

# De gepastheid van cholesterolverlagende medicatie bij ouderen

## Bespreking van een proefschrift

Milly van der Ploeg

Public Health & Eerstelijngeneeskunde

UNIVERSITEIT LEIDEN

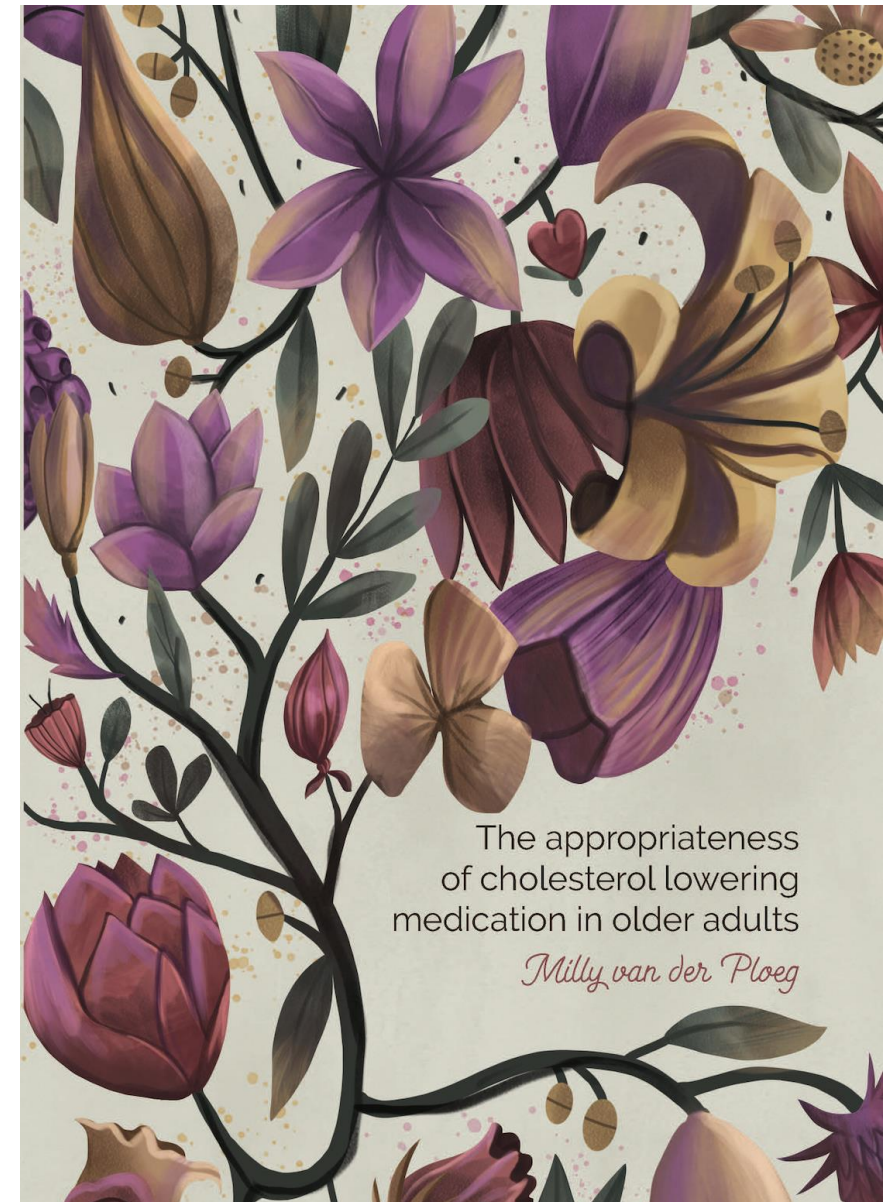


# Disclosers

<b>(potentiële) belangenverstremgeling</b>	<b>Zie hieronder</b>
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven	Geen

# Introductie

- April 2022 afgestudeerd als SO
- AIOTO traject
- 15 februari 2024 gepromoveerd:





# Overzicht

Inhoud/onderwerp	Publicatie
1. Algemene introductie	
2. Overzicht van richtlijnen	van der Ploeg MA, Floriani C, Achterberg WP, et al. Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults: Review of Guidelines. J Am Geriatr Soc. 2020;68(2):417-25.
3. Case-vignette studie onder huisartsen	van der Ploeg MA, Streit S, Achterberg WP, et al. Patient Characteristics and General Practitioners' Advice to Stop Statins in Oldest-Old Patients: a Survey Study Across 30 Countries. J Gen Intern Med. 2019;34(9):1751-7.
4. Expert panel onderzoek (RAND/ULCA methode)	van der Ploeg MA, Poortvliet RKE, Achterberg WP, Mooijaart SP, Gusekloo J, Drewes YM. Assessment of the appropriateness of cardiovascular preventive medication in older people: using the RAND/UCLA Appropriateness Method. BMC Geriatr. 2022;22(1):394.
5. Observationeel onderzoek naar statines in relatie tot hinderlijke spierklachten	van der Ploeg MA, Poortvliet RK, van Blijswijk SC, et al. Statin Use and Self-Reported Hinderling Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study. PLoS One. 2016;11(12):e0166857. Correction in: PLoS One, 2021;16(1):e0245997.
6. Verdiepende studie naar LDL-cholesterol en sterfte	van der Ploeg MA, Poortvliet RKE, Bogaerts JMK, et al. The Role of a Composite Fitness Score in the Association Between Low-Density Cholesterol and All-Cause Mortality in Older Adults: An Individual Patient Data Meta-Analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2023;78(9):1708-16.
7. Algemene discussie	

# H1. Algemene introductie

Hart- en vaatziekten komen ontzettend veel voor!

