LDL-cholesterolgehalte. Volgens een recente Amerikaanse studie is het risico op bijverschijnselen van de statines die op dit moment op de markt zijn, grofweg even groot [12]. Er bestaat mogelijk een verband met de dosis van het middel, maar waarschijnlijk niet met de verlaging van het LDL-cholesterolgehalte.

Effectmaat

Zoals gebruikelijk bij Nederlandse economische evaluaties worden gezondheidswinst en -verlies uitgedrukt in voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren, *quality-adjusted life years* (QALY's) [13]. Een jaar in volledige gezondheid telt voor 1 QALY, de dood voor 0. Andere gezondheidstoestanden worden op deze punten geijkt. De gebruikte utiliteiten die de kwaliteit van leven beschrijven voor de verschillende gezondheidstoestanden, worden berekend aan de hand van een formule uit een overzichtartikel [6]. Het voordeel daarvan is dat de utiliteit wordt aangepast aan de leeftijd van de patiënt.

Kosten

Deze studie gaat uit van het gezondheidszorgperspectief. Alleen kosten in de medische sector worden meegenomen. In dit geval zijn dat behalve de kosten van de statines de kosten bij het optreden van een event. Ook deze gegevens komen uit het Nederlandse gedeelte van de EUROPA-studie [3]. De kosten en de effecten worden gedisconteerd. Dat betekent dat we ze een lagere waarde toekennen naarmate ze verder in de toekomst optreden. Voor kosten hanteren we een discontopercentage van 4 per jaar, voor effecten 1,5 per jaar, zoals Nederlandse richtlijnen voorschrijven [13]. De prijzen zijn geïndexeerd tot het niveau van 2006.

Referentiewaarden voor doelmatigheid

Het is ingewikkeld de economische uitkomsten voor interventies als doelmatig of niet-doelmatig te bestempelen, want over de waarde van een QALY bestaat geen overeenstemming. Er zijn wel enige suggesties gedaan voor de vaststelling van deze referentiewaarde. In de *Cholesterol consensus* van 1998 werd een waarde van ruim € 18.000 voor een gezond levensjaar als afkappunt gehanteerd [14]. Gecorrigeerd voor inflatie zou dat nu bijna € 22.000 zijn. In een recent advies van de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg wordt voorgesteld de grens te laten hangen van de ziektelast [15]. Als rekenvoorbeeld geeft de Raad een indicatie voor de maximale kosten per QALY (*willingness to pay*), € 80.000 bij een ziektelast van 1. Dat bedrag zou dus alleen gelden bij aandoeningen waaraan de patiënt zonder behandeling onmiddellijk zal overlijden. De Raad beveelt verder onderzoek naar het verband tussen ziektelast en *willingness to pay* aan.

De ziektelast van een verhoogd cholesterolgehalte is geschat op 0,28 op een schaal van 0 tot 1 [16]. Uitgaande van deze ziektelast en een lineair verband tussen ziektelast en *willingness to pay* zouden we uitkomen op een maximaal bedrag van € 22.400 per gewonnen QALY door cholesterolverlaging. Maar als het verband convex is (waarbij de *willingness to pay* dus eerst langzaam en later snel oploopt bij een groeiende ziektelast), valt het bedrag lager uit. Een lineair verband met een maximum van € 90.000 in plaats van € 80.000 levert daarentegen een hogere waarde op: € 25.200. Het lijkt dus verdedigbaar uit te gaan van een *willingness to pay* tussen € 20.000 en € 30.000 per QALY.

Resultaten

De resultaten van onze analyse zijn weergegeven in tabel 1. Ze betreffen beide vergelijkingen:

- het volgen van de richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* tegenover direct beginnen met rosuvastatine;
- het hanteren van de richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* met rosuvastatine als tweede middel tegenover atorvastatine als tweede middel.

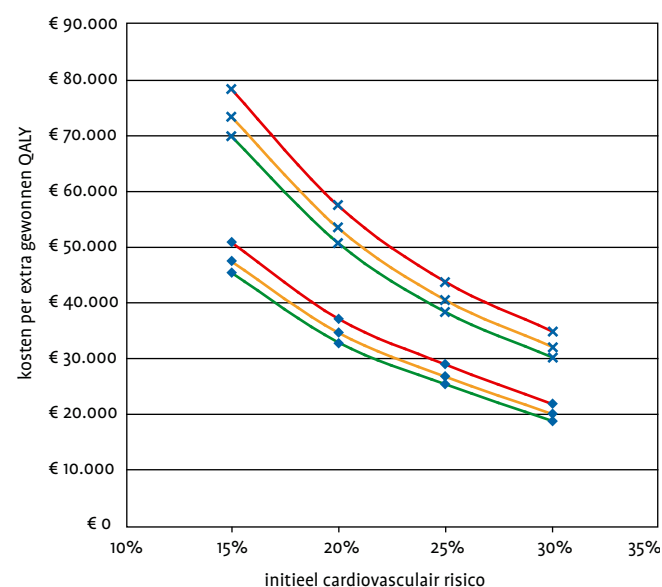
Richtlijn versus direct rosuvastatine

Direct beginnen met rosuvastatine levert een klein kostenvoordeel op bij mensen die ook volgens de richtlijn uiteindelijk op dat middel uitkomen, omdat simvastatine bij hen onvoldoende effectief is om onder de streefwaarde van 2,5 mmol/l te geraken. (Voor bepaalde groepen schrijft de 1B-1-tekst voor te beginnen met tabletten van 5 mg. De effectiviteit hiervan is echter weinig hoger dan die van

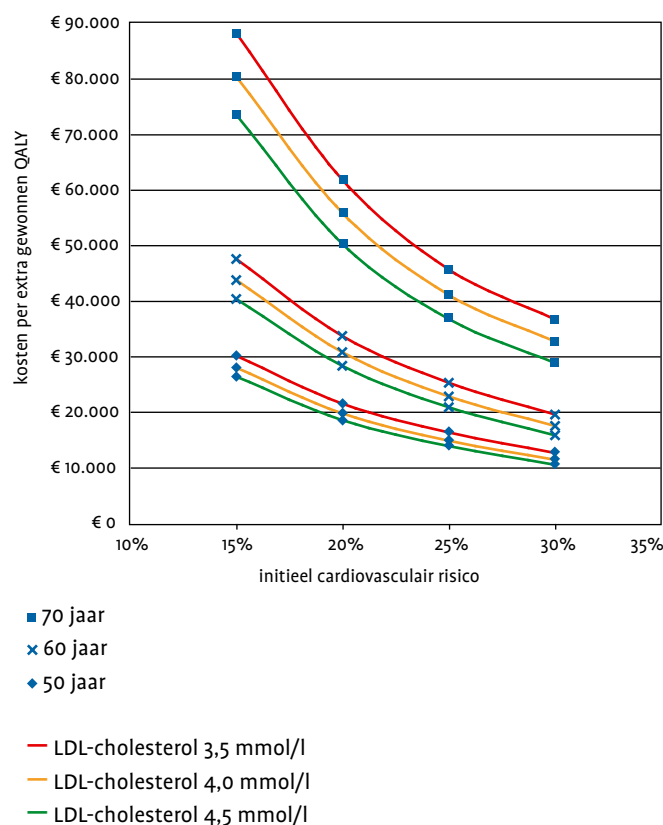
Figuur 2

Incrementele kosteneffectiviteitsratio naar het vijfjaars-risico van direct beginnen met rosuvastatine tegenover het volgen van de richtlijn voor mannen naar leeftijd en naar LDL-cholesterolniveau

a. prijzen 2008



b. prijzen 2007



simvastatine 40 mg.) Het scheelt deze patiënten een bezoek aan de huisarts voor het opnieuw vaststellen van middel en dosering. Bij deze groep treedt geen verschil in effecten tussen de beide behandelarmen op, want ze krijgen uiteindelijk hetzelfde middel. Het ligt anders voor mensen bij wie simvastatine 40 mg wel effectief genoeg is om het streefniveau te halen. Zij blijven volgens de richtlijn simvastatine gebruiken, terwijl zij in de andere arm uitkomen op rosuvastatine 10 mg. Als deze patiënten direct beginnen met rosuvastatine, leidt dat dus tot betere gezondheidseffecten, zij het tegen hogere kosten.

