



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

## **De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

**Analyse van cholesterolverlagers, TNF-alfa-remmers en oogoperaties**

Kosten van ziekten notities 2015-1

M.H.D. Plasmans  
M.A. Koopmanschap

November 2014

A. van Leeuwenhoeklaan 9  
3721 MA Bilthoven  
Postbus 1  
3720 BA Bilthoven  
[www.rivm.nl](http://www.rivm.nl)  
KvK Utrecht 30276683  
T 030 274 91 11  
F 030 274 29 71  
[info@rivm.nl](mailto:info@rivm.nl)

Contact:  
Centrum Gezondheid en Maatschappij,  
Afdeling Verkenningen, Zorg en Preventie  
[kostenvanziekten@rivm.nl](mailto:kostenvanziekten@rivm.nl)

© RIVM 2015

Deze notitie is onderdeel van de digitale publicatiereeks 'Notities kosten van ziekten' en is opgesteld in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, in het kader van Programma 1 (Wettelijke taak Volksgezondheid en Zorg). Vanaf 2012 worden jaarlijks korte verdiepende notities rond 'Kosten van Ziekten' opgesteld. In deze publicaties wordt verslag gedaan van een actueel thema, waarover de gegevens uit de kosten van ziekten studie een extra invalshoek kunnen toevoegen aan de discussie. Deze berichten kunnen ook een meer technisch karakter hebben of een samenvatting bevatten van de 'overall' resultaten van de empirische en modelmatige kostentoewijzingen. Tevens zullen deze publicaties een overzicht geven van voor het beleid relevante studies en recente ontwikkelingen op het gebied van kosten van ziekten en ontwikkelingen van de zorguitgaven, zowel nationaal als internationaal. Ook kunnen belangrijke resultaten uit andere deelstudies aan bod komen. De notities overbruggen de afstand tussen uitgebreide RIVM-rapporten enerzijds, en korte actuele teksten op websites anderzijds. De reeks is gekoppeld aan de website [www.kostenvanziekten.nl](http://www.kostenvanziekten.nl).

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

## Samenvatting

Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken in hoeverre wijzigingen in richtlijnen voor medisch handelen een verklaring kunnen zijn voor een stijging van zorgvolume en daarmee ook zorgkosten. We richten ons op drie casussen waarbij het zorggebruik en de zorgkosten in de afgelopen jaren substantieel zijn toegenomen, namelijk cholesterolverlagers (voornamelijk statines), Anti Tumor Necrose Factor alfa remmers (kortweg TNF-alfa-remmers) en oogoperaties. Naast veranderingen in richtlijnen richten we ons ook op andere determinanten zoals demografische ontwikkelingen, veranderingen in de epidemiologie, en wijzigingen van handelen binnen de richtlijnen. De oorzaken van de toename in het zorggebruik lopen sterk uiteen tussen de drie casussen.

### *Cholesterolverlagers*

De sterke toename van het gebruik van cholesterolverlagers lijkt vooral het gevolg te zijn van wijzigingen in de drie opeenvolgende richtlijnen voor cardiovasculair risicomangement (voor de jaren 1998, 2006, 2011). Het effect van de vergijzing op de toename lijkt beperkt en de veranderingen in prevalentie van relevante ziekten (hart- en vaatziekten en diabetes) speelt waarschijnlijk nauwelijks een rol. De mate van handelen conform de richtlijnen door artsen en patiënten kan een belangrijke factor zijn, maar deze is lastig te kwantificeren.

### *TNF-alfa-remmers*

De grote stijging in het gebruik van TNF-alfa-remmers heeft vooral te maken met hun recente introductie (Etanercept wordt als eerste geneesmiddel van deze groep vergoed sinds 2000). Daarnaast worden deze middelen recent ook voor andere ziekten dan reumatische aandoeningen voorgeschreven. Vergrijzing van de bevolking en de toegenomen prevalentie van reumatische aandoeningen verklaren slechts een beperkt deel van de toename in het gebruik. De plaats van TNF-alfa-remmers in de diverse richtlijnen voor medisch handelen is niet heel strikt omschreven en ook niet sterk gewijzigd in de afgelopen jaren. Divers onderzoek in binnen- en buitenland laat echter zien dat, binnen de richtlijnen, deze middelen iets vroeger in het behandelproces worden toegepast. Daarnaast zijn er initiatieven om eerdere inzet van deze middelen te koppelen aan een snellere afbouw, als het beoogde therapeutische effect is bereikt.

### *Oogoperaties*

Het aantal staaroperaties is tot 2008 sterk toegenomen, daarna is de stijging afgevlakt. Internationaal neemt Nederland een middenpositie in bij het uitvoeren van deze operaties. De stijging is vooral toe te schrijven aan verbeterde operatietechnieken waardoor deze operaties ook op hoge leeftijd beter toepasbaar zijn. Daarnaast is de vraag vanuit de patiënten toegenomen: steeds meer actieve senioren realiseren zich dat zij voor allerlei activiteiten (autorijden, gebruik van computers en mobiele telefoons) een goed zicht nodig hebben en weten dat staaroperaties het zicht sterk kunnen verbeteren. Omdat staaroperaties vooral ouderen betreffen, speelt ook vergrijzing een rol in de toename. Het aandeel van vergrijzing aan de totale groei is echter relatief klein in vergelijking met het aandeel van verbeterde technieken. Glaucoomoperaties komen veel minder vaak voor dan staaroperaties en stijgen niet sterk in aantal. Bij deze operaties is het effect op de gezondheid veel kleiner en voor een deel van de patiënten niet blijvend. De richtlijnen voor oogoperaties zijn in de laatste tien jaar niet structureel gewijzigd wat betreft het indicatiegebied en verklaren de toename niet.

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

## Inhoudsopgave

1 Inleiding .....	4
2 Determinanten voor veranderingen in zorggebruik .....	4
3 Casus cholesterolverlagers .....	5
3.1 Trend .....	5
3.2 Richtlijnen voor cholesterolverlagers .....	7
3.3 Methode .....	13
3.4 Analyse .....	14
3.4.1 Diabetes .....	14
3.4.2 Hart- en vaatziekten .....	16
3.4.3 Reuma .....	17
3.4.4 Mensen zonder hart- en vaatziekten, diabetes (en reuma) .....	17
3.5 Overzicht .....	18
4 Casus TNF-alfa-remmers .....	20
4.1 Trend .....	20
4.2 Internationaal .....	22
4.3 Analyse .....	22
5 Casus oogoperaties .....	24
5.1 Trend .....	24
5.2 Internationaal .....	26
5.3 Analyse .....	27
6 Discussie en conclusie .....	28
Literatuur .....	31

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

## 1 Inleiding

Het ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd te onderzoeken in hoeverre wijzigingen in richtlijnen voor medisch handelen een stijging van zorgvolume en daarmee ook zorgkosten kunnen verklaren. Omdat deze vraag niet voor het hele zorgdomein beantwoord kan worden, richten we ons in deze notitie op drie casussen waarbij het zorggebruik en de zorgkosten in de afgelopen jaren substantieel is toegenomen, namelijk:

- Cholesterolverlagers (voornamelijk statines);
- Anti Tumor Necrose Factor alfa remmers (kortweg TNF-alfa-remmers);
- Oogoperaties.

De aanpak verschilt per onderwerp. Bij de casus over cholesterolverlagers is gebruik gemaakt van epidemiologische gegevens met betrekking tot hart- en vaatziekten, diabetes en combinaties van risicofactoren voor hart- en vaatziekten. Bij de casus over TNF-alfa-remmers en oogoperaties zijn gesprekken gevoerd met twee reumatologen en drie oogheelkundig specialisten van universitaire ziekenhuizen in Nederland. Daarnaast is bij elke casus gebruik gemaakt van literatuur en teksten van nationale en internationale richtlijnen voor medisch handelen. Ook is waar mogelijk gekeken naar de situatie in andere Europese landen.

In hoofdstuk 2 worden de determinanten beschreven die naast veranderingen in richtlijnen invloed hebben op veranderingen in het zorggebruik voor de drie geselecteerde casussen. In hoofdstuk 3, 4 en 5 wordt voor de betreffende casus onderzocht in welke mate veranderingen in zorggebruik zijn toe te schrijven aan elk van deze determinanten, gevolgd door de discussie en conclusie in hoofdstuk 6.

## 2 Determinanten voor veranderingen in zorggebruik

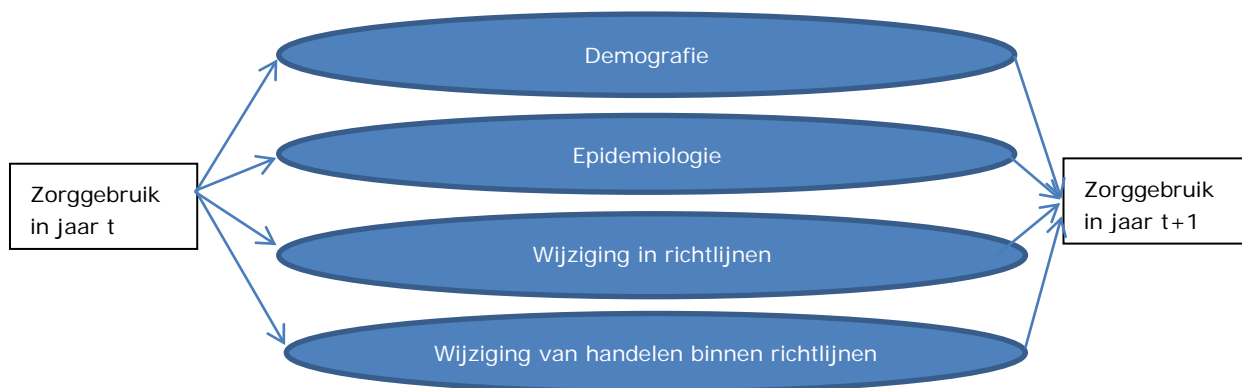
Wijzigingen van richtlijnen kunnen een verklaring zijn voor verandering in zorggebruik en zorgkosten. Dit is echter slechts één mogelijke determinant. In onze analyse onderscheiden we vier mogelijke determinanten voor deze veranderingen (zie figuur 2.1):

- Demografie: de verandering van het zorggebruik die is toe te schrijven aan de verandering in omvang en samenstelling van de bevolking. Omdat ouderen meer zorggebruiken dan jongeren hebben vergrijzing en de toename van de levensverwachting invloed op het zorggebruik.
- Epidemiologie: de verandering van het zorggebruik die is toe te schrijven aan veranderingen in incidentie en/of prevalentie van een ziekte of een combinatie van risicofactoren voor een ziekte (per leeftijdsgroep en geslacht). Ook een toename van mensen in ernstigere stadia van een aandoening kan leiden tot toename van zorgconsumptie.
- Wijziging van richtlijnen: door het aanpassen van richtlijnen voor medisch handelen kan een bepaalde behandeling bijvoorbeeld vaker (of minder vaak) worden voorgeschreven.
- Wijziging van handelen binnen de richtlijnen: een behandeling kan bijvoorbeeld vaker worden voorgeschreven door technologische ontwikkeling, scholing, financiële prikkels of druk van patiënten. Daarnaast geldt uiteraard dat zorgaanbieders beargumenteerd van richtlijnen mogen afwijken.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Om een beeld te krijgen van de bijdrage van de wijziging in richtlijnen op zorggebruik wordt in deze notitie het effect van elk van deze determinanten geschat.

Figuur 2.1: Overzicht van determinanten voor veranderingen in zorggebruik.



### 3 Casus cholesterolverlagers

In dit hoofdstuk onderzoeken we de rol van de determinanten op de stijging van het gebruik van cholesterolverlagers.

