



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Samenhang tussen therapietrouw en
kosteneffectiviteit voor geneesmiddelen
in Nederland. Een casestudie naar
statines en bloeddrukverlagers**

RIVM Briefrapport 2015-0104
E.A.B. Over et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

**Samenhang tussen therapietrouw en
kosteneffectiviteit voor geneesmiddelen
in Nederland. Een casestudie naar
statines en bloeddrukverlagers**

RIVM Briefrapport 2015-0104
E.A.B. Over et al.

Colofon

© RIVM 2017

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

E.A.B. Over (auteur), RIVM
P.F. van Gils (auteur), RIVM
G.A de Wit (auteur), RIVM
T.L. Feenstra (auteur), RIVM
J.M. Hoebert (auteur), RIVM

Contact:
Joëlle Hoebert
EVG
joelle.hoebert@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van de Geneesmiddelenketen, in het kader van het Onderzoeksprogramma Geneesmiddelenketen

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Samenhang tussen therapietrouw en kosteneffectiviteit voor geneesmiddelen in Nederland. Een casestudie naar statines en bloeddrukverlagers

Als patiënten geneesmiddelen volgens voorschrift innemen, levert dat veel gezondheidswinst op tegen relatief lage kosten. Dit blijkt uit onderzoek van het RIVM naar de samenhang tussen therapietrouw en kosteneffectiviteit van twee groepen geneesmiddelen. De studie onderstreept daarmee het belang om de effecten van therapietrouw mee te nemen in kosteneffectiviteitsberekeningen van geneesmiddelen. Overigens kan dat alleen worden gedaan als gegevens over therapietrouw beschikbaar zijn.

Voor dit onderzoek zijn casestudies uitgevoerd naar cholesterol- en bloeddrukverlagers. Van deze geneesmiddelen is bekend dat patiënten er vaak voortijdig mee stoppen of ze niet volgens voorschrift innemen (bijvoorbeeld een verkeerde dosering gebruiken). Voor het basispakket van de ziektekostenverzekering wordt bepaald welke middelen wel of niet worden vergoed. Een van de criteria hiervoor is kosteneffectiviteit: de verschillen tussen (ten minste) twee geneesmiddelen (of situaties) wat betreft de kosten en de effecten. Bij goede berekeningen van de kosteneffectiviteit wordt de gebruiker betrokken. Zo wordt geschat hoeveel mensen voortijdig zullen stoppen met de behandeling en het effect van onjuist gebruik en de invloed hiervan op de kosten.

Kernwoorden: therapietrouw, kosteneffectiviteit, geneesmiddelen, Nederland, statines en bloeddrukverlagers

Synopsis

Correlation between compliance and cost-effectiveness for medicines in the Netherlands. A case study on statins and antihypertensives

A study conducted by RIVM on the correlation between compliance and cost-effectiveness for two groups of medicines shows that when patients take medicines as prescribed, there are a lot of health benefits at relatively low cost. The study thus underlines the importance of including the effects of compliance on cost-effectiveness calculations for medicines. This can only be done when data on compliance are available.

For the purpose of this study, case studies were carried out for cholesterol and hypertension medication. It is known that patients often stop these medicines prematurely or do not take them as prescribed (e.g. take the wrong dose). The basic package of health insurance specifies which medicines may be reimbursed. One of the criteria for this is cost-effectiveness. This implies the differences between (at least) two medicines (or situations) as far as costs and effects are concerned. For proper calculations on cost-effectiveness, the user is factored in. Thus, an estimate is made of how many people will stop treatment prematurely and the effect of improper use and its impact on costs.

Keywords: compliance, cost-effectiveness, medicines, Netherlands, statins and antihypertensives

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Voorwoord — 11

2 Inleiding — 13

3 Begripsbepaling — 15

4 Literatuurstudie — 17

4.1 Gebruik statines in Nederland (2013) — 17

4.2 Gebruik bloeddrukverlagers in Nederland (2013) — 18

4.3 Nederlandse gegevens over diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van statines — 20

4.4 Internationale gegevens over de diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van statines — 20

4.5 Nederlandse gegevens over diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van bloeddrukverlagers — 26

4.6 Internationale gegevens over de diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van bloeddrukverlagers — 26

4.7 Vergelijking Nederlandse en internationale gegevens over de lange termijn therapietrouw voor statines en bloeddrukverlagers — 31

5 Methode gebruikt voor scenario-analyses — 33

5.1 Scenariodefinities — 33

5.2 Het RIVM Chronische Ziekten Model — 33

5.3 Variëren van RR's in het CZM — 34

5.4 Uitkomstmaten — 35

5.5 Invoergegevens — 36

5.6 Kosten — 38

6 Resultaten — 39

6.1 Resultaten modelberekeningen statines — 39

6.2 Resultaten modelberekeningen bloeddrukverlagers — 40

7 Discussie en conclusie — 43

8 Referenties — 47

Samenvatting

In dit onderzoek wordt onderzocht hoe therapietrouw en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen samenhangen.

Voor dit onderzoek zijn casestudies uitgevoerd naar cholesterol- en bloeddrukverlagers. Het gebruik van cholesterol- en bloeddrukverlagers leidt tot een vermindering van het risico op hart- en vaatziekten. Van deze geneesmiddelen is bekend dat patiënten er vaak voortijdig mee stoppen of ze niet volgens voorschrift innemen (bijvoorbeeld een verkeerde dosering gebruiken). Dit heeft gevolgen voor de gezondheid en voor de kosteneffectiviteit van de therapie.

Voor het basispakket van de ziektekostenverzekering wordt bepaald welke middelen wel of niet wordt vergoed. Een van de criteria hiervoor is kosteneffectiviteit. Dit houdt in: de verschillen tussen (ten minste) twee geneesmiddelen (of situaties) wat betreft de kosten en de effecten. Bij goede berekeningen van de kosteneffectiviteit wordt de gebruiker betrokken. Zo wordt geschat hoeveel mensen voortijdig zullen stoppen met de behandeling en het effect van onjuist gebruik en de invloed hiervan op de kosten.

In dit rapport is literatuuronderzoek verricht naar cijfers over therapietrouw bij statines en bloeddrukverlagers en de gevolgen op lange termijn. Aan de hand hiervan zijn diverse scenario's opgesteld waarbij een betere therapietrouw is verondersteld. Vervolgens zijn de lange termijn gezondheidswinst en de gevolgen voor de zorgkosten van deze scenario's berekend met het RIVM Chronische Ziekten Model.

De resultaten laten zien dat een verbetering van therapietrouw veel gezondheidswinst kan opleveren tegen relatief lage kosten.

De studie onderstreept daarmee het belang om de effecten van therapietrouw mee te nemen in kosteneffectiviteitsberekeningen van geneesmiddelen. Overigens kan dat alleen worden gedaan als gegevens over therapietrouw beschikbaar zijn.

1 Voorwoord

Deze studie is uitgevoerd voor en in opdracht van de geneesmiddelenketen in het kader van het Onderzoeksprogramma Geneesmiddelenketen. Het is één van de projecten binnen het thema: Nieuwe Risico's Geneesmiddelenvoorziening.

Het project kijkt naar de samenhang tussen therapietrouw en kosteneffectiviteit van geneesmiddelen. Voor deze studie is gekozen voor twee grootschalige preventieve farmacotherapieën met generieke geneesmiddelen, namelijk statines en bloeddrukverlagers.

De volgende activiteiten stonden centraal in dit project:

- a. Afbakening van het begrip therapietrouw, formulering van scenario-analyses (voor verschillende vormen van therapietrouw) en nadere analyse van mogelijke gevolgen van therapietrouw op kosten-effectiviteitsanalyses.
- b. Literatuuronderzoek naar (gebrekkige) therapietrouw, en de gevolgen hiervan voor effectiviteit en kosteneffectiviteit
- c. Analyses met volksgezondheidsmodellen om de potentie door te rekenen van verbeteringen in verschillende aspecten van therapietrouw.

Grote dank gaat uit naar de leden van begeleidingscommissie: dr. ir. L. van Dijk (NIVEL), drs. G. Delwel (IGZ), drs. N. Kijlstra (IGZ), drs. M. Schreurs (VWS) en drs. H. Piepenbrink (ZIN) voor hun waardevolle inbreng tijdens de begeleidingscommissiebijeenkomsten.

2 Inleiding

Ischemische hartziekten zijn wereldwijd de voornaamste oorzaken van sterfte (WHO, 2014). Het gebruik van statines en bloeddrukverlagers geeft een vermindering van het risico op hart- en vaatziekten (HVZ). Volgens de Nederlandse richtlijnen komen patiënten met een systolische bloeddruk van meer dan 140 mmHg in aanmerking voor bloeddrukverlagers (CBO, 2011). Een daling van de systolische bloeddruk met 10-12 mmHg en van de diastolische bloeddruk met 5-6 mmHg geeft een reductie van het risico op coronaire vaatziekte van 16-19% binnen een paar jaar na het starten met de therapie (Perreault et al., 2010). Patiënten met een laag dichtheid (LDL) cholesterol boven de 2,5 mmol/l komen in aanmerking voor statines (CBO, 2011). Gemiddeld geeft iedere mmol/l daling van het LDL ongeveer 20% reductie van het relatieve risico op ziekte of sterfte door HVZ, en 10% daling van het relatieve risico op sterfte in het algemeen (CBO, 2011). Om deze resultaten te bereiken is therapietrouw belangrijk. Toch zijn niet alle patiënten om uiteenlopende redenen therapietrouw.

Een gebrek aan therapietrouw heeft gevolgen voor de effectiviteit van geneesmiddelen en dus voor de gezondheid. De kans op coronaire hartziekten neemt toe alsook de kans op mortaliteit (Bouchard et al., 2007; Corrao et al., 2010; Ho et al., 2006; Perreault et al., 2009; Shalev et al., 2009; Group, 1997; Kettani et al., 2009; Perreault, 2010; Dragomir et al., 2010). Deze afnemende effectiviteit heeft ook gevolgen voor de kosteneffectiviteit van de betreffende behandeling.

In Nederland beoordeelt het Zorginstituut Nederland of een geneesmiddel in aanmerking komt voor opname in het basispakket. Bij de beoordeling van extramurale geneesmiddelen voor opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem ligt de nadruk naast de therapeutische waarde ten opzichte van de in Nederland geldende standaardbehandeling en de budget impact op de kosteneffectiviteit. De kosten van de farmacotherapie moeten daarbij in verhouding staan tot de gezondheidswinst en eventuele afname van curatieve kosten in de toekomst. Goede berekeningen van de kosteneffectiviteit van farmacotherapie houden rekening met de rol van de gebruiker. Er wordt bijvoorbeeld geschat hoeveel mensen voortijdig zullen stoppen met de behandeling en hoe de relatie tussen suboptimaal gebruik en effect is (dosis-effect modellering) en de invloed hiervan op de kosten. Therapietrouw kan een relevante factor zijn voor het bereiken van kosteneffectiviteit. Het is waarschijnlijk dat het gebruik van statines en bloeddrukverlagers minder kosteneffectief is dan de literatuur vermeldt, omdat bij de analyses in de literatuur gegevens zijn gebruikt van grote RCT's met hoge therapietrouw, die in de dagelijkse praktijk waarschijnlijk niet gehaald wordt (Fragoulakis et al., 2012; Ara et al., 2012; Onishi et al., 2013; Hamilton, 2003; Van Wijk et al., 2005). Sommige studies hebben al rekening gehouden met een lagere therapietrouw in de praktijk, in ieder geval met voortijdig stoppen van een deel van de gebruikers (Kok et al., 2009; van Gils et al., 2011).