Figuur 2 toont hoe de incrementele kosteneffectiviteitsratio daalt met het toenemen van het vijfjaarsrisico op een cardiovasculair event: gezondheidswinst door direct te beginnen met rosuvastatine wordt steeds minder duur. Voor mannen met negen verschillende combinaties van leeftijd en LDL-cholesterolniveau zijn lijnen ingetekend.

Onder de nieuwe prijs van simvastatine is het slechts voor een beperkte groep doelmatig direct met rosuvastatine te beginnen. Bij 50-jarigen wordt dat punt bereikt bij een cardiovasculair risico van ongeveer 25% (figuur 2a).

Onder de oude prijs lagen de verhoudingen anders. Zelfs bij een kleine groep patiënten van 70 jaar zou het mogelijk doelmatig zijn geweest direct met rosuvastatine te beginnen (figuur 2b). Bij mannen van 60 jaar kwam doelmatigheid in zicht vanaf een cardiovasculair risico van 20-25%. Voor 50-jarige mannen was het bij een cardiovasculair risico van iets minder dan 20% doelmatig de richtlijn niet te volgen maar direct met rosuvastatine te beginnen.

Rosuvastatine versus atorvastatine na simvastatine volgens richtlijn

Het volgen van de richtlijn met atorvastatine als tweede statine levert meer kosten en minder gezondheidswinst op dan het volgen van de richtlijn met rosuvastatine. Dat resultaat geldt voor alle combinaties van leeftijd, cardiovasculair risico en LDL-cholesterolgehalte bij aanvang van de therapie.

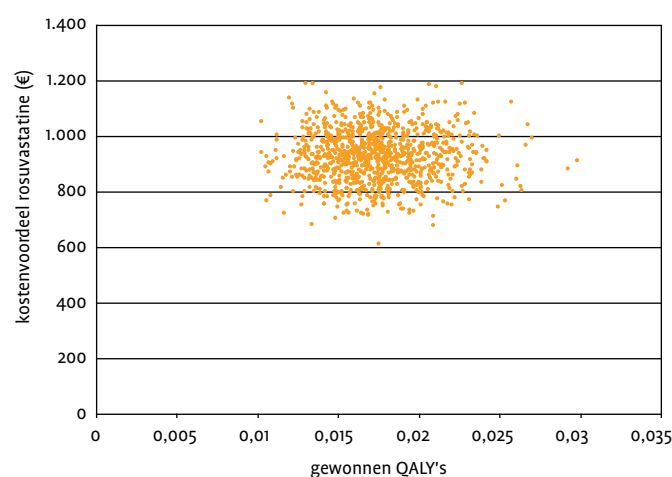
De uitkomst is robuust voor veranderingen in de andere invoervariabelen (kosten van events, effectiviteit van statines, risicoreductie door cholesterolverlaging). Figuur 3 toont de uitkomsten van 1000 analyses voor een mannelijke patiënt van 60 jaar met een LDL-cholesterolniveau van 4,0 mmol/l. In een probabilistische gevoeligheidsanalyse is de waarde van elke invoervariabele voor elke analyse bepaald door een nieuwe trekking uit een kansverdeling (met het gemiddelde en standaarddeviaties uit tabel 1). Er zijn dus 1000 verschillende combinaties van invoervariabelen. De strategie met rosuvastatine leidt tot een kostenbesparing van € 700 tot € 1200 en levert circa 0,01 tot 0,025 QALY's meer aan gezondheidswinst op.

Beschouwing

We hebben twee scenario's bekeken om te zien in welke situaties het gebruik van rosuvastatine kosteneffectief is. In het eerste scenario vergeleken we kosten en effecten van direct starten met rosuvastatine met die van het volgen van de Nederlandse richtlijnen. Uitgaande van de voorgestelde methodiek van de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg en de huidige prijs van simvastatine, is rosuvastatine in een zeer beperkt aantal gevallen een redelijk

Figuur 3

Kosten en effecten van het volgen van de richtlijn simvastatine → rosuvastatine vergeleken met de richtlijn simvastatine → atorvastatine bij mannelijke patiënten van 60 jaar met een LDL-cholesterolniveau van 4,0 mmol/l, bij 1000 verschillende combinaties van invoervariabelen



doelmatige tot doelmatige optie: alleen voor relatief jonge patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico. Onder de oude prijs gold dat voor een grotere groep.