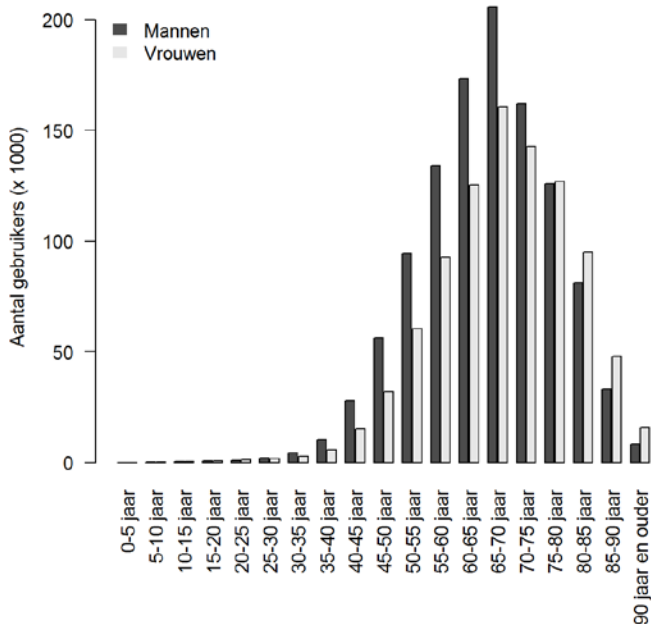
#### 3.1 Trend

In de figuren 3.1-3.4 is te zien hoe sterk de toename in het gebruik en de kosten van cholesterolverlagers is geweest tijdens de periode 1994-2013 (GIP-databank, 2014). De vergoeding vanuit de verzekering steeg sterk tot 350 miljoen euro in 2007 (figuur 3.3), ondanks het feit dat er een prijsdaling per dagdosis van het geneesmiddel optrad (figuur 3.4). In 2008 zette het zogenaamde preferentiebeleid door, waarbij zorgverzekeraars producenten om prijsoffertes vroegen en meestal kozen voor de laagste prijs. Dit resulteerde in veel lagere prijzen, waardoor ook de totale vergoeding aan cholesterolverlagers fors daalden tot minder dan 150 miljoen euro. Ook de prijsverlaging van atorvastatine in 2011 (GiPeilingen, 2013) droeg hieraan bij.

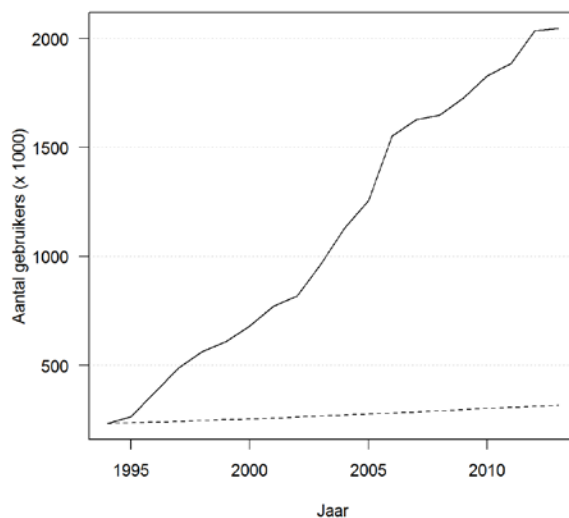
In 1994 gebruikten 234.000 personen een cholesterolverlager (GIP-databank, 2014). Als dit gebruik per leeftijds- en geslachtsgroep stabiel zou zijn gebleven en naar de bevolking van 2013 wordt vertaald, komt men uit op 317.000 personen, een stijging van 36% (de stippellijn in figuur 3.2). In werkelijkheid zijn er echter ruim twee miljoen mensen die in 2013 een cholesterolverlager gebruiken (een stijging van 775%). Demografie verklaart dus maar een beperkt deel van de totale stijging in het gebruik van cholesterolverlagers.

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

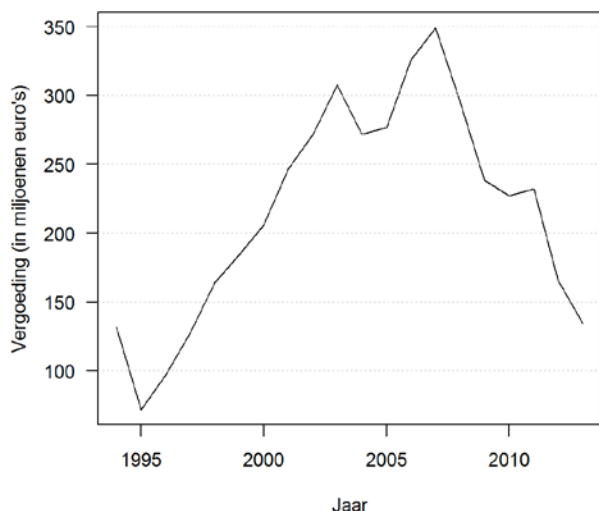
Figuur 3.1: Aantal gebruikers van cholesterolverlagers in 2013 naar leeftijd en geslacht.



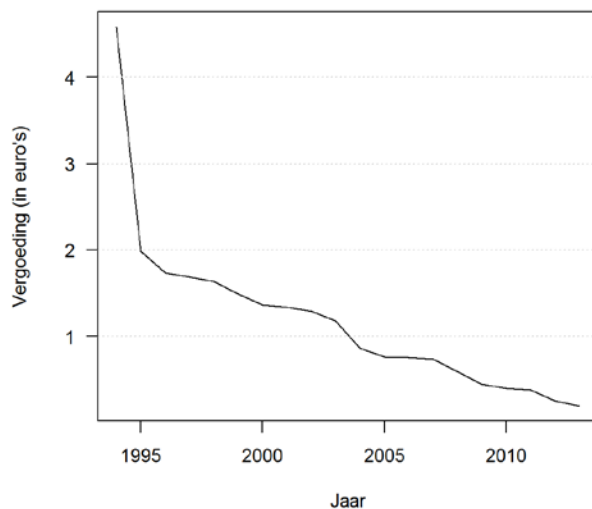
Figuur 3.2: Aantal gebruikers van cholesterolverlagers in de periode 1994-2013.



Figuur 3.3: Vergoeding cholesterolverlagers in de periode 1994-2013.



Figuur 3.4: Vergoeding cholesterolverlagers per dagdosis (daily defined dose)



\* In figuur 3.1-3.4 gaat om de volgende cholesterolverlagers: simvastatine, pravastatine, fluvastatine, atorvastatine, cerivastatine, rosuvastatine, clofibrate, bezafibrate, gemfibrozil, ciprofibrate, colestyramine, colestipol, colesevelam, nicotinezuur, acipimox, nicotinezuur-combinaties, omega-3-triglyceriden en ezetimibe.

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

## 3.2 Richtlijnen voor cholesterolverlagers

Richtlijnen voor preventie en behandeling van hart- en vaatziekten zijn in de laatste decennia regelmatig aangepast.

Voor de casus cholesterolverlagers zijn de volgende richtlijnen van belang:

1. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door cholesterolverlaging 1998 (van Hout en Simoons 2001)
2. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2006 (CBO 2006)
3. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2011 (CBO 2011)

In elk van deze richtlijnen schat men het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten (in 1998 en 2011 risico op ziekte en sterfte, in 2006 alleen het risico op sterfte) naar leeftijd, geslacht en de risicofactoren verhoogde bloeddruk, roken en verhoogde cholesterolwaarden voor personen zonder coronaire hartziekten en zonder diabetes. Ook wordt bekeken welke personen met hart- en vaatziekten en/of diabetes (en in 2011 ook reuma) een cholesterolverlager zouden moeten gebruiken.

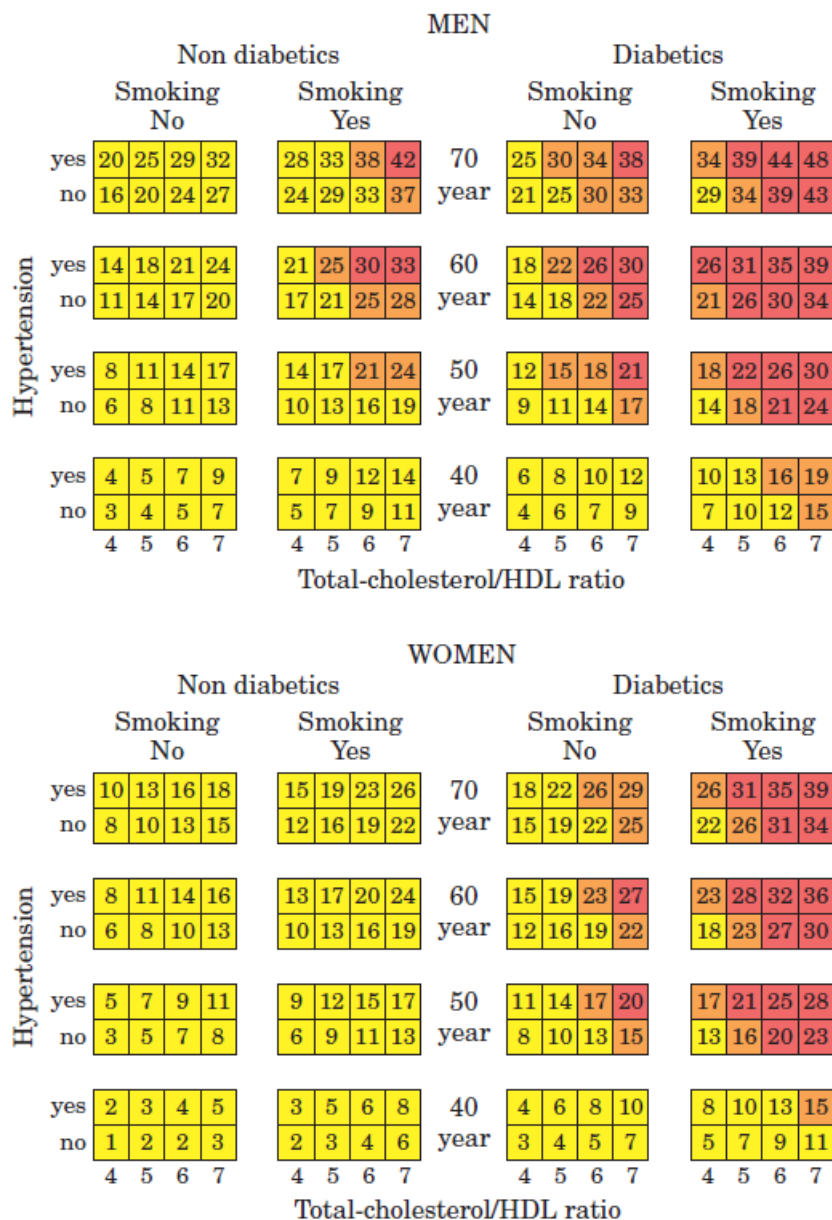
In de periode tussen 1998 en 2006 steeg het aantal gebruikers van cholesterolverlagers van 564.000 tot 1,6 miljoen. Dit is een gemiddelde jaarlijkse stijging van 14%. Tussen 2006 en 2011 was de groei meer gematigd van ruim 1,6 miljoen naar 1,9 miljoen, wat gemiddeld bijna 4% per jaar is. In deze notitie onderzoeken we wat deze stijging heeft veroorzaakt.

### ***Richtlijn 1998***

De richtlijn van 1998 bevat een tabel met het 10-jaars risico op hart- en vaatziekten en sterfte naar leeftijd, geslacht, totaal cholesterol/HDL cholesterol ratio, diabetes, roken en hoge bloeddruk (figuur 3.5). Deze risico's zijn berekend op basis van de Framingham Risk scores (de Framingham risk studie is een uitgebreide epidemiologische studie in de Verenigde Staten, zie Castelli et al., 1986; Anderson et al., 1987). Ook wordt er in de richtlijnen rekening gehouden met de kosten van cholesterolverlagers en verdere behandeling om de kosten per gewonnen levensjaar als gevolg van het gebruik van cholesterolverlagers te kunnen berekenen. Verder wordt gesteld dat mannen ouder dan 70 en vrouwen ouder dan 75 jaar geen cholesterolverlager nodig hebben.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Figuur 3.5: 10-jaars risico op ziekte en sterfte aan hart- en vaatziekten, naar leeftijd, geslacht en combinatie van risicofactoren in de richtlijn van 1998 (Van Hout en Simoons, 2001).



Op basis van het aantal personen in de rode vakken van figuur 3.5 en overige indicaties voor cholesterolverlagers (zoals myocard infarct, angina pectoris en hartfalen) komen van Hout en Simoons op een lage en hoge raming van 18.000 respectievelijk 34.000 mensen per miljoen inwoners in Nederland die in 1998 een cholesterolverlager nodig zouden hebben. Bij de rode vakken in tabel 3.5 geldt tevens dat bij dat risico de kosten per gewonnen levensjaar bij gebruik van een cholesterolverlager lager zijn dan 18.000 euro.



## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

Als we de hoge raming van van Hout en Simoons naar de bevolking van 2013 zouden extrapoleren, dan zouden er ongeveer 571.000 personen in 2013 in aanmerking komen voor een cholesterolverlager (zonder rekening te houden met de toegenomen vergrijzing in deze periode). In werkelijkheid was het aantal gebruikers van cholesterolverlagers in 2013 ruim twee miljoen (GIP-databank, 2014). Dit geeft samen met de beperkte rol van demografie (stippellijn in figuur 3.2) al een indicatie dat wijziging in de richtlijnen een belangrijke oorzaak zou kunnen zijn voor de stijging.

### ***Richtlijn 2006***

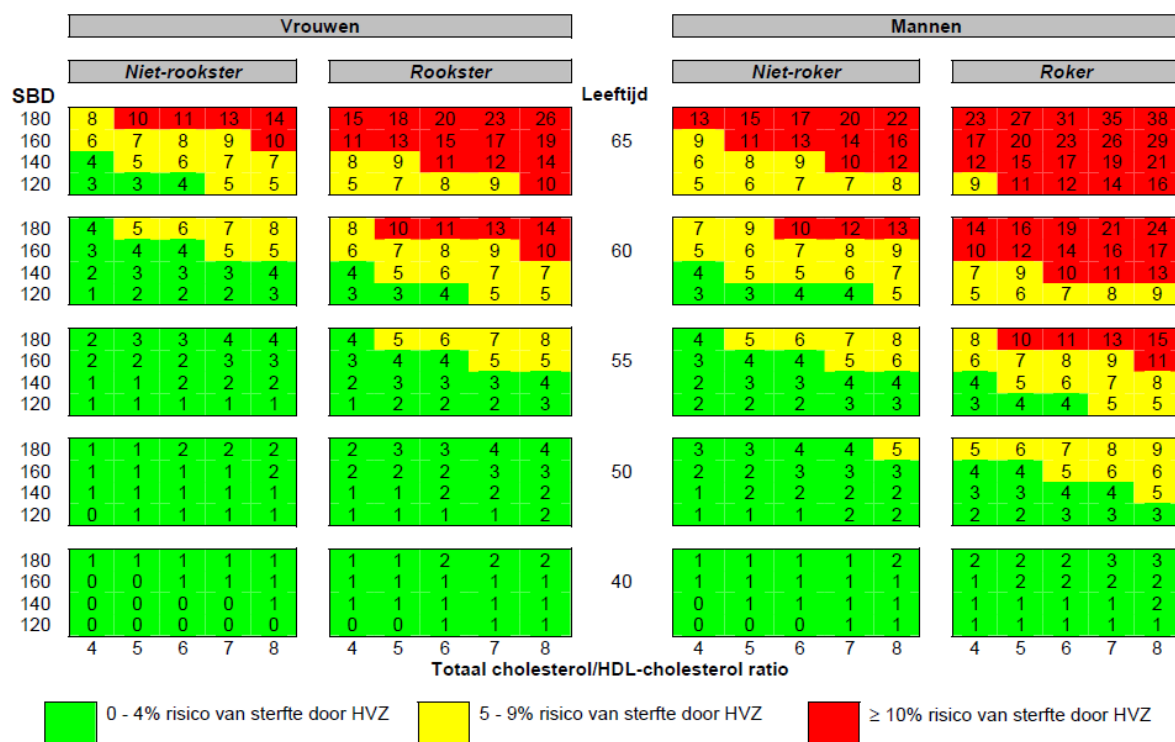
Op basis van de SCORE risicofunctie en gegevens van drie monitoring/cohortonderzoeken: het MORGEN-project, het Peilstationsproject Hart- en vaatziekten en het ERGO-onderzoek, is in de richtlijn van 2006 een nieuwe risicotabel gemaakt (CBO, 2006) (figuur 3.6).

Wijzigingen in de richtlijn van 2006 ten opzichte van 1998:

- Het risico op hart- en vaatziekten is in 2006 gebaseerd op de SCORE risicofunctie in plaats van de Framingham risk score en richt zich alleen op het 10-jaars sterfterisico aan hart- en vaatziekten (in 1998 betrof dit het risico op sterfte plus ziekte). Het afkappunt voor behandeling met een cholesterolverlager ligt hier op 10% sterfterisico (de rode vakken in figuur 3.6). Volgens de richtlijntekst komt 10% sterfterisico ruwweg overeen met 18% risico op ziekte plus sterfte (CBO, 2006).
- Hoewel deze tabel 65 jaar als hoogste leeftijdscategorie toont, is in de richtlijn van 2006 geen expliciete leeftijdsbegrenzing voor het gebruik van cholesterolverlagers aangegeven.
- Bij personen met hart- en vaatziekten of diabetes met een LDL-cholesterolwaarde hoger dan 2,5 mmol/liter adviseert de richtlijn nu ook een cholesterolverlager te gebruiken.
- Het doelmatigheidscriterium (de grens van 18.000 euro per gewonnen levensjaar) is in 2006 vervallen: alleen op basis van de 10-jaarsrisico's wordt een cholesterolverlager al of niet aanbevolen. Vanwege prijsverlagingen van cholesterolverlagers, geldt namelijk dat bij alle groepen met een 10-jaars risico op sterfte aan hart- en vaatziekten van 12,5% of meer de kosten van het gebruik van cholesterolverlagers onder de 20.000 euro per gewonnen levensjaar liggen.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

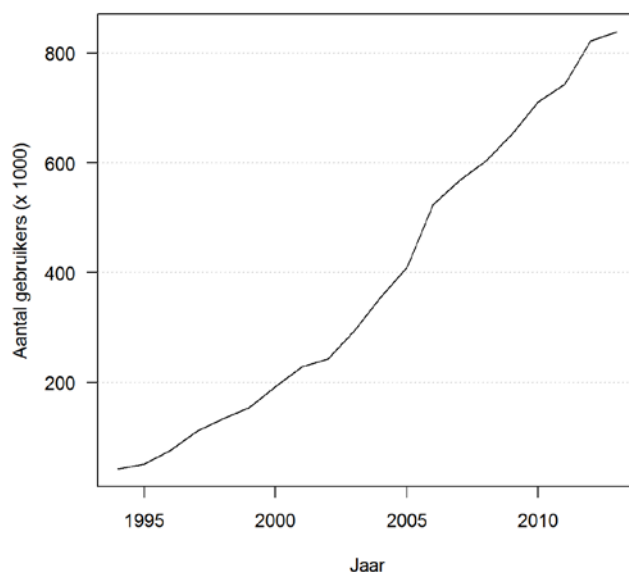
Figuur 3.6: Het 10-jaarrisico op sterfte aan hart- en vaatziekten, naar leeftijd, geslacht en combinatie van risicofactoren in de richtlijn van 2006 (Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomangement, 2006).



Een belangrijke wijziging in de richtlijn van 2006 is het verdwijnen van de bovenste leeftijdsgrens. In figuur 3.7 is te zien dat het aantal mensen ouder dan 70 jaar dat een cholesterolverlager gebruikt vanaf 1999 continu is gestegen van 43.000 in 1994 tot 839.000 in 2013 (GIP-databank). De wijziging in de richtlijntekst van 2006 laat in dat kalenderjaar geen duidelijke trendbreuk in deze stijging zien en is wellicht eerder een bevestiging van de al opgetreden trend. Tussen 2006 en 2011 is de werkelijke toename van het gebruik van cholesterolverlagers bij mensen van 70 jaar en ouder 219.000 personen (GIP-databank, 2014).

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Figuur 3.7: Aantal gebruikers van cholesterolverlagers onder mensen ouder dan 70 jaar in Nederland 1994-2013.



### **Richtlijn 2011**

In de richtlijn van 2011 heeft men de 10-jaarsrisico's berekend op basis van de SCORE risicofunctie en data van het MORGEN-project, het Rotterdamse ERGO-cohort en van Dis en Kromhout 2010 (CBO, 2011) (figuur 3.8).

Wijzigingen in de richtlijn van 2011 ten opzichte van 2006:

- In 2006 werd alleen gekeken naar het 10-jaarsrisico op sterfte aan hart- en vaatziekten. In 2011 wordt gekeken naar het 10-jaarsrisico op ziekte of sterfte aan hart- en vaatziekten. Omdat deze laatste risico's hoger zijn, is in de richtlijnen van 2011 gekozen voor een hoger, maar vergelijkbaar, afkappunt voor behandeling met een cholesterolverlager van 20% in plaats van 10 % (de rode vakken in figuur 3.8).
- De tabel is uitgebreid tot mensen van 70 jaar en ouder (de tabel van 2006 liep tot 65 jaar en ouder).
- Het gebruik van de risicotabel wordt ook geadviseerd bij patiënten met diabetes (zowel type 1 en type 2) en bij patiënten met reumatoïde artritis. Bij de schatting van het risico voor deze groep dient 15 jaar te worden opgeteld bij de leeftijd van de patiënt.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Figuur 3.8: Het 10-jaarrisico op ziekte of sterfte aan hart- en vaatziekten, naar leeftijd, geslacht en combinatie van risicofactoren in de richtlijn van 2011 (Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2011).

SBD	Vrouwen					Leeftijd	Mannen													
	Niet-rookster		Rookster				Niet-roker		Roker											
180	35	38	41	43	44	47	50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50					
160	28	31	33	35	36	38	41	44	46	48	45	48	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50	>50
140	22	24	26	28	29	31	33	36	38	39	37	40	42	44	46	49	>50	>50	>50	>50
120	18	19	21	22	23	25	27	29	30	32	30	32	34	36	38	40	43	45	48	50
180	14	17	20	24	30	27	32	37	45	>50	25	30	36	44	>50	45	>50	>50	>50	>50
160	10	12	14	17	21	19	22	27	32	39	18	21	26	32	40	33	39	47	>50	>50
140	7	8	10	12	15	14	16	19	23	28	12	15	18	23	29	23	28	34	42	>50
120	5	6	7	9	11	10	11	14	17	20	9	11	13	16	21	17	20	24	30	38
180	10	12	15	18	23	20	23	28	34	42	22	26	32	40	50	40	48	>50	>50	>50
160	7	8	11	13	16	14	17	20	24	30	15	19	23	29	36	29	35	42	>50	>50
140	5	6	7	9	12	10	12	14	17	21	11	13	16	20	26	20	25	30	38	47
120	4	4	5	7	8	7	8	10	12	15	8	9	12	15	19	14	18	22	27	34
180	5	6	8	10	12	10	12	15	18	22	13	16	20	26	32	25	31	38	47	>50
160	4	4	5	7	9	7	8	10	13	16	10	12	15	18	23	18	22	27	34	43
140	3	3	4	5	6	5	6	7	9	11	7	8	10	13	17	13	16	19	24	31
120	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8	5	6	7	9	12	9	11	14	17	22
180	2	3	4	5	6	5	6	7	9	11	8	10	12	15	20	15	18	23	28	36
160	2	3	3	3	4	3	4	5	6	8	6	7	9	11	14	11	13	16	20	26
140	1	1	2	2	3	2	3	3	4	6	4	5	6	8	10	7	9	12	15	19
120	1	1	1	2	2	2	2	2	3	4	3	3	4	6	7	5	7	8	10	13
180	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	3	3	4	6	7	5	6	8	10	13
160	<1	<1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	4	5	4	4	6	7	9
140	<1	<1	<1	1	1	<1	<1	1	1	1	1	2	2	3	4	3	3	4	5	7
120	<1	<1	<1	<1	<1	<1	<1	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	3	4	5
	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8	4	5	6	7	8
	Ratio totaal cholesterol/HDL						Ratio totaal cholesterol/HDL													

Gebaseerd op gegevens van MORGEN- (RIVM) en ERGO-cohort (Erasmus MC) en Van Dis & Kromhout 2010.

HDL= high-density-lipoproteïne; SBD = systolische bloeddruk.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### **3.3 Methode**

Om te onderzoeken wat het effect is van veranderingen in richtlijnen en andere determinanten (zoals demografie en epidemiologie) maken we gebruik van verschillende studies: de Doetinchem Cohort Studie en de monitoringstudie Nederland de Maat Genomen (kortweg NL de Maat). We onderzoeken wat het effect van veranderingen in determinanten is binnen deze studies, en vertalen dit vervolgens naar de Nederlandse bevolking. Deze studies zijn echter niet representatief voor de Nederlandse bevolking maar bieden ons wel een globaal beeld van het effect van de determinanten.