Het huidige briefrapport presenteert informatie over de samenhang tussen therapietrouw en kosteneffectiviteit en geeft inzicht in de rol van therapietrouw voor het bereiken van kosteneffectiviteit.

Het rapport is als volgt opgebouwd. In de paragrafen 2-4 worden de onderzoeksmethoden in detail uiteengezet. Er wordt gestart met een definitie van de gebruikte begrippen voor verschillende vormen van therapietrouw. Dit is belangrijk, omdat rond therapietrouw veel verschillende begrippen worden gehanteerd en deze niet altijd dezelfde definitie krijgen. Daarna worden de meest recente nationale en internationale gegevens over therapietrouw per type medicatie gepresenteerd. In paragraaf 4 wordt de methode voor de kwantitatieve analyses toegelicht. Vervolgens worden de resultaten van deze kwantitatieve analyse, beschreven in paragraaf 5. De resultaten schatten de potentiële totale gezondheidswinst die in Nederland te behalen zou zijn bij optimale therapietrouw. Ook is er een schatting van de verhouding tussen extra kosten voor medicatie en zorg bij betere therapietrouw en de behaalde gezondheidswinst. Daarbij past de kanttekening dat deze berekeningen geen realistische beleidsscenario's zijn, omdat er geen concrete interventies (en daarbij behorende kosten) zijn geanalyseerd, maar ideale situaties, waarbij volledige therapietrouw is bereikt. Daarmee geven de analyses inzicht in de rol van therapietrouw in economische modellen.

3 Begripsbepaling

In de (inter)nationale literatuur worden voor verschillende vormen van therapietrouw een aantal begrippen gehanteerd: adherence, compliance, refill-adherence en persistence. De WHO verstaat onder therapietrouw: de mate waarin de patiënt zijn behandeling uitvoert in overeenstemming met de afspraken die hij heeft gemaakt met zijn behandelaar (<http://www.therapietrouwmonitor.nl>). De 'National Stroke Association' verstaat onder adherence het op tijd 'filling or refilling' van voorschriften. Onder compliance wordt dan verstaan het volgens voorschrift op tijd innemen van de medicatie. De International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) beschouwt compliance en adherence als synoniemen: de mate waarin een patiënt handelt overeenkomstig de voorgeschreven interval en dosis van een doseringsregime (Cramer et al., 2008).

In de analyses die in dit rapport zijn beschreven zijn de begrippen als volgt geoperationaliseerd:

1. 'Primary (non) adherence': Voor het inderdaad ophalen van het voorgeschreven middel bij de apotheek door de patiënt (wel voorschrift door arts, geen verstrekking)
2. 'Refill-adherence': Voor de mate van gebruik van het middel volgens de voorgeschreven dosering en frequentie van inname. Meestal wordt de grens gelegd bij minstens 80% van de dagen slikken volgens voorschrift.
3. 'Persistence': Voor de mate waarin niet voortijdig gestopt wordt met het gebruik van het middel en benodigde herhaalrecepten worden besteld, opgehaald en gebruikt.

In de praktijk worden 2 en 3 ook wel eens gecombineerd, waarbij gekeken wordt naar uitkomsten als 'proportion of drug days covered' (PDC) of 'medication possession ratio' (MPR).

De volgende punten moeten hierbij in aandacht worden genomen:

- Bij 1) Wanneer er sprake is van 'primary non adherence' is er geen sprake van medicatiekosten en ook niet van gezondheidswinst, want patiënten beginnen niet aan een behandeling die ze wel nodig hebben. Dit heeft in principe weinig effect op de berekende kosteneffectiviteit tenzij een specifieke selectie van patiënten het middel niet ophaalt.
- Bij 2) Bij een lage (of geen) refill-adherence zullen wel medicatiekosten optreden, ook wanneer niet-gebruikte middelen vervangen moeten worden, bijvoorbeeld vanwege beperkte houdbaarheid en ook wanneer door onjuist gebruik er minder gezondheidswinst wordt geboekt dan mogelijk is. Dan is er verspilling van medicatie: er zijn wel kosten, maar minder gezondheidseffecten dan mogelijk zou zijn bij goede adherentie. Dit betekent een vermindering van de doelmatigheid van deze middelen.
- Bij 3) Bij een lage (of geen) persistence worden eigenlijk alle effecten die met de medicatie zijn bereikt na enige tijd weer teniet gedaan, zeker bij preventieve geneesmiddelen zoals

statines en bloeddrukverlagers. Er zijn aanvankelijk wel medicatiekosten maar na het stoppen niet meer, en er is zelfs sprake van gezondheidsverlies ten opzichte van de uitgangssituatie waarin het medicijn wel wordt gebruikt. Op populatieniveau wordt de doelmatigheid negatief beïnvloed door een hoog percentage non-persistentie onder patiënten die eigenlijk wel medicatie zouden moeten gebruiken en gedurende een korte periode kosten maken zonder blijvend effect.

4 Literatuurstudie

Er is een literatuuronderzoek gedaan naar studies die therapietrouw op de lange termijn beschrijven voor de twee gekozen typen medicatie, statines en bloeddrukverlagers. Er is gebruik gemaakt van combinaties van steekwoorden voor gedrag rondom medicatiegebruik, zoals adherence, compliance, persistence, cardiovascular disease, myocardial infarction, stroke, coronary disease, cardiovascular mortality, cerebrovascular mortality, statins, antihypertensive drugs. Tevens is gebruik gemaakt van PubMed 'related links'. Daarnaast zijn de experts uit de begeleidingscommissie om advies gevraagd. Dit heeft uiteindelijk 25 potentieel relevante studies opgeleverd, 9 voor antihypertensiva en 16 voor statines. Na selectie resteerden 9 primaire studies waarvan 5 voor statines en 4 voor bloeddrukverlagers, en een systematische review en meta-analyse (Chowdhury et al. 2013). Gegevens uit deze studies zijn opgenomen in overzichtstabellen (zie tabellen 4-7). Tevens zijn de cijfers uit deze studie gebruikt voor de modelberekeningen (in meer detail beschreven in paragraaf 4). De overige publicaties zijn niet meegenomen omdat deze geen bruikbare gegevens bevatten over therapietrouw.

4.1 Gebruik statines in Nederland (2013)

Het aantal gebruikers van statines in Nederland is in de afgelopen jaren toegenomen. Het gebruik is gestegen van ongeveer 780.000 gebruikers in 2002 tot rond de 1.9 miljoen gebruikers in 2013 (www.gipdatabank.nl). Ondanks deze forse toename in aantal gebruikers zijn de uitgaven aan statines sterk gedaald, omdat de medicatie goedkoper werd door de komst van generieke middelen. De kosten bedroegen bijna 300 miljoen euro in 2002 en circa 150 miljoen euro in 2013. Tabel 1 geeft een opsplitsing van het relatieve aandeel van diverse typen statines en de kosten daarvan in 2013. De verschillen in kosten tussen simvastatine en atorvastatine enerzijds en pravastatine en fluvastatine anderzijds worden veroorzaakt door de mate van gebruik. De hoge kosten van rosuvastatine hangen samen met het nog niet verlopen patent op dit middel, waardoor er nog geen goedkoper generiek middel beschikbaar is (Zorginstituut, 2014). In de richtlijn cardiovasculair risicomanagement wordt geadviseerd te starten met simvastatine 40 mg/dagelijks (CBO, 2011). Switchen naar de duurdere typen als atorvastatine of rosuvastatine wordt pas geadviseerd indien de LDL streefwaarde van 2,5 mmol/l niet wordt bereikt.

Het gewogen gemiddelde van de kosten voor statines in GIP (tabel 1) bedraagt 78 euro per gebruiker per jaar. Daarbij is aangenomen dat een gebruiker niet meer dan één statine tegelijk gebruikt. Dit zijn alleen de kosten van de medicatie, dus niet de kosten van eventuele bijbehorende controles en diagnostiek.

Tabel 1: gebruik statines in Nederland in 2013 naar type

Statine ATC code stofnaam	Totaal gebruik (in DDD)*	DDD per gebruik er per jaar**	Aantal gebruikers	Koste n per DDD (€)	Medicatie- kosten per gebruiker per jaar (€)	Totale medicatie- kosten (€)
C10AA01 simvastatine	333.691.300	313	1.065.000	0,13	42,04	44.787.100
C10AA03 pravastatine	53.150.600	315	168.540	0,18	56,28	9.491.000
C10AA04 fluvastatine	5.223.500	254	20.586	0,28	70,44	1.450.000
C10AA05 atorvastatine	165.496.700	408	405.250	0,17	69,16	28.027.700
C10AA07 rosuvastatine	82.589.400	379	217.450	0,79	299,80	65.199.800

Bron: <http://www.gipdatabank.nl>

* De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) heeft een inschatting gemaakt van wat de gemiddelde dagelijkse dosis zal zijn wanneer het geneesmiddel wordt ingezet voor de hoofdicatie. Hierbij wordt uitgegaan van een onderhoudsbehandeling van volwassenen. Deze dosis heet de Defined Daily Dose ofwel DDD.

** Indien elke gebruiker exact de DDD zou krijgen voorgeschreven zou dit op 365 moeten liggen.

4.2 Gebruik bloeddrukverlagers in Nederland (2013)

Voor het verlagen van de bloeddruk kunnen vijf typen geneesmiddelen worden ingezet. Deze bloeddrukverlagers worden vaak in combinatie gebruikt, waarbij in de richtlijn cardiovasculair risicomanagement een maximum van 3 bloeddrukverlagers tegelijk wordt aangeraden, zie tabel 3 (CBO, 2011). Cijfers zijn alleen bekend in combinatie met statine en/of acetylsalicylzuur.(CVZ, 2009). In 2008 gebruikten in Nederland ruim 1,1 miljoen mensen ten minste één bloeddrukverlager gecombineerd met een statine en/of acetylsalicylzuur, zie tabel 2 (CVZ, 2009). De richtlijn geeft aan als eerste middel te kiezen voor een ACE-remmer (angiotensine I converterend enzym) (CBO, 2011). Indien hoesten als bijwerking optreedt bij het gebruik van een ACE-remmer, dan wordt aangegeven een angiotensine-II-antagonist voor te schrijven. Dit middel is 2 tot 3 keer zo duur als een ACE-remmer. Omdat een aantal angiotensine-II-antagonisten uit patent is gegaan in 2012 en 2013, zijn de totale uitgaven voor deze geneesmiddelen in de afgelopen jaren afgenomen van €145 miljoen in 2009 naar €56 miljoen in 2013. Doordat er de komende jaren nog enkele uit het patent zullen gaan is de verwachting dat de kosten verder zullen dalen. De kosten van de angiotensine-II-antagonisten komen dan op hetzelfde niveau als dat van ACE-remmers (Zorginstituut, 2014). Het gewogen gemiddelde van de kosten voor bloeddrukverlagers in GIP (tabel 3) is 100 euro per gebruiker per jaar. Daarbij is aangenomen dat een gebruiker gemiddeld 1,49 bloeddrukverlagers tegelijk gebruikt, wat een gewogen gemiddelde is voor patiënten die 1, 1 of 2, 2 of 3, dan wel 3 bloeddrukverlagers tegelijk gebruiken. Opnieuw zijn dit alleen de kosten voor de medicatie zelf.

