Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Het gebruik van cholesterolverlagers in zeven Europese landen

Colofon

Auteurs
Joost de Metz, Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Anke Lambooij, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

Met medewerking van
Marloes Dankers, Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Marinka van Dalfsen-Slingerland, Instituut Verantwoord Medicijngebruik

januari 2022

Wij hebben de grootst mogelijke zorg besteed aan deze uitgave. Aan de inhoud hiervan kunnen echter geen rechten worden ontleend. Het Instituut Verantwoord Medicijngebruik is niet aansprakelijk voor directe of indirecte schade die het gevolg is van het gebruik van de informatie die door middel van deze uitgave is verkregen. Niets uit deze uitgave mag worden gebruikt zonder vooraf verkregen toestemming.

Instituut Verantwoord Medicijngebruik
Postbus 3089, 3502 GB Utrecht
Churchilllaan 11, 3527 GV Utrecht
tel 0888 800 400
info@ivm.nl
www.ivm.nl

02-02-2022

Inhoud

Inleiding 4

Resultaten 6

1. Het gebruik van statines 6
Samenvatting 6
Resultaten statines 6
Bevindingen statines in een notendop 8

2. Het gebruik van ezetimib 9
Samenvatting 9
Resultaten ezetimib 9
Bevindingen ezetimib in een notendop 11

3. Het gebruik van PCSK9-remmers 12
Samenvatting 12
Resultaten PCSK9-remmers 12
Bevindingen PCSK9-remmers in een notendop 14

4. Het gebruik van cholesterolverlagers gerelateerd aan de prevalentie van diabetes mellitus type 2 en coronaire hartziekten en sterfte aan coronaire hartziekten 15
Samenvatting 15
Resultaten 15
Bevindingen relatie gebruik van statines met prevalentie van diabetes mellitus type 2 en ischemische hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten in een notendop

Alle bevindingen tezamen 20

Discussie 22
Onderzoeksopzet en beperkingen 23
Vervolg 24

Bijlage
1. Bronnen data en literatuur 25

Inleiding

Het IVM is sinds 2020, als onderdeel van het IVM-programma MedicijnBalans, gestart met het publiceren van rapporten waarin het gebruik van geneesmiddelen in Europese landen met elkaar wordt vergeleken[1]. Het eerste rapport betrof het gebruik van anticoagulantia en orale antidiabetica. In dat rapport lag de nadruk op kostenbesparingen op het gebied van uitgaven aan geneesmiddelen. Dit leidde tot commentaar omdat de nadruk op kostenbesparingen, met name als deze worden gegenereerd door het minder voorschrijven van nieuwe, duurdere geneesmiddelen, onrecht doet aan de mogelijke meerwaarde van deze nieuwe geneesmiddelen ten opzichte van oudere geneesmiddelen op het gebied van het voorkomen van andere vormen van zorg. In het nu voorliggende rapport wordt aandacht geschonken aan het voorschrijven van cholesterolverlagers. De focus ligt hierbij op het aantal gebruikers en/of de verstrekte hoeveelheden van deze geneesmiddelen en niet op uitgaven of besparingen. Het doel van dit rapport is het vergelijken van de opname van (nieuwere) cholesterolverlagers in België, Denemarken, Duitsland, Italië, Nederland, Noorwegen en Zweden.

Het rapport beschrijft het gebruik van statines, ezetimib en PCSK9-remmers. Dit zijn de geneesmiddelen die in de NHG-Standaard *Cardiovasculair risicomanagement* (2019) en de gelijktijdig verschenen multidisciplinaire richtlijn worden geadviseerd. Andere cholesterolverlagende middelen, zoals fibraten en galzuurbindende harsen worden in Nederlandse richtlijnen voor deze indicaties niet aanbevolen, en slechts zeer beperkt gebruikt.

Statines, ezetimib en PCSK9-remmers zijn geïndiceerd bij aandoeningen waarbij wordt aangenomen dat verlaging van het cholesterol (LDL-C) de kans op cardiovasculaire complicaties vermindert. Dit betreft zowel personen met bestaande cardiovasculaire aandoeningen (met name coronaire hart- en vaatziekten), met diabetes mellitus type 2, met chronische nierschade en mensen met een verhoogd risico op cardiovasculaire aandoeningen op basis van risicofactoren zoals LDL-c, bloeddruk, leeftijd, geslacht en rookgedrag. PCSK9-remmers zijn ook geïndiceerd bij familiaire hypercholesterolemie.

Meestal wordt gestart met statines, bij onvoldoende effect wordt ezetimib toegevoegd. Is de bereikte cholesterolverlaging dan nog niet voldoende? Dan komen PCSK9-remmers in aanmerking. Deze getrapte toepassing is ook in de Nederlandse vergoedingssystematiek vastgelegd.

[1] Ook heeft het IVM dit jaar, in samenwerking met partner Logex, in opdracht van NHS England (National Health Service), een rapport vervaardigd over de opname van 5 geneesmiddelgroepen in 11 Europese landen.

Cholesterolverlagers, met name statines en ezetimib, zijn veel voorgeschreven geneesmiddelen in Nederland, zoals tabel 0.1 laat zien. PSCK9-remmers worden in mindere mate voorgeschreven. De tabel geeft het aantal gebruikers van deze geneesmiddelen weer. Ook in de andere, in dit rapport besproken, landen worden deze middelen veel toegepast.

Tabel 0.1 Aantal gebruikers van 3 klassen cholesterolverlagende middelen in Nederland in 2020

	Gebruikers
Statines	1.893.000
Statines met ezetimib (combinatiepreparaat)	30.002
Ezetimib	172.160
PCSK9-remmers	20.185

Bron GIPdatabank

Resultaten

Voor Nederland, België, Denemarken, Noorwegen en Zweden zijn gegevens over het aantal gebruikers beschikbaar (voor Denemarken niet voor PCSK9-remmers). Voor Nederland, België, Denemarken, Duitsland, Italië en Noorwegen zijn gebruikscijfers in DDD's beschikbaar (voor Italië alleen voor 2019 en 2020). Zie voor de bronnen van de data bijlage 1.