De Doetinchem Cohort Studie wordt sinds 1987 uitgevoerd door het RIVM. In deze studie worden elke vijf jaar leefgewoonten en gezondheid gemeten van mannen en vrouwen van oorspronkelijk 20-59 jaar, door middel van vragenlijsten in combinatie met lichamelijk onderzoek (Verschuren et al., 2008). In deze notitie wordt de vijfde meetronde (2008-2012) van de Doetinchem Cohort Studie gebruikt. In deze periode zijn 4020 personen onderzocht, van wie 3283 personen in de leeftijdsgroep ouder dan 50 jaar.

De monitoringsstudie NL de Maat is in de periode 2009-2010 door het RIVM uitgevoerd, waarbij onderzoek is gedaan naar de prevalentie van (abdominaal) overgewicht en obesitas, (onderdelen) van het metabool syndroom en ongediagnosticeerde diabetes in de algemene bevolking van 18-70 jaar. In totaal hebben ongeveer 4500 personen uit zeven gemeenten deelgenomen, waarvan ruim 2200 personen ouder dan 50 jaar. Deelnemers vulden thuis een vragenlijst in, en bij bezoek aan het onderzoekscentrum werden lengte, gewicht, middel- en heupomtrek en bloeddruk gemeten en werd bloed afgenomen ter bepaling van onder andere het cholesterol- en glucosegehalte.

We hebben onvoldoende gegevens om tussen 1998 en 2006 een kwantitatieve analyse uit te voeren om te bepalen wat het effect van de verschillende determinanten is op zorggebruik. Aangezien we voor de periode 2006 en 2011 wel geschikte gegevens hebben, zullen we onze analyse richten op de periode 2006-2011. Daarnaast beperken we ons tot de leeftijdsgroep 50-79 jaar, omdat hogere leeftijden niet in de gebruikte studies voorkomen.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### **3.4 Analyse**

Er komen verschillende groepen mensen in aanmerking voor cholesterolverlagers, op basis van hun risicoprofiel: mensen met hart- en vaatziekten, diabetes, en sinds de richtlijnen van 2011 ook mensen met reuma en. Daarnaast komen ook mensen zonder deze ziekten, maar met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (door bijvoorbeeld roken, hoge bloeddruk en een verhoogd cholesterol) in aanmerking voor cholesterolverlagers, zie de rode vakken in de risicotabel. Demografische en epidemiologische ontwikkelingen voor diabetes, hart- en vaatziekten en cardiovasculaire risicofactoren voor mensen zonder hart- en vaatziekten kunnen mogelijk een deel van de toename in het gebruik van cholesterolverlagers verklaren. Daarnaast onderzoeken we het effect van veranderingen in de richtlijnen.

Wijzigingen van handelen binnen richtlijnen kan ook een belangrijke factor zijn voor de stijging in het gebruik van cholesterolverlagers, maar dit is met de beschikbare gegevens niet goed te analyseren. In de richtlijntekst van 2006 wordt geschat dat ongeveer 2,1 miljoen Nederlanders tussen 50 en 79 jaar met een 10-jaars risico op hart- en vaatziekten van 20% of hoger en een totaal cholesterolgehalte van minstens 5 mmol/l geen cholesterolverlager gebruikt. De richtlijntekst van 2011 bevat helaas geen raming van de mate van ondergebruik. Hierdoor is niet te zeggen of het aantal personen dat volgens de richtlijn wel een cholesterolverlager nodig heeft, maar niet gebruikt, sinds 2006 is gewijzigd.

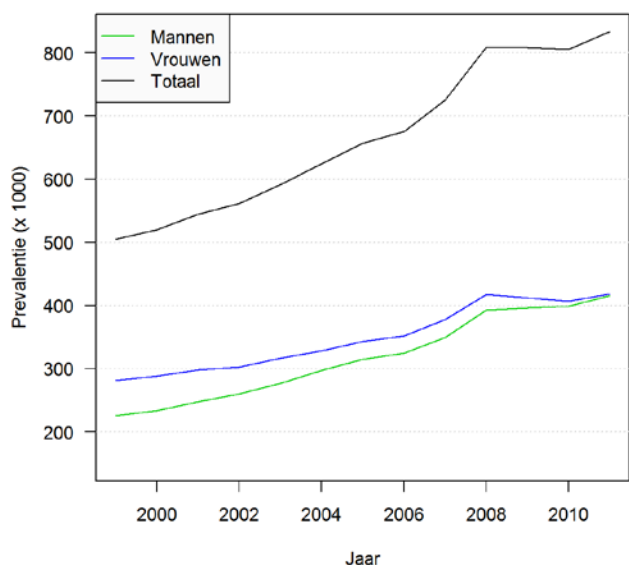
#### **3.4.1 Diabetes**

##### *Demografie en epidemiologie*

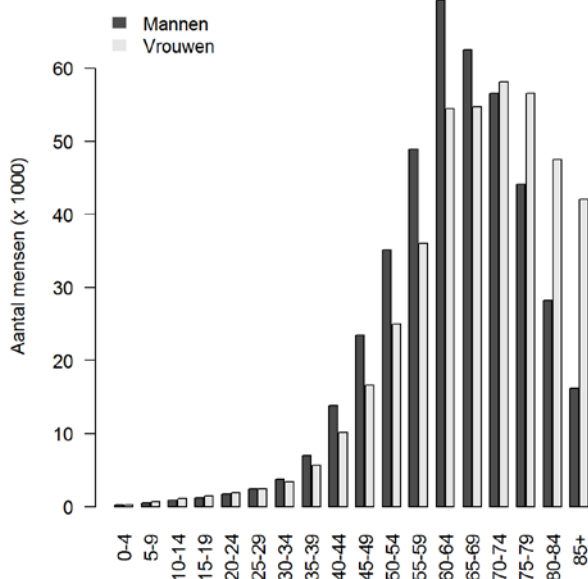
In 2011 waren er naar schatting 834.000 mensen met diabetes bij de huisarts bekend (figuur 3.9 en 3.10) (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014). In de periode 2006-2011 was de toename van het totaal aantal mensen met diabetes 23% (4,3% per jaar). Een belangrijke factor voor deze stijging was een actievere opsporing van diabetes.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Figuur 3.9: Prevalentie van diabetes in de periode 1999-2011.



Figuur 3.10: Prevalentie van diabetes in 2011 naar leeftijd en geslacht.



De prevalentietoename van diabetes heeft gevolgen voor het aantal mensen dat volgens de richtlijnen van 2006 een cholesterolverlager nodig heeft. In NL de Maat is de fractie mensen met een LDL cholesterolgehalte van minstens 2,5 mmol onder mensen met diabetes 52,7%. Volgens de richtlijnen van 2006 zouden deze mensen in aanmerking komen voor een cholesterolverlager. Tussen 2006 en 2011 nam de prevalentie van diabetes bij de groep 50-79 jaar toe met 114.000 (van 487.000 naar 601.000, Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014).

Als we aannemen dat 52,7% van alle mensen met diabetes in de groep 50-79 een cholesterolverlager nodig heeft, dan zouden er in 2011 nog eens 60.000 mensen (52,7% van 114.000) met diabetes die een cholesterolverlager nodig hebben bijkomen, ten opzichte van 2006.

### *Wijziging in richtlijnen*

Op basis van NL de Maat had volgens de richtlijnen van 2006 52,7% van de mensen met diabetes een cholesterolverlager nodig (omdat ze een LDL cholesterol van minstens 2,5 mmol/l hebben), terwijl dit volgens de tabel uit de richtlijnen van 2011 41,3% zou zijn. Als we aannemen dat dit ook geldt voor mensen met diabetes in de Nederlandse bevolking van 50-79 jaar, betekent dit dat er ongeveer 56.000 (11,4 % 487.000) gebruikers van cholesterolverlagers minder zouden zijn doordat de richtlijn is gewijzigd.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

Vanwege de beperkte omvang van het aantal mensen in NL de Maat zijn er ruime onzekerheidsmarges rondom deze aantallen. De verwachte stijging op basis van demografie en epidemiologie en de verwachte daling vanwege wijziging in richtlijnen zijn ongeveer even groot. Op basis hiervan trekken we daarom de voorzichtige conclusie dat, gegeven de veranderingen in demografie, epidemiologie en de wijziging van de richtlijn tussen 2006 en 2011, het aantal diabeten dat volgens de richtlijn een cholesterolverlager zou moeten gebruiken tussen 2006 en 2011 grofweg gelijk is gebleven.

### **3.4.2 Hart- en vaatziekten**

#### *Demografie en epidemiologie*

Op dit moment leven er in Nederland meer dan één miljoen mensen met een hart- of vaatziekte (website Hartstichting, 2014). Ruim 60% hiervan betreft coronaire hartziekten (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014). Tussen 2006 en 2011 is de prevalentie van coronaire hartziekten gelijk gebleven (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014). Bij hartfalen en beroerte is de prevalentie waarschijnlijk wel licht gestegen. Voor de overige subgroepen van hart- en vaatziekten is het niet duidelijk hoe de prevalentie zich tussen 2006 en 2011 heeft ontwikkeld. Door het ontbreken van betrouwbare gegevens nemen we voor onze analyse aan dat de prevalentie van hart- en vaatziekten gelijk is gebleven.

#### *Wijziging in richtlijnen*

De richtlijnen van 2006 en 2011 voor het gebruik van cholesterolverlagers zijn voor mensen met hart- en vaatziekten gelijk gebleven. Voor deze groep stelt de richtlijn dat alleen mensen met een LDL cholesterol van 2,5 mmol/l of hoger in aanmerking komen voor een cholesterolverlager. Wijziging in richtlijnen is dus niet van toepassing op mensen met hart- en vaatziekten.



## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### **3.4.3 Reuma**

#### *Demografie en epidemiologie*

Verandering in demografie en epidemiologie is niet van toepassing omdat mensen met reuma volgens de richtlijnen in 2006, vanwege reuma alleen, nog niet in aanmerking komen voor cholesterolverlagers.

#### *Wijziging in richtlijnen*

Voor mensen met reuma worden cholesterolverlagers voor het eerst aanbevolen in de richtlijnen van 2011. Op basis van de Doetinchem Cohort Studie komt volgens de risicotabel van 2011 32% van mensen met een chronische gewrichtsontsteking (waaronder reuma) in aanmerking voor een cholesterolverlager. In 2011 is de prevalentie van reuma in Nederland voor mensen tussen de 50-79 jaar ongeveer 70.000 (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014). Als we aannemen dat 32% van deze mensen in aanmerking komt voor cholesterolverlagers, dan volgt dat 22.000 (32% van 70.000) mensen met reuma een cholesterolverlager nodig hebben. Een klein deel van deze groep (2.700 mensen) zou ook al op grond van de risicotabel uit de richtlijnen van 2006 (dat wil zeggen op grond van het hebben van een combinatie van risicofactoren) al in aanmerking zijn gekomen voor een cholesterolverlager. De toename in gebruik van cholesterolverlagers tussen 2006 en 2011 door de richtlijnverandering voor reuma in 2011 komt uit op ruim 19.000 gebruikers (toename van ruim 700%).

### **3.4.4 Mensen zonder hart- en vaatziekten, diabetes (en reuma)**

#### *Demografie en epidemiologie*

Op basis van de risicotabel van 2006 heeft in de Doetinchem Cohort Studie 1,7% van de mensen van 50-79 jaar geen hart- en vaatziekten en diabetes maar wel een cholesterolverlager nodig door het hebben van bepaalde risicofactoren. Als we aannemen dat dit ook geldt voor de Nederlandse bevolking, dan betekent dit dat alleen al vanwege de groei van de bevolking voor deze leeftijdsgroep van 4.892.000 (2006) naar 5.370.000 (2011) een toename van 8.000 mensen (1,7% van 478.000) die een cholesterolverlager nodig hebben.

