

Afgiftekantoor:  
8400 Oostende Mail  
P209156

Bijlage aan de „Folia Pharmacotherapeutica”  
Volume 42 – Nummer 4 – April 2015

# CONSENSUS VERGADERING

22 mei 2014

# Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

### ***Promotor***

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

Het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG)

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-Voorzitter:* P. CHEVALIER

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, A. BOURDA, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, E. DE BAERDEMAEKER, Ch. de GALOCSY, J.-P. DEHAYE, J. DE HOON, H. DENEYER, J. DEPOORTER, M. DE ROECK, M. DEVRIESE, J. GERARD, G. HANS, F. HELLER, Y. HUSDEN, P. LACOR, G. NIESTEN, F. PROFILI, J. ROSILLON, A. SCHEEN, W. SCHROOYEN, E. SOKOL, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, L. WILLEMS, D. ZAMUROVIC.

### ***Organisatiecomité***

*Voorzitter:* G. HANS

*Secretaris:* H. BEYERS (RIZIV)

*Deskundigen:* G. DE BACKER, F. HELLER

*Vertegenwoordigers bibliografiegroep:* H. DECAT, G. GOESAERT

*Vertegenwoordigers leescomité :* C. DE MONIE, G. GOESAERT

*Leden CEG:* P. CHEVALIER, F. NIESTEN

### ***Bibliografiegroep***

Vzw Farmaka asbl (sprekers tijdens de consensusvergadering: L. CHRISTIAENS, C. DE MONIE, I. DE RUYCK, G. VANDERMEIREN, C. VEYS)

### ***Deskundigen (sprekers)***

JL BALLIGAND, G. DE BACKER, V. FOULON, M. LANGLOIS, E. MULS, E. RIETZSCHEL, A. SCHEEN

### ***Praktische voorbereiding***

H. BEYERS en D. VAN DEN BERGH, Beheerseenheid voor de Farmaceutische Verstrekkingen, Dienst voor Geneeskundige Verzorging, RIZIV

Verantwoordelijke uitgever: J. DE COCK, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel

Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering  
Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen

CONSENSUSVERGADERING

**HET RATIONEEL GEBRUIK  
VAN DE HYPOLIPEMIËRENDE  
GENEESMIDDELEN**

**JURYRAPPORT**

Brussel, 22 mei 2014



## I. VOORWOORD

Op donderdag 22 mei 2014 werd door het Belgisch Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) een consensusvergadering over het gebruik van geneesmiddelen georganiseerd. Het onderwerp was: “Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen”.

Het behoort tot de opdracht van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om dergelijke consensusvergaderingen tweemaal per jaar te organiseren. De consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen. Deze consensusvergadering is de eenendertigste van een reeks.

Het RIZIV organiseert die consensusvergaderingen volgens een bepaalde methodologie. Een multidisciplinaire jury stelt de richtlijnen op als antwoord op gestelde vragen. Hierbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuroverzicht gemaakt door een onafhankelijke bibliografiegroep. Alle relevante systematische reviews en meta-analyses werden getoetst op methodologische kwaliteit in twee stappen. Minimale criteria, zoals systematische zoekstrategie, vermelding van bronnen en gebruik van gerandomiseerde studies, fungeerden als filter. De weerhouden studies werden gescoord op methodologische kwaliteit op basis van bestaande criteria.

Anderzijds was er een openbare voorstelling van rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvatte, gevolgd door een democratisch debat waarin elke deelnemer (jury en publiek) de gelegenheid had zijn standpunt samen te vatten.

Deze consensusvergadering handelt specifiek over:

- het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren: de plaats van dyslipidemieën (verhoogd totaal cholesterol (C), verhoogd LDL-C, laag HDL-C, verhoogd niet-HDL-C, verhoogd Lp(a), verhoogde triglyceriden, verhoogd apoproteïne B, familiale hypercholesterolemie,...)
- de huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische bevolking

- de werkzaamheid van statines, fibraten en andere hypolipemiërende geneesmiddelen in de preventie van cardiovasculaire ziekten
- bijwerkingen van hypolipemiërende geneesmiddelen op korte en lange termijn
- de behandeling van dyslipidemieën in specifieke subgroepen (volwassenen, ouderen - ouder dan 60 jaar en ouder dan 80 jaar -, diabetici, patiënten met nierinsufficiëntie)
- praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen
- de opvolging van een ingestelde hypolipemiërende behandeling, met bijzondere aandacht voor therapietrouw, monitoring en begeleiding van de patiënten

Zoals tijdens de vorige consensusvergaderingen die door het RIZIV en het CEG werden georganiseerd, spitst deze consensusvergadering zich toe op de eerstelijnsgezondheidszorg. De diagnostische evaluaties of opvolging van behandelingen die in een ziekenhuisomgeving moeten worden verricht, komen derhalve niet aan bod. De in aanmerking genomen geneesmiddelen zijn deze die momenteel beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Bepaalde onderwerpen worden bewust niet aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten komen dus niet aan bod tijdens de voordrachten door de sprekers. Dit is echter niet de beslissing van een individuele spreker maar een beslissing van het organisatiecomité op basis van de praktische haalbaarheid van de literatuurstudie en programmatie. Tenslotte moet men ook rekening houden met het feit dat de literatuurstudie twee maanden voor de consensusvergadering wordt afgesloten waardoor zeer recente publicaties soms niet opgenomen zijn in het literatuuroverzicht.

De hiernavolgende tekst is de weergave van de besluiten van een multidisciplinaire onafhankelijke jury (**korte tekst**). Deze tekst geeft dus niet noodzakelijk het standpunt weer van de inrichter van de consensusconferentie, in casu het RIZIV of het Ministerie van Sociale Zaken.

De **volledige (lange) tekst** van de besluiten, het literatuuroverzicht, de teksten van de deskundigen en de methodologie kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): Thema's - Zorgkwaliteit – Geneesmiddelen - Consensusvergaderingen:

<http://www.riziv.fgov.be/nl/themas/zorgkwaliteit/geneesmiddelen/Paginas/default.aspx>).

Voor bijkomende informatie kan u terecht bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)).

## II. SAMENSTELLING VAN DE JURY

### *Vertegenwoordigers van de artsen*

Paul De Cort (huisarts)

Manuel De Schuiteneer (huisarts)

An De Sutter (huisarts)

Wim Janssens (specialist)

Jean-Paul Meurant (huisarts)

Raf Van Hoeyweghen (specialist) Voorzitter

Michel Vanhaeverbeek (specialist) Vicevoorzitter

### *Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen*

Heidi Goethals

Anne Vergison

### *Vertegenwoordigers van de apothekers*

Daniel Duh

Charlotte Verrue

### *Vertegenwoordigers van de paramedici*

Tinne Dilles

Eugénie Joly

### *Vertegenwoordiger van het publiek*

Maurice Vanbellinghen

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Herman Beyers (RIZIV)

### III. LIJST VAN GEBRUIKTE AFKORTINGEN

ApoA1	Apolipoproteïne A1
ApoB	Apolipoproteïne B
ARR	Absolute risicoreductie
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CVA	Cerebrovasculair accident
dL	Deciliter
GFR	Glomerulusfiltratiesnelheid (Glomerular filtration rate)
HDL	High density lipoproteïnen
hs-CRP	Hoog-sensitieve C-reactief proteïne (high sensitive C-reactive protein)
LDL	Low density lipoproteïnen
Lp(a)	Lipoproteïne(a)
mg	Milligram
mL	Milliliter
n	Aantal patiënten
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
TC	Totaal cholesterol
TG	Triglyceriden
TIA	Transient ischaemic attack
ULN	Bovengrens van normaal (Upper limit of normal)



## IV. GRADE:

- Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies
- Graden van aanbeveling

### Niveaus van bewijskracht

#### A. High quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT (Randomized Controlled Trial) van uitstekende methodologische kwaliteit en dat de bevindingen consistent zijn over meerdere studies.

