



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Nocebo-effecten van statines: hoe bied je die het hoofd?

Lafeber, M.; Evers, A. W. M.; Klok, F. A.

Citation

Lafeber, M., Evers, A. W. M., & Klok, F. A. (2023). Nocebo-effecten van statines: hoe bied je die het hoofd? *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde*, 167. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/3775289>

Version: Publisher's Version

License: [Licensed under Article 25fa Copyright Act/Law \(Amendment Taverne\)](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/3775289>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

DISCLAIMER



Onafhankelijke informatie is niet gratis. Het NTVG investeert veel geld om het hoge niveau van haar artikelen te waarborgen, door een proces van peer-review en redactievoering. Het NTVG kan alleen bestaan als er voldoende betaalde abonnementen zijn. Het is niet de bedoeling dat onze artikelen worden verspreid zonder betaling. Wij rekenen op uw medewerking.

Nocebo-effecten van statines

Hoe bied je die het hoofd?

Melvin Lafeber, Andrea W.M. Evers en Frederikus A. Klok

Veel patiënten die een statine gebruiken, schrijven hun spierklachten toe aan dit middel. Voor een aanzienlijk aantal patiënten is dat een reden om met hun statine te stoppen. Is dat terecht? En zo niet, hoe motiveer je dan je patiënten om hun statine toch te blijven gebruiken?

Statines zijn effectieve, veilige geneesmiddelen die het risico op een cardiovasculaire ziekte en sterfte met 20 tot 55% kunnen verlagen.¹ De mogelijkheid om het cholesterol te verlagen met statines heeft duidelijk bijgedragen aan de trend van lagere cardiovasculaire sterfte in de westerse wereld in de afgelopen 30 jaar. Ondanks het beschermende effect van de behandeling is therapietrouw een probleem. Na 24 maanden gebruikt slechts 50% van de patiënten met een cardiovasculaire aandoening de statine nog.² Een chronisch regime van preventieve geneesmiddelen is nu eenmaal moeilijker vol te houden dan het gebruik van geneesmiddelen waarvan de patiënt direct een effect ervaart. Als een patiënt namelijk bijwerkingen van preventieve geneesmiddelen ervaart, gaan de nadelen op korte termijn domineren over de hypothetische voordelen op de lange termijn.

Wat zeggen de RCT's?

In de vele dubbelblinde, placebogecontroleerde gerandomiseerde onderzoeken (RCT's) die in de afgelopen 40 jaar zijn verricht, worden statines relatief goed verdragen. In deze onderzoeken worden bij het gebruik van placebo en statines namelijk in grofweg gelijke mate bijwerkingen gerapporteerd.³ De meta-analyse waaruit dit blijkt is elders in het NTVG beknopt weergegeven ([D7245](#)). Het fenomeen dat in RCT's vergelijkbare aantallen en typen bijwerkingen worden gerapporteerd onder zowel placebocondities als onder interventiecondities, is ruimschoots bekend uit de literatuur. Dit fenomeen is veelal toe te schrijven aan het nocebo-effect, dat wij hier eerst bespreken voordat we nader ingaan op de statine-geassocieerde bijwerkingen.⁴

Het nocebo-effect, een gevolg van negatieve verwachtingen

Van iedere behandeling wordt het effect in sterke mate medebepaald door andere factoren dan het werkzame geneesmiddel. Als gevolg van positieve verwachtingen van een mogelijk gunstig effect kunnen positieve lichamelijke veranderingen optreden, het 'placebo-effect'. Het 'nocebo-effect' is minder bekend en betreft het ongewenste omgekeerde effect. 'Nocebo' komt uit het Latijn en betekent 'ik zal schaden'. Het nocebo-effect is te omschrijven als een vermindering van de effectiviteit van de behandeling, een verergering van symptomen of nieuwe optredende – al dan niet vermeende – bijwerkingen die onafhankelijk van de werking van een actieve behandelingscomponent worden ervaren.⁵

Het nocebo-effect komt voort uit de bewuste of onbewuste verwachting of perceptie dat de behandeling schade zal veroorzaken. Het nocebo-effect wordt beïnvloed door een samenspel van factoren, zoals de overtuiging van de behandelaar, eerdere ervaringen met dezelfde geneesmiddelen, interacties met andere zorgverleners, de sociale media en interactie met lotgenoten. Door dit samenspel van factoren kan er bijvoorbeeld een verhoogd bewustzijn van of een verhoogde gevoeligheid voor onschuldige dagelijkse symptomen optreden. De gebruiker schrijft deze symptomen toe aan de behandeling en beschouwt ze als een bijwerking, ook als er geen causaal verband is.⁴

Statine-geassocieerde bijwerkingen

In de dagelijkse praktijk ervaart 10 tot 30% van de patiënten spierklachten bij gebruik van een statine.⁶ Voor patiënten is dit een belangrijke reden om te stoppen met de statine. De spier-gerelateerde bijwerkingen van statines zijn in volgorde van frequentie: myalgie, asymptomatische CK-stijging, myositis en de zeldzame rhabdomyolyse. De etiologie van spierschade door statines is multifactorieel en niet geheel opgehelderd. Statines kunnen de membraanintegriteit en de energiehuishouding van myocyten verstoren, en induceren ook hogere oxidatieve stress in myocyten.