Leeftijd is een van de belangrijkste risicofactoren.

Circa 1 op de 3 ouderen (=>75 jaar), gebruikt een cholesterolverlager, waarvan 96% een statine is

Echter: er is discussie over de effectiviteit en gepastheid van statines voor ouderen, vooral:

- => 75 jaar zonder hart- en vaatziekten
- Mensen =>85 jaar
- Ouderen met complexe gezondheidsproblemen (kwetsbare ouderen)

**In de praktijk is het niet altijd makkelijk om te bepalen of een statine gestart, gecontinueerd of gestopt moet worden.**

## H2. Wat adviseren de richtlijnen t.a.v. het stoppen met statines bij ouderen?

### Systematic review



Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults:  
Review of Guidelines. *J Am Geriatr Soc.* 2020;68(2):417-25.

# Methode

- Systematic search volgens de PRISMA richtlijnen
- Pubmed, EMBASE, EMCARE and and (SIGN, NGC, GIN, CPC en UpToDate)

Inclusie criteria	Exclusie criteria
<ul style="list-style-type: none"><li>• CVRM richtlijn gericht op de algemene populatie</li><li>• Bevat aanbevelingen voor het stoppen van statines die toepasbaar zijn op ouderen</li><li>• Gepubliceerd in de afgelopen 10 jaar (2009-2019)</li><li>• Meest recente versie van de richtlijn</li><li>• Engelstalige richtlijn</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Het is geen richtlijn</li><li>• Ziekte specifieke richtlijnen</li><li>• Er is geen volledige versie (full text) beschikbaar</li></ul>



# Resultaten

- **34 richtlijnen**, uit 11 landen (Australie, Canada, Europa, Japan, Malaysia, Filippijnen, Singapore, Taiwan, Verenigd Koninkrijk, Verenigde Staten en Qatar)
- **18 van de 34 (55%)** met een stopadvies
- Twee soorten stopadviezen:
  - **Instructies** om te stoppen bij (ernstige) bijwerkingen/intoleranties (**alle 18** richtlijnen)
  - **Suggesties** om te stoppen in geval van een verminderde gezondheidstoestand (zoals bij kwetsbaarheid, of een beperkte levensverwachting) (**in 3** richtlijnen)



- 16 van de 18 richtlijnen gaven wel **algemene adviezen over de cholesterolverlagende behandeling** voor ouderen
- **Thema's**
  - medicatieveiligheid (wees extra bedacht op bijwerkingen, start met lagere dosis)
  - gezondheidsgerelateerd (houdt rekening met levensverwachting, gezondheidsstatus etc)
  - besluitvorming/ voorkeuren ( ' shared decision' )
  - adviezen over het starten of continueren ( continueer >75jaar als het goed verdragen wordt, overweeg te stoppen met screenen van risicofactoren)

**Conclusie/discussie:** het onderwerp ' stoppen met statines' is relatief onder belicht in de internationale richtlijnen.

### H3. Wat is de invloed van patientkenmerken op het advies van huisartsen aan ouderen, om al dan niet te stoppen met een statine

Een case vignette studie onder huisartsen uit 30 landen



Patient Characteristics and General Practitioners' Advice to Stop Statins in Oldest-Old Patients: a Survey Study Across 30 Countries. *J Gen Intern Med.* 2019;34(9):1751-7.

# Methode

- Digitale case-vignette studie
- Tussen november 2016 en 11 april 2017 via groot internationaal netwerk van huisartsen (27 Europees+ Brazilië, Nieuw-Zeeland en Israël), verspreid door de 30 nationale coördinatoren
- **Vragenlijst:**
  - Kenmerken van de huisarts
  - 8 casusbeschrijvingen 80-plusser bij de huisarts, variërend in:
    - wel/ geen voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten
    - wel/niet kwetsbaar (frailty volgens FRIED criteria)
    - aan/afwezigheid van bijwerkingen (' heeft hinderlijke spierklachten, mogelijk door de statine')
    - wel/geen korte levensverwachting (< 1 jaar)
  - aanvullende vragen (andere redenen om te adviseren om te stoppen?)

## Het stoppen van cholesterolverlagende medicatie bij ouderen

### Casus 1

\* 11. 82-jarige patiënt, wonend op de een chronisch somatische verpleegafdeling

#### Bevindingen

- blanco cardiovasculaire voorgeschiedenis
- heeft geen cognitieve stoornis
- gebruikt bloeddrukverlagende medicatie en een statine, de LDL waarde ligt binnen uw streefwaarden

\* 12. Adviseert u deze patiënt te stoppen met de cholesterolverlagende medicatie?

- Ja
- Nee

\* 13. Als dezelfde patiënt gediagnosticeerd zou zijn met een gemetastaseerde maligniteit zonder curatieve behandelopties (levensverwachting < 1jaar). Zou u deze patiënt dan adviseren om te stoppen met de cholesterol verlagende medicatie?