#### B. Moderate quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) of dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

#### C. Low (or very low) quality of evidence

Betekent dat een conclusie gebaseerd is op RCT met zeer ernstige methodologische tekortkomingen (very serious limitations) of dat een conclusie gebaseerd is op RCT met ernstige methodologische tekortkomingen (serious limitations) en dat meerdere studies inconsistente resultaten vinden.

### Graad van aanbeveling

#### 1. Sterke aanbeveling

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's.

#### 2. Zwakke aanbeveling

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie.

## V. OVERZICHT VAN DE SPECIALITEITEN

Voor een constant bijgewerkt overzicht van de vergunde geneesmiddelen die aan bod komen in dit juryrapport - en hun actuele terugbetalingsmodaliteiten - verwijzen wij naar de webstek van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) (<http://www.bcfi.be>).

## VI. DEFINITIES

### 1. NNT (NUMBER NEEDED TO TREAT)

Het verschil tussen de ziektefrequentie in de groep zonder behandeling en in de groep met behandeling is de **absolute risicoreductie** (ARR). Het Number Needed to Treat (NNT) is het aantal personen dat moet worden behandeld gedurende een bepaalde termijn (die van het onderzoek) om één extra geval van de bestudeerde pathologie te genezen of te voorkomen. Het NNT is ongetwijfeld de maatstaf die het gemakkelijkst te begrijpen is door niet-ingewijden, en waarschijnlijk ook het nuttigst om een patiënt beter te overtuigen van het belang van een behandeling. Het is ook de maatstaf die toelaat om het potentieel belang van een behandeling realistisch in te schatten (McAlister 2008).

**Bijvoorbeeld:** indien het basisrisico op 5 jaar 5% is, en het vastgestelde risico bij behandeling is 2%, dan is de absolute winst 3%. Deze uitdrukking is niet erg veelzeggend voor de clinicus; daarentegen, indien men vaststelt dat dit betekent dat, indien men 100 patiënten gedurende 5 jaar behandelt, men 3 voorvallen heeft voorkomen, dan moet men 33 patiënten gedurende 5 jaar behandelen om één voorval te voorkomen; 33/5 jaar is de NNT.

Dit NNT wordt berekend op basis van de ARR (Absolute RisicoReductie) met de klassieke formule:  $NNT = (1/ARR) \times 100$  of met andere vergelijkbare formules:  $100/ARR$  (uitgedrukt in procent) of  $1/ARR$  (uitgedrukt ten opzichte van de eenheid).

Het NNT zal groter zijn naarmate:

- het basisrisico zwakker is (bij primaire preventie bijvoorbeeld)
- het reële effect van het geneesmiddel zwak is

### 2. PRIMAIRE, SECUNDAIRE EN TERTIAIRE PREVENTIE

De jury vindt het belangrijk om de definities van preventie die zij gebruikt in haar besluiten te specificeren. In de cardiologische literatuur bestaat er namelijk een belangrijke verwarring over de interpretatie van deze termen. Om een foutieve interpretatie te voorkomen - met mogelijke consequenties in de klinische praktijk - worden de definities hier gespecificeerd.

#### Primaire preventie

Een gezondheidsmaatregel die bedoeld is om een risicofactor te controleren.

**Bijvoorbeeld:** voorschrijven van een hypolipemierend geneesmiddel bij een patiënt zonder aderverkalking.

In de causale epidemiologie is een 'Risicofactor' een element dat, wanneer het in een populatie wordt aangetroffen, de incidentie (frequentie) van het voorkomen van een ziekte (het 'risico') verhoogt binnen deze populatie; het bewijs van dit oorzakelijk verband (causaliteit) berust zowel op epidemiologische argumenten (opbouw van de proeven, statistieken...) als op wetenschappelijke argumenten (bijv. de criteria van Bradford-Hill).

## Secundaire preventie

Een gezondheidsmaatregel die tot doel heeft de causale keten te doorbreken van een asymptomatische ziekte (bij de patiënt) wanneer de maatregel wordt toegepast. **Bijvoorbeeld:** een hypolipemiërend middel toedienen aan een patiënt met een asymptomatische atherosclerose van de halsslader.

## Tertiaire preventie

Een gezondheidsmaatregel (gewoonlijk na de acute fase van de ziekte) die tot doel heeft recidief of complicaties te voorkomen. **Bijvoorbeeld:** een hypolipemiërend middel toedienen na een klinisch myocardinfarct.

## VII. BESLUITEN

Voor gegevens uit de literatuurstudie en aangebracht door de deskundigen, alsook voor de referenties, verwijst de jury naar de lange tekst van het juryrapport (zie RIZIV-website).

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 22 mei 2014 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

### 1. DYSLIPIDEMIEËN EN CARDIOVASCULAIR RISICO

#### 1.1. Wat is het belang van de verschillende lipideparameters (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C,...) in geval van een globaal vasculair risico?

Op populatieniveau zijn de concentraties van totaal cholesterol (TC) en LDL-cholesterol krachtige predictoren van coronair hartlijden (Catapano 2011). Deze associatie wordt sterk gemoduleerd door andere risicofactoren zoals roken, hypertensie, diabetes en laag HDL-cholesterol. Om die reden beveelt de jury de multifactoriële benadering zoals het SCORE-model aan die rekening houdt met leeftijd en geslacht voor het inschatten van het risico (GRADE A, sterke aanbeveling).

In de klinische praktijk maakt TC alleen geen goed onderscheid tussen personen met hoog of laag risico voor het ontwikkelen van coronair hartlijden. Zo er indicatie is voor het bepalen van lipidentesten voor risico-inschatting beveelt de jury TC, LDL-C, HDL-C en triglyceriden (TG) aan; in de praktijk gebruiken vele laboratoria de formule van Friedewald om de LDL-cholesterol te berekenen ( $\text{LDL-cholesterol} = \text{TC} - \text{HDLc} - \text{TG}/5$ ). Bij personen met hoog HDL-C kan TC misleidend zijn; daarom moeten zowel HDL-C als LDL-C concentraties gemeten worden voor een adequate risico-inschatting (GRADE A, sterke aanbeveling).

TG is een minder sterke risicofactor dan TC behalve in geval van metabool syndroom en type 2-diabetes (Langlois 2012). Richtlijnen stellen reductie in non-HDL-C (wordt berekend als TC minus HDL-C) voor als secundaire target van therapie wanneer TG

hoog blijven,  $\geq 200$  mg/dL, om rekening te houden met het atherogene potentieel van alle lipoproteïnen (GRADE B, zwakke aanbeveling).

Verhoogde ApoB concentraties zijn geassocieerd met verhoogd cardiovasculair risico. Er is op dit moment onvoldoende consistente evidentie dat statine-geïnduceerde ApoB reductie significant meer cardiovasculaire ziekten kan voorkomen bovenop TC en/of LDL-C gerichte therapie. ApoA1 testen bieden geen prognostische meerwaarde t.o.v. HDL-C voor de predictie van cardiovasculair risico. Net als voor ApoB zijn laboratoriumtesten voor ApoA1 niet overal beschikbaar, en dus niet aanbevolen in de huidige richtlijnen voor cardiovasculaire risico-inschatting (GRADE B, sterke aanbeveling).