Tabel 2. Combinaties van gebruikte bloeddruk- en cholesterolverlagers in 2008

	Aantal middelen	Middelen	Aantal gebruikers
Groep 1	5	Ten minste 3 bloeddrukverlagers + cholesterolverlager + acetylsalicylzuur.	20.300
Groep 2	4	Ten minste 2 bloeddrukverlagers + cholesterolverlager en acetylsalicylzuur. Of ten minste 3 bloeddrukverlagers + cholesterolverlager of acetylsalicylzuur.	181.400
Groep 3	3	Ten minste 1 bloeddrukverlager + cholesterolverlager + acetylsalicylzuur. Of ten minste 2 bloeddrukverlagers + cholesterolverlager of acetylsalicylzuur.	464.800
Groep 4	2	Ten minste 1 bloeddrukverlager + cholesterolverlager of acetylsalicylzuur	437.800

Cijfers overgenomen uit hoofdstuk de poly-pil in (CVZ, 2009)

Tabel 3: bloeddrukverlagergebruik in Nederland in 2013 naar type

Bloeddrukverlager ATC code Stofnaam	Totaal gebruik (in DDD)	DDD per gebruiker per jaar	Aantal gebruikers	Kosten per DDD (€)	Medicatiekosten per gebruiker per jaar (€)	Totale medicatiekosten (€)
C09CA Angiotensine-II-antagonisten	295.631.900	459	644.030	0,19	87,07	56.076.900
C03AA Thiaziden	126.280.000	206	612.140	0,22	45,49	27.846.700
C09AA ACE-remmers	428.538.200	447	959.430	0,12	52,23	50.107.300
C07A Beta-blokkers	296.998.300	185	1.610.000	0,30	54,71	88.084.100
C08C Selectieve calciumantagonisten met vnl. vasculaire werking	291.753.700	415	703.520	0,19	76,83	54.053.900
Combinatiepreparaten						
C09DA Angiotensine-II-antagonisten met diuretica	96.630.100	330	292.700	0,41	134,90	39.475.800
C09DB Angiotensine-II-antagonisten met calciumantagonisten	3.495.100	298	11.713	0,92	273,90	3.208.700
C09BA ACE-remmers met diuretica	51.162.700	346	147.740	0,20	67,60	9.987.500
C09BB ACE-remmers met calciumantagonisten	2.387.800	302	7.907	0,80	242,00	1.913.800
C07B Beta-blokkers met thiaziden	14.378.500	363	39.615	0,31	111,30	4.409.800

Bron: <http://www.gipdatabank.nl>

N.B. gelijktijdig gebruik van meerdere middelen komt vaak voor (zie tekst, en tabel 2).

4.3 Nederlandse gegevens over diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van statines

Er blijken geen specifieke gegevens te zijn over het aantal mensen dat, na voorschrift van een statine door hun arts, dit middel daadwerkelijk bij de apotheek ophaalt (primary (non) adherence).

Een Nederlandse studie naar de lange termijn persistentie toonde dat na 1 jaar de persistentie onder de 8335 nieuwe gebruikers van statines 61,5% was en na 2 jaar terugliep naar 47% (Mantel-Teeuwisse et al., 2004). Een interruptie van meer dan 45 dagen tussen twee recepten werd beschouwd als niet persistent.

In een andere Nederlandse studie werd persistentie gedefinieerd als het aantal dagen van onafgebroken gebruik van cholesterolverlagers (Penning-van Beest et al., 2007). Patiënten werden gecategoriseerd in 2-jaars persistente gebruikers, 18 maanden persistente gebruikers en niet-persistente gebruikers (d.w.z. < 18 maanden van doorlopend statine gebruik). De studieduur was 2 jaar. Van de 59.095 nieuwe gebruikers was 31.557 (53%) géén 2-jaar persistente statine gebruiker. Beide Nederlandse studies komen op een schatting dat twee jaar na start met statines nog ongeveer 47% het middel continu gebruikt.

In een Nederlands gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek (n= 899) naar een interventie gericht op het verbeteren van therapietrouw bleek dat na 6 maanden in de controlegroep (n=460) 84% nog statines gebruikte tegen 89% in de interventiegroep (p=0,026) (Eussen et al., 2010). Na 1 jaar was er géén significant verschil tussen de groepen: 77% gebruikers in de interventiegroep en 74% gebruikers in de controlegroep. Patiënten werden beschouwd als stoppers wanneer de statines niet binnen 90 dagen werden aangevuld (de maximale duur waarvoor in Nederland medicatie wordt verstrekt). Dat wil zeggen dat de persistentie in deze studie na 1 jaar lag tussen de 74% en 77%. De refill-adherence van de gebruikers was meer dan 99% in beide studiearmen. Dit hoge percentage wordt mogelijk ook bereikt omdat deelnemers aan trials doorgaans een betere therapietrouw hebben dan in de dagelijkse praktijk wordt gezien.

4.4 Internationale gegevens over de diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van statines

Ook in de internationale literatuur zijn geen gegevens bekend over het aantal mensen dat daadwerkelijk start met het gebruik van een statine direct na het voorschrijven door een arts.

De literatuur over refill-adherence wordt samengevat in onderstaande tabellen 4 en 5. Tabel 4 bevat studies die op meerdere momenten in de tijd hebben gekeken naar refill-adherence (Shepherd et al., 1995; Benner et al., 2002; Perreault et al., 2005; Vinker et al., 2008; Helin-Salmivaara et al., 2008). Figuur 1 geeft de resultaten weer van de studie met de langste follow-up duur, uit Finland. De adherentie in deze studie was 73% procent na 1 jaar afnemend tot 44% procent na 11 jaar.

Tabel 5 bevat gegevens uit studies die zijn gebruikt in een meta-analyse. In deze recente meta-analyse naar refill-adherence is goede refill-adherence gedefinieerd als een Medication Possession Ratio of

Proportion of Days Covered (MPR of PDC) van minstens 80%. Slechte therapietrouw is gedefinieerd als een refill-adherence lager dan 80% (Chowdhury, 2013). Deze meta-analyse combineerde een grote variatie aan studies, zowel wat betreft patiëntenpopulatie als follow-up duur. De gemiddelde prevalentie van goede refill-adherence bij statines was 54% (95%BI 41-67).

Net als de Nederlandse studies hanteren internationale studies veel verschillende definities. Zelfs bij studies die dezelfde maat gebruiken, zoals de norm van minstens 80% drug days covered is nog grote variatie mogelijk in de onderliggende gegevens. Bij de maat 'drug days covered' wordt het aantal DDDs dat is voorgeschreven gerelateerd aan het aantal dagen tussen het ene en het daaropvolgende recept. Het maakt voor deze maat veel uit over welke periode de uitkomst wordt berekend. Bij 5 jaar follow-up kun je in theorie een PDC halen van 80% terwijl je een heel jaar lang geen cholesterolverlagers slikt. Het zou daarom handig zijn om naast PDC ook een tweede uitkomst als "maximaal aantal dagen zonder medicatie" te hanteren. Sommige studies doen dit ook, of kijken specifiek naar het gebruik tijdens de laatste maanden in de follow-up periode.

Tabel 4: Overzicht studies naar refill-adherence en persistentie bij het gebruik van cholesterolverlagers

Studie met publicatiejaar	Studie type en doelgroep	Studie omvang	Definitie van 'refill adherence'	Percentage refill-adherence op meetmoment					
				1 jaar	2 jaar	3 jaar	4 jaar	5 jaar	10 jaar
Sheperd et al., 1995	RCT, algemene mannelijke bevolking	6595 (0% vrouw)	Terugtrekken therapie	84,50%	80,60%	77,30%	75,30%	70,40%	
Perreault et al., 2005	Cohort studie, algemene bevolking.	13642	Nieuw recept binnen 60 dagen na laatste recept.	65% ¹		35%			
Perreault et al., 2005	Cohort studie, mensen met HVZ.	4316	Nieuw recept binnen 60 dagen na laatste recept	71% ²		45%			
Campione et al., 2005	Retrospectieve cohortstudie, veteranen 50+	4707 (97,9% man)	Aantal dagen gebruikt/aantal dagen voorschrift (>80%)		83,9%				
Vinker et al., 2008	Cohort studie. Mensen met DM of CVD	47680 (53,3% vrouw)	Minstens 80% van het te verwachten aantal pillen over een periode van 12 maanden	38,90%		21,80%		9,60% ³	
Benner et al., 2002	retrospectieve cohortstudie	34501 (79,9% vrouw)	Minstens 80% PDC, berekend uit recepten.	50%				35%	42%
Helin-Salmivaara et al., 2008	retrospectieve cohortstudie	18072 (45,2 % vrouw)	Minder dan 270 dagen tussen opeenvolgende prescripties en PDC ≥80%	73,30%	65,30%			54,30%	43,90%

¹ Gemeten na 6 maanden.² Gemeten na 6 maanden.³ Gemeten na 6 jaar.

Tabel 5: Overzicht studies naar refill-adherence bij cholesterolverlagers in de meta-analyse van Chowdhury et al.