Een deel van de discrepantie tussen de ervaring in RCT's – namelijk dat statines relatief goed worden verdragen – en de dagelijkse

praktijk kan worden verklaard door de 'run-in'-periode die voor een aantal gerandomiseerde studies gold: alleen patiënten die het actieve medicijn enkele weken verdroegen, mochten aan de studie meedoen.⁷ Dat maskeert het nocebo-effect; in studies zonder run-in-periode wordt een nocebo-effect wél gezien.

Recentelijk zijn twee interessante onderzoeken gepubliceerd die verder inzicht geven in de prevalentie van bijwerkingen van statines. Dit betrof twee individueel gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde cross-overonderzoeken (n = 1-studies).^{8,9} Deze n = 1-studies werden toegepast bij patiënten met zelfgerapporteerde statine-intolerantie. De belangrijkste uitkomst was dat in deze geselecteerde populatie 85 tot 95% van de patiënten opvallend genoeg bij gebruik van placebo evenveel bijwerkingen ervoer als bij gebruik van een statine. Slechts een klein percentage rapporteerde geblindeerd duidelijk meer klachten bij het gebruik van de statine, zodat 50-70% van de patiënten na de studie weer begon met de statine.^{8,9} Objectief gemeten geven statines dus toch niet vaker bijwerkingen dan placebo.

De eerder genoemde meta-analyse, die werd uitgevoerd met individuele-patiëntendata van RCT's, suggereerde verder dat slechts 1 op de 15 patiënten klachten ontwikkelde die causaal gerelateerd waren aan het gebruik van een statine.³ Dit lijkt aan te sluiten bij de resultaten van de n = 1-studies, maar bij de interpretatie van deze meta-analyse moet de selectiebias door het gebruik van een run-in-periode in enkele van de betrokken RCT's meegewogen worden.

De reputatie van statines

Patiënten halen vandaag de dag hun informatie niet meer alleen bij hun behandelaar, maar ook van sociale media en internet. Buiten de spreekkamer heeft 'de statine' een behoorlijk reputatieprobleem. De afgelopen jaren is er een sterke anti-statinebeweging ontstaan. Op populaire websites staan circa tien keer zoveel niet-wetenschappelijke artikelen met een negatieve reflectie over statines als wetenschappelijke, objectieve studies. Die laatste staan bovendien vaak achter een betaalmuur. Ook de negatieve berichtgeving over statines in semiwetenschappelijke tv-programma's speelt een belangrijke rol. Als de behandelaar de patiënt al heeft kunnen overtuigen om met een statine te beginnen, dan leidt de negatieve aandacht voor spierklachten tot een zichzelf vervullende voorspelling. Het is algemeen bekend dat dit soort nocebo-effecten via sociale media direct resulteert in een toename van patiënten die afzien van geïndiceerde behandelingen.⁴

Naast een impact op de cardiovasculaire gezondheid heeft dit nocebo-effect ook een maatschappelijke consequentie. Voor patiënten die geacht worden intolerant te zijn voor statines, worden zeer kostbare alternatieve cholesterolverlagende geneesmiddelen ontwikkeld. Deze middelen worden momenteel aan tienduizenden mensen voorgeschreven. De verwachte totale kosten in Nederland bedragen tussen de 80 en 120 miljoen euro per jaar.¹⁰ Welbeschouwd is dit een veelal effectieve maar vooral dure oplossing voor het probleem van het nocebo-effect van statines.

Nocebo-effect het hoofd bieden

Vaak wordt gezegd: 'Het maakt niet uit hoe het werkt; het placebo-effect is ook een effect.' Hetzelfde geldt uiteraard ook voor het nocebo-effect. Het heeft weinig zin om de klachten niet serieus te nemen. Er moet een betere strategie zijn om het nocebo-effect tegen te gaan.

Buiten de spreekkamer kan er gewerkt worden aan een tegengeluid voor de negatieve en veelal onjuiste informatie over statines in de lekenmedia. Hier ligt een rol voor de beroepsverenigingen.

In de spreekkamer moeten bijwerkingen zoals spierklachten worden besproken op een manier die de waarschijnlijkheid van het optreden ervan in een context plaatst (tabel). Het gesprek moet de focus houden op de verwachte voordelen en redenen om überhaupt met de behandeling te beginnen. Hierbij kan het helpen om het percentage patiënten te noemen dat geen bijwerkingen van de medicatie ervaart, en om het preventieve effect inzichtelijk te maken. Stel de patiënt gerust dat de spierklachten, hoewel die hinderlijk kunnen zijn, zelden wijzen op ernstige problemen die interventie vereisen, en dat ze na verloop van tijd kunnen verdwijnen.