#### *Wijziging in richtlijnen*

Op basis van de risicotabel van 2011 heeft 6,2% van de mensen van 50-79 jaar in de Doetinchem Cohort Studie geen hart- en vaatziekten, diabetes en reuma maar wel een cholesterolverlager nodig door het hebben van bepaalde risicofactoren. De wijziging in richtlijnen voor mensen zonder hart- en vaatziekten zorgt voor een geschatte toename in het gebruik van cholesterolverlagers van 222.000 (304.000–82.000) mensen.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

### 3.5 Overzicht

Wij hebben onderzocht wat het effect van veranderingen in de verschillende determinanten (zoals genoemd in hoofdstuk 2) is op het gebruik van cholesterolverlagers tussen 2006 en 2011. Op basis van onze analyses verwachten we een stijging van het gebruik van cholesterolverlagers van 274.000 (356.000-82.000) (tabel 3.1 en figuur 3.11). De werkelijke stijging in het gebruik van cholesterolverlagers is 235.000 (GIP databank, 2014). In figuur 3.11 is te zien dat de verwachte groei in het gebruik van cholesterolverlagers vrij goed overeenkomt met de werkelijke groei.

Tabel 3.1: Aantal mensen dat per categorie een cholesterolverlager zou moeten gebruiken in de jaren 2006 en 2011 op basis van de risicotabellen uit de richtlijnen van 2006 en 2011.

Jaar	Richtlijnen 2006		Richtlijnen 2011	
	2006	2011	2006	2011
Mensen zonder hart- en vaatziekten en diabetes	82.000	90.000	-	-
Mensen zonder hart- en vaatziekten, diabetes en reuma	-	-	304.000	334.000
Mensen met reuma	-	-	19.000	22.000
<b>Totaal</b>	<b>82.000</b>	<b>90.000</b>	<b>323.000</b>	<b>356.000</b>

Tabel 3.2: De verwachte bijdrage van de determinanten demografie, epidemiologie en richtlijnwijziging aan de stijging in het gebruik van cholesterolverlagers voor mensen zonder hart- en vaatziekten, diabetes en reuma tussen 2006 en 2011.

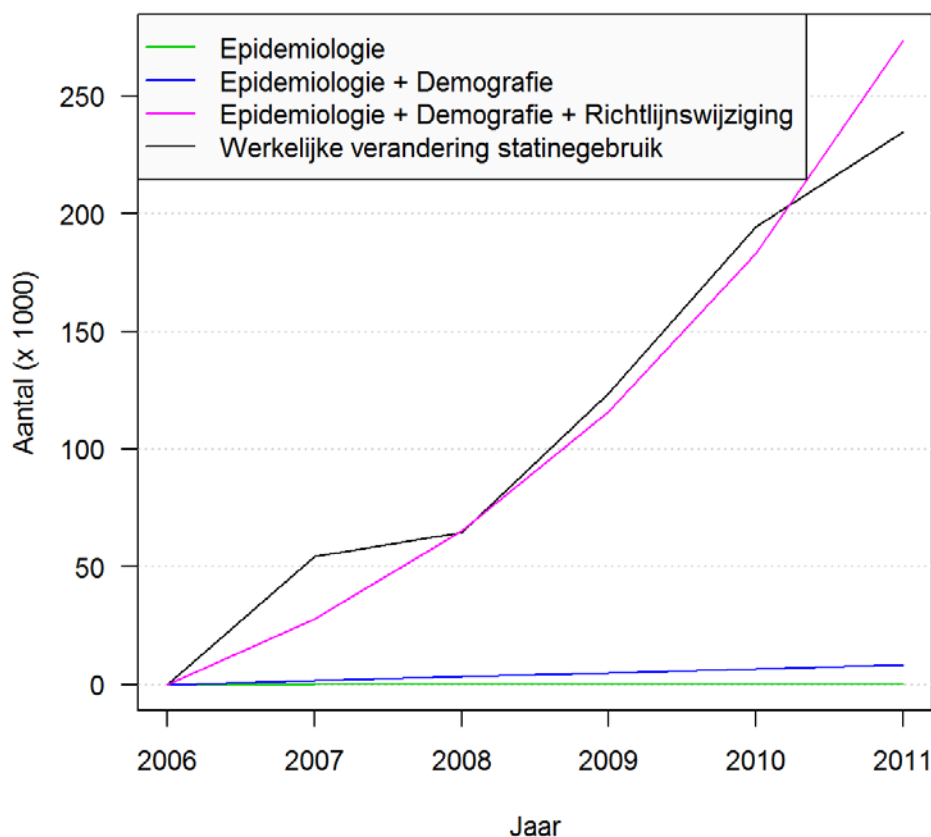
	Procentuele stijging	Absolute stijging
Epidemiologie	0.3%	260
Demografie	10%	8.000
Richtlijnwijziging	295%	241.000
<b>Totale stijging *</b>	<b>335%</b>	<b>274.000</b>

\*Het totaal is niet gelijk aan de som van de afzonderlijke percentages omdat er interactie-effecten zijn tussen de determinanten.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Veruit het grootste deel van de verwachte stijging in het gebruik van cholesterolverlagers tussen 2006 en 2011 is te verklaren door de wijziging van de richtlijnen (tabel 3.2). Omdat er sprake is van een continue gelijkmatige stijging in het gebruik van cholesterolverlagers, zonder duidelijke impuls in de exacte jaren van richtlijnwijziging (zie figuur 3.2), lijkt herziening van de richtlijnen te volgen op veranderingen in de praktijk. Demografische veranderingen (vergrijzing) spelen een beperkte rol in de verklaring van de toename, en de rol van epidemiologie (wijzigingen in prevalentie van de relevante ziekten en risicofactoren) lijkt zeer klein. Het vaker of juist minder vaak handelen volgens de richtlijn kan ook een belangrijke factor zijn, maar die is met de beschikbare gegevens niet goed te analyseren.

Figuur 3.11: Verandering in het gebruik van cholesterolverlagers tussen 2006 en 2011 ten opzichte van 2006.



# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

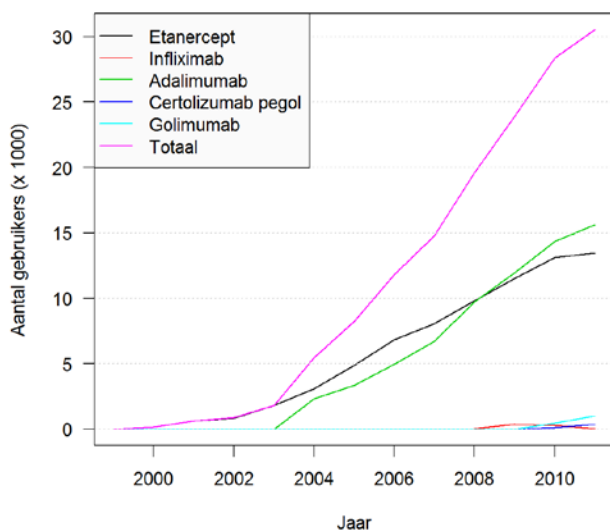
## 4 Casus TNF-alfa-remmers

In dit hoofdstuk onderzoeken we de rol van de determinanten op de stijging van het gebruik van TNF-alfa-remmers (biologische geneesmiddelen) die vanaf het jaar 2001 steeds vaker gebruikt worden bij reumatische aandoeningen, de ziekte van Crohn en psoriasis.

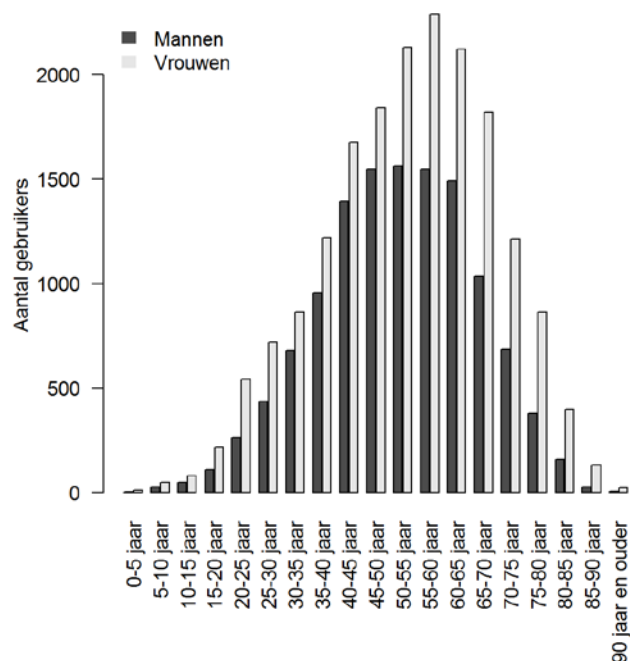
### 4.1 Trend

In figuur 4.1 is te zien dat het gebruik van TNF-alfa-remmers vanaf 2003 sterk is toegenomen (GIP-databank). Twee middelen worden het meest gebruikt: Adalimumab en Etanercept. De uitgaven aan TNF-alfa-remmers volgen een vergelijkbaar patroon (niet getoond hier), omdat de prijzen van deze middelen in de tijd vrij stabiel zijn gebleven (GIP-databank). Figuur 4.2 laat zien dat het aantal gebruikers iets hoger ligt bij vrouwen en dat de leeftijdsgroep van gebruikers erg breed is. Vanaf 2012 beschikken op dit moment noch het RIVM noch de GIP-database over betrouwbare landelijke cijfers over gebruik en kosten van TNF-alfa-remmers bekend, vanwege de overheveling van deze geneesmiddelen van het extramurale geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) naar het ziekenhuisbudget.

Figuur 4.1: Aantal gebruikers van TNF-alfa-remmers in de periode 1999-2011



Figuur 4.2: Aantal gebruikers van TNF-alfa-remmers in 2011 naar leeftijd en geslacht.



In de afgelopen 15 jaar is het gebruik van TNF-alfa-remmers sterk gestegen. In tabel 4.1 is te zien vanaf welk jaar de belangrijkste geneesmiddelen in deze klasse voor bepaalde indicaties werden vergoed vanuit het basispakket.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Tabel 4.1 Overzicht van de start van de vergoeding van de voornaamste TNF-alfa-remmers in Nederland, naar indicatie.

Geneesmiddel	Indicatie	Vanaf jaar
Adalimumab	Actieve RA	2004
Adalimumab	Actieve en progressieve arthritis psoriatica,	2005
Adalimumab	Ernstige, actieve spondylitis ankylopoetica	2006
Adalimumab	Ziekte van Crohn, matig tot ernstig	2007
Adalimumab	(Plaque) psoriasis	2008
Etanercept	Actieve RA	2000
Etanercept	Actieve en progressieve arthritis psoriatica	2003
Etanercept	Ernstige, actieve spondylitis ankylopoetica	2004
Etanercept	Juvenile idiopatische arthritis	2004
Etanercept	(Plaque) psoriasis	2008
Infliximab	Ziekte van Crohn	2001
Infliximab	Actieve RA	2004
Infliximab	Ernstige, actieve spondylitis ankylopoetica	2005
Infliximab	Actieve en progressieve arthritis psoriatica,	2005
Infliximab	(Plaque) psoriasis	2006

### *Reumatische aandoeningen (reuma, arthritis psoriatica (PsA) en spondylitis ankylopoetica (SA))*

Een benchmarkonderzoek laat zien dat de variatie in het gebruik van TNF-alfa-remmers tussen de reumacentra in 2011 vrij groot was. Voor reumatoïde artritis (RA) lag het gebruik van TNF-alfa-remmers tussen 11% en 56% bij 42 reumaklinieken (68% van de klinieken gaf respons), bij Arthritis psoriatica (PsA) tussen 9% en 50% en bij Spondylitis ankylopoetica (SA) tussen 2% en 65%. Bij de laagfrequente voorschrijvers kan dit vragen oproepen over kwaliteit en toegankelijkheid van de zorg, bij de hoogfrequente voorschrijvers kunnen reumatologen worden aangesproken op de doelmatigheid, aldus Jansen, Albada-Kuipers en Dijkmans 2011.