De intra-individuele biologische variabiliteit van lipiden – TC (7%), TG (24%), HDL-C (8%) en LDL-C (8%) – draagt in belangrijke mate bij tot de totale variabiliteit van serumlipidentesten. Om deze reden is het lipidenprofiel van de patiënt nooit betrouwbaar op basis van één enkele bepaling.

Voor het minimaliseren van de variatie-effecten zijn minstens 2 seriële bloedafnames, 1 week apart, noodzakelijk; men gebruikt dan de gemiddelde lipidenwaarde. Bijkomende bloedafnames worden aanbevolen bij zeer hoge variatie tussen de twee resultaten. Patiënten moeten gedurende 2 weken vóór bloedafname hun gebruikelijke voedingspatroon en stabiel gewicht behouden, en zware fysieke inspanningen vermijden. Lipidentesten mogen niet uitgevoerd worden binnen de 8 à 12 weken na acuut myocardinfarct, trauma, chirurgie, acute infectie, inflammatoire ziekte of zwangerschap. De bloedafname moet gestandaardiseerd gebeuren (12 uur nuchter, in zittende positie).

## 1.2. Welke zijn voor de Belgische huisarts de meest performante instrumenten (tests, scores) om dat globaal risico te evalueren?

### 1.2.1. Hoe het cardiovasculair risico inschatten?

Er zijn veel risicoschatting modellen beschikbaar. Deze scores zijn bedoeld om meerdere risicofactoren (roken, systolische bloeddruk en TC) in combinatie met leeftijd en geslacht te combineren in één enkele kwantitatieve maat van cardiovasculair risico. De Task Force van de European Society of Cardiology (ESC) en European Atherosclerosis Society (EAS), en voor België de Belgian Atherosclerosis Society/Lipid Club (BAS/BLC), ondersteunen het gebruik van het **SCORE-systeem** in Europese populaties (als een raming van 10-jarig risico van fatale cardiovasculaire ziekte) (zie volgende pagina).

De uiteindelijke risico-inschatting blijft de rol van de arts. SCORE moet beschouwd worden als een leidraad om artsen te helpen bij de planning van preventieve strategieën met hun patiënten, het management van totaal risico i.p.v. de individuele risicofactoren (bijv. diabetes, nierlijden, enz.). Risicoscores moeten bij elke patiënt geïnterpreteerd worden in zijn unieke context van onderliggende risicofactoren, levensstijl, familiale voorgeschiedenis, socio-economische status en psychosociale risicofactoren.

# SCORE-risicotabel aangepast voor België (Vrouwen)

Berekeningstabel voor het dodelijk cardiovasculair risico binnen de eerstkomende 10 jaar.

## Vrouwen

		Niet-rokers				Rokers				Leeftijd
Systolische bloeddruk (mmHg)	≥170	8	10	13	16	16	20	24	30	68 jaar ↑
	≥150	8	7	9	11	12	14	18	22	
	≥130	4	5	6	8	8	10	13	15	
	<130	3	3	4	5	6	7	9	11	
	≥170	5	6	8	9	10	12	15	18	67 jaar ↑
	≥150	3	4	5	7	7	8	10	13	
	≥130	2	3	4	5	5	6	7	9	
	<130	2	2	3	3	3	4	5	6	63 jaar
	≥170	3	4	4	6	6	7	9	11	62 jaar ↑
	≥150	2	2	3	4	4	5	6	8	
	≥130	1	2	2	3	3	3	4	5	
	<130	1	1	1	2	2	2	3	4	58 jaar
	≥170	2	2	3	3	3	4	5	7	57 jaar ↑
	≥150	1	1	2	2	2	3	4	5	
	≥130	1	1	1	2	2	2	3	3	
	<130	1	1	1	1	1	1	2	2	53 jaar
	≥170	1	1	2	2	2	2	3	4	52 jaar ↑
	≥150	1	1	1	1	1	2	2	3	
	≥130	0	1	1	1	1	1	2	2	
	<130	0	0	1	1	1	1	1	1	45 jaar
	≥170	0	0	1	1	1	1	1	1	45 jaar ↓
	≥150	0	0	0	0	1	1	1	1	
	≥130	0	0	0	0	0	0	1	1	
	<130	0	0	0	0	0	0	0	0	
		<175	≥175	≥225	≥275	<175	≥175	≥225	≥275	
<b>Totaal cholesterol (mg/dl)</b>										

### SCORE BELGIË

Dodelijk cardiovasculair risico  
binnen de eerstkomende 10 jaar



# SCORE-risicotabel aangepast voor België (Mannen)

Berekeningstabel voor het dodelijk cardiovasculair risico binnen de eerstkomende 10 jaar.

## Mannen

		Niet-rokers				Rokers				Leeftijd
Systolische bloeddruk (mmHg)	≥170	15	18	22	27	28	34	41	48	68 jaar
	≥150	10	13	16	20	20	25	30	36	
	≥130	7	9	11	14	15	18	22	27	67 jaar
	<130	5	6	8	10	10	13	16	19	
	≥170	10	12	15	18	19	23	28	34	63 jaar
	≥150	7	8	11	13	13	17	20	25	
	≥130	5	6	7	9	9	12	15	18	58 jaar
	<130	3	4	5	6	7	8	10	13	
	≥170	6	8	10	12	12	15	19	23	57 jaar
	≥150	4	5	7	8	9	11	13	17	
≥130	3	4	5	6	6	8	9	12	53 jaar	
<130	2	3	3	4	4	5	7	8		
≥170	4	5	6	8	8	10	12	15	45 jaar	
≥150	3	3	4	5	6	7	9	11		
≥130	2	2	3	4	4	5	6	8	45 jaar	
<130	1	2	2	3	3	3	4	5		
≥170	2	3	4	5	5	6	8	10	45 jaar	
≥150	2	2	3	3	3	4	5	7		
≥130	1	1	2	2	2	3	4	5	↓	
<130	1	1	1	2	2	2	2	3		
≥170	1	1	1	2	2	2	3	4		
≥150	1	1	1	1	1	2	2	2		
≥130	0	1	1	1	1	1	1	2		
<130	0	0	0	1	1	1	1	1		
		<175	≥175	≥225	≥275	<175	≥175	≥225	≥275	
<b>Totaal cholesterol (mg/dl)</b>										

### SCORE BELGIE

Dodelijk cardiovasculair risico  
binnen de eerstkomende 10 jaar

■ > 10%  
 ■ 5-9%  
 ■ 2-4%  
 ■ < 2%

### 1.2.2. Therapeutische targets

In sommige richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C vermeld teneinde te bepalen of de dosis van de statine-behandeling al dan niet moet worden verhoogd. Deze doelwaarden variëren sterk volgens de richtlijnen en zijn niet gebaseerd op solide bewijsmateriaal. De jury is van oordeel dat het niet nodig is om vooraf gedefinieerde streefwaarden na te streven.

### 1.2.3. Hypertriglyceridemie

De graad van hypertriglyceridemie kan richtinggevend zijn bij de keuze van diagnostische en therapeutische opties op basis van SCORE en LDL-C (GRADE A, sterke aanbeveling).

- Milde hypertriglyceridemie (150-199 mg/dL): de prioriteit gaat naar aanpassingen van de levensstijl.
- Matige hypertriglyceridemie (200-499 mg/dL): naast levensstijl-modificatie kan ook farmacologische interventie overwogen worden bij hoogrisicopatiënten.
- Ernstige hypertriglyceridemie ( $\geq 500$  mg/dL): het initiële doel is de preventie van pancreatitis.
- Secundaire oorzaken van hypertriglyceridemie en het metabool syndroom moeten steeds opgespoord en/of uitgesloten worden.