Studie	Onderzoeks Periode	Land	Definitie therapietrouw	Studieduur (volg tijd)	Deelnemers	Leeftijd	% Mannen	Resultaten Refill-adherence		
								hoog	matig	laag
Blackburn et al., 2005	1994-2001	Canada	Fill frequency: goede refill-adherence >80% niet refill-adherence ≤60%	Gemiddelde observatieduur 3 jaar en 2,5 maanden	1221	30-70 jaar	76,2%	54,1%		32,4%
Corrao et al., 2011	2002-2007	Italië	PDC: hoge refill-adherence: >75% intermediair: 51-75% laag: 26-50% erg laag: ≤25%	4,3 jaar	84.262	40-79 jaar	40%	20%		58%
Gibson et al., 2006	2001-2002	V.S.	Medication possession ratio (MPR): refill-adherence: ≥80%	18 maanden	nieuwe gebruikers: 24.113	58.8	49,8%	28%		
Gibson et al., 2006	2001-2002	V.S.	Medication possession ratio (MPR): refill-adherence: ≥80%	18 maanden	gebruikers: 93.253	: 64,1	55,6%	59,1%		
Howell et al., 2004	1991-2003	Engeland	PDC: Refill adherent: ≥80% en persistent met therapie Niet refill-adherence: <80% of niet persistent met therapie	2 jaar en 7 maanden	869	42% >60 jaar	49%	75,3%		
Penning-van Beest et al., 2007	1991-2004	Nederland	Persistentie: het aantal dagen van continu gebruik	2 jaar	59.094	<45 jaar: 34% 45-65 jaar: 33% ≥66 jaar: 33%	55,8%	Geén 2 jaar persistent gebruik: 53%		

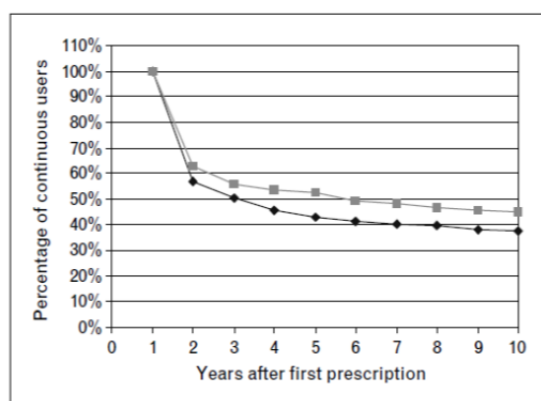
Pittman et al., 2011	2007-2009	V.S.	MPR: refill-adherence hoog: ≥80% matig: 60-79% laag: < 59%	1,5 jaar	381.422	18-44 jaar: 11,8% 45-54 jaar: 38% 55-64: 50,2%	58,6%	67,6 %	17,3 %	15,1 %
Rublee et al., 2012	2002-2008	V.S.	Refill-adherence: ≥60% dagen beschermd en bescherming in de maanden 10-12 na begin. Niet refill-adherence: <60% dagen beschermd Ook niet refill-adherence: géén pildekking in maanden 10-12	1 jaar	79.010	refill- adherence patiënten: 53,7 jaar Niet refill- adherence: 51,4 jaar	refill- adherence : 54% niet refill- adherence: 52,8%	51,9 %		48,1 %
Ruokoniemi et al., 2011	1995-2007 Diabetes patiënten	Finland	PDC: Refill-adherence: ≥80% Niet refill-adherence: <80%	Zonder eerder CHD: 3,7 jaar	2013 cases en 15886 controls	cases 64,4 jaar control 62 jaar	64,7%	50,3 % vs. 52,1 %		
Ruokoniemi et al., 2011	1995-2007 Diabetes patiënten	Finland	PDC: Refill-adherence: ≥80% Niet refill-adherence: <80%	Met eerder CHD: 3,2 jaar	1500 cases en 4204 controls	cases 65,8 jaar control 65,1 jaar	68,9%	54% vs. 56,4 %		
Wei et al. 2002	1990-1995 Patiënten na myocard infarct	Engeland	aantal dagen met cholesterolverlagers voorziening gedeeld door het totale aantal dagen vanaf het eerste recept tot het einde van de studie Refill-adherence: ≥80%	Gemiddelde follow up 2,4 jaar	5590 Nieuw MI 412	69,7 jaar	57,5%	1,8 %		

Wei et al. 2002	1990-1995 Patiënten na myocard infarct	Engeland	aantal dagen met cholesterolverlagers voorziening gedeeld door het totale aantal dagen vanaf het eerste recept tot het einde van de studie Refill-adherence: ≥80%	Gemiddelde follow up 2,4 jaar	Géén nieuw MI 4873	66,9 jaar	59,9%	5,3 %		
Holme et al., 2009	1999-2005 secundaire preventie	Zes Noord- Europese landen	tijdinterval tussen eerste en laatste dosis zonder rekening te houden met het aantal genomen doses in deze interval Refill-adherence: ≥80%	gemiddelde follow-up 4,8 jaar	8888	Refill- adherence: 61,5 jaar Niet refill- adherence: 64 jaar	Refill- adherence: 81,7% Niet refill- adherence: 74,2%	89%		
Lesaffre et al., 2003	Mensen na een transcathet er therapie	10 landen	Gedoseerde pillen Refill-adherence: ≥80%	3-5 jaar	1677 (844 fluvastatine, 833 placebo)	Zonder diabetes: 59,6 jaar Met diabetes 62,6 jaar	zonder diabetes: 84,5% met diabetes : 80%	64,3 % vs. 54,7 %		
Origasa et al., 2010	?	Japan	het aantal dagen van test- medicijn administratie gedeeld door het aantal dagen in de observatieperiode voor elke patiënt Refill-adherence: ≥80%	5 jaar	18645 (9326 statine, 9319 controle)	61 jaar	statine: 32% controle: 32%	66,6 % vs. 72,5 %		

4.5 Nederlandse gegevens over diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van bloeddrukverlagers

Het is niet bekend hoeveel mensen die een bloeddrukverlager krijgen voorgeschreven dit middel daadwerkelijk bij de apotheek ophalen (primary (non) adherence).

Een retrospectieve cohortstudie onder 2325 nieuwe gebruikers van bloeddrukverlagers toonde dat na 2 jaar nog ongeveer 60% de medicatie continu gebruikt, na 10 jaar is dit gedaald tot 39% (Van Wijk, 2005). Ongeveer 22% van de gebruikers stopte tijdelijk gedurende deze periode, terwijl 39% van de patiënten definitief stopte. Patiënten werden als gebruiker beoordeeld wanneer gedurende een interval van 365 dagen 2 of meer recepten werden gehaald.



Percentage of continuous users in each of the 10 intervals by sex.
 —●— Women; —■— men.

Figuur 1. Van Wijk, 2005

4.6 Internationale gegevens over de diverse vormen van therapietrouw bij het gebruik van bloeddrukverlagers

Voor bloeddrukverlagers zijn in de internationale literatuur geen gegevens bekend over het aantal mensen dat daadwerkelijk start met het gebruik van een bloeddrukverlager direct na het voorschrijven door een arts.

De literatuur over refill-adherence wordt samengevat in onderstaande twee tabellen (tabel 6 en tabel 7). De eerste bevat studies die op meerdere momenten in de tijd hebben gekeken naar refill-adherence (Caro et al., 1999; Esposti et al., 2011). De tweede bevat de studies die zijn gebruikt in de meta-analyse van Chowdhury en co-auteurs (Chowdhury, 2013).

Voor de verklaring en uitleg van deze tabellen wordt verwezen naar paragraaf 3.4 van dit rapport.

Tabel 6: Overzicht studies naar persistentie bloeddrukverlagende met meerdere meetmomenten

Studie (publicatie- jaar)	design	aantal deelnemers en type medicatie	Land	Percentage adherent op meetmoment			
				1 jaar	3 jaar	5 jaar	10 jaar
Caro et al., 1999	Cohort studie 1889-1994	79.591	Canada				
		Thiazide, beta- blockers, ACE- remmers, calcium antagonisten				40%	
Van Wijk et al., 2005	retrospectieve cohortstudie	2325	Nederland- 1991-2002				
		Thiazide, beta- blockers, ACE- remmers, calcium antagonist en alpha remmers. EXCLUSIE: ARB					40%
Esposti et al., 2002	Retrospectieve analyse	7312	Italië				
		Thiazide, beta- blockers, ACE- remmers, calcium antagonist en ARB			57,9% gebruikt nog 34,5% gestopt 7,6% herstart in het derde jaar		
Pharmo, 2002	Retrospectieve cohortstudie	13.354	Nederland				
		Thiazide, beta- blockers, ACE- remmers, calcium antagonist en alpha remmers.		41% gebruikt continu 13% stopt ten minste 30 dagen en hervat			

Tabel 7: Overzicht studies naar refill-adherence bloeddrukverlagers als geselecteerd door Chowdhury et al.

Studie	Onderzoeks-jaar	Land	Soort bloeddruk-verlager	Definitie therapietrouw	Studieduur (volg tijd)	Deelnemers	Leeftijd	Percentage mannen	Resultaten		
									Hoog	Middel	Laag
Baily et al., 2010	1994-2000	USA	Alle	% subjects with prescription filled	4,7 jaar	49.479	48.5 jaar	32,28%	38,96%		
Corrao et al., 2011	2000-2007	Italië	Alle	Adherence: proportie dagen beschermd erg laag ≤25%; laag 26-50%; intermediar 51-75%; hoog>75%	6 jaar	242.594	58,5 jaar	43,9%	24,3%	27,8%	47,9%
Esposti et al., 2011	2004-2006	Italië	Alle	proportie dagen beschermd slecht ≤40% gemiddeld 41-60% goed 61-80% excellent >80%	1,9 jaar	31.306	60.2	48%	59,6%	14,8%	25,7
Fitzgerald et al., 2011	2001-2006	USA	Alle	(PDC) non adherence <80%	1,1 jaar	557	21-64: 27,0% 65-74: 29,6% 75-84: 32,2% ≥85: 11,2%	59,2%			13,5%

Mathes et al., 2010	1996-2005	Duitsland	alle (monotherapie)	Compliance (MPR): hoog $\geq 80\%$ intermediair: 40-79% laag: $< 40\%$	5,6-6,3 jaar	7661	Diuretics (10%): 59,8 BB (41%): 49,7 CCB (13%): 58,2 ACE (27%): 57,2 (10%): 54,7	Diuretics: 28,1% BB: 39,8% CCB: 43,4% ACE: 45,9% ARB: 52,2%	Gemiddeld 68%	Gemiddeld 22%	Gemiddeld 10%
Nerlson et al., 2006	1995-2001	Australië	ACE en diureticum	zelf gerapporteerde adherence in 4 vragen ⁴ . Adherence: 'nee' op elke vraag	4,1 jaar	4039	71,9	man 49%	31,9%		
Sun et al., 2008	2003-2006	USA	ACE en ARB	MPR adherent $\geq 80\%$ partieel adherent 50-79% niet adherent $< 50\%$	1 jaar	1495 799 hartfalen waarvan 342 controle	HF: 65,7	HF man: 61%	48%	22%	30%
Sun et al., 2008	2003-2006	USA	ACE en ARB	MPR adherent $\geq 80\%$ partieel adherent 50-79% niet adherent	1 jaar	696 MI waarvan 284 controle	MI: 60,6	MI man: 72%	51%	22%	27%

⁴ :De vier vragen waren: 1. Did you ever forget to take your medication?, 2. Were you careless at times about taking your medication?, 3. When you felt better, did you sometimes stop taking your medication?, 4. Sometimes, if you felt worse when you took your medicine, did you stop taking it?