### *Ziekte van Crohn*

Adalimumab (sinds 2007) en Infliximab (sinds 2001) worden vergoed aan patiënten van achttien jaar of ouder met matige tot ernstige ziekte van Crohn waarbij er sprake is van onvoldoende respons op de maximale inzet van corticosteroïden en/of immunosuppressiva, of die dergelijke behandelingen niet verdragen of bij wie hiertegen een contra-indicatie bestaat (CVZ 2007; NVGE 2008). In het Verenigd Koninkrijk werden twee cohorten (1995-2002 en 2003-2011) met in totaal ruim 13.000 patiënten met de ziekte van Crohn gevolgd. Men zag een significante toename van het gebruik van TNF-alfa-remmers, tot 23% van de patiënten met de ziekte van Crohn, negen jaar na de diagnosestelling (Rungoe et al., 2014). Een raming van de Nederlandse vereniging voor gastro-enterologie komt ook uit op 23% gebruikers onder de patiënten met de ziekte van Crohn.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### *Plaque psoriasis*

De TNF-alfa-remmers Adalimumab, Etanercept en Infliximab worden ook vergoed bij patiënten van achttien jaar of ouder met matig tot ernstige chronische plaque psoriasis waarbij sprake is van onvoldoende respons op, intolerantie voor of een absolute contra-indicatie voor PUVA, methotrexaat en ciclosporine, en die wordt behandeld volgens de richtlijnen (CVZ 2008, NVDV 2012). Bijna 4000 psoriasis patiënten worden nu in Nederland met biologicals behandeld, waarvan naar schatting 70% met TNF-alfa-remmers, de overige 30% met ustekinumab (persoonlijke mededeling dermatoloog universitair ziekenhuis).

### **4.2 Internationaal**

De toename van het gebruik van deze middelen is voor reumatische aandoeningen ook in een aantal andere landen zichtbaar. Gedurende de periode 2002-2011 nam in Noorwegen de fractie patiënten met RA, PSA en SA met een eerste voorschrift van een TNF-alfa-remmer toe van 6 naar 31 per 100.000 (Lie et al., 2014). Tegelijk zag men in gegevens van het NOR-DMARD register dat deze middelen eerder na de diagnose en bij een lager niveau van ziekte-activiteit worden voorgeschreven. Voor Denemarken wordt deze conclusie bevestigd met gegevens uit de DANBIO registratie (Hjardem et al., 2005). Voor Zweden laat Neovius zien dat de verkopen van TNF-alfa-remmers tussen 2000 en 2009 zijn vernegenvoudigd, tot 5% van de totale uitgaven voor geneesmiddelen (Neovius et al., 2011). Ook in Zweden worden patiënten gedurende de periode 1999-2006 eerder (korter na diagnose en bij iets lagere ziekte-activiteit) met TNF-alfa-remmers behandeld, maar dit valt nog ruimschoots binnen de Zweedse richtlijnen (Söderlin en Geborek 2013). Voor Duitsland observeert Huscher tussen 2002 en 2011 een verzesvoudiging van het gebruik van biologicals bij patiënten met reuma (Huscher et al., 2014). Uit economische evaluatiestudies blijkt dat gebruik van TNF-alfa-remmers bij reumatische aandoeningen gezondheidswinst en lager werkverzuim kan opleveren, bij aanvaardbare extra maatschappelijke kosten (Sandmann et al., 2013; Vermeer et al., 2013).

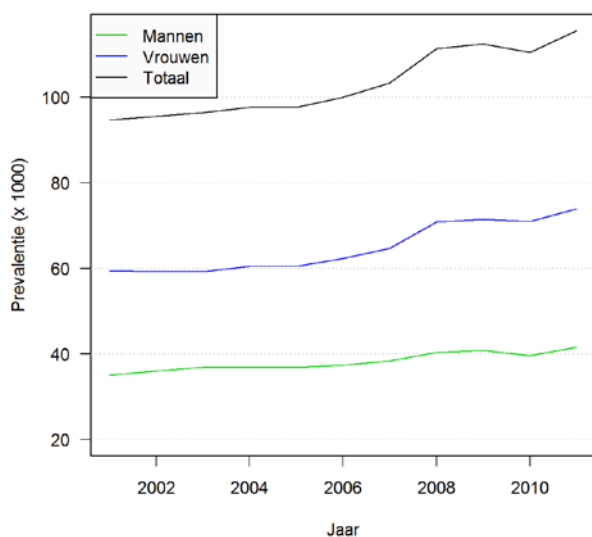
### **4.3 Analyse**

#### *Demografie en epidemiologie*

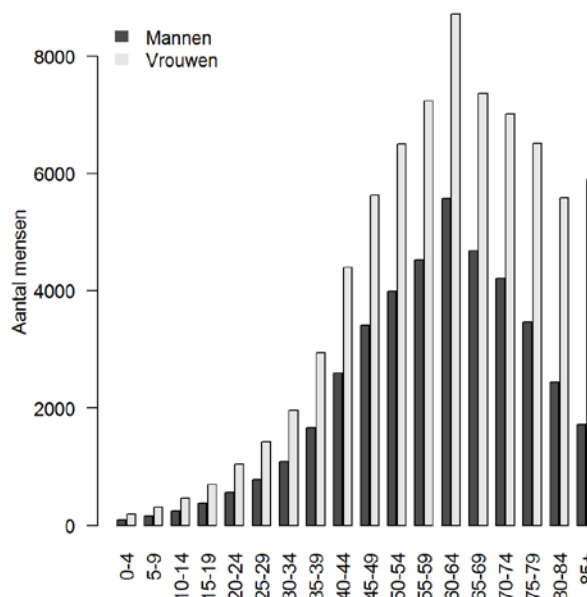
Gegeven het gebruik per leeftijdsgroep en geslacht van TNF-alfa-remmers in 2004, is de verwachte stijging van het gebruik op grond van demografie tussen 2004 en 2011 8,3% (1,1% per jaar). Dit is een klein deel van de totale toename van het gebruik van TNF-alfa-remmers. In figuur 4.3 is te zien dat de prevalentie van reuma in Nederland tussen 2004 en 2011 is gestegen van 98.000 personen tot circa 116.000 in 2011 (2,4% per jaar) (Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014). Het is mogelijk dat een deel van deze stijging het gevolg is van initiatieven tot meer vroege opsporing van reumatische aandoeningen bij huisartsen. Door deze stijging komen er mogelijk meer mensen in aanmerking voor TNF-alfa-remmers. In figuur 4.4 is de verdeling naar leeftijd en geslacht te zien van reumatoïde artritis.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Figuur 4.3: Prevalentie van reumatoïde artritis in de periode 2001-2011.



Figuur 4.4: Prevalentie van reumatoïde artritis in 2011 naar leeftijd en geslacht.



### Wijziging in richtlijnen

Internationale consensusteksten voor de behandeling van reumatoïde artritis voor 2004 en 2006 (Furst et al., 2004, 2006) geven vrijwel gelijke step-up aanbevelingen: stap 1 is methotrexaat (MTX), stap 2 bestaat uit MTX plus anti TNF-alfa-remmers dan wel alternatieven. Pas in de Nederlandse richtlijn van 2009 wordt er naast deze step-up aanpak ook een step-down werkwijze als mogelijkheid genoemd, met in stap 1 al gebruik van MTX en TNF-alfa-remmers. De meest recente richtlijn doelmatig gebruik van biologicals (Nederlandse vereniging voor reumatologie, 2014) bevestigt het mogelijke gebruik van TNF-alfa-remmers in stap 2 van de behandeling. Maar men kan op grond hiervan niet concluderen dat de plaats van TNF-alfa-remmers in de richtlijnen voor behandeling van reuma in de periode 2004-2011 radicaal is gewijzigd.

### Wijziging in handelen binnen richtlijnen

TNF-alfa-remmers worden meestal op zijn vroegst na drie maanden therapie ingezet. In een Noorse patiëntenpopulatie die sinds 2006 is gevolgd, is de gemiddelde periode tot het gebruik van een eerste anti TNF-alfa-remmer nog 2,6 jaar (Lie et al., 2014). In de zogenaamde "treat to target strategie" kunnen TNF-alfa-remmers eerder worden ingezet, en kunnen bij een positief effect ook weer eerder worden afgebouwd. Dit leidt in de praktijk soms tot relatief meer gebruik van methotrexaat en minder TNF-alfa-remmers (Vermeer et al., 2011).

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

Het feit dat er nu vijf TNF-alfa-remmers (en acht biologicals) beschikbaar zijn geeft meer keus aan behandelaren, zodat therapieresistentie nauwelijks voorkomt volgens de geïnterviewde reumatologen. Dit zou soms kunnen leiden tot te lang doorbehandelen met TNF-alfa-remmers zodat er ook wellicht behoefte is aan duidelijke stop-regels, aldus een geïnterviewde reumatoloog.

Mogelijk is het gebruik van TNF-alfa-remmers de laatste jaren weer iets gedaald (volgens een geïnterviewde reumatoloog). Dit is helaas niet te verifiëren, omdat sinds 2012 de TNF-alfa-remmers zijn overgeheveld van het extramurale geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS) naar het ziekenhuisbudget en er (nog) geen betrouwbaar landelijk beeld van gebruik en kosten bestaat. De vermeende daling kan eventueel het gevolg zijn van bewust beleid om bij patiënten in remissie minder of geen TNF-alfa-remmers voor te schrijven, maar hier zijn geen goede gegevens over beschikbaar.

In een recent tijdschriftcommentaar suggereren van Vollenhoven et al. (2014) dat er wellicht een "therapeutic window of opportunity" bestaat waarin onder andere TNF-alfa-remmers een belangrijke rol kunnen spelen om remissie te bereiken, waarna men met conventionele middelen (DMARDs) de remissie zou kunnen behouden. De zogenaamde POEET studie (Potential Optimisation of Expediency and Effectiveness of TNF blockers, door ZonMW /VWS gefinancierd), onderzoekt of het mogelijk is de TNF blokkerende therapie te staken wanneer de ziekteactiviteit van een RA patiënt gedurende langere tijd, minstens 6 maanden, onder controle is. Bij een positief resultaat zou in de toekomst deze strategie onderdeel kunnen worden van de behandelrichtlijn RA.

Sinds 2012 zijn TNF-alfa-remmers onderdeel geworden van het ziekenhuisbudget, maar er zijn ons geen aanwijzingen bekend dat het ziekenhuismanagement druk uitoefent om minder van deze middelen voor te schrijven. Ook wordt er door de geïnterviewde reumatologen geen druk ervaren vanuit patiënten om eerder of vaker TNF-alfa-remmers voor te schrijven.

### **5 Casus oogoperaties**

In dit hoofdstuk onderzoeken we de rol van de determinanten op de stijging van het aantal oogoperaties.

#### **5.1 Trend**

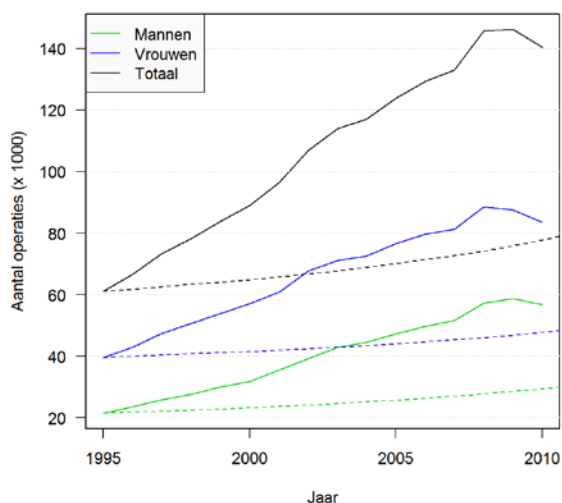
Cataract of staar is een vertroebeling van de ooglenzen waardoor het zicht vermindert. In extreme gevallen wordt de ooglenzen geheel ondoorzichtig, waardoor blindheid van het oog optreedt. Vanaf 50 jaar hebben vele mensen al tekenen van cataract, maar meestal zonder hinder. Rond 75 jaar nemen de gezichtsproblemen door de aandoening aanzienlijk toe. Tegenwoordig is deze aandoening vrijwel altijd goed behandelbaar: de ondoorzichtig geworden lens wordt verwijderd en daarvoor in de plaats wordt een kunstlens geplaatst. Deze ingreep vindt tegenwoordig meestal in dagbehandeling plaats onder plaatselijke verdoving en heeft een lage kans op complicaties.

In figuur 5.1 is te zien dat het aantal staaroperaties sinds 1995 sterk is toegenomen, tot ruim 140.000 in 2010 (CBS statline). De stippellijn in de figuur 5.1 geeft aan wat de stijging zou zijn geweest vanaf 1995 op basis van alleen demografische veranderingen (31%). De staaroperaties worden vooral uitgevoerd bij cataractpatiënten van 65 tot 80 jaar en vaker bij vrouwen dan bij mannen (figuur 5.2). De toename van het aantal staaroperaties is het grootst in de leeftijd 65-80 jaar (figuur 5.3 en 5.4).