- Ja
- Nee



# Μεθοδε – vertalingen van de vragenlijst

## Περίπτωση 1


Ασθενής 82 ετών, ζει χωρίς υποστήριξη με τον /τη σύζυγο

### Ευρήματα

- χωρίς ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου
- χρησιμοποιεί αντιυπερτασική αγωγή και μία στατίνη με το επίπεδο της LDL να βρίσκεται εντός του θεραπευτικού στόχου που έχετε θέσει
- παρουσιάζει απώλεια βάρους χωρίς να έχει προσπαθήσει να χάσει βάρος
- θεωρείτε ότι ο ασθενής αυτός δεν είναι ευπαθής

Θα συμβουλευάτε αυτόν τον ασθενή να διακόψει την υπολιπιδαιμική αγωγή; 

- Ναι  Όχι

Αν ο ίδιος ασθενής είχε διαγνωσθεί με καρκίνο και παρουσία μεταστάσεων χωρίς πιθανότητα θεραπείας (αναμενόμενη διάρκεια ζωής < 1 έτους), θα τον συμβουλευάτε να διακόψει την υπολιπιδαιμική αγωγή; 

- Ναι  Όχι

Προηγούμενη

Επόμενη

## Lleri yaşlılıkta kolesterol düşürücü ilacın bırakılması- Türkiye

### 1. Vaka


82 yaşında hasta, eşi ile birlikte kimseye bağımlı olmadan yaşıyor.

### Bulgular

- kardiyovasküler hastalık öyküsü yok
- anti hipertansif ilaç ve statin kullanıyor; LDL düzeyi hedef değer aralığında
- istemsiz kilo kaybı mevcut
- kırılgan hasta

Bu hastaya kolesterol düşürücü ilacını bırakmayı önerir misiniz? 

- Evet  Hayır

Aynı hasta eğer kür sağlanamayacak evrede metastatik kanser teşhisine sahip olsaydı ( beklenen yaşam süresi < 1 yıl), kolesterol düşürücü ilacı bırakmayı önerir miydiniz? 

- Evet  Hayır

Önceki

İleri

# Analyse en resultaten 1

Analyse middels mixed-effect logistische regressie

- covariaten: geslacht en leeftijd en jaren werkervaring van de huisarts, land, lokatie, geschatte proportie 80-plussers in de praktijk

- 10,048 huisartsen benaderd via de e-mail
- mediane response rate was 36% (range 7%-93%)
- total 2250 reacties, 80% compleet
- meeste Zwitserland (n=497)
- minste uit Griekenland (n=15)



<b>Tabel 1. Baseline characteristics</b>	<b>N (%)</b>
<b>Vrouw</b>	1,211 (54)
<b>Locatie van de praktijk</b>	
Stad	1134 (50)
Voorstedelijk	522 (24)
Platteland	583 (26)
<b>Ervaring van de huisarts</b>	
< 5 jaar	358 (16)
5-20 jaar	1024 (46)
> 20 jaar	865 (39)
<b>Geschatte prevalentie &gt; 80 plussers in de praktijk</b>	
< 20%	1697(75)
> 20%	496 (25)
<b>Behandeling o.b.v. (inter-)nationale richtlijnen</b>	
(Overwegend) Ja	
Neutraal	835 (43)
(Overwegend) Nee	498 (26)
	611 (31)

**Table 2. Percentage van de huisartsen die een stopadvies geven en de invloed van een levensverwachting < 1 jaar.**

Casus	Casus kenmerken			Proportie huisartsen die een stopadvies geven	Proportie huisartsen die een stopadvies geven als de levensverwachting < 1 jaar is
	Frailty	HVZ	Bijwerkingen	% (95% CI)	% (95% CI)
<b>Totaal</b>				<b>46.0 (45-47)</b>	<b>90 (89-91)</b>
Case 1	-	-	-	51 (48-53)	91 (90-93)
Case 2	-	-	+	62 (60-64)	95 (94-96)
Case 3	+	-	-	82 (80-83)	95 (94-96)
Case 4	+	-	+	80 (78-82)	95 (95-97)
Case 5	-	+	-	5 (4-6)	77 (75-79)
Case 6	-	+	+	17 (10-19)	87 (85-89)
Case 7	+	+	-	35 (33-37)	87 (85-88)
Case 8	+	+	+	35 (33-38)	89 (88-89)

Invloed van:  
HVZ= casus 1 vs 5

Frailty= 1 vs 3

Bijwerkingen= 1 vs 2 en  
7 vs 8



**Table 3. De associatie van patientkenmerken en statine-stopadviezen door huisartsen aan ouderen**

Characteristic	Univariate		Multivariate <sup>a</sup>	
	OR	95%CI	OR <sub>adj</sub>	95%CI
Korte levensverwachting (< 1 jaar)	<b>17.6</b>	16.3 to 19.0	<b>50.7</b>	45.5-56.4
Geen hart- en vaatziekten	<b>4.6</b>	4.3 to 4.8	<b>13.8</b>	12.6-15.1
Kwetsbaarheid (frailty)	<b>2.1</b>	2.0 to 2.2	<b>4.1</b>	3.8 -4.4
Bijwerkingen aanwezig	<b>1.3</b>	1.2 to 1.4	<b>1.6</b>	1.5-1.7

Gecorrigeerd voor huisartskaracteristieken (geslacht, ervaring, locatie, prevalentie 80-plussers in de praktijk, richtlijngebruik) en patientkenmerken (frailty, bijwerkingen, afwezigheid van HVZ, en een beperkte levensverwachting < 1 jaar).

## Conclusie/discussie H3

- Onafhankelijke voorspellers voor een stopadvies waren:
  - de afwezigheid van een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten
  - kwetsbaarheid
  - statine gerelateerde bijwerkingen
  - levensverwachting < 1 jaar

Een **levensverwachting < 1 jaar** was de sterkste onafhankelijke voorspeller voor het het geven van een stopadvies.