1. Het gebruik van statines

Samenvatting
Tussen de bestudeerde landen bestaan aanzienlijke verschillen in de omvang van het gebruik van statines. Nederland bekleedt een middenpositie ten opzichte van de andere landen.
Het gebruik van statines neemt in de meeste landen toe tussen 2015 en 2020. Alleen in Nederland is de omvang van het gebruik stabiel. Het aantal DDD's dat een statinegebruiker per dag gemiddeld gebruikt, neemt duidelijk toe in de periode 2015 tot 2020.

Resultaten statines

Tabel 1.1 en figuur 1.1 geven weer dat Nederland een middenpositie inneemt met betrekking tot het aantal gebruikers van statines per 1000 inwoners. België kent het grootste aantal gebruikers per 1000 inwoners. In Nederland is het aantal gebruikers praktisch constant van 2016 tot en met 2019 en neemt af in 2020. In de andere 6 landen neemt het aantal gebruikers van statines nog licht toe vanaf 2015. Noorwegen kent grootste stijging met bijna 10 procent.

Tabel 1.1 Statines: aantal gebruikers per 1000 inwoners

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland		115,69	117,61	117,09	116,08	112,13
België	134,90	135,43	136,00	136,10	137,57	138,81
Denemarken	110,15	109,73	110,34	112,81	115,42	119,67
Noorwegen	100,87	103,04	106,22	109,23	110,32	111,81
Zweden	90,23	92,20	93,56	95,38	97,83	100,17

Grafiek 1.1 Statines: aantal gebruikers per 1000 inwoners

Met betrekking tot het gebruikte aantal DDD's van statines, gebruiken Italië en Duitsland duidelijk minder DDD's dan België, Nederland en Noorwegen. Denemarken gebruikt duidelijk meer en Nederland neemt weer een middenpositie in (tabel 1.2 en figuur 1.2). In tegenstelling tot het aantal gebruikers van statines per 1000 inwoners, neemt het aantal DDD's per 1000 inwoners van 2015 tot en met 2020 duidelijk toe, met 14 procent in België tot 26,7 procent in Noorwegen. In Duitsland neemt het aantal DDD's per 1000 inwoners in de periode 2016 tot en met 2020 met 33,6 procent toe. Ook in Nederland neemt het aantal DDD's per 1000 inwoners toe, maar minder sterk dan in de andere landen. Mogelijk speelt bij de stijging van het aantal DDD's per 1000 inwoners de vergoeding van PCSK9-remmers een rol. In de meeste landen is een eis voor de vergoeding van PCSK9-remmers dat een maximaal verdragen dosering van statines, aangevuld met ezetimib onvoldoende daling van het LDL-gehalte geeft. Tabel 1.3 laat dan ook zien dat het aantal DDD's per statine gebruiker toeneemt in de periode van 2015 tot en met 2020. Ook is er in deze periode een duidelijke toename van het gebruik van ezetimib (zie tabel 2.1 en 2.2).

Tabel 1.2 Statines: aantal DDD's per 1000 inwoners

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland	115,32	119,35	123,61	126,30	127,54	126,79
België	121,84	124,76	126,14	130,13	134,53	138,84
Denemarken	138,25	138,57	144,89	153,53	162,64	175,13
Duitsland		80,56	83,76	84,29[2]	98,16	107,63
Italië					84,94	89,41
Noorwegen	120,38	123,44	127,13	132,41	136,52	146,39

[2] Waarschijnlijk wordt de achterblijvende groei van het gebruik van de statines in 2018 in Duitsland vergeleken met de andere landen (voor een deel) verklaard doordat fabrikanten in Duitsland de generieke combinatiepreparaten van ezetimib met simvastatine hebben teruggeroepen. Aanleiding voor de terugtrekking was een geschil over patentrechten.

Tabel 1.3 laat zien dat zowel in Denemarken als Noorwegen een gemiddelde gebruiker van statines meer dan 1 DDD per dag inneemt[3]. Ook in Nederland is er sprake van een stijging van het aantal DDD's per gebruiker per dag vanaf 2016. Deze stijging zet in 2020 door, een jaar waarin het aantal gebruikers per 1000 inwoners afneemt. Nederland kent een relatief laag aantal DDD's per gebruiker. Tabel 1.3 laat verder zien dat de gemiddelde gebruiker van statines in Denemarken en Noorwegen duidelijk meer en in België minder DDD's per dag inneemt dan in Nederland. België heeft vergeleken met de andere landen meer gebruikers van statines (tabel 1.1), maar zij krijgen een lagere dosis voorgeschreven dan in de andere 3 landen.

Tabel 1.3 Statines: aantal DDD's per gebruiker per dag

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland		1,03	1,05	1,08	1,10	1,13
België	0,90	0,92	0,93	0,96	0,98	1,00
Denemarken	1,26	1,26	1,31	1,36	1,41	1,46
Noorwegen	1,19	1,20	1,20	1,21	1,24	1,31

Bevindingen statines in een notendop

1. Voor 5 landen is het aantal gebruikers van statines bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers per 1000 inwoners. Het verschil tussen het land met het laagste aantal gebruikers en het land met het hoogste aantal gebruikers per 1000 inwoners, bedraagt bijna 39%. Nederland neemt een middenpositie in.
2. Het aantal gebruikers van statines per 1000 inwoners neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe in alle landen, behalve in Nederland.
3. Voor 6 landen is het aantal DDD's van statines bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag. Het verschil tussen het land met het laagste aantal DDD's en het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners, bedraagt bijna 96%. Nederland neemt een middenpositie in.
4. Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe. Alleen in Nederland lijkt een plateau te zijn bereikt sinds 2018.
5. Het aantal DDD's dat een statinegebruiker per dag gemiddeld gebruikt, neemt duidelijk toe in de periode 2015 tot en met 2020.

[3] Een DDD is de dagelijkse hoeveelheid van een geneesmiddel dat een volwassene gemiddeld inneemt volgens de definitie van de WHO. Deze is vastgesteld op 30 mg voor simvastatine en pravastatine, 20 mg voor atorvastatine, 10 mg voor rosuvastatine en 60 mg voor fluvastatine.