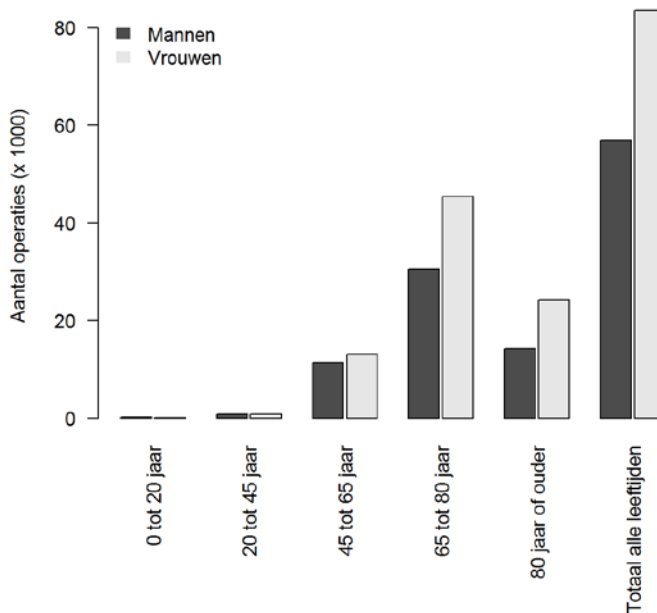


# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

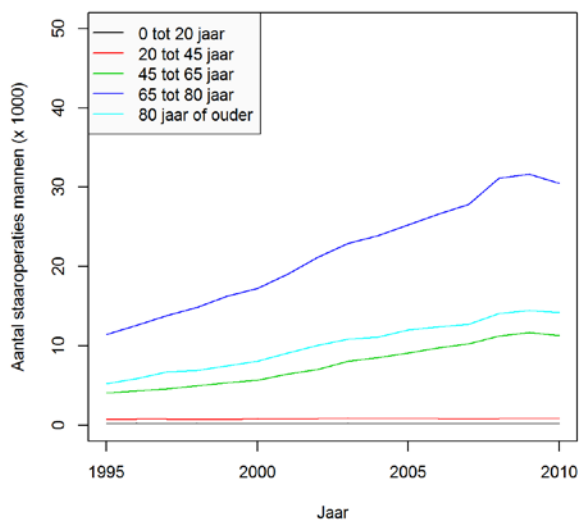
Figuur 5.1: Aantal staaroperaties in de periode tussen 1995-2010.



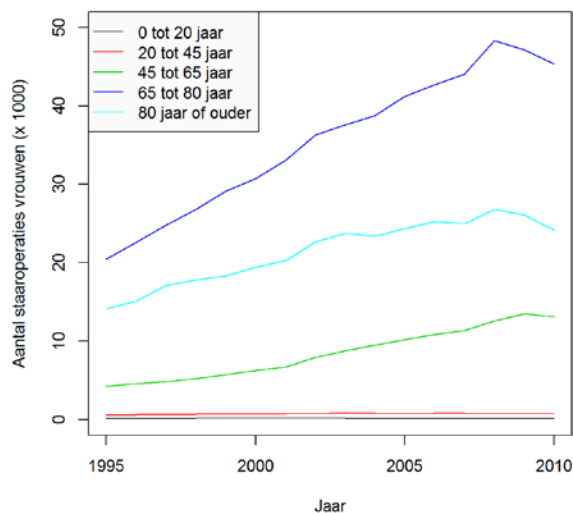
Figuur 5.2: Aantal staaroperaties in 2010 naar leeftijd en geslacht



Figuur 5.3: Aantal staaroperaties in de periode tussen 1995-2010 voor mannen.



Figuur 5.4: Aantal staaroperaties in de periode tussen 1995-2010 voor vrouwen.



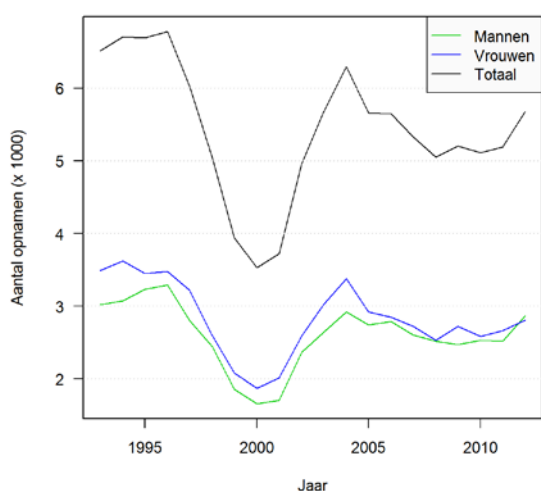
Glaucoom is een aandoening van de oogzenuw die leidt tot gezichtsveldverlies en mogelijk blindheid. De oogdruk is de belangrijkste en behandelbare risicofactor en prognostische factor. Een glaucoom operatie wordt als laatste mogelijkheid gebruikt om de oogdruk te verlagen. Eerst wordt geprobeerd met oogdruppels of laserbehandeling de oogdruk te verlagen.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

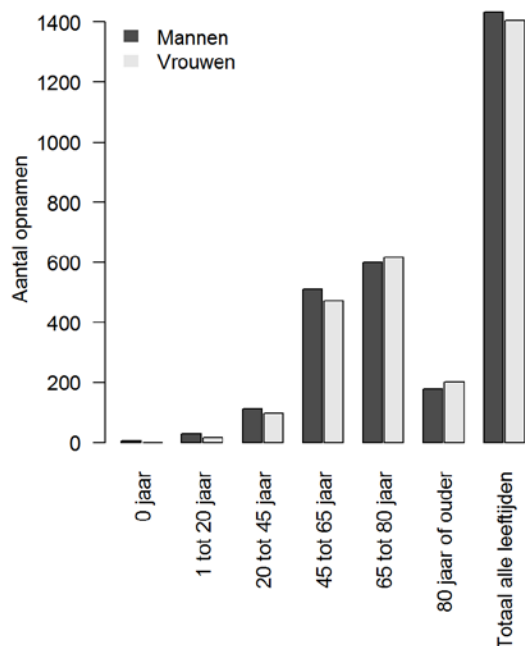
Ziekenhuisopnames voor glaucoom zijn voor een deel slechts operaties voor glaucoom, een andere reden is een acuut glaucoom waarvoor opnames nodig zijn. Bij glaucoomoperaties, die veel minder vaak voorkomen dan staaroperaties, blijft het probleem bestaan dat littekenvorming na de operatie de initiële verbetering nogal eens teniet doet.

In figuur 5.5 en 5.6 is het aantal ziekenhuisopnames vanwege glaucoom te zien. Dit aantal is veel lager dan bij staar: rond 6.000 opnames per jaar. Het aantal glaucoomoperaties wordt geschat op 2.000 tot 2.500 per jaar (Keunen et al., 2011). De scherpe daling van het aantal opnames voor glaucoom in de jaren negentig is het gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe oogdruppels, die de oogdruk konden verlagen en daardoor operaties vaak konden uitstellen en soms voorkomen. De latere (kleinere) stijging van het aantal opnames en operaties geeft aan dat bij deze progressieve ziekte er uiteindelijk toch vaak operatie nodig was. Ook kan hierbij een rol spelen dat oogartsen tegenwoordig een lagere streefdruk hanteren; om die te bereiken is soms operatie nodig (Bron: door ons geïnterviewde oogheelkundig specialisten).

Figuur 5.5: Aantal ziekenhuisopnames met glaucoom in de periode 1993-2012.



Figuur 5.6: Aantal ziekenhuisopnames met glaucoom in 2012 naar leeftijd en geslacht.



### 5.2 Internationaal

Het aantal staaroperaties is niet alleen in Nederland sterk toegenomen. Tabel 5.1 toont voor een aantal landen een toename in het aantal staaroperaties (gecorrigeerd voor de omvang van de bevolking) in de afgelopen jaren. Nederland bevindt zich in de middenmoot. De sterke internationale toename van staaroperaties is niet verwonderlijk, gezien het feit dat deze operaties tegenwoordig zeer effectief en ook bewezen doelmatig oftewel kosteneffectief zijn (Busbee 2002, Baltussen 2004, Brown 2013). Sinds 1995 heeft de techniek ervoor gezorgd dat de incisies veel kleiner zijn en uitgebreide narcose heeft plaats gemaakt voor druppelnarcose.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

Tabel 5.1: Aantal cataractoperaties per 100.000 personen in enkele OECD-landen, voor de jaren 2000, 2005 en 2010 (OECD Health Database, 2013)

Land	Jaren		
	2000	2005	2010
Nederland	553	759	846
België	na	818	1060
Frankrijk	733	874	1039
Finland	649	806	1032
Zweden	Na	664	810
Slovenië	Na	518	789
Spanje	Na	445	573
Nieuw Zeeland	248	215	305

### 5.3 Analyse

#### *Demografie*

Leeftijd is een belangrijke risicofactor voor glaucoom en staar. Op grond van demografische veranderingen tussen 1995 en 2010 is de verwachte toename van staaroperaties 31% (41% voor mannen en 24% voor vrouwen). Deze stijging is weergegeven met stippellijnen in figuur 5.1).

#### *Epidemiologie*

De oogspecialisten vermoeden dat er enige toename van leeftijdsspecifieke prevalentie van staar is, waarschijnlijk als gevolg van de grote stijging in het voorkomen van diabetes mellitus en de daaraan gerelateerde diabetische retinopathie.

#### *Wijziging in richtlijnen*

De richtlijnen voor oogoperaties zijn de laatste tien jaar niet structureel gewijzigd wat betreft het indicatiegebied aldus de geïnterviewde oogartsen. Er is een verandering in het gebruik van antibiotica na staaroperaties om een ernstige bacteriële ontsteking in het oog te voorkomen. Voor glaucoomoperatie zou de introductie van de nieuwe glaucoommedicatie hebben kunnen geleid tot de daling van het aantal glaucoomoperaties.

#### *Wijziging in handelen binnen richtlijnen*

Actieve senioren hebben voor allerlei activiteiten (autorijden, gebruik van computers en mobiele telefoons) een goed zicht nodig en ze weten dat staaroperaties het zicht sterk kunnen verbeteren. Als men het succes van een staaroperatie aan één oog ervaart, dringt men vaak aan op een operatie van het andere oog. De boven beschreven technologische ontwikkelingen bij staaroperaties (zoals kleinere incisies en lokale verdoving) hebben ertoe geleid dat de risico's voor alle patiënten veel kleiner zijn geworden en nu ook op hoge leeftijd aanvaardbaar zijn. Dit heeft geleid tot meer vraag naar staaroperaties. Of men in de loop der jaren in een eerder stadium is gaan opereren, valt met de huidige gegevens niet te zeggen.

# KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

## 6 Discussie en conclusie

In deze notitie is de sterke toename van de afgelopen jaren van cholesterolverlagers, TNF-alfa-remmers en oogoperaties onderzocht. Bij de analyses zijn vier determinanten behandeld die het toegenomen gebruik zouden kunnen verklaren: demografische ontwikkelingen, veranderingen in de epidemiologie, wijziging van richtlijnen en wijzigingen van handelen binnen de richtlijnen. Bij cholesterolverlagers heeft de analyse een meer kwantitatief karakter, vooral voor de periode 2006-2011, vanwege de grotere mate van detail van de medische richtlijnen en beschikbare epidemiologische gegevens<sup>1</sup>. Bij de TNF-alfa-remmers en oogoperaties zijn de richtlijnen veel globaler en is er naast analyse van documenten gebruik gemaakt van interviews met enkele medisch specialisten.

### *Cholesterolverlagers*

De sterke toename van het gebruik van cholesterolverlagers lijkt vooral het gevolg te zijn van wijzigingen in de drie opeenvolgende richtlijnen voor cardiovasculair risicomangement (voor de jaren 1998, 2006, 2011). In 2006 werd de leeftijdsgrens van 70 jaar losgelaten en verviel ook het doelmatigheids criterium. Vervolgens werd in 2011 de risicotabel aangepast en kwamen reumapatiënten op grond van bepaalde risicofactoren vaker in aanmerking voor een cholesterolverlager.