Hoe lager de leeftijd van de patiënt – wanneer het verschil in risicoreductie dus langer bestaat – hoe groter het aanvangsrisico en hoe hoger het LDL-cholesterolniveau des te gunstiger de uitkomst. Of het gebruik van rosuvastatine in plaats van het volgen van de richtlijn doelmatig kan worden genoemd, hangt af van het maatschappelijk te hanteren afkappunt. Gelet op het advies van de Raad voor de Volksgezondheid & Zorg is het niet onredelijk te veronderstellen dat deze grens tussen € 20.000 en € 30.000 ligt, mogelijk in de buurt van € 22.000.

Gemiddeld verlaagt simvastatine 40 mg het LDL-cholesterolgehalte niet voldoende om een patiënt met een LDL-cholesterolgehalte van hoger dan 4,1 mmol/l onder de streefwaarde te krijgen. Maar dat betekent niet per se dat het bij deze groep in alle gevallen doelmatig of zelfs kostenbesparend is direct met rosuvastatine te beginnen. Ook betekent het niet dat het bij mensen met een lager LDL-cholesterolgehalte nooit doelmatig zou kunnen zijn. Bij mensen met een cholesterolgehalte hoger dan 4,1 mmol/l bij wie simvastatine bovengemiddeld goed werkt, kan direct beginnen met rosuvastatine leiden tot een verhoging van de kosten. Als de richtlijn was gevolgd, zouden deze patiënten immers simvastatine hebben gekregen. Of de keuze doelmatig is, hangt dan verder af van het cardiovasculair risico en de leeftijd. Omgekeerd kan het doelmatig zijn direct te beginnen met rosuvastatine als een patiënt een LDL-cholesterolgehalte van minder dan 4,1 mmol/l heeft. Maar hoe de werkzaamheid van de statine bij de individuele patiënt is, valt niet van tevoren vast te stellen. Daarom zijn we in deze studie uitgegaan van een groep gesimuleerde patiënten, bij wie de werkzaamheid verschilde. De

gemiddelde kosten en effecten hangen uiteindelijk af van de verhouding tussen patiënten bij wie de middelen goed, redelijk en slecht werken. Wij zijn op basis van het gemiddelde en de standaarddeviatie uit de STELLAR-studie uitgegaan van een normaal-verdeling. Een andere verdeling zou tot andere gemiddelden hebben geleid.

In het tweede scenario werden kosten en effecten van de richtlijn met simvastatine en rosuvastatine afgezet tegen die van de richtlijn met simvastatine en atorvastatine. De strategie met rosuvastatine is dominant: bij alle leeftijden en LDL-cholesterolniveaus levert het lagere kosten en meer effecten op.

De keuze voor het dubbele eindpunt van 85 jaar – bij goede therapietrouw blijft de patiënt tot die leeftijd statines gebruiken en effecten en kosten worden tot deze leeftijd meegerekend – is enigszins arbitrair. Het zou ook mogelijk zijn patiënten op een andere leeftijd te laten stoppen met het gebruik van statines of om het model langer te laten doorlopen. Een langere looptijd heeft een gunstig effect op de incrementele kostenutiliteitsratio van het effectiefste middel doordat er meer levensjaren zijn te winnen. Als de eindleeftijd echter wordt verlaagd tot 80 jaar, wordt de ratio enkele duizenden euro's hoger, maar we vonden het niet redelijk effecten na deze leeftijd niet mee te rekenen. Het verhogen van de leeftijd levert een iets gunstiger resultaat op, maar dat verschil is aanzienlijk kleiner. Anderzijds leidt de stopleeftijd voor het gebruik van statines van 85 jaar tot een relatief hoge ratio. Bij de gekozen looptijd van het model zou de ratio € 1000 lager liggen als de patiënt op zijn 75ste zou stoppen.