tactiek	uitleg aan de patiënt*
zet de kans op bijwerkingen in context met de verwachte voordelen van behandeling	'Bij het gebruik van dit geneesmiddel wordt het risico op een hartinfarct met 30% verlaagd, maar er is een kleine kans op milde spierklachten.'
benoem het percentage patiënten dat geen last krijgt van bijwerkingen	'95% van de mensen heeft geen last van bijwerkingen en verdraagt een statine goed.'
gebruik feitelijke bewoordingen in plaats van negatief beladen of emotionele statements	'Slechts een klein percentage, namelijk 5 op de 100, heeft last van milde spierpijn. Minder dan 1 op de 1000 patiënten heeft ernstige spierklachten wanneer ze een statine gebruiken.'
als een bijwerking frequent voorkomt, leg dan uit wat mensen kunnen verwachten en bij welke klachten ze contact kunnen opnemen	'Mocht u spierklachten krijgen, dan zijn deze veelal mild en kunnen ze na verloop van tijd wegtrekken. Als de klachten na een aantal weken aanhouden, neem dan contact met ons op.'
leg het nocebo-effect uit	'We weten ook dat als mensen zich heel veel zorgen maken over dit soort bijwerkingen, dit die bijwerkingen juist kan versterken.'
leg uit dat de bijsluiter om juridische redenen alle mogelijke bijwerkingen van een geneesmiddel moet bevatten, ook al komen die zeer zelden voor of is er geen bewijs dat een gerapporteerde klacht ook echt een bijwerking was	'In een bijsluiter staan alle klachten die ooit zijn gerapporteerd, terwijl veel klachten vaak nauwelijks voorkomen. Er is ook niet altijd bewijs dat de klacht met het geneesmiddel samenhangt.'
* Voor een communicatietraining over placebo- en nocebo-effecten is geaccrediteerde e-learning beschikbaar via de website van het Instituut Verantwoord Medicijngebruik (www.medicijngebruik.nl/scholing/e-learning/4942/behandeleffecten-verbeteren-via-communicatie).	

Tabel

Spreekkamertactieken om het nocebo-effect te verminderen

De uitleg is toegespitst op patiënten die een indicatie hebben voor het gebruik van een statine

Gezondheidsprofessionals die betrokken zijn bij de behandeling van cardiovasculaire patiënten, van voorschrijver tot apothekersassistent, moeten zich veel beter bewust zijn van het nocebo-effect en dienen de beschreven strategie consistent te hanteren. Het managen van de perceptie jegens statines en het wegnemen van ongegronde zorgen of angsten van de patiënt is de kernstrategie om het nocebo-effect op spierklachten tegen te gaan.

- Online artikel en reageren op ntvg.nl/D7402
- Erasmus MC, afd. Interne Geneeskunde, Rotterdam: dr. M. Lafeber, internist vasculaire geneeskunde, klinisch farmacoloog en klinisch epidemioloog. Universiteit Leiden, afd. Gezondheids-, Medische en Neuropsychologie, Leiden: prof. dr. A.W.M. Evers, gezondheidspsychologe. LUMC, afd. Interne Geneeskunde, Leiden: prof. dr. F.A. Klok, internist vasculaire geneeskunde.
- Contact: M. Lafeber (m.lafeber@erasmusmc.nl)
- Belangenconflict en financiële ondersteuning: ICMJE-formulieren met de belangenverklaring van de auteurs zijn online beschikbaar bij dit artikel.
- Aanvaard op 21 december 2022
- Citeer als: Ned Tijdschr Geneesk. 2023;167:D7402

Literatuur

1. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38:2459-72. [doi:10.1093/eurheartj/ehx144](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144). Medline
2. Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. Eur Heart J. 2013;34:2940-8. [doi:10.1093/eurheartj/ehx295](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx295). Medline
3. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. Lancet. 2022;400:832-45. [doi:10.1016/S0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01545-8). Medline
4. Kaptchuk TJ, Miller FG. Placebo Effects in Medicine. N Engl J Med. 2015;373:8-9. [doi:10.1056/NEJMp1504023](https://doi.org/10.1056/NEJMp1504023). Medline
5. Petrie KJ, Rief W. Psychobiological mechanisms of placebo and nocebo effects: pathways to improve treatments and reduce side effects. Annu Rev Psychol. 2019;70:599-625. [doi:10.1146/annurev-psych-010418-102907](https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010418-102907). Medline
6. Van den Adel J, Härmark L. [Statinegebruik blijft mogelijk na verdwijnen spierklachten](#). Pharm Weekbl. 2018;153:42.

7. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006;97:52C-60C. [doi:10.1016/j.amjcard.2005.12.010](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.12.010).
[Medline](#)
8. Herrett E, Williamson E, Brack K, et al; StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. BMJ. 2021;372:n135. [doi:10.1136/bmj.n135](https://doi.org/10.1136/bmj.n135). [Medline](#)
9. Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 Trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. N Engl J Med. 2020;383:2182-4. [doi:10.1056/NEJMc2031173](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031173). [Medline](#)
10. Veltman L, van Oeffelen L. [Evaluatie pakketadviezen PCSK9-remmers bij hypercholesterolemie](#). Diemen: Zorginstituut Nederland; 2021.