				<50%							
Wei et al., 2004	1994-1995	Schotland	Betablokker	PDC Adherent ≥80%	4 jaar	865 waarvan 479 controle	66.3	man 59%	59%		
Wu et al., 2010	2005-2006	Taiwan	Alle	PDC Adherent ≥80%		29.685	45,5 % < 60 jaar	man 42,8%	85,5%		
Gallagher et al., 1993	1978-1980	USA	Betablokker	Goede adherentie ≥75%	26 maanden	602 (van 505 adherence data waarvan 265 in de interventiegroep)	30- 69jaar	alleen vrouwen	91% ⁵		
Horwitz et al., 1990	1978-1980	USA	Betablokker	PDC. Goede adherentie >75%	1 jaar	2175 (waarvan 1081 in de interventiegroep)		alleen mannen	93%		

⁵ the mean of all quarterly adherence estimates during the course of the trial

4.7 **Vergelijking Nederlandse en internationale gegevens over de lange termijn therapietrouw voor statines en bloeddrukverlagers**

Statines

De meeste gegevens betreffen de persistentie, dat wil zeggen het percentage mensen dat blijft gebruiken. De Nederlandse studies van Mantel en Penning laten zien dat na 2 jaar nog ongeveer 47% van de starters statines gebruikt (Mantel-Teeuwisse, 2004; Penning-van Beest, 2007). De Finse studie laat zien dat na 2 jaar nog door 65% van de starters statines worden gebruikt (Helin-Salmivaara, 2008). Het lijkt er daarom op dat de therapietrouw in Nederland lager ligt, waarbij de kanttekening past dat de Nederlandse gegevens ouder zijn. Het is niet bekend wat de therapietrouw in Nederland was na een langere periode. In de internationale literatuur loopt de therapietrouw uiteindelijk terug tot 44% na 10 jaar.

Wat betreft refill-adherence geeft de meta-analyse van Chowdhury de meeste informatie. De overall refill-adherence voor cholesterolverlagers is 54%. Wanneer in een eigen meta-analyse (zie paragraaf 5.3 voor uitleg 'eigen meta-analyse') alleen studies met een populatie uit de algemene bevolking worden gecombineerd, dan is de gemiddelde adherentie 38%. Dit betekent dat 38% van de personen de medicatie afdoende volgens voorschrift gebruikt.

Bloeddrukverlagers

Ook hier zijn de meeste gegevens beschikbaar over persistentie. De Nederlandse studie van Van Wijk laat zien dat na 2 jaar ongeveer 60% en na 10 jaar nog 39% van de gebruikers continu bloeddrukverlagers gebruikte (Van Wijk, 2005). Dit komt overeen met de Canadese studie van Caro (Caro, 1999). Er waren geen andere internationale studies met vergelijkbaar lange follow-up duur.

De studie van Chowdhury laat een refill-adherence zien van 59%. Een eigen meta-analyse van de studies opgenomen in de analyse van Chowdhury met een populatie uit de algemene bevolking laat een refill-adherence zien van 33%.

Omdat de onzekerheid in de refill-adherence van zowel statines als bloeddrukverlagers vrij groot is, is besloten in de analyses voor beide soorten medicatie te werken met een refill-adherence van 1 op 3, ofwel 33%.

5 Methode gebruikt voor scenario-analyses

Bij het opstellen van de scenario's is onderscheid gemaakt tussen de diverse vormen van therapietrouw. Bij elke vorm van therapietrouw is een scenario opgesteld waarbij er sprake is van verbeterde therapietrouw. Om de potentiële maximale winst in kaart te brengen is eveneens een maximum scenario gedefinieerd.

5.1 Scenariodefinities

Er zijn 4 scenario's doorgerekend, waarbij aangenomen is dat het effect levenslang aanhoudt:

- Het referentiescenario: de huidige bevolking, en in het bijzonder de personen die wel of geen medicatie gebruiken. Zij die geen medicatie gebruiken hebben een hoger relatief risico (RR) op sterfte, coronaire hartziekten (CHD) en beroerte (CVA). Het is (voor iedereen) mogelijk om te beginnen of te stoppen met het gebruiken van medicatie (transities). Deze start- en stopkansen zijn gebaseerd op empirische gegevens uit de Nederlandse bevolking uit 2009-2010 (NL de Maat en LASA).
- Scenario "persistence": de transitie "wel naar geen gebruik" zetten we op 0: niemand stopt met het gebruik van medicatie.
- Scenario "refill-adherence": Dit scenario veronderstelt altijd refill-adherence van 80% of meer. De RR's variëren volgens (Chowdhury, 2013) voor statines en volgens eigen meta-analyse van een selectie van studies uit Chowdhury voor bloeddrukverlagers.
- Scenario "max": de gehele bevolking (alle leeftijden, beide geslachten, ook zij die geen indicatie voor medicatie hebben) gaat statines en bloeddruk medicatie gebruiken met een refill-adherence van 100% een persistentie van 100%. Dit scenario is vooral bedoeld als vergezicht: het geeft inzicht in de bovengrens van de mogelijke gezondheidswinst door preventief medicatiegebruik. Het is uiteraard puur hypothetisch.

5.2 Het RIVM Chronische Ziekten Model

De berekeningen voor de lange-termijn effecten van gebrekkige therapietrouw voor statines en bloeddrukverlagers zijn uitgevoerd met het Chronische Ziekten Model (CZM) (Hoogenveen et al., 2010). Het RIVM Chronische Ziekten Model is een dynamisch populatiemodel dat voor een lange periode de incidentie en prevalentie van chronische ziekten kan berekenen aan de hand van leeftijd- en geslacht specifieke cijfers over risicofactoren en de ontwikkelingen daarin. Daarmee schat het model de prevalentie van ziekten, de gemiddelde kwaliteit van leven, de sterfte en de kosten van benodigde zorg. Gezondheidskosten zijn gebaseerd op kosten van ziekte studies in Nederland (Baal et al., 2005; Slobbe et al., 2006) en de uitkomstmaat 'gewonnen levensjaar in goede kwaliteit' (QALY) werd berekend aan de hand van internationale- en Nederlandse studies naar ziektelast (Melse et al., 2000; Stouthard et al., 2000; Lopez & Murray, 1998; van Baal et al., 2006). Statinegebruik en gebruik van bloeddrukverlagers zijn twee van de risicofactoren in het CZM, waarbij het gebruik van statines het risico op incidentie van

coronaire hartziekten en beroerte en het risico op sterfte verlaagt en het gebruik van bloeddrukverlagers het risico op incidentie van coronaire hartziekten, beroerte en hartfalen en het risico op sterfte verlaagt.

5.3 Variëren van RR's in het CZM

Voor het potentiële effect van betere therapietrouw in de vorm van refill-adherence bij statines en bloeddrukverlagers op myocard infarct en herseninfarct is gebruik gemaakt van de meta-analyse van Chowdhury (Chowdhury, 2013) (tabellen 5 en 7). Er is een eigen meta-analyse uitgevoerd waarbij studies die betrekking hadden op specifieke doelgroepen zoals diabetespatiënten en patiënten na een transcathetertherapie werden geëxcludeerd. Dit is gedaan omdat verwacht wordt dat patiënten met een specifieke indicatie om preventieve medicatie te gebruiken, bijvoorbeeld na een eerder hartinfarct, doorgaans een betere therapietrouw zullen hebben dan gebruikers die deze middelen nemen vanwege verhoogde risicofactoren. Daarna is voor de overblijvende studies opnieuw het relatief risico op een event voor mensen met goede therapietrouw ten opzichte van mensen met slechte therapietrouw bepaald. Voor de omvang van de refill-adherence in het referentiescenario zijn de schattingen gebruikt op basis van de tabellen, die komen tot een refill adherence van 33%. 1/3 van de gebruikers gebruikt meer dan 80% van de voorgeschreven hoeveelheid.

De standaard invoergegevens die in het CZM staan voor RR's die betrekking hebben op het gebruik van statines en bloeddrukverlagers, hebben voor de meest gunstige klasse van de risicofactor altijd de waarde 1. Andere klassen, in het geval van het gebruik van statines en bloeddrukverlagers is dat geen gebruik, hebben RR's die groter zijn dan 1. Voor onze berekeningen hebben we de klassen zonder gebruik op 1 gezet en de klassen met gebruik op een RR lager dan 1. Omdat patiënten in werkelijkheid hun medicijnen niet altijd nemen volgens voorschrift moesten daarvoor wel enkele additionele bewerkingen worden uitgevoerd. Het verbeteren van de therapietrouw zou resulteren in gunstiger RR's volgens Chowdhury (Chowdhury, 2013). Voor hart- en vaatziekten is de $RR(\text{good/poor})=0,85$, dat wil zeggen, personen met een goede refill-adherence lopen een lager risico op een event dan personen met een slechte refill-adherence.

Voor sterfte ligt dit cijfer op $=0,55$, zie tabel 8. Poor en good adherence vallen in het CZM beiden onder de klasse "wel gebruik", en dus moet er voor modelleren met het CZM een aanpassing gemaakt worden als poor adherence zou veranderen in good adherence. Het relatieve risico in het CZM voor wel gebruik zou door deze verbetering van therapietrouw gunstiger worden. Deze aanpassing kan met de volgende 3 vergelijkingen gemaakt worden (als voorbeeld nemen we $RR(\text{good/poor})$ voor HVZ):

$$100\% \text{ gebruik in CZM} \equiv 2/3 \text{ poor adherence} + 1/3 \text{ good adherence}$$

Vergelijking 1

$$100\% \text{ gebruik in CZM} \times RR \equiv 2/3 \text{ poor adh.} \times 1,00 + 1/3 \text{ good adh.} \times 0,85$$

Vergelijking 2

$$100\% \text{ gebruik in CZM} \times RR \times 0,85/0,95 \equiv 100\% \text{ good adherence} \times 0,85$$

Vergelijking 3

Dit zou betekenen dat het relatieve risico voor wel gebruik in het CZM zou moeten worden aangepast naar $0,85/0,95=0,8947$ i.p.v. de oorspronkelijke 1,00. Dit kan echter niet, omdat de meest gunstige klasse altijd 1 moet zijn in het CZM. In plaats daarvan worden alle RR's (geen gebruik) vermenigvuldigd met de omgekeerde factor, $0,95/0,85=1,1176$ en dus opgehoogd in verhouding tot wel gebruik. Dat komt op hetzelfde neer als het verlagen van het RR van wel gebruik. We ronden dat af naar 1,1. Voor sterfte kan met dezelfde 3 vergelijkingen een vermenigvuldigingsfactor 1,5455 berekend worden, die we afronden naar 1,5.

Tabel 8. Relatie tussen relatieve risico's in het CZM en volgens Chowdhury voor poor versus good adherence, voor zowel statines als bloeddrukverlagers.

	Relatief Risico (RR)		
Medicatie:	Geen gebruik	Wel gebruik	
CZM	>1,00	1,00	
Medicatie:		Poor adherence	Good adherence
Chowdhury (HVZ)		1,00	0,85
Chowdhury (sterfte)		1,00	0,55

HVZ: hart- en vaatziekten

De vermenigvuldigingsfactoren 1,1 voor HVZ en 1,5 voor sterfte leiden tot nieuwe RR's voor gebruik in het refill-adherence scenario. In tabel 9 hieronder staan alle gebruikte RR's in de analyses met het CZM samengevat. In het referentiescenario zijn dat de standaard invoerwaarden en in het refill-adherence scenario zijn dat de aangepaste RR's zoals hierboven beschreven.

Tabel 9. Relatieve risico's in het referentie- en refill-adherence scenario voor het gebruik van statines en bloeddrukverlagers op sterfte, acuut myocard infarct (AMI), CHF en CVA.