2. Het gebruik van ezetimib

Samenvatting
Tussen de bestudeerde landen bestaan aanzienlijke verschillen in de omvang van het gebruik van ezetimib. Nederland bekleedt een middenpositie ten opzichte van de andere landen. Het gebruik van ezetimib verdubbelt in de meeste landen tussen 2015 en 2020. Alleen in Nederland neemt het gebruik minder sterk toe.

Resultaten ezetimib

Met betrekking tot het aantal gebruikers van ezetimib per 1000 inwoners neemt Nederland een middenpositie in. België en Noorwegen kennen de meeste gebruikers per 1000 inwoners (tabel 2.1 en figuur 2.1). Er zijn aanzienlijke verschillen in het aantal gebruikers per 1000 inwoners (tabel 2.1) Het verschil tussen België en Noorwegen, en Zweden is bijna een factor 2. Tussen België en Noorwegen, en Denemarken is het verschil nog groter. Bij de vijf landen is in de bestudeerde periode een duidelijke toename van het aantal gebruikers van ezetimib. In de meeste landen is het aantal gebruikers van ezetimib verdubbeld tussen 2015 en 2020, alleen in Nederland niet.

Tabel 2.1 Ezetimib: aantal gebruikers per 1000 inwoners

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland		8,43	9,66	10,47	11,51	11,79
België	6,54	7,55	8,43	9,85	12,21	15,63
Denemarken	3,05	3,40	3,86	4,38	5,11	5,92
Noorwegen	6,55	8,48	10,33	13,33	14,31	15,21
Zweden	3,26	4,00	4,79	5,63	6,82	8,10

Figuur 2.1 Ezetimib: aantal gebruikers per 1000 inwoners

Ook bij het aantal DDD's ezetimib per 1000 inwoners per dag neemt Nederland een middenpositie in (tabel 2.2 en figuur 2.2). Het beeld bij het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag lijkt op dat van het aantal gebruikers (uitgezonderd natuurlijk Duitsland en Italië waarvoor de cijfers met betrekking tot het aantal gebruikers per 1000 inwoners niet voorhanden zijn). Italië blijkt het meeste aantal DDD's per 1000 inwoners per dag te gebruiken. Denemarken, dat het hoogste aantal DDD's van statines gebruikt, gebruikt van ezetimib in DDD's het minst in vergelijking tot de bestudeerde landen. Duitsland neemt net zoals bij de statines plaats 2 in van de minst gebruikende landen. Bij de 6 landen is er in de bestudeerde periode een duidelijke toename van het aantal DDD's per 1000 inwoners van ezetimib. Met uitzondering van Nederland is er sprake van een verdubbeling vanaf 2015. Er is dus sprake van hetzelfde beeld als bij het aantal gebruikers per 1000 inwoners.

Tabel 2.2 Ezetimib: aantal DDD's per 1000 inwoners per dag

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland	6,24	6,70	7,53	8,39	9,17	9,90
België	5,45	6,07	6,73	7,46	9,14	11,54
Denemarken	2,34	2,60	2,94	3,38	3,96	4,83
Duitsland		4,07	4,49	3,96[4]	6,22	7,50
Italië					10,43	13,35
Noorwegen	4,89	6,42	7,62	9,19	10,43	11,86

Figuur 2.2 Ezetimib: aantal DDD's per 1000 inwoners

[4] Waarschijnlijk wordt de daling van het gebruik van ezetimib in 2018 in Duitsland verklaard doordat fabrikanten de generieke combinatiepreparaten van ezetimib met simvastatine hebben teruggeroepen. Aanleiding voor de terugtrekking was een geschil over patentrechten.

Bij statines was het aantal DDD's per gebruiker per dag duidelijk hoger dan 1. Bij ezetimib ligt het aantal DDD's per gebruiker per dag lager dan 1. Nederland gebruikt het hoogste aantal DDD's per gebruiker per dag vanaf 2017.

Tabel 2.3 Ezetimib: aantal DDD's per gebruiker

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland		0,79	0,78	0,80	0,80	0,84
België	0,83	0,80	0,80	0,76	0,75	0,74
Denemarken	0,77	0,76	0,76	0,77	0,78	0,82
Noorwegen	0,75	0,76	0,74	0,69	0,73	0,78

Bevindingen ezetimib in een notendop

1. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers per 1000 inwoners tussen de onderzochte landen. Het verschil tussen het land met het laagste aantal gebruikers en het land met het hoogste aantal gebruikers 1000 inwoners bedraagt bijna een factor 2. Nederland neemt een middenpositie in.
2. Het aantal gebruikers per 1000 inwoners verdubbelt in de periode 2015 tot en met 2020 toe in alle landen, behalve in Nederland. In Nederland is de stijging zo'n 30 procent.
3. Voor 6 landen is het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag van ezetimib bekend. Het verschil tussen het land met het laagste aantal DDD's en het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners bedraagt een factor 2,8. Er is dus een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag tussen de landen. Nederland neemt een middenpositie in.
4. Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe.
5. Het aantal DDD's dat een ezetimibgebruiker per dag gemiddeld gebruikt, neemt toe in de periode 2015 - 2020, behalve in België.

3. Het gebruik van PCSK9-remmers

Samenvatting
Tussen de bestudeerde landen bestaan aanzienlijke verschillen in de omvang van het gebruik van PCSK9-remmers. In Nederland worden meer PCSK9-remmers gebruikt dan in de andere landen.
Het gebruik van PCSK9-remmers neemt in alle landen tussen 2015 en 2020 sterk toe. In absolute zin gaat het om kleine aantallen gebruikers.

Resultaten PCSK9-remmers

PCSK9-remmers zijn in 2015 op de markt gekomen. In Zweden en Noorwegen werden deze middelen eerder vergoed dan in Nederland. De andere onderzochte landen namen de PCSK9-remmers later dan Nederland op in de vergoeding. Het is waarschijnlijk dat het aantal gebruikers per 1000 inwoners nog niet gestabiliseerd is in deze landen, gezien de verandering tussen 2019 en 2020 van het aantal gebruikers.