## 2. WERKZAAMHEID VAN DE STATINES EN ANDERE HYPOLIPEMIËRENDE MIDDELEN VOOR DE VERMINDERING VAN HET CARDIOVASCULAIR RISICO

### 2.1. Wat is de werkzaamheid van de statines op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bij de bevolking in het algemeen (dus buiten de specifieke subpopulaties vermeld in punt 4), rekening houdende met het cardiovasculair risico vóór de behandeling?

Bij de preventie na een cardiovasculair voorval (tertiaire preventie), hebben statines hun doeltreffendheid bewezen met een NNT in de orde van 30 personen/5 jaar (cardiovasculaire mortaliteit) met uitzondering van hemorragische CVA's (beroerten). (GRADE B)

Bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire voorvallen is de vermindering van de vasculaire of totale mortaliteit statistisch significant voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico. Dit is niet het geval voor patiënten met een laag risico. (GRADE not applied) Er bestaat momenteel geen gevalideerde drempelwaarde voor risico.

Bij patiënten jonger dan 65 jaar met een beperkt cardiovasculair risico (zonder risicofactoren als diabetes en chronische nierinsufficiëntie) zijn er 2 RCT's van goede kwaliteit beschikbaar in Caucasische populaties (AFCAPS en Jupiter). Deze RCT's tonen een significante reductie van cardiovasculaire verwickelingen weliswaar met een hoge NNT (NNT per patiëntjaar: 500 voor Jupiter en 434 voor AFCAPS). Voor mortaliteit is er in Jupiter een NNT van 400 per patiëntjaar en wordt er geen significantie bereikt in AFCAPS.

### **Aanbeveling**

Een statine-behandeling wordt aanbevolen voor alle patiënten met cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragisch CVA). Een statine wordt ook aanbevolen voor patiënten zonder voorgeschiedenis, maar met een verhoogd risico. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individueel risico bepaalt en dit aan zijn patiënt uitlegt in termen van aantal te behandelen patiënten voor het voorkomen van een voorval. (Sterke aanbeveling)

In elk geval moeten maatregelen op gebied van hygiëne en voeding worden genomen en regelmatig geëvalueerd met de patiënt. Deze noodzakelijk veranderingen in levenswijze kunnen in geen geval worden vervangen door een statine.

## **2.2. Bestaan er bewijzen voor een verschil tussen statines en/of dosissen van statines in de preventie van cardiovasculaire evenementen?**

Het is niet bewezen bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekten dat een behandeling met hooggedoseerd statine doeltreffender zou zijn dan een behandeling met klassieke doses op het vlak van cardiovasculaire of algehele mortaliteit. Nochtans treedt er een statistisch significante daling op van grote coronaire en vasculaire voorvallen bij deze patiënten. (GRADE B).

Wij beschikken over onvoldoende gegevens voor patiënten zonder coronaire voorgeschiedenis.

Wat betreft de vergelijking tussen de verschillende statines, beschikken we niet over klinische gegevens. Er bestaan wel degelijk farmacologische verschillen (sterkte) wat betreft de vermindering van LDL-C hetgeen echter een intermediair eindpunt vormt.

### **Aanbeveling hooggedoseerd statine**

Uitsluitend te overwegen in geval van voorgeschiedenis van coronaire hartziekten (GRADE A, sterke aanbeveling).



### **2.3. Wat is de werkzaamheid van andere hypolipemiërende middelen (fibraten, ezetimibe, acipimox, ionenwisselende harsen) op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bij de bevolking in het algemeen (dus buiten de specifieke subpopulaties vermeld in punt 4), rekening houdende met het cardiovasculair risico vóór de behandeling?**

Het effect van fibraten is niet bewezen in termen van totale of vasculaire mortaliteit. Een meta-analyse wijst op een statistisch significante daling van het aantal coronaire voorvallen. (GRADE C)

Geen enkel klinisch gegeven is beschikbaar betreffende ezetimibe.

De combinatie statine + fibraat heeft haar doeltreffendheid niet bewezen in vergelijking met monotherapie met statine bij patiënten met type 2-diabetes (GRADE B). Er zijn geen gegevens beschikbaar voor andere types patiënten. (Zie ook vraag 4)

Evenzo werd voor de combinatie statine + ezetimibe niet meer doeltreffendheid bewezen dan voor monotherapie met statine. (GRADE C)

#### **Aanbeveling**

Het gebruik van fibraten en ezetimibe alleen of gecombineerd met een statine wordt niet aanbevolen. (Sterke aanbeveling)

### **2.4. Bestaan er specifieke waarden die voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere...) zijn gevalideerd?**

De richtlijnen hebben een laag niveau van bewijskracht omdat ze niet gebaseerd zijn op gecontroleerde studies en ze het resultaat zijn van vergaderingen van deskundigen. Noch de deskundigen, noch de bibliografiegroep hebben klinisch gevalideerde streefwaarden voorgesteld.

#### **Aanbeveling**

De jury beveelt geen systematische dosisebepaling aan van biologische parameters (TC, LDL,...) met het oog op het bereiken van een streefwaarde, maar dit kan wel worden uitgevoerd om de therapietrouw van de patiënt te evalueren en te verbeteren in het kader van de relatie dokter-patiënt.

## **2.5. Hoe moeten de monitoring en een eventuele aanpassing van de behandeling (dosis, verandering van geneesmiddel) eruitzien in het kader van de evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling?**

De richtlijnen hebben een laag niveau van bewijskracht omdat ze niet gebaseerd zijn op gecontroleerde studies en ze het resultaat zijn van vergaderingen van deskundigen. Noch de deskundigen, noch de bibliografiegroep hebben klinisch gevalideerde monitoring voorgesteld.

### **Aanbeveling**

Er bestaan geen gegevens van klinisch relevante studies en dus is de systematische aanpassing van de behandeling (dosis of molecule) niet aanbevolen in het kader van de evaluatie van de doeltreffendheid van de behandeling. Op individuele basis kan monitoring worden uitgevoerd. De monitoring zal bestaan uit een evaluatie van de therapietrouw en de opvolging van de maatregelen op gebied van hygiëne en dieet.

## **3. VEILIGHEID VAN DE STATINES EN ANDERE HYPOLIPEMIËRENDE MIDDELEN IN HET KADER VAN DE CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE**

### **3.1. Welke zijn de bijwerkingen die met de statines in het kader van de cardiovasculaire preventie worden vastgesteld, wat is hun frequentie en verschillen ze naar gelang van de factoren (soort statine, dosis, behandelingsduur, geslacht, leeftijd, comorbiditeit, co-medicatie, erfelijkheid,...)?**

De evidentie rond bijwerkingen is beperkt om meerdere redenen:

- De onderrapportering van bijwerkingen door het miskennen van subjectieve symptomen (bijv. wat is myalgie? Wanneer en hoe het onderscheid maken tussen “gewone” spierpijn en myalgie geïnduceerd door de behandeling?)
- Het uitsluiten van bepaalde patiënten na de inlooperperiode (run-in) met als gevolg een onderschatting van de bijwerkingen.

Meerdere studies omvatten een inlooperperiode: patiënten die in aanmerking komen voor inclusie in de studie, krijgen gedurende een zekere tijd een placebo (of een statine in andere studies), om de patiënten uit te sluiten die blijf geven van slechte therapietrouw. In placebogecontroleerde studies met statines werd vaak een placebo-inlooperperiode ingelast. In studies met statines in hoge versus lage dosering werd soms een inlooperperiode met een statine gebruikt. In dat geval (zoals bij patiënten die statines kregen vóór de inclusie in de studie) is een betrouwbare evaluatie van de bijwerkingen moeilijk omdat de patiënten die bijwerkingen vertonen, allicht niet in de studie zullen worden opgenomen.