Scenario	Medicatie	RR niet/wel			
		sterfte	AMI	CHF	CVA
referentie scenario	Statines	1,18	1,47	NA	1,35
	bloeddrukverlagers	1,14	1,18	1,72	1,52
		sterfte	AMI	CHF	CVA
scenario refill-adherence	Statines	1,77	1,62	NA	1,49
	bloeddrukverlagers	1,71	1,30	1,89	1,67

NA: not available

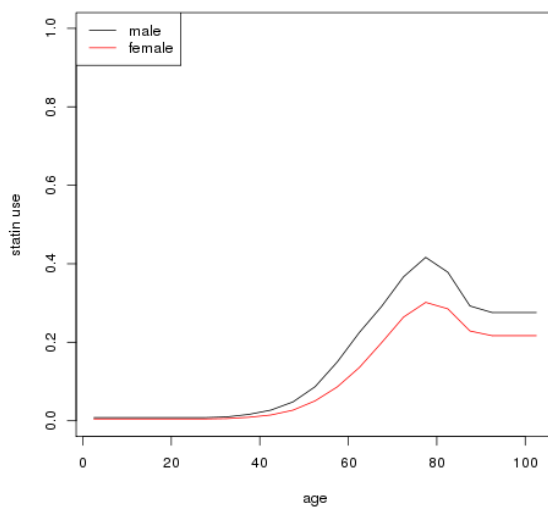
5.4 Uitkomstmaten

De modelberekeningen leveren twee verschillende soorten uitkomsten op: kwaliteit van leven, uitgedrukt in quality-adjusted life-years (QALY) en kosten. De uitkomsten van het referentiescenario en kosten in deze scenario's kunnen worden vergeleken met de overige scenario's. De analyses zijn uitgevoerd in een cohort bestaande uit de hele Nederlandse bevolking in het basisjaar (2011), met levenslange

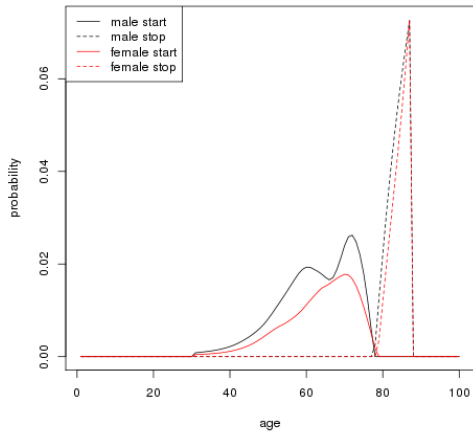
tijdshorizon. In de analyses is gediscoteerd met 1,5% voor de effecten op kwaliteit van leven en 4% voor de kosten (CVZ, 2006).

5.5 Invoergegevens

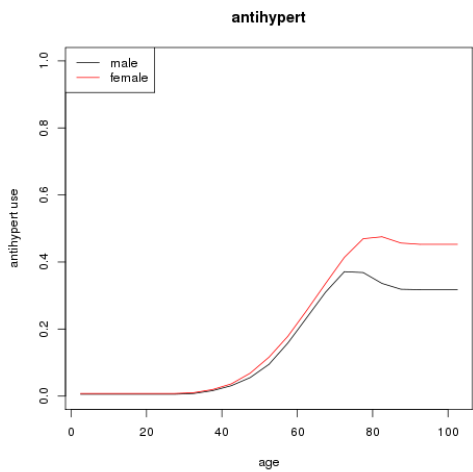
Cijfers over het percentage mensen dat statines en bloeddrukverlagers slikt en het beginnen of stoppen met statines en bloeddrukverlagers komen uit NLdeMaat en LASA. NLdeMaat is een afkorting voor het RIVM-project "Nederland de Maat Genomen", waarbij een steekproef van 4500 personen uit de algemene bevolking in 2009 en 2010 is onderzocht op risicofactoren (Blokstra et al., 2011). LASA is een afkorting voor "Longitudinal Aging Study Amsterdam", en monitort sinds 1991 determinanten en gevolgen van veroudering aan de hand van fysiek, emotioneel, cognitief en sociaal functioneren van ouderen (leeftijd 55+) (Huisman et al., 2011). Dit cohort bevat sinds 2012 5.132 ouderen. Figuren 2 tot en met 5 beschrijven de parameters die het Chronische Ziekten Model gebruikt op basis van bovenstaande twee bronnen. Figuur 2 toont voor elke leeftijd welk gedeelte van de bevolking een statine gebruikt. Figuur 3 toont voor elke leeftijd de kans dat iemand begint of stopt met het gebruik van een statine. Daarbij zijn percentages mensen die beginnen en stoppen met het gebruik van medicatie vereenvoudigd tot zogeheten netto start- en stopkansen. Dat wil zeggen dat als op een bepaalde leeftijd er zowel mensen beginnen met statines als mensen stoppen, het model alleen het uiteindelijke netto resultaat gebruikt. Als meer mensen beginnen dan stoppen is dat een startkans, als meer mensen stoppen dan beginnen is dat een stopkans. Figuur 4 en figuur 5 laten op dezelfde manier de gegevens zien voor het gebruik van bloeddrukverlagers. Doordat dit type transities worden gebruikt is het niet mogelijk om de stopkansen in het CZM te vergelijken met gegevens over persistentie in de Nederlandse bevolking.



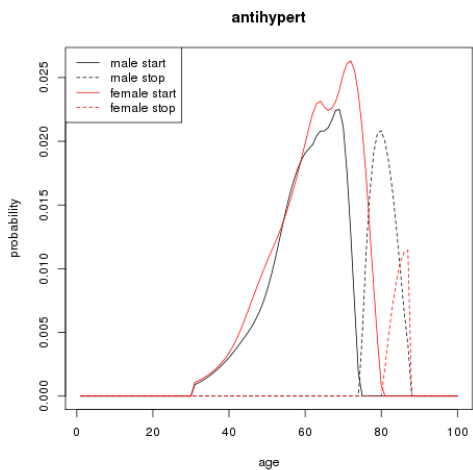
Figuur 2: Gebruikers van statines naar leeftijd en geslacht (NLdeMaat, LASA, 2009-2010, bewerkt door RIVM)



Figuur 3: Start- en stopkansen voor gebruik van statines naar leeftijd en geslacht (NLdeMaat, LASA, 2009-2010, bewerkt door RIVM). Vanwege het gebruik van netto kansen is ofwel de stop- ofwel de startkans gelijk aan nul.



Figuur 4: Gebruikers van bloeddrukverlagers naar leeftijd en geslacht (NLdeMaat, LASA, 2009-2010, bewerkt door RIVM)



Figuur 5: Start- en stopkansen voor gebruik van bloeddrukverlagers naar leeftijd en geslacht (NLdeMaat, LASA, 2009-2010, bewerkt door RIVM). Omdat sprake is van netto kansen is ofwel de start- ofwel de stopkans gelijk aan nul.

5.6 Kosten

In de analyses zijn de volgende kosten geanalyseerd: lange termijn effecten op gezondheidszorgkosten voor diverse aandoeningen, en kosten van medicatie voor de risicofactoren. De gezondheidszorgkosten vallen uiteen in kosten voor ziekten die direct gerelateerd zijn aan de geanalyseerde risicofactor, en kosten voor ziekten die niet direct gerelateerd zijn. Een voorbeeld van een ziekte die gerelateerd is aan het gebruik van statines en bloeddrukverlagers is acuut myocard infarct (AMI). Door het gebruik van deze medicijnen zal de incidentie van AMI dalen, en daarmee ook de kosten die gemaakt worden om AMI te behandelen. Daarmee worden op de korte termijn gezondheidszorgkosten bespaard. Aan de andere kant zullen mensen langer leven waardoor er meer tijd en gelegenheid is voor het ontstaan van andere chronische ziekten die niet direct gerelateerd zijn aan het gebruik van statines en/of bloeddrukverlagers, bijvoorbeeld alzheimer en kanker. In de analyses nemen we zowel de kosten voor gerelateerde als niet-gerelateerde ziekten mee, en doen dit ook consequent in levensjaren die worden gewonnen door verhoogde therapietrouw. Omdat in de huidige analyses voor zowel statines als bloeddrukverlagers geen concrete interventies zijn geanalyseerd, maar ideaal situaties, zijn de interventiekosten op 0 gezet. In de praktijk is het natuurlijk niet reëel om een effect te verwachten dat niets kost om te verwezenlijken. Daarom is in de analyses wel een berekening gemaakt voor de maximale interventiekosten die betaald zouden kunnen worden om nog net binnen de gangbare grenzen van kosteneffectiviteit te blijven. In die zin zijn deze maximale interventiekosten ook een uitkomstmaat. De kosten voor de medicijnen zijn geraamd door te kijken naar het huidige gebruik van verschillende typen statines en bloeddrukmedicatie in Nederland op basis van de GIP databestanden, zie ook hoofdstukken 3.1 en 3.2.

6 Resultaten

6.1 Resultaten modelberekeningen statines

De scenario's leveren vergeleken met het referentie scenario in totaal de volgende aantallen QALY's op: 260.000 voor het persistence scenario, 280.000 voor het refill-adherence scenario, en 8.500.000 voor het maximum scenario (Tabel 10). De meeste gezondheidswinst (gewonnen QALYs) wordt uiteraard behaald in het maximum scenario.

Daartegenover staan ook de hoogste totale extra kosten ten opzichte van het referentie scenario (Tabel 10). Deze kosten worden niet alleen bepaald door de extra kosten voor statines, maar voornamelijk door de extra gezondheidszorgkosten in gewonnen levensjaren. De totale gezondheidszorgkosten in de verschillende scenario's zijn hoger dan voor het referentie scenario. De kosten voor gerelateerde ziekten zijn wel minder dan in het referentie scenario, maar de kosten voor niet-gerelateerde ziekten zijn hoger.

De verhouding tussen extra zorgkosten en gezondheidswinst is uit te drukken in een ratio, waarbij moet worden opgemerkt dat dit is berekend zonder interventiekosten. De meest gunstige ratio is gevonden voor het refill-adherence scenario, maar dat scenario levert ook minder gezondheidswinst. Het persistence scenario heeft de ongunstigste ratio, maar ook deze ratio is met bijna € 10.000 per QALY erg laag, en ruimschoots onder de veel gehanteerde drempelwaarde van € 20.000 per QALY. Dat laat vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit gezien financiële speelruimte over om interventies te bekostigen die dit effect van verhoogde therapietrouw zouden kunnen bewerkstelligen. In theorie zouden dergelijke interventies over een levenslange periode in totaal ongeveer 3 of 4 miljard Euro mogen kosten om nog kosteneffectief te zijn. De maximale interventiekosten per persoon bij wie door een interventie een betere therapietrouw wordt behaald lopen sterk uiteen, van € 670 voor het persistence scenario tot € 3.500 voor het adherence scenario.