Tabel 3.1 en figuur 3.1 laten zien dat Nederland de koploper is in het aantal gebruikers van PCSK9-remmers per 1000 inwoners. Het betreft een factor 3,5 tot bijna 6 in vergelijking tot de drie andere landen. In alle landen is een vergelijkbare stijging in het gebruik te zien in de periode 2015 – 2020.

Tabel 3.1 PCSK9-remmers: aantal gebruikers per 1000 inwoners

	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland		0,18	0,44	0,70	0,97	1,18
België		0,02	0,08	0,12	0,16	0,20
Noorwegen	0,01	0,08	0,11	0,18	0,25	0,34
Zweden	0,00	0,02	0,06	0,10	0,22	0,34

Figuur 3.1 PCSK9-remmers: gebruikers per 1000 inwoners

Het beeld voor het aantal DDD's voor PCSK9-remmers per 1000 inwoners is vergelijkbaar met het beeld voor het aantal gebruikers. Ook hier is Nederland koploper en neemt het in gebruik in alle landen gestaag toe.

Tabel 3.2 PCSK9-remmers: Aantal DDD's per 1000 inwoners per dag

	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland	0,09	0,35	0,65	0,91	1,19
België	0,01	0,06	0,11	0,16	0,20
Denemarken	0,01	0,08	0,18	0,29	0,37
Duitsland	0,04	0,09	0,14	0,19	0,22
Italië				0,17	0,26
Noorwegen	0,07	0,10	0,18	0,27	0,37

Figuur 3.2 PCSK9-remmers: DDD's per 1000 inwoners

In 2020 ligt voor de drie landen, waarvoor zowel het aantal gebruikers als DDD's per 1000 inwoners beschikbaar is, het aantal DDD's per gebruiker rond de 1 (tabel 3.3).

Tabel 3.3 PCKS9-remmers: aantal DDD's per gebruiker per dag

	2016	2017	2018	2019	2020
Nederland	0,51	0,79	0,92	0,93	1,01
België	0,59	0,78	0,90	0,97	1,01
Noorwegen	0,91	0,88	1,00	1,09	1,08

Bevindingen PCSK9-remmers in een notendop

1. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers van PCSK9-remmers per 1000 inwoners. Het verschil tussen België, het land met het laagste aantal gebruikers en Nederland, het land met het hoogste aantal gebruikers per 1000 inwoners bedraagt een factor 5,9.
2. Het aantal gebruikers per 1000 inwoners neemt in de periode 2015 tot en met 2020 in alle landen sterk toe. In absolute zin gaat het om kleine aantallen gebruikers.
3. Voor 6 landen is het aantal DDD's van PCSK9-remmers bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag. Het verschil tussen België, het land met het laagste aantal DDD's en Nederland, het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners bedraagt ongeveer, een factor 6.
4. Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe.
5. Het aantal DDD's dat een gebruiker van PCSK9-remmers per dag gemiddeld gebruikt, neemt toe in de periode 2015 tot en met 2020.

4. Het gebruik van cholesterolverlagers gerelateerd aan de prevalentie van diabetes mellitus type 2 en coronaire hartziekten en sterfte aan coronaire hartziekten

Samenvatting
De onderzochte landen verschillen in de mate van gebruik van statines. Deze verschillen zijn niet te verklaren met alleen de verschillen in prevalentie van aandoeningen waarbij statines geïndiceerd zijn, zoals diabetes mellitus type 2 en ischemische hartziekten. Er lijkt een samenhang te bestaan tussen de hoogte van het gebruik van cholesterolverlagers en het sterftecijfer aan coronaire hartziekten. Of er sprake is van causaliteit vereist verder onderzoek.

Resultaten

In dit hoofdstuk wordt nagegaan of er samenhang is te ontdekken tussen het gebruik van cholesterolverlagers en de prevalentie van diabetes mellitus (DM2), ischemische hartziekten (IHD) en sterfte aan coronaire hartziekten (CH). Doel is het onderzoeken van de vergelijkbaarheid van de landen als het gaat om het aantal mensen dat in aanmerking komt voor cholesterolverlagende behandeling. Daarnaast is gekeken naar een mogelijke samenhang tussen sterfte aan coronaire hartziekten en het gebruik van cholesterolverlagers.

De focus ligt hierbij op de statines. Deze cholesterolverlagers zijn verreweg het meeste gebruikt. In Nederland, België, Denemarken, Noorwegen en Zweden gebruikt minimaal 96 procent van alle gebruikers van cholesterolverlagers een statine. Ezetimib volgt op grote afstand. Tussen 4,8 en 13,3% van de gebruikers van cholesterolverlagers gebruikt dit middel. PCSK9-remmers worden door 0,1 tot 1,0% gebruikt. Ook gemeten naar het aantal DDD zijn statines verreweg het meest gebruikt. Tussen 87,5 en 96,7 procent van de DDD's voor cholesterolverlagers in 2020 betrof een statine.

In de rest van het hoofdstuk wordt daarom gekeken naar mogelijke samenhang tussen het optreden van ziekten en het gebruik van statines.

Indicaties voor cholesterolverlagers

Cholesterolverlagers zijn geïndiceerd bij patiënten met (een verhoogd risico op) hart- en vaatziekten en een waarde voor het LDL-cholesterol dat boven de streefwaarde ligt. In landen waar een verhoogd cholesterolgehalte vaker voorkomt, is een hoger gebruik van cholesterolgebruikers te verwachten. Er zijn echter weinig gegevens beschikbaar over de incidentie van een verhoogd cholesterolgehalte. Ook bevatten deze gegevens vaak waarden van behandelde en onbehandelde patiënten. Dit aspect is dus buiten beschouwing gelaten. Wel kan gekeken worden naar aandoeningen waarbij cholesterolverlagers geïndiceerd zijn, zoals diabetes mellitus type 2 (DM2) en ischaemic heart diseases (IHD).

Prevalentiecijfers voor deze aandoeningen zijn beschikbaar voor de geïncludeerde landen. De aanbevelingen in richtlijnen voor het starten van cholesterolverlagers bij patiënten met deze aandoeningen komen voor de geïncludeerde landen grotendeels overeen. Het is daarom de verwachting dat in landen met een hogere incidentie en prevalentie van DM2 en IHD het gebruik van cholesterolverlagers hoger ligt.

Tabel 4.1 toont de prevalentie van DM2 en IHD in de 7 onderzochte landen. In Duitsland en Denemarken ligt de prevalentie van DM2 hoger dan in de andere onderzochte landen. In deze andere landen is de prevalentie vergelijkbaar. Voor IHD ligt de prevalentie in België, Denemarken en Zweden hoger dan in de andere geïncludeerde landen. Op basis van de prevalentie van DM2 en IHD is te verwachten dat het aantal gebruikers van cholesterolverlagers hoger ligt in België, Denemarken, Duitsland en Zweden dan in Italië, Nederland en Noorwegen.

Tabel 4.1 Prevalentie van IHD en DM2 per 1000 inwoners

Aandoening	DM2 Totaal	IHD Man	IHD Vrouw
België	46	19,25	10,32
Denemarken	83	19,39	9,86
Duitsland	104	16,85	9,56
Italië	50	15,07	8,24
Nederland	54	16,60	8,85
Noorwegen	53	15,74	8,56
Zweden	48	21,70	9,94

IHD: cijfers 2015
DM2: cijfers 2019

Tabel 4.1 laat zien dat met uitzondering van Denemarken en Duitsland de prevalentie van diabetes mellitus type 2 in de 5 andere landen relatief dicht bij elkaar ligt. Men verwacht daarom een vergelijkbaar gebruik van statines in deze 5 landen, aangezien de richtlijnen vergelijkbaar zijn. Het gebruik van statines blijkt, zoals tabel 4.2 laat zien, echter in de vijf landen van elkaar te verschillen (111,18 gebruikers per 1000 inwoners in Noorwegen tot 138,81 in België). Duitsland, met een naar verhouding hoge prevalentie van diabetes mellitus type 2, kent een relatief laag gebruik van statines uitgedrukt in DDD's per 1000 inwoners.

Zweden, met hoge prevalentie van ischemische hartziekten, kent een relatief laag aantal gebruikers van statines per 1000 inwoners. Denemarken en België kennen een relatief hoge prevalentie van IHD en in deze landen worden relatief veel statines gebruikt. Toch verschillen beide landen aanzienlijk in het aantal DDD dat gebruikt wordt.

Ten slotte valt nog op dat het aantal gebruikers van statines in alle landen hoger ligt dan de prevalentie van DM2 en IHD samen. Statines worden ook gebruikt voor primaire preventie van hart- en vaatziekten bij patiënten die nog geen DM2 of IHD hebben, maar op basis van risicofactoren als hoge bloeddruk, leeftijd en rookgedrag in aanmerking komen voor preventie.

Tabel 4.2 Vergelijking gebruik statines met prevalentie diabetes mellitus type 2 en ischemische hartziekten[5]

Aandoening	DM2 Totaal per 1000 inwoners	IHD Man per 1000 inwoners	IHD Vrouw per 1000 inwoners	statines gebruikers/ 1000 inwoners	statines DDD's/1000 inwoners per dag
België	46	19,25	10,32	138,81	138,84
Denemarken	83	19,39	9,86	119,67	175,13
Duitsland	104	16,85	9,56		107,63
Italië	50	15,07	8,24		89,41
Nederland	54	16,60	8,85	112,13	126,79
Noorwegen	53	15,74	8,56	111,18	146,39
Zweden	48	21,70	9,94	100,17	

DM2: diabetes mellitus type 2; IHD: ischaemic heart diseases

Hartziekten nader bekeken

In een nadere analyse is naast de prevalentie van ischemische hartziekten ook gekeken naar de sterfte aan coronaire hartziekten. Prevalentiecijfers van ischaemic heart diseases (IHD) en sterftecijfers van coronaire hartziekten (CH), gesplitst naar mannen en vrouwen zijn beschikbaar voor alle landen. Zie tabel 4.3.

Een niet onredelijke aanname lijkt dat als de prevalentie van coronaire hartziekte toeneemt dat dan ook de sterfte aan coronaire hartziekte toeneemt. Als deze veronderstelling juist is, dan zou de verhouding CH-sterftecijfer/IHD voor de 7 landen in dezelfde orde van grootte moeten liggen. Tabel 4.3 laat echter zien dat de verhouding CHD/IHD voor de landen wisselt. De aanname lijkt gerechtvaardigd dat een hogere CH-sterftecijfer/IHD waarde betekent dat er meer plaats is voor de behandeling met cholesterolverlagers.

[5] Cijfers IDF diabetes atlas 2019 (betreft 2019) en Eurostat 2020 (betreft 2017).

Tabel 4.3 Prevalentie van IHD en sterftecijfer van CH per 1000 inwoners

	Man			Vrouw		
	Prevalentie IHD	Sterfte CH	CH/ IHD	Prevalentie IHD	Sterfte CH	CH/ IHD
België	19,25	0,98	0,051	10,32	0,43	0,042
Denemarken	19,39	1,03	0,053	9,86	0,46	0,047
Duitsland	16,85	1,99	0,118	9,56	0,98	0,103
Italië	15,07	1,26	0,084	8,24	0,65	0,079
Nederland	16,60	0,80	0,048	8,85	0,37	0,042
Noorwegen	15,74	1,12	0,071	8,56	0,55	0,064
Zweden	21,70	1,61	0,074	9,94	0,76	0,076

IHD: cijfers 2015
CH: cijfers 2017
DMT2: cijfers 2019

Bij de mannen en de vrouwen hebben België, Denemarken en Nederland een vergelijkbare CH/IHD ratio. Voor de andere 4 landen ligt de ratio hoger, met Duitsland als koploper gevolgd door Italië, Zweden en Noorwegen. Deze indeling komt grotendeels overeen met de indeling die de 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention hanteert voor het onderscheiden van landen met een laag of gematigd risico op cardiovasculaire sterfte. België, Denemarken, Nederland en Noorwegen behoren tot de lage risico regio en Duitsland, Italië en Zweden tot de gematigde risico regio volgens deze Guidelines. Echter, als men uitgaat van het prevalentiecijfer van ICD en dit vergelijkt met het sterftecijfer aan CH, dan behoort Noorwegen eerder tot de gematigde risico regio.

Duitsland en Zweden met een naar verhouding hoge sterfte aan coronaire hartziekten kent een relatief laag gebruik van statines uitgedrukt in DDD's per 1000 inwoners. Italië dat de derde plaats inneemt met betrekking tot de sterfte aan coronaire hartziekten kent het laagste statinegebruik in DDD's per 1000 inwoners. Meer in het algemeen, gegeven de verhouding CH-sterftecijfer/ICD, lijkt er een samenhang te bestaan tussen lager gebruik van statines en een hogere sterfte aan coronaire hartziekten. Of deze samenhang ook causaal is, is niet duidelijk. Om dat aan te kunnen tonen of uit te sluiten is verder onderzoek nodig.

Tabel 4.6 Vergelijking gebruik statines met prevalentie van ischemische hartziekten en sterfte aan coronaire hartziekten per 1000 inwoners[6]

	Man			Vrouw			Statine gebruik	
	Prevalentie IHD	Sterfte CH	CH/ IHD	Prevalentie IHD	Sterfte CH	CH/ IHD	gebruikers/ 1000 inwoners	DDD's/1000 inwoners per dag
België	19,25	0,98	0,051	10,32	0,43	0,042	138,81	138,84
Denemarken	19,39	1,03	0,053	9,86	0,46	0,047	119,67	175,13
Duitsland	16,85	1,99	0,118	9,56	0,98	0,103		107,63
Italië	15,07	1,26	0,084	8,24	0,65	0,079		89,41
Nederland	16,60	0,80	0,048	8,85	0,37	0,042	112,13	126,79
Noorwegen	15,74	1,12	0,071	8,56	0,55	0,064	111,18	146,39
Zweden	21,70	1,61	0,074	9,94	0,76	0,076	100,17	

CH: coronaire hartziekten; IHD: ischaemic heart diseases

Bevindingen relatie gebruik van statines met prevalentie van diabetes mellitus type 2 en ischemische hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten in een notendop

1. In de 5 landen waar de prevalentie van diabetes mellitus type 2 dicht bij elkaar ligt, zou men een vergelijkbaar gebruik van statines verwachten. Dit is niet het geval.
2. Ook in de landen met een vergelijkbare prevalentie van ischemische hartziekten zou men een vergelijkbaar gebruik van statines verwachten. Dit is niet het geval.
3. Duitsland, Italië en Zweden met een hogere sterfte aan coronaire hartziekten dan de andere 4 landen, kennen een lager gebruik aan statines dan de 4 andere landen.
4. Er lijkt een samenhang te bestaan tussen de hoogte van het gebruik van cholesterolverlagers en het sterftecijfer aan coronaire hartziekten. Of er sprake is van causaliteit vereist verder onderzoek.

[6] Cijfers Eurostat 2020 (betreft 2017)

Alle bevindingen tezamen

Bevindingen statines in een notendop

1 Voor 5 landen is het aantal gebruikers van statines bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers per 1000 inwoners. Het verschil tussen het land met het laagste aantal gebruikers en het land met het hoogste aantal gebruikers per 1000 inwoners, bedraagt bijna 39%. Nederland neemt een middenpositie in.
2 Het aantal gebruikers per 1000 inwoners neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe in alle landen, behalve in Nederland.
3 Voor 6 landen is het aantal DDD's van statines bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag. Het verschil tussen het land met het laagste aantal DDD's en het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners, bedraagt bijna 96%. Nederland neemt een middenpositie in.
4 Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe. Alleen in Nederland lijkt een plateau te zijn bereikt sinds 2018.
5 Het aantal DDD's dat een statinegebruiker per dag gemiddeld gebruikt, neemt duidelijk toe in de periode 2015 tot en met 2020.

Bevindingen ezetimib in een notendop

6 Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers per 1000 inwoners. Het verschil tussen het land met het laagste aantal gebruikers en het land met het hoogste aantal gebruikers 1000 inwoners bedraagt een factor 1,9. Nederland neemt een middenpositie in.
7 Het aantal gebruikers per 1000 inwoners verdubbelt in de periode 2015 tot en met 2020 in alle landen, behalve in Nederland. In Nederland is de stijging zo'n 30 procent.
8 Voor 6 landen is het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag van ezetimib bekend. Het verschil tussen het land met het laagste aantal DDD's en het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners bedraagt een factor 2,8. Er is dus een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag tussen de landen. Nederland neemt een middenpositie in.
9 Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe.
10 Het aantal DDD's dat een ezetimibgebruiker per dag gemiddeld gebruikt, neemt toe in de periode 2015 - 2020, behalve in België.

Bevindingen PCSK9-remmers in een notendop

11 Er is een aanzienlijk verschil in het aantal gebruikers per 1000 inwoners. Het verschil tussen België, het land met het laagste aantal gebruikers en Nederland, het land met het hoogste aantal gebruikers per 1000 inwoners bedraagt een factor 5,9.
12 Het aantal gebruikers per 1000 inwoners neemt in de periode 2015 tot en met 2020 in alle landen sterk toe. In absolute zin gaat het om kleine aantallen gebruikers.

13 Voor 6 landen is het aantal DDD's van PCSK9-remmers bekend. Er is een aanzienlijk verschil in het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag. Het verschil tussen België, het land met het laagste aantal DDD's en Nederland, het land met het hoogste aantal DDD's per 1000 inwoners bedraagt, afgerond, een factor 6.
14 Het aantal DDD's per 1000 inwoners per dag neemt in de periode 2015 tot en met 2020 toe.
Het aantal DDD's dat een gebruiker van PCSK9-remmers per dag gemiddeld gebruikt, neemt toe in de periode 2015 tot en met 2020.

Bevindingen relatie gebruik van statines met prevalentie van diabetes mellitus type 2 en ischemische hartziekten en de sterfte aan coronaire hartziekten in een notendop

15 In de 5 landen waar de prevalentie van diabetes mellitus type 2 dicht bij elkaar ligt, zou men een vergelijkbaar gebruik van statines verwachten. Dit is niet het geval.
16 Ook in de landen met een vergelijkbare prevalentie van ischemische hartziekten zou men een vergelijkbaar gebruik van statines verwachten, dat is evenmin het geval.
17 Duitsland, Italië en Zweden met een hogere sterfte aan coronaire hartziekten dan de andere 4 landen, kennen een lager gebruik aan statines dan de 4 andere landen.
18 Er lijkt een samenhang te bestaan tussen de hoogte van het gebruik van cholesterolverlagers en het sterftecijfer aan coronaire hartziekten. Of er sprake is van causaliteit vereist verder onderzoek.

Discussie

Er is een aantal afwegingen gemaakt bij de keuze voor het opnemen van landen in dit onderzoek. De opzet was een vergelijking van West-Europese landen met Nederland. Voorwaarde was dat voor de landen de data op 'eenvoudige' wijze beschikbaar zijn in openbaar toegankelijke databases. Daardoor vielen Frankrijk, Spanje en het Verenigd Koninkrijk af.

Onderzocht is het voorschrijven[7] van drie klassen cholesterolverlagers in qua gezondheidszorg en welvaart vergelijkbare West-Europese landen. Hoewel er duidelijke verschillen zijn in de mate van voorschrijven van deze drie klassen, worden hieraan geen harde conclusies verbonden. Dat is met het huidige onderzoek niet mogelijk. Desondanks is het interessant om te onderzoeken in hoeverre er verschillen zijn, omdat er geen duidelijke redenen zijn voor variantie in het toepassen van cholesterolverlagers. De plaats van deze geneesmiddelen is vergelijkbaar in de richtlijnen van de onderzochte landen, namelijk het voorkómen en behandelen van cardiovasculaire aandoeningen (in het bijzonder coronaire hartziekten), bij risicogroepen. Belangrijke doelgroepen voor behandeling zijn patiënten met bestaande hart- en vaatziekten en patiënten met diabetes mellitus.

Nederland kent een aanzienlijk hoger gebruik van PCSK9-remmers dan de andere 6 landen. Een (deel)verklaring is dat in Nederland de PCSK9-remmers vanaf april 2016 worden vergoed. In de andere landen vond opname in het vergoedingsstelstel later plaats, behalve in Noorwegen en Zweden. Ook kennen de andere landen strengere vergoedingsregelingen dan Nederland. In Duitsland gaf in 2016 de HTA-autoriteit aan dat de PCSK9-remmers geen additioneel voordeel hadden ten opzichte van de statines. Na onderhandeling was de uitkomst dat alleen een geselecteerde patiëntengroep in aanmerking komt voor volledige vergoeding van PCSK9-remmers. Het gaat dan om patiënten die in aanmerking kwamen voor aferese, een behandeling die hogere kosten met zich meebrengt dan die met PCSK9-remmers. Ook Italië kent strenge regels voor vergoeding van PCSK9-remmers en deze middelen mogen alleen worden voorgeschreven door gespecialiseerde centra. In Noorwegen werden de PCSK9-remmers in 2016 alleen vergoed voor familiaire hypercholesterolemie, een kleine indicatie.

[7] Hoewel hier gesproken wordt over voorschrijven, betreft het in principe aflevercijfers. Het feit dat een geneesmiddel is afgeleverd aan een gebruiker, wil niet zeggen dat de gebruiker het geneesmiddel heeft ingenomen.

In Denemarken zijn deze middelen onder strenge voorwaarden vergoed. In Zweden wordt evolocumab vergoed in twee patiëntenpopulaties: patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ACSVD) en een LDL-C ≥ 2,5 mmol/L met een maximale dosering van lipiden verlagende therapie (MTD LLT) en patiënten met een heterozygote familiaire hypercholesterolemie zonder ASCVD met LDL-C ≥ 3.0 mmol/L met een MTD LLT. Ook België kent strenge vergoedingsvoorwaarden.

Met betrekking tot het vóórkomen van familiaire hypercholesterolemie in de 7 landen zijn geen goede cijfers per land gevonden. Het valt niet uit te sluiten of familiaire hypercholesterolemie meer voorkomt in Nederland dan in de andere 6 landen en daarmee het hogere gebruik van PCSK9-remmers verklaart.

Onderzoeksopzet en beperkingen

Voor gebruiksonderzoek van geneesmiddelen heeft het IVM maten gedefinieerd. Voor deze maten geldt dat deze van A tot en met D steeds minder specifiek worden. Het heeft vanzelfsprekend de voorkeur om de meest specifieke maat te gebruiken. Maat E staat apart en geeft informatie over het geneesmiddelgebruik per gebruiker.

A1. Percentage gebruikers behandeld met een specifiek geneesmiddel gedeeld door alle potentiële gebruikers[8].
A2. Aantal DDD's van een specifiek geneesmiddel per 1000 potentiële patiënten per dag.
B1. Aantal gebruikers van een specifiek geneesmiddel per 1000 inwoners voor een aandoening gedeeld door prevalentie van die aandoening in een land.
B2. Aantal DDD's van een geneesmiddel voor een aandoening per 1000 inwoners gedeeld door prevalentie van die aandoening in een land.
C1. Percentage gebruikers van een specifiek geneesmiddel gedeeld door gebruikers van een geneesmiddel met een soortgelijke indicatie.
C2. Percentage DDD's van een specifiek geneesmiddel gedeeld door DDD's van een geneesmiddel met een soortgelijke indicatie.
D1. Gebruikers van een geneesmiddel in een land gedeeld door alle inwoners van een land, uitgedrukt als een percentage.
D2. Aantal DDD's van een geneesmiddel per 1000 inwoners per dag.
E. Hoeveelheid DDD's per gebruiker per tijdseenheid.

[8] Onder potentiële gebruikers worden verstaan de personen die volgens richtlijnen en/of geregistreerde indicatie in aanmerking komen voor een middel.