## H4. De gepastheid (appropriateness) van cholesterolverlagende medicatie bij ouderen

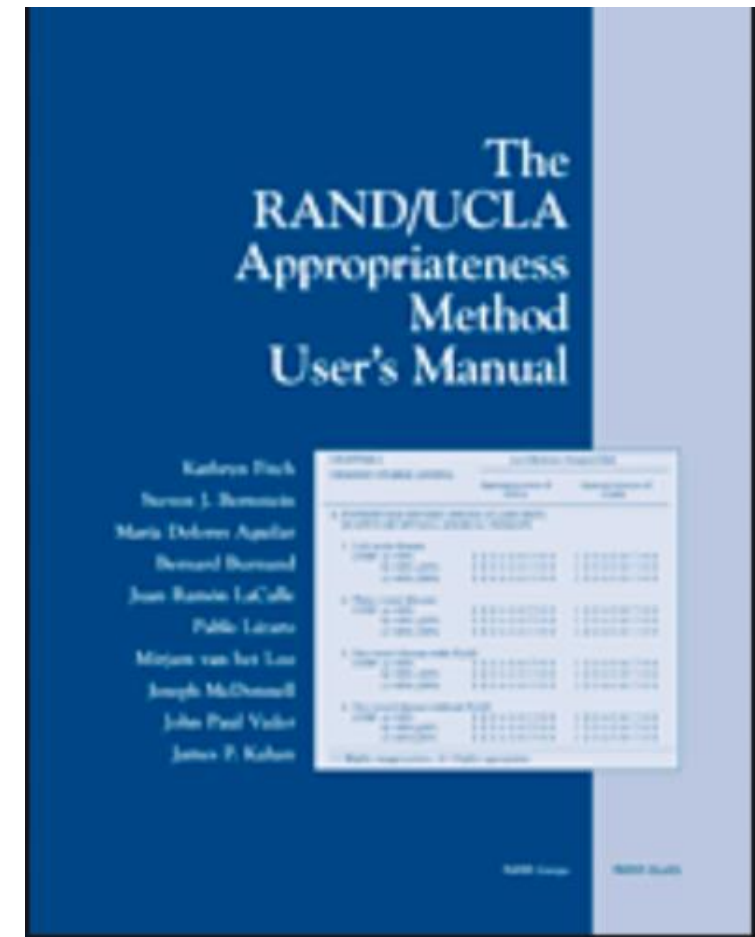
### Expert panel onderzoek (RAND/ULCA methode)



Assessment of the appropriateness of cardiovascular preventive medication in older people: using the RAND/UCLA Appropriateness Method. BMC Geriatr. 2022;22(1):394.

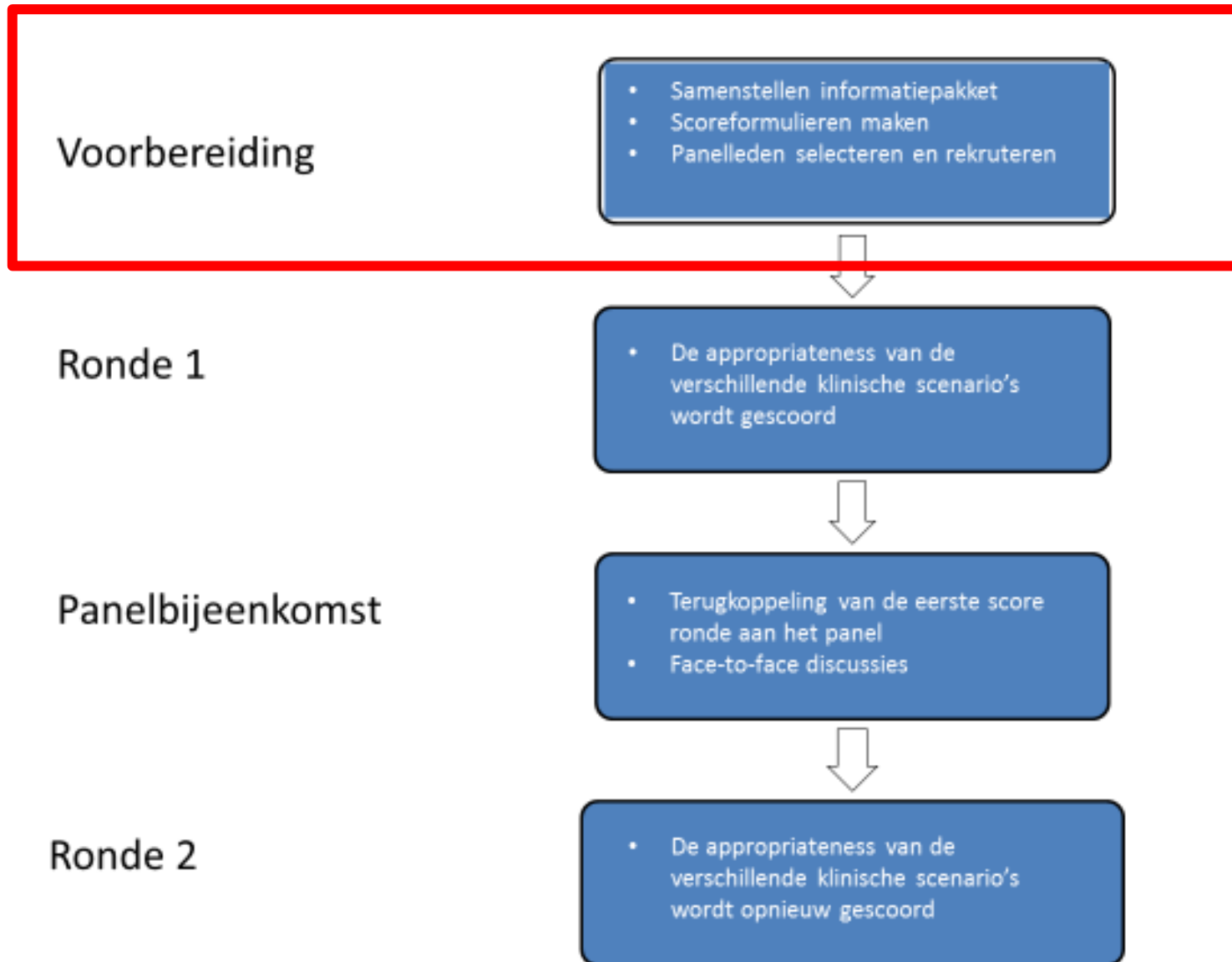
# RAND/UCLA appropriateness methode

- **RAND/UCLA appropriateness methode**
  - Methode die speciaal ontwikkeld is voor klinische problemen waarvoor RCTs niet beschikbaar zijn of onvoldoende details bieden om aan te sluiten op de praktijk
  - Het combineert wetenschappelijkbewijs met het gezamenlijk oordeel van experts





# Stroomdiagram van de RAND



# Samenstelling van het panel



- Diversiteit & interesse in het onderwerp

## Voorzitter

- ervaren, medische achtergrond

## 11 medische professionals:

- 3 (kader-)huisartsen, 2 SO's, 1 klinisch geriater, 1 cardioloog, 1 neuroloog, 1 internist
- 1 ethicus gezondheid en recht
- 1 apotheker

## 3 vertegenwoordigers van de doelgroep

- verschillende achtergronden, afkomstig uit het Ouderenberaad ZH Noord

# Voorbeeld van een scoreblad

ivqiii.

## SCOREBLAD 1

'APPROPRIATENESS' SCHAAL : 1 = extreem 'inappropriate'      9 = extreem 'appropriate'  
 HVZ= Hart- en vaatziekten (meer of minder dan 1 jaar geleden)

### START cholesterolverlager

LDL  $\geq$  2.5 mmol/l  
 Levensverwachting  $\geq$  1 jaar

De 'appropriateness' van het **STARTEN van cholesterolverlagende therapie** bij ouderen met een LDL  $\geq$  2.5 mmol/l en levensverwachting  $\geq$  1 jaar:

Leeftijd 75 t/m 85 jaar			
Problemen in:	Geen HVZ	HVZ < 1 jaar	HVZ $\geq$ 1 jaar
0 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
1 domein	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
2 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
3-4 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9

Leeftijd > 85 jaar			
Problemen in:	Geen HVZ	HVZ < 1 jaar	HVZ $\geq$ 1 jaar
0 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
1 domein	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
2 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9
3-4 domeinen	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9	1 2 3 4 5 6 7 8 9



# Stroomdiagram van de RAND

## Vorbereiding

- Samenstellen informatiepakket
- Scoreformulieren maken
- Panelleden selecteren en rekruteren



## Ronde 1

- De appropriateit van de verschillende klinische scenario's wordt gescoord



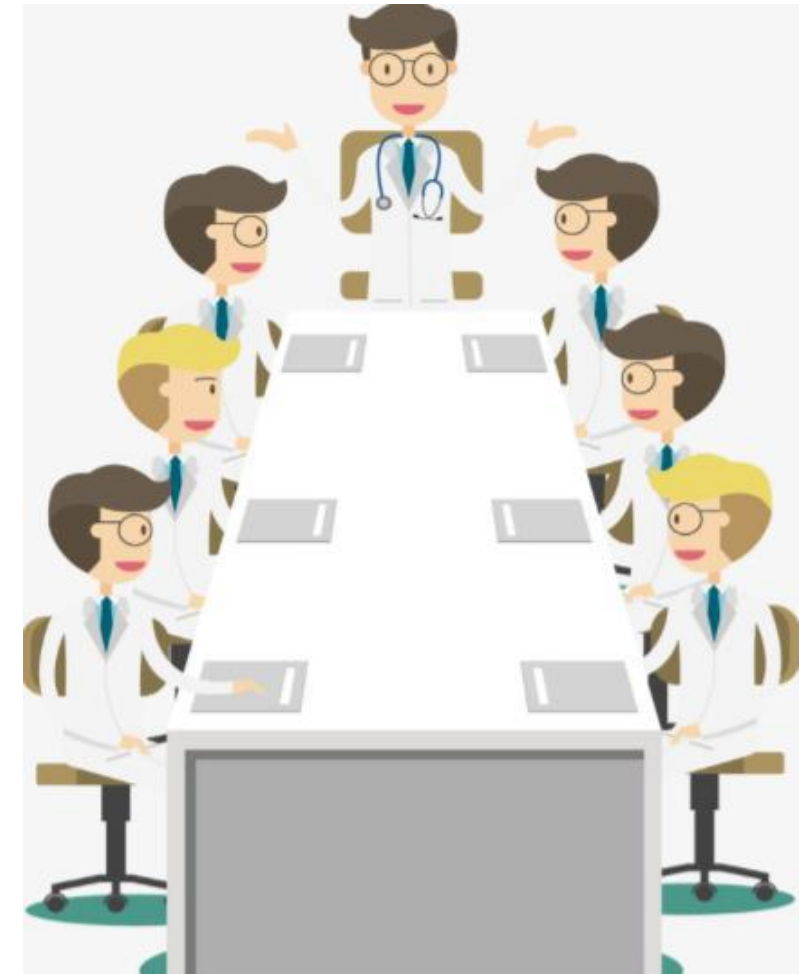
## Panelbijeenkomst

- Terugkoppeling van de eerste score ronde aan het panel
- Face-to-face discussies