Tabel 10: Kosten, QALY's en kosteneffectiviteit voor de verschillende scenario's van statinegebruik vergeleken met het referentiescenario

Extra kosten en effecten t.o.v. het referentiescenario	Persistence (niemand stopt statinegebruik)	Refill-adherence (RR volgens Chowdhury voor goed vs. poor statinegebruik)	Maximum (iedereen van alle leeftijden gebruikt statines en is 100% refill adherent en persistent)
Totale kosten (mln €)	2.500	1.100	67.000
Kosten cholesterolverlagers	138	11	22.000
Gezondheidszorgkosten	2.300	1.100	45.000
Gerelateerde ziekten	-81	-930	-9.900
Niet-gerelateerde ziekten	2.400	2.000	55.000
Gewonnen QALY's (x1000)	260	280	8.500
Gewonnen QALY's per hoofd van de bevolking	0,016	0,017	0,51
Maximale totale interventiekosten ¹ (mld €)	2,7	4,4	102
Maximale interventiekosten per persoon met effect ¹ (€)	670	3.500	6.200
Ratio extra zorgkosten t.o.v. gezondheidswinst (€/QALY)	9.500	3.900	7.900

¹ Zodat de kosteneffectiviteitsratio juist onder de 20.000€/QALY kan blijven.

6.2 Resultaten modelberekeningen bloeddrukverlagers

De scenario's leveren vergeleken met het referentie scenario in totaal de volgende aantallen QALY's op: 96.000 voor het persistence scenario, 480.000 voor het refill-adherence scenario, en 6.400.000 voor het maximum scenario (Tabel 11). De meeste gezondheidswinst (gewonnen QALY's) wordt uiteraard behaald in het maximum scenario.

Daartegenover staan ook de hoogste totale extra kosten ten opzichte van het referentie scenario (Tabel 11). De totale kosten worden niet zozeer bepaald door de kosten voor bloeddrukverlagers, maar voornamelijk door de extra gezondheidszorgkosten in gewonnen levensjaren. De totale gezondheidszorgkosten in de verschillende scenario's zijn hoger dan voor het referentie scenario. De kosten voor gerelateerde ziekten zijn wel minder dan in het referentie scenario, maar vooral de kosten voor niet-gerelateerde ziekten zijn hoger. Het persistence scenario levert de minste gezondheidswinst op en de medicatie- en zorgkosten in relatie tot de gezondheidswinst bedragen ongeveer € 7.500 per QALY. Dit valt ruimschoots onder de veel gehanteerde drempelwaarde van € 20.000 per QALY. Dat laat vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit gezien financiële speelruimte over om interventies te bekostigen die de therapietrouw verhogen. In theorie zouden dergelijke interventies over een levenslange periode in totaal ongeveer 1 tot 8 miljard Euro mogen kosten om nog kosteneffectief te zijn. De maximale interventiekosten per persoon bij wie door een

interventie een betere therapietrouw wordt behaald zijn € 240 voor het persistence scenario en €4.300 voor het refill-adherence scenario.

Tabel 11. Kosten, QALY's en kosteneffectiviteit voor de verschillende scenario's van bloeddrukverlagedgebruik vergeleken met het referentiescenario

Extra kosten en effecten t.o.v. het referentiescenario	Persistence (niemand stopt gebruik bloeddrukverlagers)	Refill-adherence (RR volgens metaanalyse RIVM voor goed vs. poor statinegebruik)	Maximum (iedereen van alle leeftijden aan de bloeddrukverlagers, dus 100% refill adherent en persistent)
Totale kosten (mln €)	690	2.000	50.000
Kosten bloeddrukverlagers	90	24	27.000
Gezondheidszorgkosten	600	2.000	23.000
Gerelateerde ziekten	-200	-1.600	-16.000
Niet-gerelateerde ziekten	800	3.600	39.000
Gewonnen QALY's (x1000)	96	480	6.400
Gewonnen QALY's per hoofd van de bevolking	0,0058	0,029	0,38
Maximale totale interventiekosten ¹ (mld €)	1,2	7,5	78
Maximale interventiekosten per persoon met effect ¹ (€)	240	4.300	4.700
Ratio extra zorgkosten t.o.v. gezondheidswinst (€/QALY)	7.200	4.300	7.800

¹ Zodat de kosteneffectiviteitsratio juist onder de 20.000€/QALY kan blijven.

7 Discussie en conclusie

Gebrek aan therapietrouw heeft invloed op economische en gezondheidseffecten. In dit rapport is gekeken naar de mogelijke effecten van (betere) therapietrouw op gezondheid en doelmatigheid bij statines en bloeddrukverlagers.

Uit de scenario-analyses blijkt dat bij een verbetering naar volledige persistentie bij statines in totaal 260.000 QALYs kunnen worden gewonnen en 96.000 QALYs bij volledige persistentie bij bloeddrukverlagers. Beter slikken volgens voorschrift kan 280.000 QALYs voor statines en 480.000 QALYs voor bloeddrukverlagers opleveren. Kortom, de gegevens uit dit onderzoek tonen aan dat door betere therapietrouw bij mensen die al medicatie voor hart- en vaatziekte gebruiken nog veel gezondheid te winnen is en dat door gebrek aan refill-adherence en slechte persistentie veel gezondheidswinst blijft liggen.

De verhouding tussen meerkosten door meer medicatie en meer controles en gezondheidswinst ligt voor deze scenario's tussen de 3.900 en 9.500 € per QALY. De maximale interventiekosten per persoon bij wie door een interventie een betere therapietrouw zou worden behaald mogen dan niet hoger zijn dan € 240 tot €4.300, afhankelijk van het soort medicatie en het soort therapietrouw.

Bij een betere persistentie is potentieel meer gezondheidswinst te behalen, maar bij 'beter slikken volgens voorschrift' ligt de verhouding tussen kosten en opbrengsten gunstiger. De relatief gunstige verhouding tussen meerkosten door meer medicatie en meer controles en resulterende gezondheidswinst laat zien dat er zeker ruimte is voor interventies: mits de kosten niet te hoog liggen zijn deze (waarschijnlijk) kosteneffectief. In dit onderzoek is gewerkt met scenario's. Hoewel niet alle scenario's even realistisch zijn geven ze wel inzicht in de potentie van verschillende opties. Het scenario "max" bijvoorbeeld (de gehele bevolking met een refill adherence en persistence van 100%) geeft inzicht in de bovengrens van de mogelijke gezondheidswinst door preventief medicatiegebruik.

Uit de literatuur blijkt dat er effectieve interventies gericht op het bevorderen van de persistentie bestaan, zowel voor statines (Faulkner et al., 2000; Stuurman-Bieze et al., 2013; Chapman et al., 2010; Kooij, 2015) als bloeddrukverlagende middelen. (Chapman et al., 2010; Brunenberg et al., 2007; Wetzels et al., 2007). Interventies kunnen gericht zijn op een actieve participatie van een zorgprofessional—arts, verpleegkundige, of een apotheker — , onderwijzen van de patiënt door middel van brochures, herinneringen om medicatie in te nemen, of een combinatie van interventies. In de meeste studies is een centrale rol hierbij weggelegd voor de apotheker. Een Nederlandse economische evaluatie laat zien dat deze aanpak bij statines kostenbesparend is (Vegter et al., 2014).

De gegevens over therapietrouw en uit het chronisch ziektemodel die in dit onderzoek gebruikt zijn, zijn gebaseerd op real world data en zijn daardoor representatief voor het daadwerkelijke dagelijkse gebruik en effect van de desbetreffende geneesmiddelen.

Dankzij het gebruik van een simulatiemodel kunnen ook de gevolgen van complexe verbanden tussen risico, huidige persistentie en refill-adherence, veranderingen daarin en leeftijdsafhankelijke gebruiksgegevens inzichtelijk worden gemaakt. Deze complexe verbanden verklaren waarom er bij statines minder persistentieproblemen lijken te zijn en er toch veel meer gezondheidswinst valt te halen bij een betere persistentie dan bij bloeddruk verlagende middelen.

De studie laat verder zien dat er weinig recente kwantitatieve gegevens bestaan over de therapietrouw, zowel nationaal als internationaal, van twee veel gebruikte farmacotherapieën, namelijk statines en bloeddrukverlagers. Er was voor Nederland géén data beschikbaar die informatie verschafte over het percentage patiënten dat een statine krijgt voorgeschreven en deze ook daadwerkelijk bij de apotheek ophaalt. Voor persistentie zijn er alleen Nederlandse gegevens over maximaal 2 jaar na aanvang van de statinetherapie en deze zijn niet heel recent (Herings, 2002; Mantel-Teeuwisse, 2004; Penning-van Beest, 2007). Beide studies gingen uit van strenge aannames waardoor persistentie getallen laag uitvielen. De internationale literatuur biedt recentere schattingen met een langere follow-up duur (Benner, 2002; Shepherd, 1995; Perreault, 2005; Vinker, 2008; Helin-Salmivaara, 2008). Het is echter niet duidelijk in hoeverre deze te vertalen zijn naar de Nederlandse situatie. Ook ontbraken Nederlandse studies over de omvang van refill adherence.

De meta-analyse van Chowdhury geeft informatie over de omvang van refill-adherence in andere landen (Chowdhury, 2013) en over de consequenties voor de gezondheid. Afnemende therapietrouw leidt tot afname van de mogelijke gezondheidswinst doordat er meer patiënten zijn die een coronaire hartziekte zullen ontwikkelen, waardoor er ook sprake zal zijn van meer sterfte. Dit geldt zowel voor refill adherence als persistentie (Chowdhury, 2013).

Om de beschikbaarheid van data te verbeteren is het van belang dat gegevens goed worden bijgehouden. Het hele traject vanaf het moment dat de arts een recept voorschrijft tot het moment dat er geen medicatie meer bij de apotheek wordt opgehaald dient te worden gemonitord en in een database opgeslagen. Dergelijke bestanden bestaan wel, maar publicaties erover zijn beperkt en worden gekenmerkt door grote variatie in de definitie van uitkomstmaten. Strikt gesproken zijn er ook beperkingen aan het meten van therapietrouw op basis van registraties. Iemand die om de dag zijn medicatie laat staan is bijvoorbeeld in een database niet te onderscheiden van iemand die de ene maand wel en de andere maand geen medicatie gebruikt, terwijl dit voor de uiteindelijke effectiviteit van de medicatie veel verschil zou kunnen maken. Daarnaast bleek dat in de literatuur géén sprake is van eenduidig taalgebruik rond de verschillende soorten vormen van therapietrouw. Dit maakte de interpretatie van gepubliceerde gegevens lastig.

De bevindingen uit dit rapport zijn relevant in het kader van het pakketbeheer. In Nederland beoordeelt het Zorginstituut Nederland of een geneesmiddel in aanmerking komt voor opname in het basispakket. De uiteindelijke beslissing voor wel of geen opname in het pakket ligt bij de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. Het Zorginstituut Nederland hanteert een aantal criteria waarop de beslissing wordt

gebaseerd of een geneesmiddel wel of niet wordt vergoed. Een van de criteria is kosteneffectiviteit. De resultaten van deze studie laten zien dat (veel gezondheidswinst en) doelmatigheidswinst te behalen valt door het verbeteren van therapietrouw (door middel van een interventie) en dat therapietrouw daarmee een relevante factor is voor het criterium kosteneffectiviteit.