Voor de onderzochte geneesmiddelgroepen zijn geen getallen met betrekking tot het aantal potentiële patiënten beschikbaar. Voor zowel coronaire hartziekten als voor diabetes mellitus type 2 zijn wel prevalenties beschikbaar voor de bestudeerde landen, maar deze zijn om meerdere redenen niet bruikbaar als maten voor het onderhavige onderzoek. Ten eerste bestaat er een overlap tussen personen die in aanmerking komen voor cholesterolverlagers. Er zijn patiënten met zowel diabetes mellitus als ischemische hartziekten. Ten tweede komen op basis van de Europese richtlijnen ook patiënten zonder onderliggend lijden als DM2 en HVZ in aanmerking, op basis van gemeten cholesterol- en bloeddrukwaarden in combinatie met leeftijd, geslacht en rookgedrag. Hoe groot deze patiëntenpopulatie is, is niet bekend. Ten derde speelt bij alle cholesterolverlagers dat deze ook worden voorgeschreven bij de aandoening familiaire hypercholesterolemie. Ten vierde speelt ook het bereikte LDL-niveau een rol. Dat weten we ook niet. Beschikbaar zijn gegevens over aantal DDD afgeleverd en over gebruikers. Dit betekent dat de maten C en D konden worden toegepast. Ook maat E was toepasbaar.

Een DDD is volgens de definitie van de WHO de dagelijkse hoeveelheid van een geneesmiddel dat een volwassene gemiddeld inneemt. Voor statines blijkt dat het aantal DDD's duidelijk afwijkt van 1 DDD en er aanzienlijke verschillen zijn voor deze maat tussen de bestudeerde landen. Als men wil weten hoeveel van de in aanmerking komende personen voor een bepaald geneesmiddel daadwerkelijk ook dat geneesmiddel krijgen, heeft het aantal gebruikers per 1000 inwoners van een land de voorkeur boven het aantal DDD's per 1000 inwoners als indicator.

Vervolg

Er is gekeken of er een samenhang was tussen de prevalentie van diabetes mellitus type 2 en het gebruiken van statines. Deze leek niet aanwezig. Ook is er geen samenhang tussen de prevalentie van IHD en het gebruik van statines. Er lijkt een samenhang te bestaan tussen lager gebruik van statines en het meer voorkomen van sterfte aan coronaire hartziekten. Of deze samenhang ook causaal is, is niet duidelijk. Om dat aan te kunnen tonen of uit te sluiten is verder onderzoek nodig. In dit onderzoek is alleen gekeken naar het gebruik van geneesmiddelen. Andere interventies met medicatie zoals bloeddrukverlagers, of interventioneel zoals cardiologische ingrepen[9] zijn buiten beschouwing gebleven. Mogelijk worden die in Duitsland en Italië, landen met een relatief laag gebruik van statines, meer toegepast.

Het is aan te bevelen dat op internationaal niveau er een eenduidige registratie komt van de prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen en het gebruik van risicotabellen, zodat inzicht kan worden verkregen of mensen die in aanmerking komen voor behandeling met cholesterolverlagers ook daadwerkelijk deze middelen krijgen voorgeschreven.

[9] Bijvoorbeeld een Percutane Coronaire Interventie (PCI, dotteren) of Coronary Artery Bypass Grafting (CABG, bypass)

Bijlage 1
Bronnen data en literatuur

Bronnen data

België: data zijn aan te vragen bij het RIZIV
Denemarken: The Danish Health Data Authority: https://medstat.dk/en
Duitsland: https://arzneimittel.wido.de/PharMaAnalyst/
Italië: Italian Medicines Agency: https://www.aifa.gov.it/en/web/guest/home
Nederland: www.gipdatabank.nl
Noorwegen: http://www.norpd.no/
Zweden: SDB Socialstyrelsen https://sdb.socialstyrelsen.se

Diabetes prevalentie, ICD prevalentie, familiaire hypercholesterolemie prevalentie en coronaire hartziekten sterfte

Diabetes 2 bron:
https://www.volksgezondheidenzorg.info/onderwerp/diabetes-mellitus/regionaal-internationaal/internationaal
Gebaseerd op IDF diabetes atlas 2019 (betreft 2019)
Coronaire hartziekten sterfte bron:
https://www.volksgezondheidenzorg.info
Gebaseerd op Eurostat 2020 (betreft 2017)
European Cardiovascular Diseases Statistics 2017 (betreft 2015)
2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. European Heart Journal (202S1) 42, 3227-3337.
Sabina et al. Worldwide prevalence of familiar hypercholesterolemia. Journal of the American College of Cardiology. Volume 75, no 20, 2553-2566 (1920)

Literatuur vergoeding PCSK9-remmers

België: LE MÉDICAMENT DU MOIS Evolocumab (Repatha®) : Anticorps monoclonal anti-PCSK9 comme nouveau traitement hypocholestérolémiant puissant. C. Wallemacq. Rev Med Liège 2017; 72: 11: 505-512
Denemarken: Contemporary lipid clinic and achievements in low-density lipoprotein-cholesterol reductions in very high-risk patients. JV Larsen et al. Dan Med J 2021;68(1):A08200610
Duitsland: PCSK9 Inhibitors' Battle for Reimbursement: Germany's Decision and Implications in Other Countries (10 april 2018) (https://healthadvancesblog.com/2018/04/10/pcsk9-inhibitors-battle-for-reimbursement-germanys-decision-and-implications-in-other-countries/)
Italië: Current barriers to market access of alirocumab in Italy. Berto P et al. (https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2020/berto-et-al-alirocumab-ispor-2020-poster-pdf.pdf?sfvrsn=1302b8dd_0)
Noorwegen: Modelling the cost-effectiveness of PCSK9 inhibitors vs. ezetimibe through LDL-C reductions in a Norwegian setting Max Korman,Torbjørn Wisløff. European Heart Journal-Cardiovascular Pharmacotherapy (2018) 4, 15-22

Zweden: Cost-effectiveness of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition with evolocumab in patients with a history of myocardial infarction in Sweden. Landmesser U et al. European Heart Journal - Quality of Care and Clinical Outcomes, qcaa072, https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcaa072. : 16 October 2020