## Ronde 2

- De appropriateit van de verschillende klinische scenario's wordt opnieuw gescoord





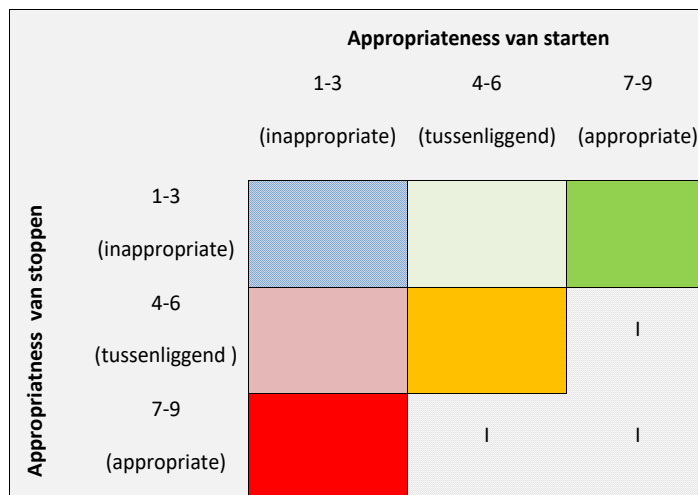
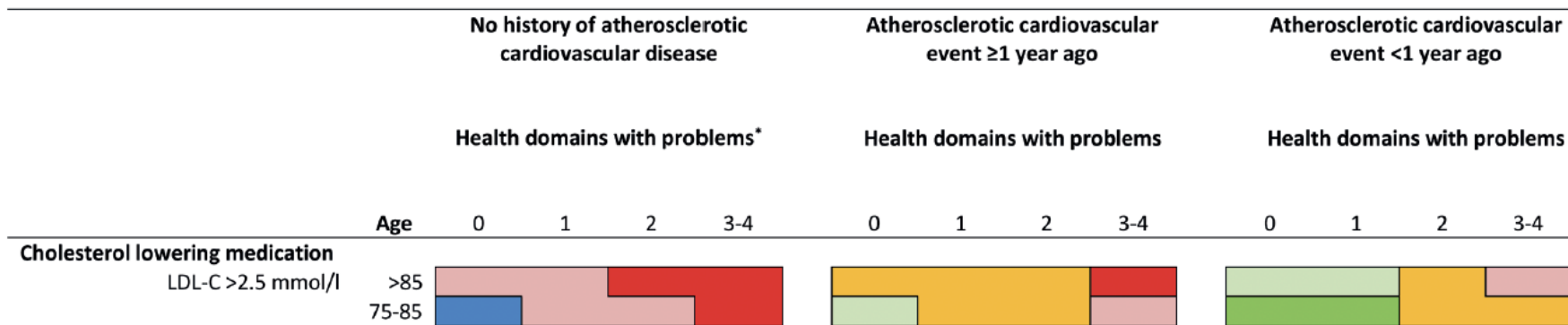
# Thema's in de discussies

- Individuele context van een patiënt is doorslaggevend
- Bij starten en stoppen spelen andere afwegingen een rol
- Complexiteit van gezondheidsproblemen
- Hinderlijke bijwerkingen, levensverwachting en kwaliteit van leven

## **Algemeen:**

- Individuele context is doorslaggevend in het uiteindelijke besluit tot starten of stoppen
- Leeftijd niet zo belangrijk
- **Primaire preventie:**
  - Starten is ongepast
  - Stoppen is mogelijk gepast, afhankelijk van complexiteit van de gezondheidsproblemen
- **Secundaire preventie:** de gepastheid hangt vooral af de complexiteit van de gezondheidsproblemen (weinig complex: medicatie is gepast; complex: meer onzekerheid)
- **Levensverwachting < 1 jaar:** gepast om te stoppen
- **Hinderlijke spierklachten:** gepast om te stoppen

**Figuur 1. De appropriatens beoordelingen van cholesterolverlagende medicatie, voor 75-plussers met verschillende kenmerken**



Side effects	No history of atherosclerotic cardiovascular disease				Atherosclerotic cardiovascular event $\geq 1$ year ago				Atherosclerotic cardiovascular event < 1 year ago				
	Health domains with problems				Health domains with problems				Health domains with problems				
	Age	0	1	2	3-4	0	1	2	3-4	0	1	2	3-4
Cholesterol lowering medication LDL-C >2.5 mmol/l	>85	[Red bar]				[Red bar]				[Red bar]			
	75-85	[Red bar]				[Yellow bar]	[Red bar]			[Yellow bar]	[Red bar]		

Life expectancy <1 year	No history of atherosclerotic cardiovascular disease		Atherosclerotic cardiovascular event $\geq 1$ year ago		Atherosclerotic cardiovascular event < 1 year ago		
	Health domains with problems		Health domains with problems		Health domains with problems		
	Age	1-2	3-4	1-2	3-4	1-2	3-4
Cholesterol lowering medication LDL-C >2.5 mmol/l	$\geq 75$	[Red bar]		[Red bar]		[Red bar]	



## H5. is er een verband tussen statine gebruik en hinderlijke spierklachten bij ouderen?

### Cohort studie



Statin Use and Self-Reported Hindering Muscle Complaints in Older Persons: A Population Based Study. PLoS One. 2016;11(12):e0166857. Correction in: PloS One, 2021;16(1):e0245997.