- Beperkt onderzoek, voornamelijk bij subgroepen.
- Bijwerkingen zijn vaak geen eindpunt an sich in onderzoek.

Desalniettemin blijft het belangrijk voor de zorgverstrekkers om aandacht te blijven hebben voor de mogelijke bijwerkingen van een statinebehandeling en om steeds de risico's van de behandeling af te wegen tegen de baten die ze kan meebrengen.

Rekening houdend met hetgeen voorafgaat, dringt de jury aan op actieve geneesmiddelenbewaking op het vlak van statines.

Voor alle gekende bijwerkingen geldt dat de huidige evidentie niet toelaat om een duidelijk onderscheid te maken tussen de verschillende statines voor wat betreft de frequentie van voorkomen van deze bijwerkingen.

De drie eerste rubrieken zijn die waarvoor het meest betrouwbaar bewijsmateriaal bestaat en/of die het best blijken overeen te stemmen met de ervaring op het terrein.

### **Musculoskeletale problemen**

Het gebruik van statines is geassocieerd met myopathie volgens observationele onderzoeken. De frequentie wordt naargelang de bronnen geschat op 2 tot 10% voor myalgie, 0 tot 5% voor myositis en < 0,1% voor rhabdomyolyse. (GRADE C)

Mogelijke beïnvloedende factoren zijn: leeftijd, nierinsufficiëntie, polymedicatie, hepatische cholestase, vooraf bestaande spierziekte, dosering, genetisch bepaald polymorfisme en etniciteit (bijv. Aziatisch). (GRADE C)

### **De novo diabetes type 2**

Het gebruik van statines verhoogt significant het risico op het ontwikkelen van type 2-diabetes. Het NNH (Number Needed to Harm) is 500 hetgeen wil zeggen dat het een zeldzame bijwerking is waarvoor, net zoals voor alle andere bijwerkingen, rekening moet worden gehouden met de risico/batenverhouding. (GRADE B)

Mogelijke beïnvloedende factoren: hoogte van de dosis en duur van de behandeling. (GRADE B)

### **Leverfunctiestoornissen**

Gebruik van statines kan de transaminasen significant verhogen ten opzichte van placebo (< 3%).

(GRADE: not applied)

### **Hersenbloedingen**

Er is geen statistisch significant verschil tussen statines en placebo met betrekking tot het risico op hemorragisch CVA in de algemene populatie. (GRADE B)

Mogelijks beïnvloedende factor: voorgeschiedenis van TIA of CVA. Bij deze patiënten is er mogelijks een groter risico op hemorragisch CVA. (GRADE B)

## Cognitie

Er is geen bewijs dat statinegebruik geassocieerd is met een verslechtering van de cognitieve prestaties. (GRADE B tot C)

Volgens sommige observationele studies is er een mogelijks beschermend effect op dementie en ziekte van Alzheimer. (GRADE B tot C)

## Cataract

Er zijn tegenstrijdige gegevens over het gebruik van statines en het verband met cataract. (GRADE C (very low))

## Kanker

Statines beïnvloeden het totaal risico op kanker niet. (GRADE B tot C)

## Andere bijwerkingen

Sommige bronnen vermelden bijkomende bijwerkingen die niet verder onderzocht werden in wetenschappelijk onderzoek. De evidentie hiervan is dan ook bijzonder schaars. Deze bijwerkingen zijn: neuropathie, gedragsstoornissen, pancreatitis, tendinopathie, nierfunctiestoornissen.

### 3.2. Welke is de geschikte monitoring van een behandeling met statines in het kader van een toezicht op de mogelijke bijwerkingen?

Bij het opstarten van een behandeling met statines is het aangewezen het risico op bijwerkingen als gevolg van statine-gebruik bij de patiënt in te schatten. Een inschatting van het risicoprofiel kan gemaakt worden op basis van de comorbiditeiten (o.m. nierdysfunctie, leverdysfunctie), intolerantie voor of bijwerkingen van statines in de medische voorgeschiedenis, onverklaarde alanine aminotransferase (ALT) stijging  $> 3 \times$  de bovengrens van normaal (ULN), factoren die de metabolisatie van statines beïnvloeden (patiëntenkarakteristieken, gebruik van geneesmiddelen die interageren met statines) en de leeftijd van de patiënt ( $> 75$  jaar). Specifiek voor myopathie kan gesteld worden dat een geschiedenis van myopathie gerelateerd aan statine-gebruik, onverklaarbare spierkrampen, eerdere creatine kinase-stijging, myopathie in de familie (al dan niet gerelateerd aan statine-gebruik) en hypothyroïdie een verhoogd risico geven.

Het is belangrijk om bij een **follow-up gesprek** expliciet stil te staan bij de bijwerkingen. Ervaren bijwerkingen vormen immers een potentieel risico op het vroegtijdig stoppen van de behandeling, of het niet correct volgen van het medicatieschema. Omdat patiënten bepaalde symptomen niet altijd als bijwerking zullen herkennen of benoemen, kan het aangewezen zijn om hier door middel van gesloten vragen expliciet naar te polsen (Calvert 2012).

Het is cruciaal dat zorgverleners de bijwerkingen die patiënten rapporteren, ernstig nemen. Uit de literatuur blijkt dat dit niet altijd het geval is, en dat er nogal wat artsen zijn die zelfs frequente bijwerkingen, zoals spierklachten of neurologische klachten, niet altijd linken met het gebruik van een statine (Maningat 2013). Het ontkennen van bepaalde bijwerkingen door de zorgverlener, kan leiden tot een verlies van vertrouwen in deze zorgverlener en kan de therapietrouw negatief beïnvloeden.

Wat interacties betreft, is het belangrijk patiënten er op te wijzen dat zij bij elke nieuwe behandeling moeten vermelden dat ze statines gebruiken, en dat er telkens een controle op interacties moet gebeuren.

De monitoring hangt af van de bijwerking waarvan sprake.

### **Effecten op de spieren: creatine kinase-monitoring**

- Monitoring vóór het begin van de behandeling uitsluitend indien de patiënt een verhoogd risico van spierziekte loopt.
- Routinecontrole: niet nodig voor het vervolg, behalve in geval van spierpijnen.

### **Effecten op de lever: leverenzymes**

- Aanvang: Monitoring vóór het begin van de behandeling bij risicopatiënten.
- Vervolgens: Na 3 maanden, eenmalige controle bij alle patiënten.
- Geen latere monitoring nodig behalve in geval van symptomen van hepatotoxiciteit of alle 6 maanden in geval van verhoogd risicoprofiel.
- Daarna: Verhoging van leverenzymes: de monitoring versterken.

Een algemene opvolging wordt eveneens aanbevolen voor het opsporen van eventuele andere bijwerkingen zoals type 2-diabetes of medicamenteuze interacties. (GRADE C, sterke aanbeveling)

### **3.3. Welke zijn de alarmsignalen die moeten leiden tot de stopzetting van een statine en/of van alle statines? Hoe moeten die ten laste worden genomen?**

Waarschuwingen die kunnen leiden tot het stopzetten van de behandeling met statines zijn rechtstreeks gekoppeld aan de bijwerkingen.