Omdat er sprake is van een continue, gelijkmatige stijging in het gebruik van cholesterolverlagers, zonder duidelijke impulsen in de jaren van richtlijnwijziging, lijkt de herziening van de richtlijnen te volgen op veranderingen in de praktijk. Ontwikkelingen in medisch handelen zijn uiteraard niet strak gebonden aan het jaar waarin een richtlijn wijzigt. Enerzijds kan een richtlijn wijziging het gevolg zijn van een eerdere consensus, anderzijds kan een aanbeveling uit een richtlijn soms met vertraging doorwerken in medisch handelen. Het hanteren van bovengenoemde jaren als ankerpunten in onze analyse is een praktische, maar ook enigszins arbitraire keuze.

Het effect van de vergrijzing op de toename van cholesterolverlagers lijkt beperkt en de veranderingen in prevalentie van relevante ziekten (hart- en vaatziekten en diabetes) speelt waarschijnlijk nauwelijks een rol. Ook de mate van handelen conform de richtlijnen door artsen en patiënten kan een belangrijke factor zijn, maar deze is lastig te kwantificeren.

Onze analyse voor de periode 2006 en 2011 laat zien dat de werkelijke stijging in het gebruik van cholesterolverlagers vrij goed overeenkomt met de verwachte stijging op basis van veranderingen in de determinanten. De ramingen in deze analyse zijn globaal, vooral omdat meerdere gegevensbronnen werden gecombineerd. De gegevens over aantallen personen met risicofactoren komen uit monitoring- en cohortstudies, die beperkt van omvang zijn, waarbij sommige combinaties van risicofactoren weinig voorkomen en dus vatbaar zijn voor toevalsfluctuaties. Tevens is bekend dat de deelnemers aan de Doetinchem Cohort Studie en de NL de Maat studie relatief gezonder zijn dan de Nederlandse bevolking. Ondanks deze beperking, zijn deze studies toch heel bruikbaar. We hebben ons bij deze studies voornamelijk gericht op veranderingen die optreden binnen bepaalde ziektegroepen door het wijzigen van richtlijnen, en verwachten dat deze veranderingen niet heel sterk zullen afwijken binnen ziektegroepen voor de totale bevolking.

---

<sup>1</sup> Historisch gezien is dit mogelijk mede verklaarbaar door het feit dat de cardiologen als beroepsgroep voorop liepen bij het opstellen van richtlijnen en het hierin opnemen van doelmatigheidsaspecten.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### *TNF-alfa-remmers*

Het gebruik van TNF-alfa-remmers is sterk gestegen tussen 2003 en 2011. Vanaf 2012 zijn deze middelen overgeheveld naar het ziekenhuisbudget en is er op dit moment geen duidelijk beeld meer van het totale gebruik en de kosten voor heel Nederland. De grote stijging in het gebruik heeft vooral te maken met hun recente introductie bij reumatische aandoeningen (Etanercept wordt vergoed sinds 2000) en later de verruiming naar andere indicaties zoals de ziekte van Crohn en plaque psoriasis. Artsen en patiënten kregen meer en betere behandelingsmogelijkheden en maakten daar gebruik van. Vergrijzing van de bevolking en de toegenomen prevalentie van reumatische aandoeningen verklaren slechts een beperkt deel van de toename in het gebruik.

De plaats van TNF-alfa-remmers in de diverse richtlijnen voor medisch handelen is niet heel strikt omschreven en ook niet sterk gewijzigd in de afgelopen jaren. Divers onderzoek in binnen- en buitenland laat echter zien dat, binnen de richtlijnen, deze middelen iets vroeger in het behandelproces worden toegepast. Daarnaast zijn er initiatieven om eerdere inzet van deze middelen te koppelen aan een snellere afbouw, als het beoogde therapeutische effect is bereikt. Er wordt geen druk ervaren vanuit het ziekenhuismanagement om minder TNF-alfa-remmers voor te schrijven, aldus de geïnterviewde medisch specialisten.

### *Oogoperaties*

Het aantal staaroperaties is tot 2008 sterk toegenomen, daarna is de stijging afgevlakt. Internationaal neemt Nederland een middenpositie in bij het uitvoeren van deze operaties. De grote stijging is vooral toe te schrijven aan verbeterde operatietechnieken, waardoor deze operaties ook op hoge leeftijd beter toepasbaar zijn. Omdat staaroperaties vooral ouderen betreffen, is de vergrijzing een belangrijke factor in de toename. Het aandeel van vergrijzing aan de totale stijging is echter veel kleiner dan het aandeel dat is toe te schrijven aan verbeterde operatietechnieken. Glaucoomoperaties komen veel minder vaak voor dan staaroperaties en stijgen niet sterk in aantal. Bij deze operaties is het effect op de gezondheid veel kleiner en voor een deel van de patiënten niet blijvend.

De richtlijnen voor oogoperaties zijn in de laatste tien jaar niet structureel gewijzigd wat betreft het indicatiegebied en verklaren de toename dus niet. Wel van belang is de vraag vanuit de patiënten: steeds meer actieve senioren realiseren zich dat zij voor allerlei activiteiten (autorijden, gebruik van computers en mobiele telefoons) een goed zicht nodig hebben en weten dat staaroperaties het zicht sterk kunnen verbeteren.

De geïnterviewde oogartsen zien de laatste jaren een sterke groei van het aantal behandelingen van diabetische retinopathie, door middel van lasertherapie en injecties met vaatgroeiremmers als Avastin, die vaak elke maand moeten worden toegediend.

## KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik

### *Samenvattend*

Samenvattend kan men stellen dat de oorzaken van de sterke toename in het zorggebruik sterk uiteenlopen bij de drie casussen (tabel 6.1). Bij de cholesterolverlagers lijken vooral wijzigingen in opeenvolgende richtlijnen belangrijk als verklaring van de toename in het gebruik. Voor de TNF-alfa-remmers geldt dat de technologie vrij nieuw is, en deze middelen recent ook voor andere ziekten dan reumatische aandoeningen worden gebruikt. Ook worden, binnen de richtlijnen, deze geneesmiddelen iets eerder voorgeschreven in het ziekteproces. Dit geldt overigens ook voor andere Europese landen. Voor de toename van het aantal staaroperaties geldt dat vooral betere operatietechniek en grotere vraag van patiënten een rol spelen bij de toename in zorggebruik.

Tabel 6.1: Vergelijking van aandeel van de determinanten aan stijging van zorggebruik voor de drie casussen.

	<b>Cholesterolverlagers</b>	<b>TNF-alfa-remmers</b>	<b>Oogoperaties</b>
<b>Demografie</b>	Klein	Klein	Klein
<b>Epidemiologie</b>	Zeer klein	Klein	Klein
<b>Wijziging in richtlijnen</b>	Zeer groot	Geen	Geen
<b>Wijziging in handelen binnen richtlijnen</b>	Onbekend	Zeer groot	Zeer groot

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

### **Literatuur**

Anderson KM, Castelli WP, Levy D. Cholesterol and mortality: 30 years of follow-up from the Framingham Study. *JAMA* 1987; 257: 2176–80.

Baltussen R, Sylla M, Mariotti SP. Cost-effectiveness analysis of cataract surgery: a global and regional analysis. *Bull world Health Organ* 2004; 82 :338-45.

Brown GC, Brown MM, Menezes A, Busbee BG, Lieske HB, Lieske PA. Cataract surgery cost utility revisited in 2012: a new economic paradigm. *Ophthalmology* 2013; 120: 2367-2376.

Busbee BG, Brown MM, Brown GC, Sharma S. Incremental cost-effectiveness of initial cataract surgery. *Ophthalmology* 2002; 109 :606-13.

Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW et al. Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835–8.

CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2006. Utrecht, 2006.

CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement 2011. Utrecht, 2011.

CVZ Adviesbrief aan de minister en farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie ziekte van Crohn. Diemen, 2007.

CVZ Adviesbrief aan de minister en farmacotherapeutisch rapport adalimumab (Humira®) bij de indicatie plaque psoriasis. Diemen, 2008.

European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma (2nd edition). Savona, Italy, 2003.

GIP-databank, data over gebruik en kosten van cholesterolverlagers 1994-2013. ZINL, Diemen, 2014.

GIP-databank, data over gebruik en kosten van TNF alpha remmers. 2001-2011. ZINL, Diemen, 2014a.

GiPellingen 2013, Ontwikkelingen genees- en hulpmiddelengebruik. Zorginstituut Nederland. Diemen, 2014.

Goossensen, M.A., ., Koopmanschap, M.A., Grit, K.J., Mul, M. de, Koolman, A.H.E., Zijlstra, P. (2007). Evaluatie Proeftuin Farmacie Groningen. Instituut Beleid en Management van de Gezondheidszorg. Erasmus Universiteit Rotterdam, 2007.

Hjardem E, Hetland ML, Ostergaard M, Krogh NS, Kvien TK. Prescription practice of biological drugs in rheumatoid arthritis during the first 3 years of postmarketing use in Denmark and Norway: criteria are becoming less stringent. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1220-3.

Hout BA van, Simoons ML. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors. Whom to treat? *European Heart Journal* 2001; 22: 751-61.

Jansen TLTHA, van Albada-Kuip[ers GA, Dijkmans BAC. Spiegelinformatie omtrent gebruik van TNF alfa remmers in de Nederlandse reumatologie (mei 2011). *Nederlands Tijdschrift voor Reumatologie* 2011; 2: 13-14.

## **KvZ-Notitie 2015-1: De invloed van veranderingen in richtlijnen op zorggebruik**

Lie E, Fagerli KM, Mikkelsen K, Rodevand E, Lexberg A, Kalstad S, Uhlig T, Kvien TK. First-time prescriptions of biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis 2002-2011: data from the NOR-DMARD register. *Ann Rheum Dis* 2014 July 2, ahead of publication.

Nationaal Kompas Volksgezondheid, 2014. RIVM, Utrecht, 2014. ([www.nationaalkompas.nl](http://www.nationaalkompas.nl))

Nederlands Oogheelkundig Genootschap (NOG). Richtlijn cataract 2013. Nijmegen, 2013.

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV). Richtlijn psoriasis. Utrecht, 2011.

Nederlandse Vereniging voor Gastro-Enterologie. Richtlijn inflammatoire darmziekten bij volwassenen. Utrecht, 2008.

Nederlandse vereniging voor reumatologie. Richtlijn doelmatig gebruik van biologicals bij RA, AS en Aarthritis psoriatica. Utrecht, 2014.

Neovius M, Sundstrom A, Simard JF, Wettermark B, Cars T, Feltelius N, Asklimng J, Klareskog L. Small-area variations in sales of TNF inhibitors in Sweden between 2000 and 2009. *Scand J Rheumatol* 2011; 40: 8-15.

OECD Health database 2013 Number of cataract surgery per 100,000 population, geraadpleegd op 17 september 2014.

RIVM, Nederland de Maat Genomen, 2009-2010; Monitoring van risicofactoren in de algemene bevolking. RIVM Rapport 260152001/2011. Bilthoven, 2011.

Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J, Jesss T. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: a nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014; 63: 1607-16.

Sandmann FG, Franken MG, Steenhoek A, Koopmanschap MA. Do reassessments reduce the uncertainty of decisionmaking? Reviewing reimbursement reports and economic evaluations of three expensive drugs over time. *Health Policy* 112 (2013) 285–296.

Schipper LG, Hoekstra M, Vliet Vlieland TPM, Jansen TL, Lems WF, Riel PLCM van. Richtlijn diagnostiek en behandeling van reumatoide artritis. *NTvG* 2009; 153: A944.

Söderlin MK, Geborek P. Changing pattern in the prescription of biological treatment in rheumatoid arthritis. A 7-year follow-up of 1839 patients in Southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 37-42.

Vermeer M, Kievit W, Kuper HH, Braakman-Jansen LM, Bernelot Moens HJ, Zijlstra TR, den Broeder AA, van Riel PL, Franssen J, van de Laar MA. Treating to the target of remission in early rheumatoid arthritis is cost-effective: results of the DREAM registry. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013 Dec 13; 14: 350.

Verschuren WMM, Blokstra A, Picavet HSJ, Smit HA. Cohort profile: the Doetinchem cohort. *Int J Epidemiology* 2008; 37: 271236-41.

Vollenhoven RF van, Nagy G, Tak PP. Early start and stop of biologics: has the time come? *BMC Med*. 2014 Feb 6; 12: 25. doi: 10.1186/1741-7015-12-25.