- Retrospectief cohort onderzoek
- Bestaande data die verzameld was in het kader van een ander onderzoek (ISCOPE-data)

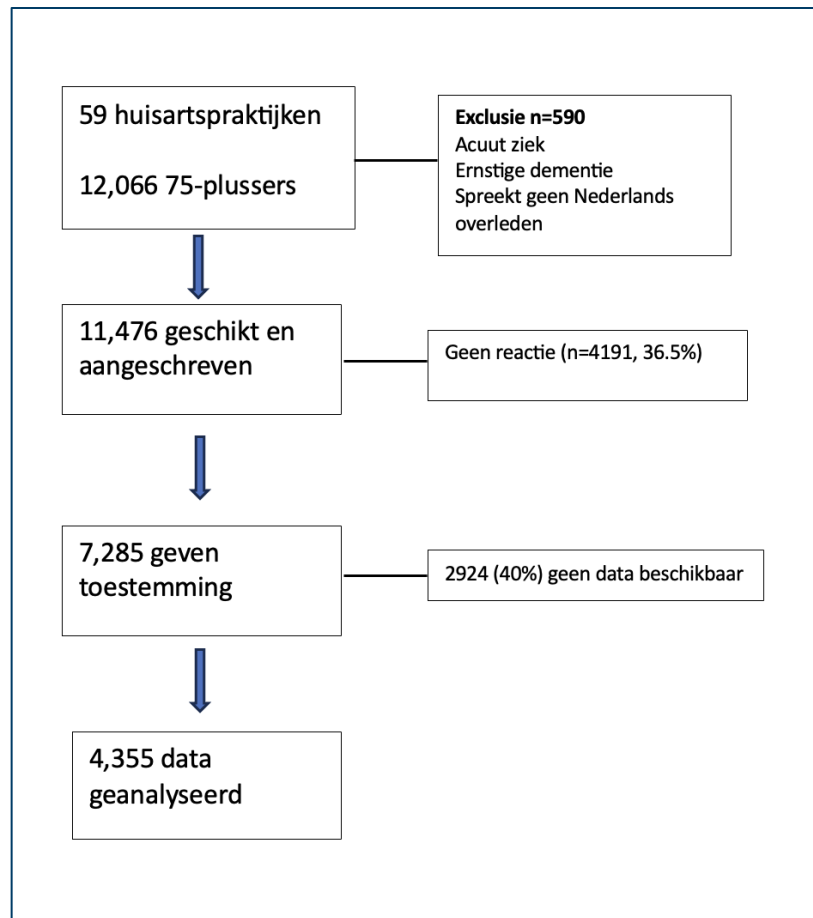


Fig. Flow chart

**Demografische gegevens:** leeftijd, geslacht

**Zelfgerapporteerde belemmerende spierklachten:**

‘Welke gezondheidsklachten belemmeren u op dit moment het meest in het dagelijksleven?’

**Statine gebruik:** op baseline een actief statine recept

Informatie over statinegebruik na 9 maanden was ook beschikbaar

Analyse

Pearson's Chi en Mann whitney-U test

Logistische regressie analyse (gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht)

**Table 1.** Baseline Characteristics of The Study Population

	All (n=4355)	Statin use		p-value
		No (n=3094)	Yes (n=1261)	
Female (%)	2648 (60.8)	1974 (63.8)	674 (53.4)	<.001 <sup>a</sup>
Age (median, IQR) years	80.3 (77.6-84.4)	80.6 (77.7-85.0)	79.8 (77.2-83.1)	<.001 <sup>b</sup>
History of cardiovascular disease (%)	1243 (28.5)	556 (18.0)	687 (55.3)	<.001 <sup>a</sup>

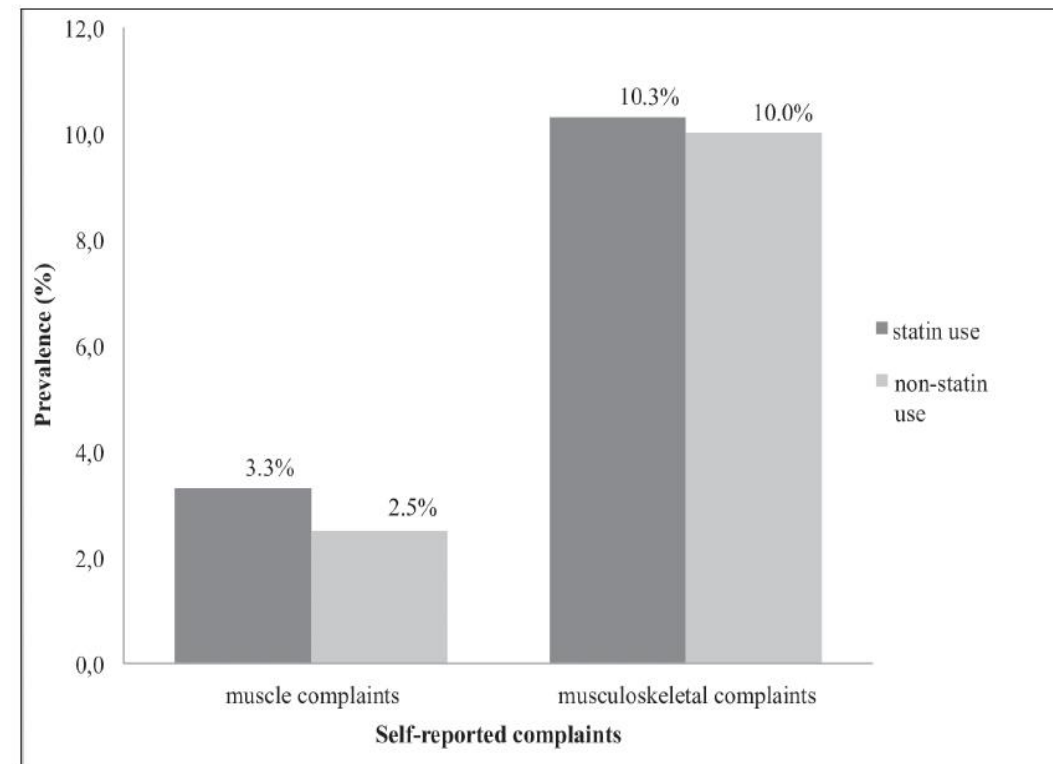
IQR= interquartile range

<sup>a</sup>p-value is calculated using Pearson's chi-square test

<sup>b</sup>p-value is calculated using Mann-Whitney U test

OR=1.39 (95%CI 0.94-2.05, P=0.10)