**Spiertoxiciteit:** spierpijnen met ernstige verstoring van de bewegingsfunctie en/of verhoging van de creatine kinase > 10X de bovengrens van normaal (ULN) maken stopzetting van de medicatie noodzakelijk; een aangepaste hydratatie is aanbevolen om de eliminatie van myoglobine te vergemakkelijken (preventie van tubulaire letsels). (Sterke aanbeveling)

Gedrag: onderliggende oorzaken opsporen en behandelen, indien nodig (bijvoorbeeld, corrigeren van gecombineerde deficiëntie in vitamine D, of hypothyreoïdie); indien

het gaat om een minder ernstige vorm van myopathie kan een vermindering van de dosis of het overschakelen op een dosis 1 dag/2 de tolerantie verbeteren; indien dit niet lukt kan het voorzichtig uitproberen van een ander statine het probleem oplossen. De suppletie met co-enzym Q10 werd niet gevalideerd. (Zwakke aanbeveling)

**Levertoxiciteit:** bij een progressieve stijging van leverenzymes tot > 3X de bovengrens van normaal (ULN) moet de indicatie van statine worden herzien; bij een belangrijke cholestase moet de toediening worden stopgezet. (Sterke aanbeveling)

Gedrag: een onderliggende leverziekte uitsluiten (virale hepatitis, toxiciteit van andere geneesmiddelen...); in geval van regressie van de cytolyse na stopzetting, na eventuele correctie van andere oorzaken, is het verstandig om een minder gemetaboliseerde statine te herintroduceren onder monitoring van de enzymen. Volledige onthouding van alcohol en andere hepatotxische middelen. (Sterke aanbeveling)

**De novo type 2-diabetes:** De risico/batenverhouding na het optreden van type 2-diabetes blijft duidelijk in het voordeel van het behouden van de behandeling. (Sterke aanbeveling)

**Voor elke andere vermoedelijke complicatie:** elke andere onderliggende oorzaak uitsluiten; een dosisverlaging proberen, of een alternerende dosering (1 dag/2 of 3), overschakeling op een ander statine kunnen toegepast worden; de medicamenteuze interacties verifiëren; indien de oorzakelijkheid met het statine twijfelachtig is, kan men voorzichtig een "re-challenge" proberen. (Zwakke aanbeveling)

(GRADE C)

### 3.4. Welke zijn de bijwerkingen die met de andere hypolipemiërende middelen in het kader van de cardiovasculaire preventie worden vastgesteld, en verschillen ze naar gelang van de factoren (soort hypolipemiërend middel, dosis, behandelingsduur, geslacht, leeftijd, comorbiditeit, co-medicatie,...)?

Bewijsmateriaal met betrekking tot de bijwerkingen met andere lipidenverlagende middelen is nog beperkter dan voor de statines. Gezien het gebrek aan wetenschappelijk bewijsmateriaal kan de jury zich niet uitspreken over de frequentie van deze bijwerkingen, noch over de factoren die er een invloed op kunnen hebben.

(GRADE : not applied)

Algemene opmerking over niet-geneesmiddelen (bijv. rode gist rijst):

Andere hypolipemiërende middelen die geen geneesmiddelen zijn, zoals rode gist rijst, vallen buiten de scope van deze consensusvergadering. Niettegenstaande is de jury op basis van een gesprek met de deskundige van mening dat er met de grootste omzichtigheid moet omgesprongen worden met deze middelen die niet aan dezelfde

rigoureuze controles onderworpen worden als de hypolipemiërende geneesmiddelen, waarvan de doeltreffendheid niet bewezen is en waarvan de bijwerkingen niet altijd gekend of erkend zijn.  
(Sterke aanbeveling)

## **4. WERKZAAMHEID EN VEILIGHEID VOOR BEPAALDE SUBGROEPEN VAN PATIËNTEN**

### **4.1. Ouderen**

#### **4.1.1. Leeftijd 65-80**

##### **4.1.1.1. Niet-medicamenteuze behandeling**

De jury adviseert gezonde gevarieerde voeding in combinatie met lichaamsbeweging, evenals rookstop bij alle patiënten (GRADE C, sterke aanbeveling).

##### **4.1.1.2. Medicamenteuze behandeling**

Op basis van beperkte gegevens besluit de jury dat behandeling in primaire preventie bij patiënten tussen 65 en 80 jaar oud eventueel kan overwogen worden bij een beperkt aantal mensen met extra risicofactoren mits rekening gehouden wordt met de levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren (GRADE C, zwakke aanbeveling).

De jury besluit dat een behandeling met statines in secundaire preventie aan te bevelen is, mits voorzichtig opstarten en waakzaamheid voor bijwerkingen (zoals myopathie en creatine kinase-stijging), en rekening houdend met de levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren (GRADE B, sterke aanbeveling).

#### **4.1.2. Leeftijd > 80 jaar**

##### **4.1.2.1. Niet-medicamenteuze maatregelen**

De jury adviseert gezonde gevarieerde voeding (echter geen restrictief dieet) in combinatie met lichaamsbeweging (GRADE C, sterke aanbeveling).

##### **4.1.2.2. Medicamenteuze therapie**

Beschouwingen op basis van het literatuuronderzoek en deskundige:

- Er zijn weinig gegevens over de prevalentie van hyperlipidemie bij hoogbejaarden.
- Hoogbejaarden lopen louter op basis van de leeftijd een hoog risico op cardiovasculaire events.
- Er zijn weinig gegevens over effectiviteit van statines bij hoogbejaarden.
- De gegevens die er zijn, tonen geen effect op de totale mortaliteit.

- Hoogbejaarden zijn gevoeliger voor medicatie en hebben een grotere kans op medicatie-interacties wegens polyfarmacie.
- Wat betreft veiligheid zijn er geen specifieke gegevens voor deze groep voorhanden.

### **Primaire preventie**

#### **- Statines starten bij 80+**

Op basis van bovenstaande argumenten beveelt de jury **niet** aan om bij tachtigplussers een behandeling met statines in primaire preventie op te starten. (GRADE C, sterke aanbeveling)

#### **- Verderzetten therapie**

Bij reeds bestaande therapie zal de beslissing tot al dan niet verder zetten van de behandeling afhangen van de levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren. (GRADE C, sterke aanbeveling)

### **Secundaire/tertiaire preventie**

De jury adviseert om de beslissing tot het opstarten van therapie in secundaire preventie individueel te bepalen op basis van de levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren. (GRADE C, sterke aanbeveling)

## **4.2. Patiënten met diabetes**

De jury beveelt aan om alle patiënten met type 2-diabetes en patiënten met type 1-diabetes met tekenen van microangiopathie of met een geassocieerde majeure risicofactor te beschouwen als patiënten met een hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties.

De streefwaarden voor cholesterol die in de literatuur vooropgesteld worden, zijn tentatief en gebaseerd op consensus.

Bij nieuw ontstane type 2-diabetes onder statinetherapie wordt aanbevolen de therapie verder te zetten (GRADE B, sterke aanbeveling).

Bij de beslissing om therapie op te starten moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.

## **4.3. Patiënten met nierinsufficiëntie**

Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en moeten als dusdanig behandeld worden (GRADE C, sterke aanbeveling). Hoge dosissen statines moeten worden vermeden en fenofibraat is gecontra-indiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling).



Bij de beslissing om therapie op te starten, moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit...) en met de andere risicofactoren die eveneens adequaat moeten worden aangepakt.

#### **4.4. Patiënten met leverinsufficiëntie**

Bij mensen met matig verhoogde leverenzymen (meestal in geval van leversteatose) zijn statines niet gecontra-indiceerd. Bij hepatocellulair falen zijn statines gecontra-indiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling).

### **5. RATIONEEL GEBRUIK VAN DE STATINES (EN ANDERE HYPOLIPEMIËRENDE MIDDELEN)**

De jury benadrukt opnieuw een fundamenteel probleem: door het door elkaar halen van primaire, secundaire en tertiaire preventie, worden er in de groep van primaire preventie hoogrisicopatiënten geïncludeerd die zich in realiteit in de secundaire preventie bevinden. Hierdoor kan onterecht een gunstig effect waargenomen worden of kan een gunstig effect groter lijken dan het in werkelijkheid is.