Met het effect van een gebrek aan therapietrouw is rekening gehouden, maar we hebben daarbij wel aangenomen dat mensen het middel minimaal een jaar gebruiken. Waarschijnlijker is het dat sommige gebruikers eerder stoppen. Bij de meeste cardiovasculaire risico's wordt het gebruik van het middel daardoor minder doelmatig. Maar op het uiteindelijke resultaat voor de totale patiëntengroep scheelt dat hooguit enkele procenten op de kosteneffectiviteitsratio, doordat zowel de effecten als de medicatiekosten laag zijn voor mensen die snel stoppen. De ratio wordt dus voornamelijk bepaald door patiënten die de statines lang blijven slikken. Een gunstig effect van rosuvastatine – een sterkere toename van het HDL-cholesterolgehalte dan bij andere middelen – is buiten beschouwing gebleven. Het meewegen van dat effect zou juist leiden tot lagere ratio's. Ook andere (mogelijke) effecten van statines blijven buiten beschouwing. De aanname over de correlatie tussen de werking van simvastatine en rosuvastatine heeft een gunstige invloed op het resultaat. Bij een lagere correlatie is rosuvastatine veel minder doelmatig.

Behandelingsrichtlijnen en vergoedingsbeslissingen komen tot stand op basis van vele overwegingen [17]. Doelmatigheid is er daar één van, maar ook implicaties voor het geneesmiddelenbudget, ernst van ziekte, doelgroepenbeleid en andere criteria spelen mee. Over het algemeen wordt een richtlijn ingesteld en aangepast op basis van klinische resultaten op harde eindpunten. Zulke gegevens bestaan nog niet voor rosuvastatine.

Conclusie

Alleen bij een patiënt met een hoog LDL-cholesterolgehalte, een zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico en een relatief lage leeftijd kan

het in de secundaire preventie doelmatig zijn niet de richtlijn *Cardiovasculair risicomanagement* te volgen, maar direct met rosuvastatine te beginnen. Bij het volgen van de richtlijn levert rosuvastatine als tweede middel lagere kosten en meer gezondheidswinst op dan atorvastatine.

Dit onderzoek is financieel ondersteund door AstraZeneca te Zoetermeer. Het ontwerp van de studie, de analyse en de redactie van het artikel zijn zonder bemoeienis van de sponsor tot stand gekomen.

LITERATUUR

- 1 Multidisciplinaire Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2006.
- 2 NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2006.
- 3 Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003;362(9386):782-8.
- 4 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial). *Am J Cardiol*. 2003;92(2):152-60.
- 5 Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366(9493):1267-78.
- 6 Sullivan PW, Lawrence WF, Ghushchyan V. A national catalog of preference-based scores for chronic conditions in the United States. *Med Care*. 2005;43(7):736-49.
- 7 www.medicijnkosten.nl.
- 8 Buxton MJ, Drummond MF, Van Hout BA, et al. Modelling in economic evaluation: an unavoidable fact of life. *Health Econ*. 1997;6(3):217-27.
- 9 D'Agostino RB, Russell MW, Huse DM, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *Am Heart J*. 2000;139(2 Pt 1):272-81.
- 10 Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, et al. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart*. 2004;90(9):1065-6.
- 11 Bots AF, Kastelein JJ. Achieving lipid goals in real life: the Dutch DISCOVERY study. *Int J Clin Pract*. 2005;59(12):1387-94.
- 12 McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, et al. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol*. 2006;97(8A):89C-94C.
- 13 Rodenburg-van Dielen HEM. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2005.
- 14 Consensus Cholesterol. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 1998.
- 15 Zinnige en duurzame zorg. Advies aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid & Zorg; 2006.
- 16 Poley MJ, Stolk EA, Brouwer WB, et al. Ziekte last als uitwerking van het criterium 'noodzakelijkheid' bij het maken van keuzen in de zorg. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002;146(48):2312-5.
- 17 Baltussen R, Niessen L. Priority setting of health interventions: the need for multi-criteria decision analysis. *Cost Eff Resour Alloc*. 2006;4:14.

Zie ook het referaat op blz. WP 72.