→ Geen significant verschil tussen de groepen



**Figure 1.** Prevalence of self-reported complaints according to statin use and non-statin use

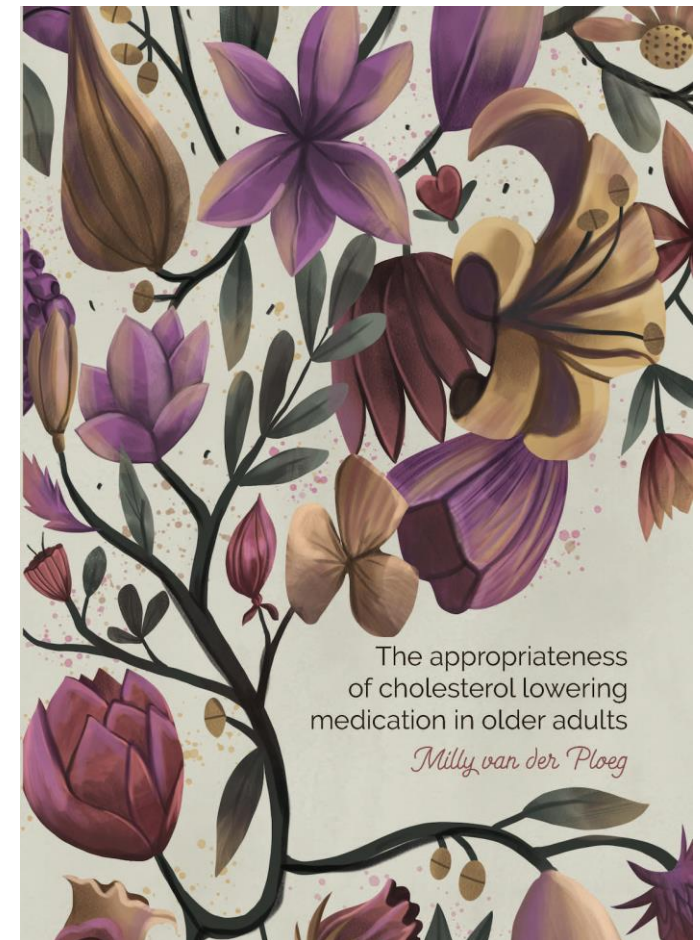


- We vonden geen verband tussen het gebruik van statines en belemmerende spierklachten onder thuiswonende 80-plussers (prevalent users)
- Het stoppen van een statine na 9 maanden was in deze populatie onafhankelijk van statinegebruik
- Mogelijk is het voor nieuwe gebruikers anders (incident users)
  
- Mogelijke verklaringen
  - Mogelijk waren de mensen die spierklachten kregen al gestopt met de statine
  - Misschien waren er wel spierklachten, maar werden deze niet als hinderlijk ervaren
  - Er is toch niet zo'n sterke associatie tussen statines en spierklachten

Op basis van de vijf terugkerende thema's in dit proefschrift konden vijf vragen worden geformuleerd, die gebruikt kunnen worden bij een systematische evaluatie van de gepastheid van het gebruik van cholesterolverlagende medicatie voor een individuele oudere patiënt:

1. Wat zijn de individuele omstandigheden van deze patiënt?
2. Wat is de levensverwachting van deze patiënt?
3. Ervaart deze patiënt hinderlijke klachten die veroorzaakt zouden kunnen worden door cholesterolverlagende medicatie?
4. Heeft deze patiënt een voorgeschiedenis van hart- en vaatziekten?
5. Heeft deze patiënt gezondheidsproblemen, en in hoeverre zijn de gezondheidsproblemen complex ?

Deze vragen kunnen een waardevolle toevoeging zijn voor toekomstige richtlijnen.



Uit het onderzoek dat gebaseerd is op de ISCOPE data

1. bleek dat ouderen die een statine gebruikten significant vaker spierklachten hadden dan ouderen die geen statine gebruikten
2. bleek dat ouderen die last hadden van hinderlijke spierklachten bij aanvang, na 9 maanden significant vaker waren gestopt met het gebruik van hun statine

Selecteer het juiste antwoord

1. Stelling 1 is juist, stelling 2 is onjuist
2. Stelling 1 is onjuist, stelling 2 is juist
3. Stelling 1 & 2 zijn beiden juist
4. Stelling 1& 2 zijn beiden onjuist



Uit het proefschrift bleken 5 thema's het meest belangrijk bij het beoordelen van de gepastheid van statines voor ouderen.

Drie van deze vijf thema's waren onder andere:

1. Leeftijd, cardiovasculaire voorgeschiedenis, hinderlijke bijwerkingen
2. Cardiovasculaire voorgeschiedenis, individuele context, dementie
3. Cardiovasculaire voorgeschiedenis, individuele context, hinderlijke bijwerkingen
4. Individuele context, hoogte van het LDL, levensverwachting



**Hartelijk dank voor uw aandacht!**