#### **5.1. Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines?**

Voor primaire preventie is het overwegen van statines afhankelijk van het totale cardiovasculair risico dat best wordt ingeschat met een model dat zo dicht mogelijk aansluit bij wat zich voordoet in de populatie waartoe de patiënt behoort. Voor de evaluatie van dit cardiovasculair risico wordt verwezen naar vraag 1 (GRADE C, sterke aanbeveling).

De toepassing van maatregelen op het vlak van hygiëne en dieet (rookstop, lichaamsbeweging, gewichtsverlies, nutritionele kwaliteit van de voeding) moet worden gevolgd door de arts om de cardiovasculaire risicofactoren van de patiënt te verminderen. Indien nodig kan de patiënt worden georiënteerd naar een professionele zorgverlener voor de behandeling van de geïdentificeerde risicofactor (tabacoloog, kinesitherapeut, diëtist).

In secundaire/tertiaire preventie.

Alle patiënten die gekend zijn met een cardiovasculaire aandoening zijn kandidaat voor een behandeling met statines onafhankelijk van hun TC gehalte (GRADE B, sterke aanbeveling). De behandeling met een statine moet worden aangevuld door maatregelen op gebied van hygiëne en dieet zoals in primaire preventie.

Voor subgroepen met potentieel hoog risico wordt verwezen naar vraag 4.

Vanaf welk niveau van totaal cardiovasculair risico een statine te overwegen valt, is nog onduidelijk. Vandaar dat het opstarten van een statine best gebeurt in een overleg

met de patiënt (shared decision making) rekening houdend met het berekend cardiovasculair risico, evaluatie van de aanwezige risicofactoren, andere preventieve maatregelen en het effect van statine aan de hand van de beschikbare evidentie door gebruik te maken van het number needed to treat (zie vraag 2) en de kans op bijwerkingen.

## **5.2. Indien werd beslist een statine op te starten, hoe kies ik welk product?**

Er is onvoldoende evidentie beschikbaar om een onderscheid te maken tussen de verschillende statines en de verschillende doseringen betreffende klinische doeltreffendheid en veiligheid om een bepaald statine naar voor te schuiven als eerste keuze (GRADE C, sterke aanbeveling).

Er moet rekening gehouden worden met de farmacokinetiek en – dynamiek (interacties) van het statine en eventuele co-medicatie.

## **5.3. Is een (tijdelijke of definitieve) stopzetting van een hypolipemiërende behandeling onder bepaalde omstandigheden rationeel?**

Men zal de behandeling tijdelijk of definitief moeten onderbreken bij bepaalde bijwerkingen: zie vraag 3.

Statines zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en lactatie.

Bij veranderingen en/of evolutie van de klinische toestand (beperkte levensverwachting, bariatrische heelkunde, palliatieve toestand, ondervoeding, ernstige comorbiditeit...) kan de indicatie van het statine in vraag gesteld worden (GRADE C, sterke aanbeveling).

## **VIII. ALGEMEEN BESLUIT**

Hart- en vaatziekten zijn de belangrijkste oorzaak van overlijden in Westerse landen en maken een groot deel uit van de morbiditeit. Preventie van hart- en vaatziekten is mogelijk. Dit vergt een multifactoriële aanpak. Essentieel daarbij is het aanhouden van bepaalde leefgewoonten zoals afzien van roken van tabak, voldoende lichaamsbeweging en een gezonde en evenwichtige voeding. Daarnaast zijn er enkele beïnvloedbare risicofactoren van belang zoals de arteriële bloeddruk en merkers van vet- en koolhydratenmetabolisme.

Onder de indicatoren van het vetmetabolisme is het cholesterol gebonden aan de lagedensiteit lipoproteïnen (LDL-C) positief geassocieerd met de incidentie van hart- en vaatziekten. Met andere woorden: hoe hoger het LDL-C gehalte in het bloed, hoe hoger het risico op hart- en vaatziekten in een populatie. Dit is ook zo voor het totaal cholesterolgehalte, voor het niet-HDL-cholesterolgehalte en voor de triglyceriden. Het cholesterol gebonden aan de hoge-densiteit lipoproteïnen (HDL-C) is daarentegen

negatief geassocieerd met de incidentie van hart- en vaatziekten in een populatie - met andere woorden hoe hoger het HDL-C hoe minder kans op hart- en vaatziekten. Preventie van hart- en vaatziekten is mogelijk door een verlaging van het LDL-C, het niet-HDL-C of het totaal cholesterol. Of een verhoging van het HDL-C gepaard gaat met preventie van hart- en vaatziekten is onduidelijk. Een verlaging van het LDL-C is mogelijk met hypolipemiërende farmaca zoals statines. Andere farmaca zoals fibraten, harsen en ezetimibe hebben invloed op het vetmetabolisme maar het effect op de incidentie van hart- en vaatziekten staat nog ter discussie.

Het al dan niet opstarten van een statine moet afgewogen worden aan de hand van het risico van de patiënt op hart- en vaatziekten. In elk geval moeten maatregelen op gebied van hygiëne en voeding worden genomen en regelmatig geëvalueerd met de patiënt. Deze noodzakelijke veranderingen in levenswijze kunnen in geen geval worden vervangen door een statine.

Alle patiënten met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis (behalve hersenbloeding) komen in aanmerking voor een behandeling met een statine (mortaliteit: number needed to treat, NNT: 30 patiënten gedurende 5 jaar). Een statine in hoge dosis kan bij deze patiënten overwogen worden rekening houdend met het risico op bijwerkingen (zie verder). Hiervan is aangetoond dat de kans op nieuwe cardiovasculaire complicaties verder significant wordt gereduceerd wat niet het geval bleek te zijn voor mortaliteit.

Ook bij patiënten zonder hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis maar met een verhoogd cardiovasculair risico kan een statine worden overwogen. De cardiovasculaire risico-inschatting gebeurt het best door gebruik te maken van een model waarbij meerdere risicofactoren (roken, systolische bloeddruk en cholesterol) in combinatie met leeftijd en geslacht herleid worden tot één kwantitatieve maat van risico. De meest gebruikte modellen voor risico-inschatting in de Belgische bevolking zijn het SCORE-model en het scoresysteem van Domus Medica.

Het is op basis van de huidige wetenschappelijke evidentie niet mogelijk om een drempelwaarde voor het risico vast te leggen waarboven een statine al dan niet moet gestart worden. Vandaar dat het opstarten van een statine best gebeurt in een overleg met de patiënt (shared decision making) rekening houdend met het berekend cardiovasculair risico, het verwachte effect van preventieve maatregelen en het verwachte effect van een statine met de kans op bijwerkingen. Hiertoe beveelt de jury aan om gebruik te maken van het wetenschappelijk onderbouwde “number needed to treat”: hoe hoger het NNT, hoe lager het potentieel gunstig effect van de behandeling. De jury beveelt aan om naast de SCORE-tabellen ook tabellen met NNT's in verschillende risicogroepen ter beschikking te stellen aan de artsen om het overleg met de patiënt te bevorderen.

Bij patiënten jonger dan 65 jaar met een beperkt cardiovasculair risico is er geen significante reductie van de mortaliteit maar wel van cardiovasculaire verwikkelingen (NNT 400 à 500 patiënten per jaar voor myocardinfarct).

Er zijn wel degelijk farmacologische verschillen tussen de verschillende statines op de Belgische markt, maar er zijn onvoldoende gegevens om een gevalideerde klinische voorkeur uit te spreken. Evenmin is aangetoond dat titreren van de dosis van het statine op geleide van het cholesterolgehalte in het bloed tot klinisch betere uitkomsten leidt.

Na het opstarten van een statine moeten de therapietrouw van de patiënt (gemiddeld slechts 50%) en het optreden van eventuele bijwerkingen opgevolgd worden.

De evidentie rond bijwerkingen van statines is beperkt door onderrapportering en afwezigheid van onderzoek (vooral bij subgroepen). De meest voorkomende bijwerkingen zijn problemen ter hoogte van de spieren zoals myalgie (2 à 10%), myositis (tot 5%) en zelden rhabdomyolyse (< 0,1%), type 2-diabetes (number needed to harm 400 patiënten per jaar) en leverfunctiestoornissen (< 3%).

Een inschatting van het risico op bijwerkingen kan gemaakt worden op basis van de comorbiditeit (o.m. nierlijden, leverdysfunctie), onverklaarde alanine aminotransferase stijging, factoren die de metabolisatie van statines beïnvloeden en de leeftijd van de patiënt (> 75 jaar). Het risico op myopathie is verhoogd bij patiënten met een geschiedenis van myopathie gerelateerd aan statinegebruik, onverklaarbare spierkrampen, eerdere creatine kinase-stijging, myopathie in de familie en in geval van hypothyroïdie.

Monitoring van creatine kinase en leverfunctietesten bij de start van de behandeling is enkel noodzakelijk indien er risicofactoren zijn voor myopathie of leverlijden. Bij de opvolging vraagt men naar spierklachten en bepaalt men de leverfunctietesten na 3 maand bij alle patiënten en om de 6 maand in geval van verhoogd risico op leverlijden.

Met betrekking tot werkzaamheid en veiligheid van statines bij bepaalde subgroepen van patiënten stelt de jury dat op basis van beperkte gegevens een behandeling bij patiënten tussen 65 en 80 jaar oud in primaire preventie kan overwogen worden bij een beperkt aantal mensen met extra risicofactoren. Een behandeling in secundaire preventie is aan te bevelen mits voorzichtig opstarten en waakzaamheid voor bijwerkingen. Bij patiënten ouder dan 80 jaar wordt niet aanbevolen om een statine in primaire preventie op te starten. Het opstarten van een statine bij een patiënt ouder dan 80 jaar in secundaire preventie moet individueel bepaald worden op basis van de levensverwachting, voedingstoestand, comorbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren. Bij reeds bestaande therapie zal de beslissing tot al dan niet verder zetten eveneens afhangen van deze factoren.

Alle patiënten met type 2-diabetes en patiënten met type 1-diabetes met tekenen van microangiopathie of met geassocieerde majeure risicofactoren zijn patiënten met hoog tot zeer hoog risico op cardiovasculaire complicaties en moeten behandeld worden met een statine tenzij er contra-indicaties zijn. Patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie ( $GFR < 60 \text{ mL/minuut/1,73m}^2$ ) worden eveneens beschouwd als hoogrisicopatiënten. Hoge dosissen statines moeten bij hen evenwel worden vermeden. Bij mensen met matig verhoogde leverenzymen (<3X de bovengrens van normaal (ULN)) op basis van leversteatose zijn statines niet gecontra-indiceerd. In geval van hepatocellulair falen zijn statines wel gecontra-indiceerd.

Statines zijn tevens gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en lactatie.

Bij elke verandering en/of evolutie van de klinische toestand (beperkte levensverwachting, bariatrische heelkunde, palliatieve toestand, ondervoeding, ernstige comorbiditeit...) kan de indicatie van het statine in vraag gesteld worden.

## ADDENDUM

Enkele NNT uit individuele RCT's studies die kunnen gebruik worden in het overleg tussen arts en patiënt (shared decision making):

### PRIMAIRE PREVENTIE

#### AFCAPS/TexCAPS 1998

- n=6.606 – gemiddelde leeftijd 58 – “gemiddelde” TC en LDL-C waarden en HDL-C waarden onder het gemiddelde – duur 5,2 jaar – 20-40 mg lovastatine versus placebo
- uitkomst
  - acute grote coronaire voorvallen gedefinieerd als fataal of niet-fataal myocardinfarct, onstabiele angina, of plotse hartdood (primair eindpunt)
    - NNT per patiëntjaar 244
  - Myocardinfarct (fataal en niet-fataal)
    - NNT per patiëntjaar 434

#### Jupiter 2008

- n=17.802 – LDL-C < 130, hs-CRP  $\geq$  2,0 mg/dL – > 50 jaar – duur 1,9 jaar – 20 mg rosuvastatine versus placebo
- uitkomst
  - Myocardinfarct, beroerte, arteriële revascularisatie, hospitalisatie voor onstabiele angina, dood door cardiovasculaire oorzaken (primair eindpunt)
    - NNT gedurende 2 jaar: 95
  - Elk myocardinfarct
    - NNT per patiëntjaar 500
  - Myocardinfarct, beroerte, bevestigd overlijden door cardiovasculaire oorzaken
    - NNT per patiëntjaar 250
  - Elke beroerte
    - NNT per patiëntjaar 625
  - Elk overlijden
    - NNT per patiëntjaar 400

## SECUNDAIRE/TERTIAIRE PREVENTIE

### ASCOT-LLA 2003

- n=10.305 – 10 mg atorvastatine versus placebo – duur 3,3 jaar
- uitkomst
  - niet-fataal myocardinfarct plus fatale coronaire hartziekte (primair eindpunt)
    - NNT per patiëntjaar 294
  - fatale en niet-fatale beroerte
    - NNT per patiëntjaar 500

### PROSPER 2002

- n=5.804 – oudere patiënten 70-82 jaar – met een voorgeschiedenis van, of risicofactoren voor, cardiovasculair lijden – duur 3,2 jaar – 40 mg pravastatine versus placebo
- uitkomst
  - coronair overlijden, niet-fataal myocardinfarct, en fatale of niet-fatale beroerte (primair eindpunt)
    - NNT voor een gemiddelde van 3,2 jaar: 48
    - subgroep eerdere vasculaire aandoening
      - NNT voor een gemiddelde van 3,2 jaar: 23
    - subgroep zonder eerdere vasculaire aandoening
      - Niet statistisch significant
  - Coronaire hartziekte overlijden of niet-fataal myocardinfarct
    - NNT voor een gemiddelde van 3,2 jaar: 48
  - Fatale of niet-fatale beroerte
    - Niet statistisch significant
  - Vasculair overlijden
    - Niet statistisch significant
  - All-cause overlijden
    - Niet statistisch significant

### 4S1994

- n=4.444 – 20 mg simvastatine versus placebo – duur 5,4 jaar – leeftijd 35-70 jaar
- uitkomst
  - grote coronaire voorvallen: coronair overlijden, niet-fataal bevestigd of vermoedelijk myocardinfarct, stil myocardinfarct, of gereanimeerd hartfalen (secundair eindpunt)
    - NNT voor een gemiddelde van 5,4 jaar: 11
  - Alle cardiovasculaire overlijdens (secundair eindpunt)
    - NNT voor een gemiddelde van 5,4 jaar: 31
  - Alle overlijdens (primair eindpunt)
    - NNT voor een gemiddelde van 5,4 jaar: 30

## **LIPID 1998**

- n=9.014 – 40 mg pravastatine versus placebo – duur 6,1 jaar
- uitkomst
  - overlijden door coronaire hartziekte of niet-fataal myocardinfarct
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 28
  - Elk myocardinfarct
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 34
  - Elke beroerte
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 125
  - Overlijden door coronaire hartziekte (primair eindpunt)
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 53
  - Overlijden door cardiovasculaire aandoening
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 43
  - All-cause overlijden
    - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 32