Bij de berekening of een behandeling met geneesmiddelen kosteneffectief is, is kennis over de mate van therapietrouw van de geneesmiddelen onder studie alsmede het meenemen van deze gegevens in de berekening relevant. De uitkomsten ondersteunen het rapport van de algemene rekenkamer (2015) waarin staat dat het noodzakelijk is dat voor een effectiever pakketbeheer, behandelingen uit het basispakket van de zorgverzekering halen in combinatie met het stimuleren van 'gepast gebruik' van zorg (niet meer dan nodig en niet minder dan noodzakelijk) gaat. Verder toont ook het verzoek van de Minister van VWS (brief 23 maart 2015; Kenmerk: 734930-134067-GMT) om het onderwerp therapietrouw in 2015 beleidsmatig nader te verkennen de relevantie van dit onderwerp aan. In deze verkenning is gekeken naar het belang dat partijen aan dit onderwerp hechten, of partijen bereid zijn hierin te investeren en op welke wijze dit dient te gebeuren. Ondanks dat dit huidige project geen onderdeel is van deze verkenning ondersteunen de uitkomsten van ons onderzoek het belang van het verbeteren van therapietrouw als mede van het hebben van meer informatie over kosten en effecten van interventies als betere kwantitatieve informatie over de omvang van therapietrouw (bij statines en bloeddrukverlagers)

Concluderend, deze studie laat zien dat een betere therapietrouw bij statines en bloeddrukverlagers veel gezondheidswinst oplevert tegen relatief lage kosten. Daarmee onderstreept deze studie de relevantie van het meenemen van therapietrouw bij kosteneffectiviteitsberekeningen van geneesmiddelen. Dit kan alleen als gegevens over therapietrouw beschikbaar zijn.

8 Referenties

- Algemene rekenkamer. Basispakket zorgverzekering 2015
- Ara R, Pandor A, Stevens J, Rafia R, Ward SE, Rees A, Durrington PN, Reynolds TM, Wierzbicki AS, Stevenson M. Prescribing high-dose lipid-lowering therapy early to avoid subsequent cardiovascular events: Is this a cost-effective strategy? *Eur. J. Prev. Cardiol.*, 2012;19:474-83.
- Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, LeLorier J. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *Jama*, 1998;279:1458-62.
- Baal PHM, Feenstra TL, Hoogenveen RT, Wit GA. Cost-Effectiveness analysis with the RIVM Chronic Disease Model. 260706002. Bilthoven, Netherlands: Dutch National Institute for Public Health and the Environment, 2005.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *Jama*, 2002;288:455-61.
- Blokstra A, Vissink P, Venmans LMAJ, Holleman P, van der Schouw YT, Smit HA, Verschuren WMM. Nederland de Maat Genomen, 2009-2010 : Monitoring van risicofactoren in de algemene bevolking. RIVM rapport 260152001, 2011:27.
- Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, Berard A, Pilon D, Perreault S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *British journal of clinical pharmacology*, 2007;63:698-708.
- Brunenberg DEM, Wetzels GEC, Nelemans PJ, Dirksen CD, Severens JL, Stoffers HEJH, Schouten JSAG, Prins MH, De Leeuw PW, Joore MA. Cost effectiveness of an adherence-improving programme in hypertensive patients. *Pharmacoeconomics*, 2007;25:239-51.
- Campione JR, Sleath B, Biddle AK, Weinberger M. The influence of physicians' guideline compliance on patients' statin adherence: a retrospective cohort study. *Am J Geriatr Pharmacother*, 2005;3:229-39.
- Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *Cmaj*, 1999;160:31-7.
- CBO. Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (herziening 2011): Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2011.
- Chapman RH, Kowal SL, Cherry SB, Ferrufino CP, Roberts CS, Chen L. The Modeled Lifetime Cost-Effectiveness of Published Adherence-Improving Interventions for Antihypertensive and Lipid-Lowering Medications. *Value Health*, 2010.
- Chowdhury R, Khan H, Heydon E, Shroufi A, Fahimi S, Moore C, Stricker B, Mendis S, Hofman A, Mant J, Franco OH. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J*, 2013;34:2940-8.
- Corrao G, Conti V, Merlino L, Catapano AL, Mancina G. Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther*, 2010;32:300-10.

- Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, Wong PK. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health*, 2008;11:44-7.
- CVZ. Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. 25001605. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2006.
- CVZ. GIPeilingen 2008 Ontwikkelingen genees- en hulpmiddelengebruik. Diemen: CVZ (nu: Zorginstituut Nederland), 2009.
- Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, Perreault S. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care*, 2010;48:418-25.
- Esposti LD, Saragoni S, Benemei S, Batacchi P, Geppetti P, Di Bari M, Marchionni N, Sturani A, Buda S, Esposti ED. Adherence to antihypertensive medications and health outcomes among newly treated hypertensive patients. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2011;3:47-54.
- Eussen SR, van der Elst ME, Klungel OH, Rompelberg CJ, Garssen J, Oosterveld MH, de Boer A, de Gier JJ, Bouvy ML. A pharmaceutical care program to improve adherence to statin therapy: a randomized controlled trial. *Ann Pharmacother*, 2010;44:1905-13.
- Faulkner MA, Wadibia EC, Lucas BD, Hilleman DE. Impact of pharmacy counseling on compliance and effectiveness of combination lipid-lowering therapy in patients undergoing coronary artery revascularization: a randomized, controlled trial. *Pharmacotherapy*, 2000;20:410-6.
- Fragoulakis V, Kourlaba G, Maniadakis N. Economic evaluation of statins in high-risk patients treated for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in Greece. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2012;4:135-43.
- Group WS. Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*, 1997;18:1718-24.
- Hamilton GA. Measuring adherence in a hypertension clinical trial. *European journal of cardiovascular nursing : journal of the Working Group on Cardiovascular Nursing of the European Society of Cardiology*, 2003;2:219-28.
- Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, Halava H, Junnila SY, Kettunen R, Neuvonen PJ, Martikainen JE, Ruokoniemi P, Saastamoinen LK, Virta L, Huupponen R. Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther*, 2008;30 Pt 2:2228-40.
- Herings RMC, Leufkens HGM, Heerdink ER, Klungel OH, Breekveldt-Postma NP. *Chronische Farmacotherapie Voortgezet*. Utrecht, 2002.
- Ho PM, Spertus JA, Masoudi FA, Reid KJ, Peterson ED, Magid DJ, Krumholz HM, Rumsfeld JS. Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med*, 2006;166:1842-7.
- Hoogenveen RT, van Baal PH, Boshuizen HC. Chronic disease projections in heterogeneous ageing populations: approximating multi-state models of joint distributions by modelling marginal distributions. *Math Med Biol*, 2010;27:1-19.

- Huisman M, Poppelaars J, van der Horst M, Beekman AT, Brug J, van Tilburg TG, Deeg DJ. Cohort profile: the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Int J Epidemiol*, 2011;40:868-76.
- Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, Roy L, Berard A, Blais L, Lalonde L, Moreau P, Perreault S. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke*, 2009;40:213-20.
- Kok L, Engelfriet P, Jacobs-van der Bruggen MA, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Verschuren MW. The cost-effectiveness of implementing a new guideline for cardiovascular risk management in primary care in the Netherlands. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2009;16:371-6.
- Kooij M. Supporting patients: pharmacy based interventions to improve medication adherence (thesis). Utrecht: Universiteit Utrecht, 2015.
- Krousel-Wood M, Thomas S, Muntner P, Morisky D. Medication adherence: a key factor in achieving blood pressure control and good clinical outcomes in hypertensive patients. *Curr Opin Cardiol*, 2004;19:357-62.
- Linn AJ, Vervloet M, van Dijk L, Smit EG, Van Weert JC. Effects of eHealth interventions on medication adherence: a systematic review of the literature. *J Med Internet Res*. 2011 Dec 5;13(4):
- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990-2020. *Nat Med*, 1998;4:1241-3.
- Mantel-Teeuwisse AK, Goettsch WG, Klungel OH, de Boer A, Herings RM. Long term persistence with statin treatment in daily medical practice. *Heart*, 2004;90:1065-6.
- Melse JM, Essink-Bot ML, Kramers PG, Hoeymans N. A national burden of disease calculation: Dutch disability-adjusted life-years. Dutch Burden of Disease Group. *Am J Public Health*, 2000;90:1241-7.
- Onishi Y, Hinotsu S, Nakao YM, Urushihara H, Kawakami K. Economic evaluation of pravastatin for primary prevention of coronary artery disease based on risk prediction from JALS-ECC in Japan. *Value in Health Regional Issues*, 2013;2:5-12.
- Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kastelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J*, 2007;28:154-9.
- Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C, Collin J. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *European journal of clinical pharmacology*, 2005;61:667-74.
- Perreault S, Dragomir A, Blais L, Berard A, Lalonde L, White M, Pilon D. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *European journal of clinical pharmacology*, 2009;65:1013-24.
- Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, Berard A. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *British journal of clinical pharmacology*, 2010;69:74-84.
- Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med*, 2009;169:260-8.

- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995;333:1301-7.
- Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, Groen J, Meerding WJ, Polder JJ. Cost-of-illness in the Netherlands 2003 RIVM rapport 270751010. Bilthoven, Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment, 2006.
- Stouthard MEA, Essink-Bot ML, Bonsel GJ. Disability weights for diseases: A modified protocol and results for a Western European region. *European Journal of Public Health*, 2000;10:24-30.
- Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, van Boven JF, Vegter S. Proactive pharmaceutical care interventions improve patients' adherence to lipid-lowering medication. *Ann Pharmacother*, 2013;47:1448-56.
- van Baal PH, Hoeymans N, Hoogenveen RT, de Wit GA, Westert GP. Disability weights for comorbidity and their influence on health-adjusted life expectancy. *Popul Health Metr*, 2006;4:1.
- van Gils PF, Over EA, Hamberg-van Reenen HH, de Wit GA, van den Berg M, Schuit AJ, Engelfriet PM. The polypill in the primary prevention of cardiovascular disease: cost-effectiveness in the Dutch population. *BMJ Open*, 2011;1:e000363.
- Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens*, 2005;23:2101-7.
- Vegter S, Oosterhof P, van Boven JF, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, Postma MJ. Improving adherence to lipid-lowering therapy in a community pharmacy intervention program: a cost-effectiveness analysis. *J Manag Care Pharm*, 2014;20:722-32.
- Vervloet M, Spreuwenberg P, Bouvy ML, Heerdink ER, de Bakker DH, van Dijk L. Lazy sunday afternoons: the negative impact of interruptions in patients' daily routine on adherence to oral antidiabetic medication. A multilevel analysis of electronic monitoring data. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013 Aug;69(8)
- Vinker S, Shani M, Baevsky T, Elhayany A. Adherence with statins over 8 years in a usual care setting. *Am J Manag Care*, 2008;14:388-92.
- Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, Dirksen CD, van der Weijden T, Stoffers HE, Janknegt R, de Leeuw PW, Prins MH. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens*, 2007;20:119-25.
- WHO. The top 10 causes of death. 2014 [cited 2014 1 juli]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- Zorginstituut Nederland. GIPeilingen 2013. Ontwikkelingen genees- en hulpmiddelengebruik
- Genees- en hulpmiddelen Informatie Project | oktober 2014 | nr. 35
Zorginstituut Nederland Kosteneffectiviteit in de praktijk. 26 juni 2015

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag