



Comité voor de evaluatie van
de medische praktijk
inzake geneesmiddelen

Consensusvergadering - 22 mei 2014

Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen



Juryrapport
Volledige (lange) tekst

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

Vicevoorzitter: 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

Vertegenwoordiger bibliografiegroep: 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

Consensusvergadering

22 mei 2014

Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

Juryrapport Volledige (lange) tekst

**Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen**

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door vzw Farmaka asbl), de teksten van de deskundigen en het juryrapport kunnen worden geconsulteerd op de RIZIV-website (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).

Samenstelling van de jury

Vertegenwoordigers 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 verzekeringsinstellingen

Heidi Goethals
Anne Vergison

Vertegenwoordigers apothekers

Daniel Duh
Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers paramedici

Tinne Dilles
Eugénie Joly

Vertegenwoordiger publiek

Maurice Vanbellinghen

Secretariaat tijdens de juryvergaderingen

Herman Beyers (RIZIV)

Lijst van gebruikte afkortingen

ACS	Acuut coronair syndroom (Acute coronary syndrome)
AIDS	Verworven immunodeficiëntiesyndroom (Acquired immune deficiency syndrome)
ApoA1	Apolipoproteïne A1
ApoB	Apolipoproteïne B
ARR	Absolute risicoreductie
ASCVD	Atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (Atherosclerotic cardiovascular disease)
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
BCFI	Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMI	Body Mass Index
CAD	Coronair vaatlijden (Coronary artery disease)
CEG	Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CHD	Coronary heart disease
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CK	Creatine Kinase
cm	Centimeter
CNI	Chronische nierinsufficiëntie
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Co-Q	Co-enzym Q
CRMLN	Cholesterol Reference Method Laboratory Network
CTT	Cholesterol Treatment Trialists
CVA	Cerebrovasculair accident
CVD	Cardiovascular disease
CVZ	Cardiovasculaire ziekte
dL	Deciliter
EBM	Evidence Based Medecine
eGFR	Geschatte glomerulusfiltratiesnelheid (Estimated glomerular filtration rate)
FCH	Familial Combined Hyperlipidemia
FDA	Food and Drug Administration (USA)
g	Gram
GFR	Glomerulusfiltratiesnelheid (Glomerular filtration rate)
GOT	Glutamic oxalacetic transaminase
GWAS	Genome-wide association study
HDL	High density lipoproteïnen
HIV	Humaan immunodeficiëntievirus (Human immunodeficiency virus)
HR	Hazard ratio
hs-CRP	Hoog-sensitieve C-reactief proteïne (high sensitive C-reactive protein)
IDL	Intermediate density lipoproteïnen
IRR	Incidence rate ratio
L	Liter
LDL	Low density lipoproteïnen
LDH	Lactaatdehydrogenase
Lp(a)	Lipoproteïne(a)
MCC	Merkelcelcarcinoom
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct (Myocardial infarction)
mL	Milliliter
mmol	Millimol

μmol	Micromol
MVE	Major vascular event
n	Aantal patiënten
N	Aantal studies
NNH	Number Needed to Harm
NNT	Number Needed to Treat
NS	Niet statistisch significant (Not statistically significant)
OR	Odds Ratio
PAD	Perifeer vaatlijden (Peripheral arterial disease)
PCI	Percutane coronaire interventie
PSA	Prostaat specifiek antigeen
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering
RR	Relative risk
RRR	Relatieve risicoreductie
SIR	Standardized incidence ratio
SmPC	Summary of Product Characteristics (samenvatting van de productkenmerken)
TC	Totaal cholesterol
TG	Triglyceriden
TIA	Transient ischaemic attack
TSH	Thyroid-stimulerend hormoon
ULN	Bovengrens van normaal (Upper limit of normal)
VLDL	Very low density lipoproteïnen

Inleiding

Op donderdag 22 mei 2014 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen.

Deze consensusvergadering is de eenendertigste in de reeks.

Het behoort tot de taak van het Comité voor de Evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen (CEG) om tweemaal per jaar een consensusvergadering te organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector, in vergelijking met andere mogelijke behandelingen, te evalueren en om een synthese te maken van de beschikbare evidentie en adviezen van experts in het domein. Deze consensusvergadering handelt over het rationeel gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen.

Deze consensusvergadering zal specifiek handelen 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, zullen derhalve niet aan bod komen. De in aanmerking genomen geneesmiddelen zijn deze die momenteel beschikbaar zijn op de Belgische markt.

Bepaalde onderwerpen zullen bewust niet worden aangesneden wegens tijdsgebrek. Bepaalde aspecten zullen dus niet aan bod komen 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.

1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditering en GezondheidsEvaluatie¹).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema’s, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM (Evidence Based Medicine).
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 22 mei 2014. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

¹ Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d’Accréditation et d’Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

2. 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 (of 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.

3. Overzicht vragen

Aan de jury werd gevraagd, na het doornemen van de bibliografie en het aanhoren van de deskundigen, een antwoord te formuleren op volgende vragen:

Vraag 1

Dyslipidemieën en cardiovasculair risico

- wat is het belang van de verschillende lipideparameters (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C,...) in geval van een globaal vasculair risico?
- welke zijn voor de Belgische huisarts de meest performante instrumenten (tests, scores) om dat globaal risico te evalueren?

Vraag 2

Werkzaamheid van de statines en andere hypolipemiërende middelen voor de vermindering van het cardiovasculair risico

- 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?
- bestaan er bewijzen voor een verschil tussen statines en/of dosissen van statines in de preventie van cardiovasculaire evenementen?
- 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?
- bestaan er specifieke waarden die voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere...) zijn gevalideerd?
- 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?

Vraag 3

Veiligheid van de statines en andere hypolipemiërende middelen in het kader van de cardiovasculaire preventie

- 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,...)?
- welke is de geschikte monitoring van een behandeling met statines in het kader van een toezicht op de mogelijke bijwerkingen?
- 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?
- 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,...)?

Vraag 4

Werkzaamheid en veiligheid voor bepaalde subgroepen van patiënten

vertonen de werkzaamheid en de veiligheid van de statines op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bijzondere kenmerken bij patiënten

- ouder dan 60-65 jaar (maar jonger dan 80 jaar)?
- ouder dan 80 jaar?

- met diabetes?
- met nierinsufficiëntie?
- met leverinsufficiëntie?

Vraag 5

Rationeel gebruik van de statines (en andere hypolipemiërende middelen)

- Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines? Welke statine dient hierbij opgestart te worden?
- Is een (tijdelijke of definitieve) stopzetting van een hypolipemiërende behandeling onder bepaalde omstandigheden rationeel?

4. Definities

Incidentie

De incidentie is het aantal nieuwe zieken of ziekten in een populatie over een bepaalde periode (meestal één jaar). De incidentie kan op twee manieren worden weergegeven; als cumulatieve incidentie of al incidentiecijfer.

De *cumulatieve incidentie* is de proportie van een populatie die binnen een bepaalde tijdsperiode een ziekte ontwikkelt. Deze wordt berekend door het aantal nieuwe gevallen tijdens de onderzoeksperiode te delen door het aantal personen zonder ziekte in de populatie in het begin van de onderzochte tijdsperiode.

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal aantal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, dit wordt berekend voor elke blootgestelde patiënt en de som van die individuele blootstellingstijden vormt de noemer. Het incidentiecijfer wordt bijvoorbeeld uitgedrukt per 1.000 patiëntjaren.

Prevalentie

De prevalentie is het aantal zieken of ziekten in een populatie op een gegeven moment. De prevalentie wordt meestal weergegeven als een percentage, het *prevalentiecijfer*. Dit is het aantal zieken of ziekten gedeeld door het totale aantal onderzochte personen.

Werkzaamheid, Doeltreffendheid en Doelmatigheid

Werkzaamheid

Het begrip "**werkzaamheid**" ("**efficacy**") verwijst naar het effect van een interventie in een gecontroleerde omgeving.

Doeltreffendheid

Het begrip "**doeltreffendheid**" of "**effectiviteit**" ("**effectiveness**") verwijst naar het effect van een interventie in de dagelijkse klinische praktijk. De "doeltreffendheid" of "effectiviteit" van een interventie is over het algemeen lager dan de "werkzaamheid" omwille van factoren zoals de beperkte therapietrouw van de patiënt.

Doelmatigheid

Een economische evaluatie is een vergelijkende analyse van minstens twee interventies op basis van zowel de kosten als hun effect op de gezondheid. Een economische evaluatie doet uitspraak over de "**efficiëntie**" of "**doelmatigheid**" van een interventie door de kosten met de effectiviteit te vergelijken. Efficiëntie is dus de verhouding tussen de kosten en het effect op de gezondheid in de normale klinische praktijk.

Een algemene regel is dat een te evalueren interventie wordt vergeleken met het meest efficiënte huidige alternatief. Indien dit niet gebeurt dan verhoogt men de efficiëntie van de te evalueren interventie op een misleidende manier.

NNT (Number Needed to Treat)

Wanneer men de werking van een geneesmiddel wil testen dan is de methode die universeel als het meest betrouwbaar wordt beschouwd (het hoogste niveau van bewijskracht) de vergelijking van 2 groepen patiënten waaraan willekeurig een behandeling wordt toegewezen. De ene groep krijgt het onderzoeksproduct en de tweede groep een referentieproduct hetgeen een placebo kan zijn. In elke groep wordt de ziektefrequentie (het risico) gemeten, na de werking van het geneesmiddel. Bij chronische ziekten of bij preventie is hiervoor een langdurige observatieperiode nodig (meerdere jaren).

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 Risico Reductie) 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

Het effect van het geneesmiddel wordt dikwijls voorgesteld in de vorm van een relatieve risico reductie; die voorstelling is bedrieglijk. Zie het voorbeeld hieronder:

Statines : reductie van het relatieve versus het absolute risico

RRR van -30% toegepast op:

- 10 000 laag risico personen (1%/10 jr)
geen statines : 100 nieuwe zieken/10 jr
met statines: 30 zieken minder/10 jr
NNT : 333 / 10 jr
- 10 000 hoog risico personen (10%/10 jr)
geen statines : 1000 nieuwe zieken/10 jr
met statines: 300 zieken minder/ 10 jr
NNT : 33 / 10 jr

NNH (number needed to harm)

NNH is gebaseerd op hetzelfde principe als NNT. Maar in de plaats van een gunstige uitkomst te bereiken of één ongunstige uitkomst extra te voorkomen, geeft het NNH aan hoeveel patiënten we moeten behandelen gedurende een bepaalde periode om één bijwerking te laten optreden.

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 hypolipemiërend 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 atheromatose van de halsslagader.

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.

(Fletcher 2012)

5. Overzicht van de specialiteiten

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

6. Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

6.1. Patiëntenpopulatie

6.1.1. Inclusiecriteria

De inclusiecriteria die in de RCT's werden gehanteerd, zijn zeer uiteenlopend. In sommige studies werden de patiënten gerekruteerd op grond van een bepaalde lipidenspiegel, maar er werden nog allerlei andere inclusiecriteria gebruikt (bijv. cardiovasculaire antecedenten, hypertensie, microalbuminurie, verhoogd hs-CRP-gehalte ...).

In sommige RCT's werden alleen patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten of alleen patiënten mét cardiovasculaire antecedenten opgenomen, en in sommige studies werden beide soorten patiënten opgenomen. In sommige studies werden alleen diabetespatiënten opgenomen, in andere studies werden diabetespatiënten uitgesloten en nog andere studies hebben patiënten met en patiënten zonder diabetes opgenomen. Er waren ook grote verschillen in het initiële cardiovasculaire risico tussen de patiënten, zowel binnen een studie als tussen verschillende studies.

Dan wordt het uiteraard moeilijk om de resultaten voor de klinische praktijk te interpreteren, vooral omdat onze informatie merendeels afkomstig is van meta-analyses. De meeste meta-analyses werden uitgevoerd op klinisch zeer heterogene studies. Dat stelt een probleem als we de efficiëntie van een statine bij een gegeven patiënt willen ramen. (zie verder: klinische relevantie, number needed to treat (punt 6.4.2.))

In de klinische praktijk worden modellen (zoals SCORE in Europa) gebruikt om het risico op hart- en vaatandoeningen bij een gegeven patiënt te voorspellen. Op grond daarvan wordt beslist of al dan niet een behandeling zal worden gestart. Er zijn vrijwel geen studies uitgevoerd waarin de patiënten werden gerekruteerd op grond van zo'n risicomodel.

6.1.2. Primaire preventie?

Er zijn meerdere meta-analyses gepubliceerd over het gebruik van statines in de primaire preventie. De clinicus zal zich dan meteen afvragen: "Hoe wordt primaire preventie gedefinieerd?" In de geselecteerde meta-analyses werd primaire preventie gewoonlijk op klinische gronden gedefinieerd, d.w.z. geen geschiedenis van klinische cardiovasculaire aandoening. Maar wat met patiënten met atherosclerose (bijv. een asymptomatische stenose van de carotis) bij beeldvormingsonderzoek?

De meta-analyse van Taylor 2013 omvatte enkele studies waarin de patiënten een subklinische atherosclerose van de carotis vertoonden. Er waren ook studies bij met een klein aantal patiënten met een klinische cardiovasculaire aandoening. De enige meta-analyse waarin alle patiënten met een klinische CV aandoening werden uitgesloten, is die van Ray 2010. Interessant is dat statines volgens die meta-analyse geen statistisch significant effect hebben op de totale mortaliteit.

6.1.3. Ouderen

Eén van de vragen die de jury moet beantwoorden, is het gebruik van hypolipemiërende middelen bij ouderen. Helaas zijn de gegevens daaromtrent eerder beperkt. Statines werden onderzocht in een vrij jonge populatie (gemiddelde leeftijd in de meeste studies lager dan 60 jaar). Er zijn 2 meta-analyses uitgevoerd bij ouderen, meestal op basis van subgroepanalyses van grotere studies (gemiddelde leeftijd in die meta-analyses ongeveer 73 jaar in de primaire preventie en 70 jaar in de secundaire preventie).

Er zijn niet genoeg gegevens over hoogbejaarde patiënten (> 80 jaar).

6.1.4. Inlooperperiode (run-in)

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 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.

6.2. Vergelijkingen

Studies die een statine in hogere dosering vergelijken met een statine in een lagere/matige dosering, werden alleen uitgevoerd bij patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis.

Bij patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis is het dus niet bekend of een statine in een hogere dosering de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit sterker verlaagt dan een statine in lagere dosering.

Er zijn veel studies uitgevoerd met statines. De gegevensbank van studies met andere vetverlagende middelen zoals fibraten en ezetimibe is veel kleiner. Meer studies zijn nodig om de rol van die geneesmiddelen te evalueren.

6.3. Eindpunten

6.3.1. Bijwerkingen

De rapportering van bijwerkingen in de studies is niet zeer goed. Meta-analyses analyseren niet altijd de bijwerkingen. Het gebruik van een inlooperperiode veroorzaakt ook een belangrijke bias.

6.4. Interpretatie van de resultaten

6.4.1. Statistisch significant - klinisch relevant

Een RCT wordt vooral uitgevoerd om na te gaan of een behandeling statistisch significant beter is dan een vergelijkingsproduct (placebo of andere behandeling).

Sommige verschillen kunnen statistisch significant zijn als gevolg van een groot aantal patiënten, maar de klinische relevantie kan beperkt zijn (Willenheimer 2001, Chevalier 2009).

Als het absolute risico zeer weinig daalt en als de number needed to treat (NNT) zeer hoog is, zal het twijfelachtig zijn of de behandeling klinisch betekenisvolle resultaten zal opleveren bij een gegeven patiënt.

Het is moeilijk een cut-offwaarde voor klinische relevantie te bepalen. Dat hangt af van de ernst van de aandoening die men wil voorkomen, en moet worden afgewogen tegen de risico's en de bijwerkingen van de behandeling. Bij het evalueren van de risico-batenverhouding moeten de grootte van het therapeutische effect, de bijwerkingen, de kosten van de behandeling (en de keuzes van de maatschappij) worden geëvalueerd en moet ook rekening worden gehouden met het fenomeen van medicalisering van een vrij gezonde populatie. Veel van die factoren zijn niet goed onderzocht of zijn moeilijk te meten.

Bij het ramen van de klinische relevantie van de behandeling moet ook rekening worden gehouden met de algemene toepasbaarheid van de resultaten van de studie (Willenheimer 2001, Chevalier 2009):

- Is de studiepopulatie representatief voor de patiënt die we willen behandelen?
- In hoeverre vormt een studie die enkele jaren duurt, een goede weerspiegeling van een levenslange behandeling?
- Is de therapietrouw in de algemene populatie vergelijkbaar met de therapietrouw in de studie?

6.4.2. Number needed to treat?

Het NNT is het aantal patiënten dat gedurende een bepaalde tijd moet worden behandeld om één extra event te voorkomen. Gewoonlijk is dit een manier om de resultaten van één enkele studie weer te geven. Het NNT wordt immers beïnvloed door het initiële risico van de patiënten en de duur van de interventie. Soms rapporteren ook meta-analyses een NNT. Voorzichtigheid is geboden bij de interpretatie van die NNT's omdat ze niet erg betrouwbaar zijn.

Marx 2003 verwoordt het probleem als volgt: "NNT's afgeleid van meta-analyses worden beïnvloed door variaties in risicoverschillen tussen studies onderling en door de initiële incidentie van events in controlegroepen van gerandomiseerde, gecontroleerde studies. Samenvattende ramingen van NNT's gaan uit van constante risicoverschillen tussen studies. Die veronderstelling is echter moeilijk hard te maken, gezien de onvermijdelijke verschillen in initiële incidentie van events tussen studies, verschillen in de onderzochte uitkomstmaten, effecten van seculaire trends op het ziekterisico en verschillen in de klinische setting en de duur van de follow-up (dus de tijdshorizon). Bij de primaire preventie van een chronische ziekte zoals een cardiovasculaire ziekte zal het effect van de tijd duidelijk worden."

Aangezien de meta-analyses van statines zijn uitgevoerd uitgaande van studies met een zeer uiteenlopend initieel risico, is het wellicht veiliger de NNT's van de individuele studies te bekijken (zie ook appendix 2 van de literatuurstudie).

6.4.3. Observationale studies

Voor evaluatie van de bijwerkingen hebben we de resultaten van observationale studies mee in beschouwing genomen.

Een observationale studie kan geen oorzakelijk verband bewijzen, maar kan alleen een associatie aantonen tussen het gebruik van een geneesmiddel en een specifieke uitkomstmaat. De bewijskracht van observationale studies (in de GRADE-methode) is per definitie laag, hoewel die bewijskracht volgens bepaalde regels kan worden verhoogd of verlaagd.

7. Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

(Gebaseerd op de tekst van Prof. Marc Van de Castele (Van de Castele 2014), Verzekeringscomité 2014, Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010, Ledford 2013, Farmaka 2014)

7.1. Inleiding

In dit korte bestek kunnen we enkel de hoofdlijnen geven over de RIZIV-uitgaven van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Deze farmacologische klasse vormt de belangrijkste geneesmiddelenklasse in termen van RIZIV-uitgaven in de publieke apotheken van dit land. Voor méér data over hypolipemiërende geneesmiddelen, in het bijzonder over de evolutie van dagdosissen (volgens de WHO-definitie) verwijzen we naar het Morse-rapport 2013 van het Verzekeringscomité.

De hier gegeven data komen uit de databank Farmanet en slaan enkel op de farmaceutische RIZIV-uitgaven in de publieke apotheken in België; de aantallen patiënten die tenminste één terugbetaalde verpakking hebben ontvangen, zijn steeds unieke patiënten (geanonimiseerde data), er waren dus geen dubbeltellingen. Zodra 1 patiënt 1 terugbetaalde verpakking gekregen heeft in de loop van het jaar, wordt hij als 1 unieke patiënt geteld; het gaat enkel om vergoedbare geneesmiddelen.

De afkorting ATC betekent Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch en berust op een classificatie van de Wereldgezondheidsorganisatie om de werkzame bestanddelen in de farmacologie te ordenen.

7.2. Aantallen patiënten

Tabel 1 bevat de aantallen patiënten per type hypolipemiërend geneesmiddel voor zowel 10 jaar geleden (2004) als recenter: de jaren 2011, 2012 en september 2012 - augustus 2013. Voor de jaren 2011 en 2012 beschikken we over een leeftijdsverdeling. Voor de anionenuitwisselaars dient onmiddellijk opgemerkt dat zij ook voor galzouten-diarree of voor cholestase-gerelateerde jeuk wordt gebruikt.

Tabel 1: Aantallen patiënten per type hypolipemiërend geneesmiddel

Type hypolipemiërend geneesmiddel ²	Leeftijdscategorie (jaar)	Aantal patiënten (n)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – Aug 2013
Statines	0 - 40	/	27.650	28.370	/
	41 - 60	/	396.690	406.391	/
	61 - 80	/	774.383	800.750	/
	> 80	/	183.476	200.723	/
statines:		705.993	1.382.199	1.436.234	1.439.955
Fibraten	0 - 40	/	4.650	4.671	/
	41 - 60	/	44.400	45.848	/
	61 - 80	/	69.092	69.234	/
	> 80	/	18.174	18.576	/
fibraten:		157.833	136.316	138.329	135.967
Anionen-uitwisselaars colestipol & colestyramine	0 - 40	/	389	404	/
	41 - 60	/	1.148	1.162	/
	61 - 80	/	1.439	1.471	/
	> 80	/	379	399	/
anionenuitwisselaars:		2.922	3.355	3.436	3.565
Nicotinezuur-derivaat	0 - 40	/	9	6	/
	41 - 60	/	75	74	/
	61 - 80	/	112	107	/
	> 80	/	14	13	/
acipimox		341	210	200	198
Remmer van intestinale cholesterol-resorptie	0 - 40	/	581	638	/
	41 - 60	/	10.173	10.769	/
	61 - 80	/	21.162	23.024	/
	> 80	/	2.584	3.111	/
ezetimibe		5.131	34.500	37.542	39.004
ezetimibe+ simvastatine (vast)	0 - 40	0	446	462	/
	41 - 60	0	8.709	9.463	/
	61 - 80	0	14.427	16.619	/
	> 80	0	1.585	2.036	/
ezetimibe+simvastatine (vast)		0	25.167	28.580	29.804
Alle hypolipidemica	0 - 40	/	31.956	32.655	/
	41 - 60	/	435.602	445.699	/
	61 - 80	/	843.789	870.763	/
	> 80	/	202.184	220.092	/
Totaal van alle hypolipemiërende geneesmiddelen		812.003	1.513.531	1.569.209	1.573.029

Voor het totaal aantal patiënten zijn de unieke patiënten uit de databank in rekening genomen. Men mag dus niet aantallen uit de verschillende klassen bij mekaar optellen, want dit geeft dubbeltellingen.

In het bijzonder voor de statines en fibraten bekijken we voor de individuele moleculen in de tabel 2 de verdeling van de aantallen patiënten.

² Gebruikte ATC-codes: statines C10AA; fibraten C10AB; anionenuitwisselaars C10AC; nicotinezuur-derivaten C10AD; ezetimibe C10AX; de vaste associatie ezetimibe plus statine C10BA; alle hypolipidemica C10.

Tabel 2: Verdeling van de aantallen patiënten voor de statines en de fibraten

molecule ³	Aantal patiënten (n)			
	2004	2011	2012	Sept. 2012 – aug. 2013
simvastatine	305.775	707.587	714.462	692.535
pravastatine	107.888	117.986	114.281	109.099
fluvastatine	26.762	14.637	13.497	12.695
atorvastatine	260.380	298.208	346.353	373.659
rosuvastatine	49.556	287.070	299.350	300.361
STATINES	705.993	1.382.199	1.436.234	1.439.955
bezafibraat	4.749	1.197	1.071	962
fenofibraat	111.260	125.109	128.118	126.442
ciprofibraat	43.052	10.439	9.516	8.876
FIBRATEN	157.833	136.316	138.329	135.967

Qua aantallen behandelde patiënten blijft simvastatine sinds jaren het belangrijkste statine in België. Voor de fibraten blijft dit fenofibraat.

In tabel 3 geven we co-medicatie van de patiënten behandeld met statines. We nemen dezen met als co-medicatie⁴ insuline/insuline-analogen; de orale antidiabetica ± incretinomimetica; cardiovasculaire dosis van acetylsalicylzuur; de indicator Cardiale medicatie zoals bepaald door het Comité voor de evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen⁵; de combinatie anti-diabeticum⁶ (welke ook) plus de indicator Cardiale medicatie. De laatste kolom geeft de proportie patiënten aan, in %, ten opzichte van alle statine-behandelde patiënten. Het gaat telkens om het jaar september 2012 – augustus 2013.

³ De volgende ATC-codes werden gebruikt: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bezafibraat C10AB02; fenofibraat C10AB05; ciprofibraat C10AB08.

⁴ De volgende ATC-codes werden gebruikt: insuline/insuline analogen A10A; orale antidiabetica ± incretinomimetica A10B; cardiovasculaire dosis van acetylsalicylzuur B01AC06.

⁵ Indicator voor Cardiale medicatie = alle cardiale geneesmiddelen met ATC-code C met exclusie van hypolipidemica (C10) en dit voor minstens 250 dagdoses per jaar. Nota n° 935 van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen

⁶ De volgende ATC-code werd gebruikt: antidiabetica A10.

Tabel 3: Co-medicatie van de patiënten behandeld met statines

Statine	+ type co-medicatie	Aantal patiënten (n)	
simvastatine	+ insuline	41.851	
	+ oraal antidiabeticum	145.619	
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	246.892	
	+ Cardiale medicatie-indicator	406.562	
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	119.228	
pravastatine	+ insuline	5.885	
	+ oraal antidiabeticum	21.057	
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	36.420	
	+ Cardiale medicatie-indicator	65.400	
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	17.952	
fluvastatine	+ insuline	552	
	+ oraal antidiabeticum	2.368	
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	4.196	
	+ Cardiale medicatie-indicator	8.047	
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	2.057	
atorvastatine	+ insuline	23.877	
	+ oraal antidiabeticum	80.185	
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	140.998	
	+ Cardiale medicatie-indicator	224.157	
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	68.499	
rosuvastatine	+ insuline	18.435	
	+ oraal antidiabeticum	67.599	
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	107.482	
	+ Cardiale medicatie-indicator	175.107	
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	55.742	
alle statines	+ insuline	86.417	6 %
	+ oraal antidiabeticum	304.964	21 %
	+ cardiovasc. ac.salicylzuur	514.961	36 %
	+ Cardiale medicatie-indicator	849.613	59 %
	+ antidiabeticum + Cardiale medicatie-indicator	253.315	18 %

alle patiënten met statines = 100 %

De vermelde co-medicatie in de 2^{de} kolom heeft betrekking op zowel primaire als secundaire cardiovasculaire preventie. We karakteriseren hoe dan ook maximaal 59%. Dit betekent dat een verdere verfijning van de data meer patiënten-karakteristieken kan opleveren.

7.3. RIZIV-uitgaven voor hypolipemiërende geneesmiddelen

Tabel 4: RIZIV-uitgaven voor hypolipemiërende geneesmiddelen

Type hypolipemiërend geneesmiddel ⁷	Leeftijdscategorie (jaar)	RIZIV-uitgaven (EURO)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – Aug 2013
Statines	0 - 40	3.595.947	3.367.998	2.892.402	/
	41 - 60	58.074.228	64.600.755	54.956.585	/
	61 - 80	113.372.134	138.134.840	116.904.569	/
	> 80	12.365.710	29.586.700	26.383.405	/
statines:		187.408.019	235.690.293	201.136.962	165.206.141
Fibraten	0 - 40	116.294	135.386	137.091	/
	41 - 60	2.209.729	1.703.095	1.766.953	/
	61 - 80	1.058.122	3.109.397	3.099.885	/
	> 80	1.286.439	901.783	910.815	/
fibraten:		10.670.585	5.849.661	5.914.744	5.828.873
Anionen- uitwisselaars colestipol & colestyramine	0 - 40	35.859	34.722	38.639	/
	41 - 60	128.509	122.803	129.526	/
	61 - 80	193.977	160.347	171.350	/
	> 80	39.170	43.974	48.280	/
anionenuitwisselaars:		397.515	361.846	387.795	396.993
Nicotinezuur- derivaat	0 - 40	1.071	467	270	/
	41 - 60	18.929	7.498	7.542	/
	61 - 80	20.719	11.698	12.498	/
	> 80	1.989	1.263	1.064	/
acipimox		42.708	20.926	21.374	20.138
Remmer van intestinale cholesterol- resorptie	0 - 40	35.034	189.728	205.756	/
	41 - 60	382.167	3.787.877	3.941.116	/
	61 - 80	560.237	8.225.846	8.952.071	/
	> 80	29.267	1.018.377	1.206.160	/
ezetimibe		1.006.705	13.221.828	14.305.103	14.953.726
ezetimibe+ simvastatine (vast)	0 - 40	0	194.561	204.910	/
	41 - 60	0	1.345.408	4.788.093	/
	61 - 80	0	7.640.034	8.898.879	/
	> 80	0	817.946	1.064.282	/
ezetimibe+simvastatine (vast)		0	12.997.948	14.956.164	15.806.270
Alle hypolipidemica	0 - 40	3.784.204	3.922.862	3.479.068	/
	41 - 60	60.813.562	74.567.436	65.589.815	/
	61 - 80	121.205.190	157.282.161	138.039.253	/
	> 80	13.722.575	32.370.044	29.614.007	/
Totale kost van de hypolipemiërende geneesmiddelen		199.525.532	268.142.503	236.722.142	202.212.142

⁷ Gebruikte ATC-codes: statines C10AA; fibraten C10AB; anionenuitwisselaars C10AC; nicotinezuur-derivaten C10AD; ezetimibe C10AX; de vaste associatie ezetimibe plus statine C10BA; alle hypolipidemica C10.

In het bijzonder voor de statines en fibraten zijn de RIZIV-uitgaven per molecule als volgt.

Tabel 5: RIZIV-uitgaven voor de statines en de fibraten

molecule ⁸	RIZIV-uitgaven (EURO)			
	2004	2011	2012	Sept 2012 – aug 2013
simvastatine	48.722.711	33.742.785	33.115.799	31.277.809
pravastatine	38.315.720	11.153.132	10.372.582	9.725.007
fluvastatine	4.914.364	2.387.737	1.812.783	1.193.787
atorvastatine	85.915.273	116.290.538	79.504.803	47.322.659
rosuvastatine	9.539.951	72.116.101	76.330.994	75.686.879
STATINES	187.408.019	235.690.293	201.136.962	165.206.141
bezafibraat	209.606	78.392	69.453	62.637
fenofibraat	7.008.111	5.036.667	5.174.380	5.138.531
ciprofibraat	3.452.868	734.602	670.910	627.705
FIBRATEN	10.670.585	5.849.661	5.914.744	5.828.873

Uit deze tabel volgt dat qua RIZIV-uitgaven rosuvastatine het belangrijkste statine is. Rosuvastatine is het enige statine dat geen generieken kent. Het meest gebruikte statine, namelijk simvastatine, komt slechts op de 3^{de} plaats. Er zijn ongeveer dubbel zoveel patiënten die simvastatine nemen, vergeleken met rosuvastatine of atorvastatine (pag. 15); hier kunnen we opmerken dat de RIZIV-facturen voor rosuvastatine en atorvastatine recentelijk meer dan het dubbel en minder dan het dubbel bedragen ten opzichte van de factuur voor simvastatine.

Voor de fibraten is het zo dat het veel gebruikte fenofibraat (pag. 15) eveneens de meeste uitgaven binnen de fibraten genereert.

7.4. Uitleg van één bijzondere groep: familiale hypercholesterolemie (vergoedbare farmaca categorie A)

Uit alle voorgaande cijfers lichten we in dit laatste onderdeel één bijzondere groep uit, namelijk dezen met familiale hypercholesterolemie. We doen dit voor het jaar september 2012 - augustus 2013. We geven in tabel 6 zowel de aantallen patiënten weer als de RIZIV-uitgaven voor hen. Zij betalen geen remgeld (vergoedingscategorie A).

⁸ De volgende ATC-codes werden gebruikt: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bezafibraat C10AB02; fenofibraat C10AB05; ciprofibraat C10AB08.

Tabel 6: familiale hypercholesterolemie: aantallen patiënten en RIZIV-uitgaven

molecule ⁹	Aantal patiënten (n)	RIZIV-uitgaven (EURO)
simvastatine	1.277	71.324
pravastatine	642	103.121
fluvastatine	168	19.762
atorvastatine	3.673	932.568
rosuvastatine	3.773	1.477.059
ezetimibe	4.244	1.672.602
ezetimibe plus simvastatine (vast)	2.622	1.333.364
TOTAAL	14.633	5.609.801

Ter herinnering, het totaal aantal behandelde patiënten zijn unieke patiënten die met een hypolipemiërend geneesmiddel in categorie A behandeld zijn, en het totaal is dus niet de optelsom van patiënten voor de verschillende moleculen uit de tabel.

⁹ Gebruikte ATC-codes: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; ezetimibe C10AX09; vaste associatie ezetimibe plus simvastatine C10BA02.

Besluiten

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?

1.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er werd geen literatuurstudie betreffende dit onderwerp uitgevoerd.

1.1.2. Wat zegt de deskundige: Langlois? (Langlois 2014)

1.1.2.1. Wat is het belang van de verschillende lipidenparameters in geval van een globaal vasculair risico?

1.1.2.1.1. Wat zijn lipoproteïnen?

Lipoproteïnen worden conventioneel geïnclassificeerd volgens hun dichtheid en afmetingen. De dichtheid reflecteert vnl. het triglyceriden (TG) gehalte van de deeltjes; TG-rijke deeltjes zijn lichter en groter. Volgens toenemende dichtheid onderscheidt men na ultracentrifugatie van het plasma chylomicronen, VLDL (very low density lipoproteïnen), IDL (intermediate density lipoproteïnen), LDL (low-density lipoproteïnen) en HDL (high-density lipoproteïnen) fracties.

Lipoproteïnen deeltjes zijn klassiek opgebouwd rond een hydrofobe kern van triglyceriden en cholesteryl esters, omgeven door een laag van fosfolipiden en cholesterol, alsook apolipoproteïnen waaronder steeds één apolipoproteïne B (ApoB) behalve op HDL die apoA1 draagt.

1.1.2.1.2. Wat is dyslipidemie?

Dyslipidemie omvat een breed spectrum van stoornissen in het lipidenmetabolisme, die resulteren in gewijzigde functies en/of concentraties van de plasma lipoproteïnen. Dyslipidemie op zichzelf of via interactie met andere cardiovasculaire risicofactoren bevordert de ontwikkeling van slagaderverkalking (atherosclerose). Naast hypercholesterolemie (verhoogde LDL fractie) zijn ook een aantal andere fenotypes van dyslipidemie geassocieerd met vroegtijdige ontwikkeling van atherosclerose en cardiovasculaire ziekte (Langlois 2012). Dyslipidemieën kunnen gerelateerd zijn aan andere ziekten (secundaire dyslipidemieën) of het gevolg zijn van de interactie tussen een genetische voorbeschiktheid met levensstijl- en omgevingsfactoren.

1.1.2.1.3. Totaal cholesterol (TC)

TC is een kwantitatieve maat van de hoeveelheid cholesterol aanwezig in alle lipoproteïnen fracties. De grootste hoeveelheid cholesterol in het bloed (ongeveer 80%) zit in LDL. De cholesterol-opname in de perifere cellen wordt geregeld via LDL-receptoren op de celmembranen, die interageren met apoB op het LDL-deeltje. Cholesterol is een essentiële metabole bouwsteen en startpunt voor de synthese van steroïdhormonen, vitamine D en galzuren. Therapeutische cholesterolverlaging, zelfs

door de meest krachtige hypolipemiërende farmaca, brengt de cholesterol-dependente vitale functies echter niet in gevaar.

Het proces waarmee hypercholesterolemie atherosclerose bevordert, wordt algemeen toegeschreven aan de 'response-to-retention' hypothese. Retentie van lipoproteïnen in de intima van de arteriële vaatwand is de eerste en initiërende stap. De atherogeniteit van lipoproteïnen hangt af van hun type, afmetingen en concentraties in plasma; LDL, IDL en kleine VLDL en hun remnants zijn zeer atherogeen, vooral na chemische modificatie van de partikels in de intima, bijvoorbeeld door oxidatie. Geoxideerd LDL bevordert endotheeldysfunctie, inflammatoire processen en de ontwikkeling van het atheroomletsel (plaque).

In de klinische praktijk maakt TC geen goed onderscheid tussen personen met hoog of laag risico voor het ontwikkelen van coronair hartlijden. Om die reden wordt de multifactoriële benadering zoals het SCORE-model aanbevolen voor het inschatten van het risico (Catapano 2011). Op populatieniveau daarentegen zijn de concentraties van TC en LDL-C krachtige predictoren van coronair hartlijden. Een 10% toename van TC (20 à 30 mg/dL) is geassocieerd met een toename in incidentie van coronair hartlijden van ongeveer 20%, wat duidt op de omvang van het volksgezondheidsprobleem gerelateerd aan hyperlipidemie. Daarentegen resulteert een reductie van LDL-C van 40 mg/dL in een reductie van coronaire hartaandoeningen van ongeveer 20% (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010).

Deze associatie wordt sterk gemoduleerd door andere risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, roken, hypertensie, diabetes, en laag HDL-cholesterol. Nochtans is coronair hartlijden onvermijdbaar bij onbehandelde patiënten met ernstige aangeboren vormen van familiale hypercholesterolemie, zelfs in afwezigheid van andere risicofactoren. Familiale hypercholesterolemie illustreert duidelijk het gevaar van hypercholesterolemie in de klinische praktijk; de ontdekking van de genetische grondslag (LDL-receptor) gaf aanleiding tot de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1985 (Brown en Goldstein).

Serum concentraties van TC en LDL-C zijn de sleutelementen bij de preventie van dyslipidemie-gerelateerde cardiovasculaire ziekten, vooral omdat ze kunnen gemodificeerd worden door levensstijl aanpassingen en farmacologische interventie. Tal van epidemiologische studies, alsook gerandomiseerde interventionele trials met angiografische of klinische eindpunten, leveren het overtuigende bewijs dat reductie van TC en LDL-C de primaire target moet zijn in zowel primaire als secundaire preventie van atherosclerotisch cardiovasculair lijden (Catapano 2011).

1.1.2.1.4. LDL-cholesterol (LDL-C)

LDL wordt gevormd in de bloedcirculatie uit triglyceriden-rijke VLDL partikels geproduceerd door de lever. Er is een duidelijk direct verband tussen de serum LDL-C concentratie en de incidentie van coronair hartlijden. De Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) meta-analysen van grote trials met statines bevestigen de dosis-afhankelijke cardiovasculaire ziekte reductie door LDL-C verlagend (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010).

Opgelet, bij elke graad van hypercholesterolemie is er een brede variatie in de incidentie en expressie van cardiovasculaire ziekte: dit kan verklaard worden door modificaties van het LDL partikel, want de atherogeniteit wordt niet alleen bepaald door hun concentratie maar ook door hun afmetingen, dichtheid en andere fysicochemische aspecten. Personen kunnen exact dezelfde LDL-C concentratie hebben, doch significant verschillen in cardiovasculair risico. Het bestaan van fysicochemisch verschillende "subklassen" van LDL kan bijdragen tot deze observatie. "LDL" is niet één partikel maar wel een heterogene groep van partikels (subklassen) die verschillen in afmeting, dichtheid, chemische samenstelling en associatie met atherosclerose. Fysicochemisch worden LDL partikels geklasseerd in drie majeure dichtheitsklassen: grote LDL (LDL1 en LDL2), intermediaire LDL (LDL3) en kleine, dense LDL (LDL4 tot LDL7) (Langlois 2012). Twee LDL fenotypes worden onderscheiden: "fenotype A", met een lipoproteïnen-profiel van vnl. grote LDL subfracties (LDL1, LDL2) en "fenotype B", met dominante aanwezigheid van kleine, dense LDL subfracties (LDL4, ...)

(Langlois 2012). Enkele prospectieve studies toonden een associatie tussen fenotype B en een hoger cardiovasculair risico, evenwel niet steeds onafhankelijk in multivariate analyses (Langlois 2012). Kleine, dense LDL partikels kunnen gemakkelijker doorheen de arteriële vaatwand binnendringen in de subendotheliale ruimte, en zijn veel gevoeliger voor oxidatieve, pro-atherogene modificaties van het partikel (Langlois 2012). Een persoon met normale TC en LDL-C concentratie doch met predominante aanwezig van kleine, dense LDL (fenotype B) kan dus een hoger cardiovasculair risico hebben, dat mogelijks niet wordt gedetecteerd met SCORE. De diagnostische meerwaarde van de (technisch omslachtige en dure) fenotypering van LDL subklassen bovenop de klassieke LDL-C bepaling voor het beter identificeren van hoogrisicopersonen moet echter nog bevestigd worden.

1.1.2.1.5. HDL-cholesterol (HDL-C)

HDL partikels zijn anti-atherogeen; zij promoten cellulaire cholesterol efflux en “reverse cholesterol transport” naar de lever, en vertonen ook anti-inflammatoire, antioxidatieve en anticoagulerende eigenschappen. Epidemiologische studies tonen een inverse associatie tussen HDL-C concentratie en coronair hartlijden; het risico stijgt met 2-4% voor elke 1 mg/dL daling van HDL-C. Nochtans vonden recente Mendeliaanse randomisatie studies geen causaal verband tussen genetisch verlaagde of verhoogde HDL-C en het risico op myocardinfarct (Voight 2012).

Net zoals LDL omvat de “HDL” fractie een familie van partikels die verschillen in densiteit, afmeting, vorm, lipiden- en apolipoproteïnen samenstelling. Klassiek worden drie subklassen onderscheiden: pre β -HDL, HDL2 en HDL3, doch gespecialiseerde analytische technieken toonden veel meer subpopulaties (Langlois 2012).

Gedurende vele jaren werd de klaarblijkelijk cardioprotectieve rol van HDL toegeschreven aan het “reverse cholesterol transport” dat beschouwd werd als éénrichtingsverkeer van het perifere cholesterol terug naar de lever. Moderne inzichten ondersteunen eerder het concept van HDL metabolisme als een “cyclisch” proces, aangedreven door apolipoproteïne A1 (apoA1). ApoA1 stuurt de assemblage en remodellering van de HDL partikels. De HDL cyclus start met een vrije circulerende apoA1 molecule die cholesterol opneemt uit perifere cellen (lipidatie van apoA1), waarbij pre β HDL (voorloper HDL) wordt gevormd die dan verder uitrijpt tot HDL2 en HDL3 partikels. ApoA1 dat loskomt van grote HDLs gedurende de remodellering kan dan opnieuw cholesterol opnemen uit de cellen, waarbij nieuwe pre- β HDL partikels worden gevormd en de cyclus herbegint (Langlois 2012).

Vele factoren hebben een impact op de HDL apoA1 cyclus en de serum HDL-C concentratie, zoals levensstijl (roken, sedentaire levensstijl), obesitas, type 2 diabetes, inflammatoire ziekten, en genetische factoren. Laag HDL-C is zeer frequent geassocieerd met hypertriglyceridemie en atherogene dyslipidemie. Een verhoogd aantal TG-rijke lipoproteïnen (VLDL) resulteert in een daling van de totale HDL-C concentratie; dit gebeurt via versterkte transfer van cholesteryl esters van HDL2 naar VLDL (met uitwisseling van TG) door het cholesteryl ester transfer proteïne (CETP) op HDL2 (Miller 2011). Waarschijnlijk is HDL dus geen directe risico-«factor» (zoals LDL) maar wel een risico-«merker» geassocieerd met atherogene dyslipidemie.

1.1.2.1.6. Triglyceriden (TG)

TG worden gebruikt als energiebron in weefsels en als energiedepot in vetweefsel. In nuchtere condities zijn TG vnl. aanwezig in VLDL en hun remnants, postprandiaal in chylomicronen en hun remnants. De rol van TG als een causale, onafhankelijke merker van cardiovasculair risico is het onderwerp van debat en blijft controversieel, alhoewel recente meta-analysen en Mendeliaanse randomisatie studies de rol van TG-rijke lipoproteïnen als risico-«factor» voor cardiovasculaire ziekte sterk ondersteunen (Miller 2011, Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration 2010). De associatie van hypertriglyceridemie met risico voor atherosclerose en cardiovasculaire ziekte is niet zo sterk als die voor hypercholesterolemie. Het risico is duidelijker geassocieerd met matige (200-500 mg/dL) dan met ernstige hypertriglyceridemie (> 500 mg/dL); dit komt omdat matige hypertriglyceridemie gekenmerkt wordt door accumulatie in plasma van atherogene kleine VLDL en remnant partikels, en gerelateerd is aan lage concentraties van HDL,

terwijl de ernstige vorm meestal veroorzaakt wordt door grote VLDLs en chylomicronen die niet atherogeen zijn maar wel pancreatitis kunnen veroorzaken (Miller 2011).

Alhoewel TG een minder sterke risicofactor is dan TC, geeft de bepaling essentiële bijkomende informatie bij de risico-inschatting en bij de metabole achtergrond van de dyslipidemie. Hypertriglyceridemie gecombineerd met lage HDL-C en een overmaat van kleine, dense LDL partikels wordt gedefinieerd als “**atherogene dyslipidemie**” of “lipidentriade”, vaak geassocieerd met normaal LDL-C (en dus mogelijks onderschatting van het cardiovasculair risico) (Langlois 2012).

Matige hypertriglyceridemie is sterk geassocieerd met type 2-diabetes en het **metabool syndroom** die de ontwikkeling van vroegtijdig cardiovasculair lijden bevorderen (Miller 2011). Het “metabool syndroom” beschrijft de clustering van cardiovasculaire risicofactoren samen met centrale (abdominale) obesitas en/of insulineresistentie – hypertensie, laag HDL-C, hypertriglyceridemie en gestoorde nuchtere glycemie. Het syndroom identificeert personen met verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte en type 2-diabetes. Dit betekent dat, als één component van het syndroom wordt gedetecteerd, een systematische opsporing van de andere componenten noodzakelijk is, gevolgd door preventief management van al deze risicofactoren. Andere – minder specifieke – kenmerken van het metabool syndroom zijn hyperuricemie, microalbuminurie, een protrombotische toestand (hypercoagulabiliteit) en een pro-inflammatoire toestand (hs-CRP).

1.1.2.1.7. Non-HDL-cholesterol

Non-HDL-C wordt eenvoudig berekend als TC minus HDL-C. In nuchtere toestand reflecteert non-HDL-C het cholesterol in alle pro-atherogene lipoproteïnen LDL, IDL, VLDL en Lp(a) in plasma.

Richtlijnen stellen non-HDL-C reductie voor als **secundaire target** van therapie wanneer de gewenste streefwaarde van LDL-C werd bereikt maar de TG hoog blijven, ≥ 200 mg/dL, om rekening te houden met het atherogene potentieel van alle lipoproteïnen (Catapano 2011). Bij patiënten met lagere TG wordt LDL-C alleen als een voldoende therapeutische target beschouwd (Catapano 2011).

Minstens 50% van alle patiënten onder statine behandeling, gericht op LDL-C, vertonen persisterende dyslipidemie waarvan ongeveer 2/3 gecombineerde hyperlipidemie (laag HDL-C, hoge TG). Non-HDL-C is daarom een belangrijke target voor reductie van dyslipidemie-gerelateerd **residueel risico** onder statine therapie na het behalen van de LDL-C streefwaarden (Catapano 2011).

Non-HDL-C geeft een betere risico-inschatting dan LDL-C bij hypertriglyceridemie gecombineerd met diabetes, metabool syndroom of chronisch nierlijden en er is een directe, consistente relatie tussen non-HDL-C verlaging en cardiovasculaire risicoreductie. Dit wordt bevestigd door de resultaten van meta-analyses van grote gerandomiseerde trials o.m. met statines en fibraten waarin non-HDL-C significant sterker geassocieerd is met het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen dan LDL-C (Robinson 2009, Boekholdt 2012).

1.1.2.1.8. Apolipoproteïne B (apoB)

ApoB is de belangrijkste proteïnecomponent van de atherogene lipoproteïnen LDL, IDL en VLDL. Omdat er constant één apoB molecule per partikel aanwezig is, biedt de apoB concentratie een directe en kwantitatieve maat van het totale AANTAL van deze atherogene lipoproteïnen in plasma, ongeacht hun afmeting en cholesterol-inhoud (Langlois 2012). De ontwikkeling van atherosclerose is meer gerelateerd aan het aantal apoB-dragende partikels dan aan de cholesterol inhoud van de partikels. LDL-C reflecteert niet accuraat het aantal LDL partikels omdat de cholesterol/triglyceride verhouding in de partikels sterk kan variëren tussen personen; het cardiovasculair risico kan dus onderschat worden op basis van “normale” LDL-C waarden bij personen met veel cholesterol-arme, kleine LDL partikels die in de arteriële intima kunnen binnendringen (LDL fenotype B).

ApoB concentraties $> 1,20$ g/L zijn geassocieerd met verhoogd cardiovasculair risico. De klinische prognostische waarde van apoB tests blijkt superieur, of tenminste evenwaardig, aan die van LDL-C

en non-HDL-C in het voorspellen van cardiovasculair risico in een aantal epidemiologische studies, vooral bij patiënten met laag of normaal LDL-C (Sniderman 2011). ApoB waarden onder hypolipemiërende behandeling voegen prognostische informatie toe aan LDL-C en zelfs non-HDL-C waarden in een aantal primaire en secundaire preventie trials (Thanassoulis 2014). Door het toenemende besef van “residuele risico” van patiënten onder statine-behandeling groeide de interesse voor het klinisch gebruik van apoB als een secundaire target van therapie. Een groot aantal behandelde patiënten die hun LDL-C en zelfs non-HDL-C streefwaarden halen, bereiken niet hun apoB target zonder meer agressieve therapie (Langlois 2012). De kosten-efficiëntie van apoB testen bovenop LDL-C of non-HDL-C voor het verbeteren van de predictie van therapeutisch succes moet echter nog bevestigd worden. De meeste literatuurdata voor apoB zijn afkomstig van post-hoc analyses van gerandomiseerde statine trials met LDL-C als primaire target. Ondanks veelbelovende data uit een recente meta-analyse (Thanassoulis 2014), is er op dit moment onvoldoende consistente evidentie uit andere meta-analysen dat statine-geïnduceerde apoB reductie significant meer cardiovasculaire ziekten kan voorkomen bovenop LDL-C of non-HDL-C gerichte therapie (Boekholdt 2012, Robinson 2012).

1.1.2.1.9. Apolipoproteïne A1 (apoA1)

ApoA1 is het belangrijkste apoproteïne op HDL en speelt een centrale rol bij de cholesterol efflux uit de perifere cellen. Lage concentraties van apoA1 (< 1,20 g/L) zijn, zoals laag HDL-C, duidelijk geassocieerd met hoger cardiovasculair risico (Langlois 2012). In een aantal epidemiologische studies blijkt echter dat apoA1 testen geen prognostische meerwaarde bieden t.o.v. HDL-C voor de predictie van cardiovasculair risico (Langlois 2012). Net als voor apoB zijn laboratoriumtesten voor apoA1 niet overal beschikbaar voor de behandelende artsen, en dus niet aanbevolen in de huidige richtlijnen voor cardiovasculaire risico-inschatting.

1.1.3. Wat besluit de jury?

Op populatieniveau zijn de concentraties van TC en LDL-C 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 lipidetesten voor risico-inschatting beveelt de jury TC, LDL-C, HDL-C en 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, ≥ 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. Wat zegt de literatuurstudie?

Evaluatie Cardiovasculair risico en behandeling

Voor het evalueren van het cardiovasculair risico kiest elke richtlijn een specifiek systeem, vaak aangepast aan het risico van de lokale bevolking. Zo is er SCORE in Europa (ESC 2011 en ESC 2012), op Framingham gebaseerde risicoscores in Engelstalige regio's en een nieuw model dat de ACC/AHA 2013 vooropstelt. Gezien de verschillen worden ze hieronder individueel besproken.

ESC-EAS 2011	
Wie screenen?	<p>Volwassen mannen ≥ 40 jaar, en vrouwen ≥ 50 jaar of postmenopauze, in het bijzonder in aanwezigheid van risicofactoren: => screening op risicofactoren + lipiden profiel</p> <p>Daarnaast worden alle patiënten met tekenen van atherosclerose (in any vascular bed), ongeacht hun leeftijd, beschouwd als hoogrisicopatiënten: => lipidenprofiel</p> <p>Patiënten die erom vragen Patiënten met één of meer risicofactoren Sociaal achtergestelde patiënten verdienen bijzondere aandacht (ESC 2012)</p>
Labo?	<p>TC ter inschatting risico met SCORE LDL-C primaire lipide analyse in screening en risico inschatting TG voor bijkomende informatie HDL-C is sterke risicofactor en aanbevolen ter inschatting risico Non-HDL-C: alternatieve marker Andere: alternatieve markers, nuttig in specifieke gevallen</p>
Hoe screenen?	<p>a) A priori inschatting Zeer hoog tot hoog risico: gekend CVA, type 2-diabetes of type 1-diabetes met microalbuminurie, zeer hoge graad van individuele factoren, chronisch nierlijden</p> <p>Voor alle andere patiënten moet via SCORE het totaal cardiovasculair risico worden ingeschat.</p> <p>b) Verdere risico-stratificatie (ESC 2011) Zeer hoog risico: SCORE > 10% op 10 jaar Gedocumenteerde cardiovasculaire ziekte (CVZ), MI, acuut coronair syndroom (ACS), coronaire revascularisatie, ischemische stroke, perifere vaatlijden (PAD)</p>

	<p>Type 2-diabetes, type 1-diabetes met orgaanschade Chronisch nierlijden met GFR < 60 mL/minuut/1,73m² Target: LDL-C < 70 mg/dL en/of 50% LDL-C reductie Hoog risico: SCORE 5 à 10% op 10 jaar Zeer uitgesproken individuele risicofactoren (bijv. familiale dyslipidemie, ernstige hypertensie) Target: LDL-C < 100 mg/dL</p> <p>Matig risico: SCORE > 1% en < 5% op 10 jaar (verdere modulatie i.f.v. obesitas, lichaamsbeweging, familiale voorbeschiktheid,...) Target: LDL-C < 115 mg/dL</p> <p>Laag risico: SCORE < 1%</p> <p>Risicostratificatie (ESC 2012): Zeer hoog risico: Vastgestelde cardiovasculaire ziekte, myocardinfarct, ACS, coronaire revascularisatie en andere arteriële revascularisaties, ischemische stroke, PAD Diabetes met één of meer cardiovasculaire risicofactoren of orgaanschade Ernstig chronisch nierlijden (GFR < 30 mL/minuut/1,73 m²) SCORE ≥10% Target: LDL-C < 70 mg/dL of minstens 50% LDL-C reductie uitgesproken individuele factoren (familiale dyslipidemie, ernstige hypertensie) Diabetes zonder cardiovasculaire risicofactoren of orgaanschade Matig nierlijden (GFR 30–59 mL/minuut/1,73 m²). SCORE ≥ 5% en < 10% op 10 jaar Target: LDL-C < 100 mg/dL</p> <p>Matig risico: SCORE ≥ 1% en < 5% op 10 jaar Target: TC < 190 mg/dL en LDL-C < 115 mg/dL</p> <p>Laag risico: SCORE < 1% en geen factoren die het risico verhogen naar matig risico Target: TC < 190 mg/d en LDL-C < 115 mg/dL</p>
--	--

AACE 2012	
Wie screenen?	<p>Jongvolwassenen (mannen van 20-45 jaar; vrouwen van 20-55 jaar): screen op dyslipidemie om de 5 jaar als deel van de globale risico-inschatting Volwassenen van middelbare leeftijd (mannen van 45-65 jaar; vrouwen van 55-65 jaar): screen op dyslipidemie om de 1 à 2 jaar Ouderen (> 65 jaar): screen op dyslipidemie om het jaar; volledig lipidenbilan indien multipale risicofactoren voor coronair vaatlijden (CAD)</p> <p>Alle patiënten met voortijdig CAD in de familie: frequenter Patiënten met risicofactoren voor CAD: frequenter Diabetici: elk jaar</p>
Labo?	<p>Lipidenprofiel, d.w.z. TC + LDL-C + TG + HDL-C, nuchter LDL-C: direct gemeten (niet uitgerekend), nuttig bij bepaalde risicopatiënten HDL-C: aan te raden, synergie naar hoger CAD met andere risicofactoren indien laag, indien hoog juist risicoreductie Non-HDL-C: is nuttig bij bepaalde risicopatiënten TG: als onafhankelijke risicofactor ApoB: aan te bevelen voor patiënten met risico op CAD ter bepaling werkzaamheid van de therapie Andere: nuttig in specifieke gevallen</p>

Hoe screenen?	<p>a) Risicofactoren:</p> <p style="padding-left: 40px;">Majeure risicofactoren: Gevorderde leeftijd Hoge serum-TC Hoge non-HDL-C Hoge LDL-C Vastgestelde CAD CAD in de familie Hypertensie Diabetes mellitus Roken</p> <p style="padding-left: 40px;">Bijkomende risicofactoren: Obesitas Familiale geschiedenis Hoge apoB Gestegen aantal LDL-deeltjes Kleine dense LDL, Hypertriglyceridemia vasten/post-prandial Polycystic ovary syndrome Dyslipidemische triade</p> <p style="padding-left: 40px;">Niet-traditionele risicofactoren: Inflammatoire markers hoogsensitief C-reactive proteïne (CRP) lipoproteïne-geassocieerde fosfolipase A2 (Lp-PLA2) lipoproteïne(a) hyperhomocysteinemia hyperuricemia</p> <p>b) Bepaal 10 jaar risico met Framingham Risk Assessment Tool, of Reynolds Risk Score (beter bij vrouwen)</p> <p>c) Lipiden-gerelateerd risico: Optimaal/bijna optimaal – Borderline - Hoog risico In geval de HDL-C > 60 mg/dL, mag 1 risicofactor worden afgetrokken van het globale risicoprofiel.</p> <p> Target: TC < 200 mg/dL, LDL-C < 100 mg/dL of < 70 mg/dL bij zeer hoog risico HDL-C > 40 mg/dL Non-HDL-C: 30 boven LDL-C target TG < 150 mg/dL ApoB < 90 mg/dL bij risico op CAD of < 80 mg/dL bij vastgestelde CAD</p>
---------------	--

UMHS 2012	
Wie screenen?	Mannen 20-35 jaar enkel indien verhoogd risico voor coronaire hartziekte. Mannen vanaf 35 jaar Vrouwen enkel bij verhoogd risico op coronaire hartziekte Herhaal screening om de 5 jaar bij normale lipidemie Patiënten met coronaire hartziekte of ander vasculair lijden, diabetes of Framingham 10 jaar > 20%
Labo?	Primaire preventie: Lipidenprofiel, best nuchter Secundaire preventie: volledig lipidenprofiel

Hoe screenen?	<p>Primaire preventie:</p> <p>a) Risicofactoren: Roken Hypertensie Lage HDL-C Premature coronaire hartziekte in de familie Leeftijd: mannen vanaf 45 jaar, vrouwen vanaf 55 jaar</p> <p>b) Gebruik Framingham Global Risk Score op 10 jaar</p> <p>c) Risicostratificatie: Laag risico – target: LDL-C < 160 mg/dL Matig risico – target: LDL-C < 130 mg/dL Matig hoog risico – target: LDL-C < 100 mg/dL</p> <p>Secundaire preventie:</p> <p>a) Risicobepaling: Hoog coronaire hartziekte zonder majeure risico's Zeer hoog coronaire hartziekte of ander atherosclerotisch vasculair lijden, geassocieerd met één of meerdere majeure risicofactoren (diabetes, roken,...) of acuut coronair syndroom</p> <p>b) Risicostratificatie: Hoog risico – target: LDL-C < 100mg/dL Zeer hoog risico – target: LDL-C substantieel < 100 mg/dL (optie 70 mg/dL)</p>
---------------	--

CCS 2013	
Wie screenen?	<p>Mannen > 40 jaar, vrouwen > 50 jaar of postmenopauze: om de 3 à 5 jaar Vroeger bij etnische groepen met verhoogd risico (Zuid-Aziatisch, 'First Nations' - opmerking: dit is een Canadese richtlijn)</p> <p>Alle patiënten met risico-aandoeningen (zie hieronder), ongeacht de leeftijd. Patiënten waarvan kan verwacht worden dat hun risicostatuuut veranderd is.</p> <p>Frequentie: in functie van Framingham score: < 5% => elke 3 à 5 jaar > 5% => elk jaar</p>
Labo?	<p>LDL HDL TG non-HDL (zal worden berekend vanuit profiel), glucose eGFR apoB (i.p.v. standard lipidenprofiel): optioneel urine albumine/creatinine ratio: optioneel (als eGFR < 60, hypertensie, diabetes)</p>
Hoe screenen?	<p>a) Risicofactoren Roken Diabetes mellitus Arteriële hypertensie Prematuur cardiovasculair lijden in de familie Hyperlipidemie in de familie Erectile dysfunctie Chronisch nierlijden Inflammatoire aandoeningen HIV infectie</p>

	<p>COPD Klinisch aangetoonde atherosclerose of abdominal aneurysma Klinisch manifeste hyperlipidemie Obesitas (BMI > 27)</p> <p>b) Gebruik Framingham Global Risk Score op 10 jaar – bereken en bespreek de “cardiovasculaire leeftijd” met de patiënt.</p> <p>c) Risicostratificatie:</p> <p>Laag risico: geen hoog risico componenten Framingham risico score < 10% Target: minstens 50% reductie in LDL-C</p> <p>Intermediair risico: geen hoog risico componenten Framingham risico score 10-19% Target: LDL-C ≤2 mmol/L of minstens 50% reductie in LDL-C</p> <p>Hoog risico: Framingham risico score ≥ 20% Klinische vaataandoening Aneurysma van abdominale aorta Diabetes en leeftijd ≥ 40 jaar, of sinds > 15 jaar en met leeftijd ≥ 30 jaar, of met microvasculaire aandoening Chronisch nierlijden Hoog risico hypertensie Target: LDL-C ≤2mmol/L of minstens 50% reductie in LDL-C</p>
--	---

ACC AHA 2013 bc	
Wie screenen?	Zie ACC AHA 2013 cvr
Labo?	Geen specifieke aanbevelingen voor of tegen LDL-C of non-HDL-C targets
Hoe screenen?	<p>a) Zie ook ACC AHA 2013 cvr</p> <p>b) Schaal: Pooled Cohort Equations</p> <p>c) Risicostratificatie: indeling in 4 groepen:</p> <p>Met klinische atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (ASCVD)</p> <p>< 75 jaar => hoge dosis statine => target: 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline</p> <p>> 75 jaar => matige dosis statine => target: 30 tot 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline</p> <p>LDL-C > 190 mg/dL</p> <p>⇒ Hoge dosis statine ⇒ target: 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline</p> <p>Diabetici tussen 40-75 jaar met LDL-C 70 tot 189 mg/dL zonder klinisch ASCVD</p> <p>⇒ Matige dosis statine ⇒ target: 30 tot 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline</p> <p>Zonder klinisch ASCVD of diabetes, maar met LDL-C 70 tot 189 mg/dL en een geschat ASCVD-risico op 10 jaar > 7,5%</p> <p>⇒ Matige tot hoge dosis statine ⇒ target: 30 tot ≥ 50% reductie t.o.v. baseline</p> <p>opmerking: target gedefinieerd in functie van verwachting gekoppeld aan intensiteit van de statinetherapie.</p> <p>Hoge dosis statine: ≥ 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline Matige dosis statine: 30 tot 50% LDL-C reductie t.o.v. baseline</p>

ACC AHA 2013 cvr	
Wie screenen?	<p>Volwassenen van 20 tot 79 jaar, zonder ASCVD: screening op traditionele risicofactoren. Frequentie: om de 4 à 6 jaar.</p> <p>Volwassenen van 40 tot 79 jaar, zonder ASCVD: schatting van het ASCVD-risico op 10 jaar.</p> <p>Frequentie: om de 4 à 6 jaar.</p> <p>Volwassenen van 20 tot 50 jaar, zonder ASCVD en met risico op 10 jaar < 7,5%: schatting het ASCVD op 30 jaar.</p>
Labo?	Zie ACC AHA 2013 bc
Hoe screenen?	<p>a) Factoren ter bepaling van het risico: Leef tijd Geslacht HDL-C Systolische bloeddruk Gebruik antihypertensieve therapie Diabetes Roken</p> <p>b) <u>Geslachtsspecifieke Pooled Cohort Equations</u> http://my.americanheart.org/cvriskcalculator en http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx.</p>

1.2.2. Wat zegt de deskundige: Langlois? (Langlois 2014)

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

1.2.2.2.1. Welk score model gebruiken?

Er zijn veel risicoschatting modellen beschikbaar zoals Framingham, SCORE (Systemic COronary Risk Estimation), ASSIGN (van het Scottish Intercollegiate Guidelines Network), Q-RISK, Reynolds Risk Score, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster study) en de Pooled Cohorts Equation van de American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA). Deze scores zijn bedoeld om multiële risicofactoren (leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk en TC) te combineren in één enkele kwantitatieve maat van cardiovasculair risico die dan gebruikt kan worden bij de keuze van preventieve maatregelen. In de praktijk kunnen deze risicoschatting modellen meestal wel toegepast worden op populaties die vergelijkbaar zijn met die populatie waarin het model werd ontwikkeld, maar ze moeten aangepast en gevalideerd worden voor gebruik in andere populaties en etnische groepen. Niet alle modellen zijn toepasbaar in de Europese populatie.

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. SCORE is gebaseerd op grote, representatieve data sets van 12 Europese cohortstudies met 205.178 patiënten en 7.934 cardiovasculaire doden, en werd extern gevalideerd in aparte, onafhankelijke cohorten (Catapano 2011). In tegenstelling tot Framingham en andere modellen die het globaal risico van fatale en niet-fatale cardiovasculaire ziekte berekenen, geeft het SCORE-systeem een inschatting van het 10-jaar risico op fatale cardiovasculaire ziekte alleen. Vandaar de lagere score-waarden bijv. 5% (SCORE) versus 20% (Framingham) voor hoog-risico. Diabetes mellitus is niet opgenomen als risicofactor in SCORE, maar de richtlijnen beschouwen diabetes als het hoogste risico equivalent (Catapano 2011). Het systeem laat toe om laag-risico of hoog-risico SCORE-tabellen te gebruiken die kunnen aangepast worden volgens actuele trends in cardiovasculaire mortaliteit in de verschillende Europese landen. Het gebruik van de laag-risico SCORE tabel is aanbevolen voor o.m. België, Frankrijk en Luxemburg. Een aantal landen waaronder ook België hebben een herkalibratie van de SCORE-tabel uitgevoerd volgens nationale statistieken van mortaliteit en prevalentie van majeure risicofactoren (beschikbaar via <http://www.lipidclub.be/>).

1.2.2.2.2. Hoe het cardiovasculair risico inschatten?

Patiënten met gedocumenteerde cardiovasculaire aandoening, type 2-diabetes of gecompliceerde type 1-diabetes en/of chronisch nierlijden worden automatisch in de ZEER HOOG RISICO categorie geklasseerd en behandeld voor alle risicofactoren. Voor andere patiënten wordt het SCORE-systeem gebruikt op basis van risicomponenten geslacht, leeftijd, roken, TC en systolische bloeddruk. Dit is zeer belangrijk want vele personen hebben een milde stijging van verschillende risicofactoren die in combinatie wel kunnen resulteren in onverwacht hoge risicoscores. Personen worden dan geklasseerd volgens het SCORE resultaat:

Zeer hoog risico:

- Patiënten met klinisch overte of gedocumenteerde atherosclerotische aandoening, type 2-diabetes, gecompliceerde type 1-diabetes (bijv. microalbuminurie) en matig tot ernstig chronisch nierlijden (GFR < 60 mL/minuut/1,73m²)
- SCORE ≥10 %

Hoog risico:

- Sterk uitgesproken individuele risicofactor zoals familiale dyslipidemie of ernstige hypertensie
- SCORE 5 % tot < 10 %

Matig risico:

- SCORE 1 % tot < 5 %
- Dit risico kan worden gemoduleerd door HDL-C (zie 1.2.2.2.3.)

Laag risico:

SCORE < 1 %.

SCORE en elk ander model hebben hun tekortkomingen: er zijn mensen bij wie het risico laag werd ingeschat en die toch sterven als gevolg van cardiovasculaire ziekte. Anderen kunnen een te hoge risicoschatting krijgen en onnodig worden gealarmeerd. Het incalculeren van extra risicofactoren in het model of bijkomende testen kunnen een écht verhoogd risico nauwkeuriger helpen opsporen of uitsluiten maar dit is niet steeds het geval. Het risico kan hoger zijn dan berekend met SCORE bij:

- Sedentaire of obese personen, vooral die met centrale obesitas of metabool syndroom.
- Personen met laag HDL-C, < 40 mg/dL bij mannen en < 45 mg/dL bij vrouwen. Het incalculeren van HDL-multiplicatoren van SCORE wordt aanbevolen (zie 1.2.2.2.3.).
- Personen met nuchtere TG > 150 mg/dL.
- Asymptomatische personen met preklinische evidentie van atherosclerose, bijv. op vasculaire echografie van de halsslagader (toegenomen intima-media dikte, plaque).
- Personen met verminderde nierfunctie.
- Familiaal voorkomen van vroegtijdig cardiovasculair lijden (mannen < 50 jaar, vrouwen < 60 jaar); dit verhoogt het risico **x 2,0** bij mannen en **x 1,7** bij vrouwen.
- Personen met hyperhomocysteinemie (> 15 µmol/L) of hoog Lp(a) (zie 1.2.2.2.10).
- Personen met normaal LDL-C doch met hoge apoB concentratie > 1,20 g/L (fenotype B).
- Personen met subklinische inflammatie, bijv. aangetoond via hoog-sensitieve C-reef proteïne (hs-CRP) bepaling (3-10 mg/L), vooral die met metabool syndroom.
- Personen van **lage sociale klasse**. Het belang van sociale klasse in de opbouw van het totale cardiovasculair risico werd goed aangetoond in het ASSIGN risicomodel dat in Schotland werd uitgewerkt; daarin werd een indicator van "sociale achterstelling" ingebracht die los van alle andere factoren belangrijk lijkt te zijn. Sociale achterstelling vormt de aanzet tot vele andere risicofactoren. In de praktijk komt het er op neer om in lagere sociale klassen het totale risico nog wat hoger in te schatten dan wat SCORE of een ander model zou aangeven.

Het rekening houden met extra risicofactoren of -multiplicatoren (bijv. HDL-C) kan nuttig zijn bij mensen die op basis van SCORE een "matig risico" score waarde hebben die net onder de kritische waarde van hoog-risico (5%) ligt, bijv. 4%, vooral die personen met weinig lichaamsbeweging, obesitas en/of lage sociale klasse. Omgekeerd kan het risico lager zijn dan vermeld staat bij personen

met zeer hoge HDL-C concentraties of een familiale voorgeschiedenis van lange levensduur. De uiteindelijke risico-inschatting blijft echter 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. Risicoscores moeten bij elke patiënt geïnterpreteerd worden in zijn unieke context van onderliggende risicofactoren, levensstijl, familiale voorgeschiedenis, socio-economische status en psychosociale risicofactoren.

1.2.2.2.3. Wanneer en hoe het dyslipidemie-gerelateerde risico bepalen?

Indicaties voor laboratoriumbepaling van het lipidenprofiel zijn: type 2-diabetes, klinisch overte cardiovasculaire aandoening, hypertensie, roken, BMI ≥ 30 kg/m² of buikomtrek > 94 cm (man) > 80 (vrouw), familiaal voorkomen van dyslipidemie en/of vroegtijdige cardiovasculaire ziekte, chronische nierziekte, auto-immuunziekte en gezonde mannen > 40 jaar en vrouwen > 50 jaar.

Aanbevolen lipidentesten voor risico-inschatting zijn TC, LDL-C, HDL-C en TG, terwijl preventieve en therapeutische keuzes grotendeels gebaseerd zijn op SCORE en LDL-C concentraties (Catapano 2011).

TC alleen is niet voldoende. 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. Tot 2011 waren alternatieve SCORE tabellen met TC/HDL-C ratio beschikbaar. De 2011 ESC-EAS guidelines houden rekening met HDL-C als SCORE-modificerende factor door publicatie van 4 aparte SCORE tabellen met 4 verschillende concentraties van HDL-C (Catapano 2011). Het effect van HDL-C op SCORE kan ook worden berekend door gebruik te maken van HDL- en geslacht-specifieke **multipliatoren** van SCORE volgens Descamps et al. (Descamps 2012a) (tabel 7):

Tabel 7: SCORE multipliatoren in functie van HDL-C en geslacht, toe te passen op de voor België gekalibreerde SCORE-tabel:

Vrouw:

HDL range Factor (mg/dl)	X
< 23	2,4
$\geq 23 < 26$	2,2
$\geq 26 < 28$	2
$\geq 28 < 30$	1,9
$\geq 30 < 33$	1,8
$\geq 33 < 37$	1,7
$\geq 37 < 40$	1,5
$\geq 40 < 43$	1,4
$\geq 43 < 46$	1,3
$\geq 46 < 49$	1,2
$\geq 49 < 53$	1,1
$\geq 53 < 56$	1
$\geq 56 < 60$	0,9
$\geq 60 < 65$	0,8
$\geq 65 < 69$	0,7
$\geq 69 < 74$	0,6
$\geq 74 < 80$	0,5
≥ 80	0,4

Man:

HDL range Factor (mg/dl)	X
< 23	1,6
$\geq 23 < 27$	1,4
$\geq 27 < 31$	1,3
$\geq 31 < 36$	1,2
$\geq 36 < 41$	1,1
$\geq 41 < 47$	1
$\geq 47 < 55$	0,9
$\geq 55 < 63$	0,8
$\geq 63 < 72$	0,7
$\geq 72 < 83$	0,6
≥ 83	0,5

1.2.2.2.4. Wanneer en welke bijkomende testen aanvragen?

Secundaire dyslipidemie en (bij hoge TG) **metabool syndroom** moeten steeds uitgesloten worden. Naast een goede (familiale) anamnese en klinisch onderzoek zijn laboratoriumtesten voor ureum,

creatinine, thyroïd-stimulerend hormoon (TSH), glucose, serum proteïnen elektroforese (voor uitsluiten van monoclonale paraproteïnes), bilirubine, lever enzymen, albumine en een urine analyse van proteïnurie (nefrotisch syndroom) en glucosurie zinvol voor het opsporen van secundaire oorzaken van hyperlipidemie.

Familiale lipidenscreening voor familiale hypercholesterolemie is aanbevolen bij gevallen met zeer hoog TC (> 310 mg/dL) en LDL-C > 200 mg/dL (> 135 mg/dL bij kinderen) (Nordestgaard 2013). Familieleden van patiënten met vroegtijdig cardiovasculair lijden en kinderen van families met aangeboren dyslipidemieën zoals familiale hypercholesterolemie hebben een hoog risico voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte en moeten onderzocht worden voor alle risicofactoren inclusief apoB en Lp(a) (zie 1.2.2.2.10.).

Bij familiaal voorkomen van gecombineerde dyslipidemie (hoge TC en TG) is FCH (Familial Combined Hyperlipidemia) een vaak onderschatte onderliggende aandoening (geschatte prevalentie: 1% van de bevolking). FCH wordt gekenmerkt door een overproductie van apoB-dragende partikels en wordt het meest accuraat gediagnosticeerd met een lipidenprofiel dat TG en apoB testen includeert (Langlois 2012, Miller 2011).

1.2.2.2.5. Zijn lipidentesten betrouwbaar en gestandaardiseerd in de laboratoria?

De bepalingen van TC en TG zijn relatief eenvoudig en accuraat omdat daarbij de totale hoeveelheden cholesterol en triglyceriden, van alle lipoproteïnen in het plasma, chemisch wordt gekwantificeerd. Problemen ontstaan bij het analytisch afscheiden van de lipoproteïnen partikels en fracties voor hun selectieve kwantificatie. De referentiemethoden voor het kwantificeren van LDL-C en HDL-C zijn gebaseerd op ultracentrifugatie (voor het afscheiden van VLDL en chylomicronen) en chemische precipitatie (voor het neerslaan van LDL), gevolgd door eenvoudige cholesterolbepaling in de overblijvende serumfracties. Moderne geautomatiseerde laboratoria gebruiken nu “homogene” methoden die sinds de jaren '90 commercieel beschikbaar zijn voor directe bepalingen van LDL-C en HDL-C, zonder de nood tot (tijdrovende en dure) ultracentrifugatie en precipitatie technieken.

Ondanks de algemene overtuiging van vele artsen dat de bepalingen van LDL-C of HDL-C gestandaardiseerd en reproduceerbaar zijn, tonen data van nationale kwaliteitscontroles dat de testresultaten sterk variëren tussen de methoden van verschillende fabrikanten.

Fabrikanten van lipidentesten certifiëren en standaardiseren hun methoden door vergelijking met testresultaten in één van de referentielaboratoria van het Cholesterol Reference Method Laboratory Network (CRMLN). De CRMLN laboratoria gebruiken op hun beurt meetprocedures die traceerbaar zijn met de CDC (Centers for Disease Control and Prevention) referentiemethoden. Dit proces verzekert dat de methoden, geproduceerd door de fabrikanten, testresultaten geven die traceerbaar zijn met de CDC-referentiemethoden. Terwijl standaardisatie van TC in het algemeen als succesvol beschouwd kan worden, blijven er bezorgdheden over de effectiviteit van standaardisatie programma's voor LDL-C en HDL-C. Een belangrijke beperking van de actuele CDC standaardisatie protocols is het gebrek aan voldoende evaluaties en validaties in serummonsters van patiënten met dyslipidemie; de meeste commercieel beschikbare methoden zijn gevalideerd en gecertificeerd op sera van gezonde personen maar dit reflecteert niet steeds de klinische praktijk en realiteit.

De slechte betrouwbaarheid van directe “homogene” methoden heeft verband met de heterogeniteit van de LDL en HDL subklassen die verschillen in afmetingen, densiteit, vorm, lipiden- en apolipoproteïnen-compositie en dit maakt de ontwikkeling van specifieke, selectieve meetmethoden moeilijk. Methoden gebaseerd op verschillende procedés kunnen bepaalde subklassen van LDL of HDL goed of minder goed isoleren en kwantificeren, afhankelijk van de meetprocedure en de gebruikte chemische reagentia (Langlois 2012). Belangrijke fouten in HDL-C en LDL-C metingen, en dramatische afwijkingen (> 15%) van de referentiemethode, werden gedocumenteerd in sera van patiënten met hypertriglyceridemie, dyslipidemie of ziekten met gewijzigde lipoproteïnen compositie en remodelering zoals diabetes en chronische nierinsufficiëntie

(van Deventer 2011). Deze fouten geven aanleiding tot discrepanties in cardiovasculaire risicoclassificaties, afhankelijk van welke methode gebruikt wordt voor de testen in het laboratorium. Reeds bij matige hypertriglyceridemie (200-400 mg/dL) resulteren 20 à 35% van LDL-C testen in misclassificaties t.o.v. het cardiovasculair risico geassocieerd met de “echte” LDL-C waarde van de referentiemethode (van Deventer 2011). Simulatiestudies met HDL-multiplicatoren van SCORE tonen aan dat na herhalen van HDL-C testen met (een) andere methode(n), personen kunnen veranderen van risicocategorie, zoals van matig tot hoog risico, of vice versa, in dyslipidemische sera (Langlois 2014a).

Besluit:

- Lipidenprofielen gebaseerd op LDL-C en HDL-C moeten voorzichtig geïnterpreteerd worden bij bepalingen in hypertriglyceridemische sera, vooral bij gemeten lipidenwaarden dicht bij de kritische waarde (of streefwaarde) die het onderscheid tussen twee risicoklassen bepaalt. Klinisch relevante classificatiefouten kunnen dan gebeuren wanneer de “echte” lipidenconcentratie in het gewenste gebied ligt, maar de gemeten waarde in het hoog risico gebied ligt, of vice versa, met als gevolg onnodige (dure) behandeling of gebrek aan gepaste therapie.
- Follow-up van lipidentesten onder therapie gebeurt best in samenwerking met steeds hetzelfde laboratorium, of een regionaal netwerk van laboratoria met dezelfde lipidenmethodologie, om het effect van variabiliteit tussen verschillende methoden te minimaliseren.

1.2.2.2.6. Biologische variatie

Biologische variabiliteit moet in rekening gebracht worden bij de toepassing van lipidentesten voor cardiovasculaire risicoclassificatie. 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 u nuchter, in zittende positie).

1.2.2.2.7. Primaire therapeutische target: LDL-C

De keuze van preventieve maatregelen wordt genomen in functie van SCORE en LDL-C. Aanpassingen van levensstijl en voeding worden aanbevolen bij elke risico categorie. Hypolipemiërende farmaca (statines) worden aanbevolen indien LDL-C ≥ 70 mg/dL bij “zeer hoog risico” patiënten en LDL-C ≥ 100 mg/dL bij “hoog risico” personen.

LDL-C is de primaire target en wordt gemeten bij aanvang en follow-up van therapie (Catapano 2011). Uit extrapolatie van de beschikbare data van meta-analysen blijkt een absolute LDL-C streefwaarde < 70 mg/dL of een relatieve reductie van minstens 50% het meest efficiënt voor cardiovasculaire risicoreductie bij patiënten met zeer hoog risico. Bij hoog-risico personen is de streefwaarde, in de Europese aanbevelingen, < 100 mg/dL (tabel 8) en bij matig-risico personen is een streefwaarde < 115 mg/dL te overwegen (zie hoofdstuk 1.2.3.2. Therapeutische targets, en 2.4.3. Wat besluit de jury?).

Tabel 8: Primaire (LDL-C) en secundaire therapeutische streefwaarden in functie van SCORE

SCORE	LDL-C mg/dL (mmol/L)	Non-HDL-C mg/dL (mmol/L)	ApoB mg/dL (g/L)
Zeer hoog risico	< 70 (1,8)	< 100 (2,6)	< 80 (0,8)
Hoog risico	< 100 (2,5)	< 130 (3,3)	< 100 (1,0)

LDL-C kan direct gemeten worden, maar wordt in de meeste laboratoria gewoonlijk berekend met de Friedewald formule: in mg/dL:

LDL-cholesterol = totaal cholesterol – HDL-cholesterol – VLDL cholesterol (= triglyceriden/5)

Net zoals de directe LDL-C test heeft ook de berekende LDL-C zijn beperkingen. De Friedewald formule includeert de IDL en Lp(a) cholesterol componenten en gaat uit van een constante VLDL triglyceriden/cholesterol ratio, een afwezigheid van chylomicronen en afwezigheid van excessieve hoeveelheden remnant lipoproteïnen. De formule is accuraat in sera met TG < 200 mg/dL, maar de berekening is in toenemende mate inaccuraat bij TG concentraties van 200 tot 400 mg/dL. De berekening is ongeldig bij TG > 400 mg/dL en bij niet-nuchtere bloedafname, chylomicronemie of het zeldzame geval van type III dyslipoproteïnemie (VLDL remnants). De fout ontstaat omdat de triglyceride/cholesterol ratio in TG-rijke lipoproteïnen (VLDL en chylomicronen) progressief toeneemt naarmate de hypertriglyceridemie ernstiger wordt, en de formule zou dan VLDL cholesterol (=TG/5) overschatten en dus LDL-C onderschatten (Langlois 2012).

Het feit dat de berekening afhankelijk is van drie laboratoriumbepalingen (TG, TC en HDL-C) worden de meetfouten van de drie testen geaccumuleerd. Problemen met directe HDL-C methoden maken de laboratoriumspecialisten bezorgd over de betrouwbaarheid van berekende LDL-C en de berekende LDL-C komt niet steeds overeen met de gemeten LDL-C. Inaccurate HDL-C metingen bij hypertriglyceridemie kunnen dus ook hier de therapeutische optie gebaseerd op berekende LDL-C beïnvloeden. De risico associaties van HDL-C en LDL-C zijn omgekeerd en de fout is reciprook; vals verhoogde HDL-C leidt tot vals verlaagde LDL-C (dubbele risico onderschatting).

Besluit: net zoals de directe LDL-C is de berekende LDL-C onbetrouwbaar bij hypertriglyceridemie (ongeldig bij TG > 400 mg/dL). Het gebruik van secundaire targets (non-HDL-C of apoB) wordt daarom aanbevolen bij therapeutische follow-up van deze patiënten met hypertriglyceridemie.

1.2.2.2.8. Secundaire therapeutische target: Non-HDL-C of apoB ?

1.2.2.2.8.1. Non-HDL-C

Non-HDL-C, eenvoudig berekend als TC minus HDL-C, reflecteert het cholesterol in LDL, IDL, VLDL en Lp(a). In tegenstelling tot de berekende LDL-C blijft de formule geldig bij TG > 400 mg/dL. Om die reden is non-HDL-C dus een handiger merker dan de berekende LDL-C bij patiënten met hypertriglyceridemie waarbij LDL-C niet steeds beschikbaar is (ongeldige Friedewald formule). Non-HDL-C is, zoals apoB, een merker van alle atherogene lipoproteïnen in plasma maar is kosteloos en meer beschikbaar dan laboratoriumtesten van apoB.

Richtlijnen stellen non-HDL-C monitoring voor als secundaire target van therapie wanneer de primaire streefwaarde van LDL-C werd bereikt maar de TG hoog blijven, ≥ 200 mg/dL, bij patiënten met gecombineerde dyslipidemie, type 2-diabetes, metabool syndroom of chronische nierziekte (Catapano 2011). De aanbevolen streefwaarden voor non-HDL-C worden arbitrair 30 mg/dL hoger dan de LDL streefwaarden beschouwd; deze waarde correspondeert met het VLDL cholesterol (=TG/5) geassocieerd met de TG streefwaarde van 150 mg/dL. Dus een non-HDL-C target van < 130 mg/dL is equivalent aan de LDL-C target van < 100 mg/dL bij hoogrisicopersonen (tabel 8).

Fouten bij HDL-C metingen kunnen de berekening van non-HDL-C beïnvloeden. Daarom moeten niet alleen LDL-C maar ook non-HDL-C waarden voorzichtig geïnterpreteerd worden bij hypertriglyceridemie. Nochtans vertonen non-HDL-C berekeningen een veel betere concordantie met

de CDC referentiemethode dan LDL-C (gemeten of berekend), met slechts 5 à 10% cardiovasculaire risico misclassificaties op basis van non-HDL-C versus 20 à 35% op basis van LDL-C in dyslipidemische sera (van Deventer 2011). In een meta-analyse van grote gerandomiseerde statine trials blijkt dat non-HDL-C significant sterker geassocieerd is met het risico op ernstige cardiovasculaire voorvallen dan LDL-C en apoB (Boekholdt 2012).

1.2.2.8.2. ApoB

ApoB reflecteert het AANTAL atherogene partikels en is een alternatieve secundaire target te overwegen bij:

- patiënten die hun primaire LDL-C target behaald hebben doch nog steeds “atherogene dyslipidemie” vertonen (laag HDL, hoge TG), waarbij verhoogde apoB (> 1,20 g/L) een overmaat van kleine, cholesterol-arme LDL partikels reflecteert;
- patiënten met ernstige hypertriglyceridemie waarbij laboratoriumfouten kunnen resulteren in inaccuraat LDL-C en non-HDL-C bepalingen.

Vanuit laboratorium-specialistisch standpunt zijn de methoden voor apoB (en apoA1) superieur aan die van traditionele LDL en HDL bepalingen (Langlois 2012). ApoB is zoals apoA1 een duidelijk gedefinieerd, eenvoudig te kwantificeren proteïne (in tegenstelling tot de complexe lipoproteïnen partikels). De bepaling kan worden gestandaardiseerd over alle laboratoria wereldwijd omwille van de beschikbaarheid van internationale WHO referentiematerialen en -methoden. De meetresultaten zijn daardoor accuraat en reproduceerbaar. De kostprijs van één enkele merker (apoB) is vergelijkbaar met de kost van het traditioneel lipidenprofiel met vier merkers (TC, TG, HDL-C, LDL-C). Dus, hoewel het volledige lipidenprofiel essentieel blijft voor de initiële diagnose en risicostatificatie, kan de follow-up van dyslipidemische patiënten eenvoudiger en goedkoper wanneer enkel apoB zou gemeten worden. Een klinisch nadeel is het gebrek aan voldoende consistente evidentie van de meerwaarde van apoB t.o.v. LDL-C, of van apoB t.o.v. non-HDL-C, uit meta-analysen van gerandomiseerde trials (Boekholdt 2012, Sniderman 2011, Thanassoulis 2014, Robinson 2012). Een praktisch nadeel is dat apoB en apoA1 testen niet in alle klinische laboratoria beschikbaar zijn, wegens inconsistent terugbetalingsbeleid over verschillende landen heen. In de Belgische nomenclatuur voor klinische biologie worden apoB en apoA1 testen terugbetaald door het RIZIV, maar niet in combinatie met LDL-C en HDL-C (cumulregel). In talrijke andere landen is het niet realistisch om apolipoproteïnen te testen wegens gebrek aan terugbetaling; in die landen is eenvoudige berekening van non-HDL-C een kosteloos en haalbaar alternatief voor apoB als secundaire target.

Besluit: apoB bepaling biedt een meer accuraat en gestandaardiseerd meetresultaat over alle laboratoria heen, maar er is op dit moment onvoldoende consistente klinische evidentie van de kosten-efficiëntie en meerwaarde van apoB als secundaire target t.o.v. de berekende non-HDL-C target die kosteloos is.

1.2.2.9. Hypertriglyceridemie

De graad van hypertriglyceridemie (“mild”, “matig” of “ernstig”) kan richtinggevend zijn bij de keuze van diagnostische en therapeutische opties op basis van SCORE en LDL-C.

- Bij de aanpak van randverhoogde TG, 150-199 mg/dL (“milde hypertriglyceridemie”), moet de prioriteit gaan naar **aanpassingen van de levensstijl**.
- Bij “matige hypertriglyceridemie”, 200-499 mg/dL, moeten **non-HDL-C of apoB** beschouwd worden als **secundaire target** van therapie na LDL-C. Naast levensstijl modificatie kan ook farmacologische interventie overwogen worden om de non-HDL-C of apoB streefwaarden te bereiken bij hoogrisicopatiënten, door starten of intensifiëren van statinetherapie of door combinatie met andere farmaca bijv. fibraten (Catapano 2011).
- Bij “ernstige hypertriglyceridemie”, ≥ 500 mg/dL, is het initiële doel de **preventie van pancreatitis** door reductie van TG, dringend bij waarden > 1.000 mg/dL!
- Secundaire oorzaken van hypertriglyceridemie en het **metabool syndroom** moeten steeds opgespoord en/of uitgesloten worden. Patiënten met nuchtere TG > 2.000 mg/dL hebben bijna

steeds een secundaire én een genetische oorzaak van dyslipoproteïnemie (Langlois 2012, Miller 2011).

1.2.2.2.10. Lipoproteïne (a)

Lp(a) is een cholesterol-rijk LDL partikel met één apoB molecule waarop een bijkomend proteïne, apolipoproteïne(a), gebonden is (Nordestgaard 2010). Apolipoproteïne(a) bevat “kringle”-achtige moleculaire structuren die sterke homologie met plasminogeen vertonen. Het kringle 4 type 2 is aanwezig in multiële herhaalde kopieën variërend tussen 2 tot > 40 afhankelijk van de apo(a) isovorm (Nordestgaard 2010).

Hoge Lp(a) concentraties zijn aangeboren en identificeren personen met een genetische predispositie voor atherothrombotische cardiovasculaire ziekte (Nordestgaard 2010), vooral wanneer LDL-C en Lp(a) samen verhoogd zijn. Dit sterk synergistisch effect tussen LDL-C en Lp(a) is een argument voor het aanbevelen van Lp(a) testen bij matigriscopatiënten met verhoogd LDL-C; het risico kan hoger zijn dan initieel bevonden met SCORE bij personen met hoog Lp(a). Het is aanbevolen om Lp(a) te testen bij personen met vroegtijdige cardiovasculaire aandoening, bij matigriscopers met familiaal voorkomen van vroegtijdige cardiovasculaire aandoening en/of hoog Lp(a), of bij terugkerende cardiovasculaire aandoening onder statine therapie (Nordestgaard 2010). Bij patiënten met verhoogd Lp(a) moet dan een meer intensieve LDL-C gerichte therapie overwogen worden. Als een secundaire prioriteit na LDL-C reductie wordt een streefwaarde voor Lp(a) < 50 mg/dL aanbevolen (Nordestgaard 2010).

Lp(a) concentratie moet slechts éénmaal gemeten worden; herhaalde bepalingen zijn enkel nodig bij behandeling voor hoog Lp(a) om de therapeutische respons te evalueren. Variaties in het aantal herhaalde apo(a) kringle structuren kunnen het kwantitatieve meetresultaat beïnvloeden; voor de laboratoria wordt aanbevolen om recent beschikbare Lp(a) methoden te gebruiken die onafhankelijk zijn van apo(a) afmetingen.

1.2.3. Wat besluit de jury?

1.2.3.1. Hoe het cardiovasculair risico inschatten?

Er zijn veel risicoschatting-modellen beschikbaar. Deze scores zijn bedoeld om multiële 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.

Een toepassing van die principes vindt men terug in het Belgisch scoresysteem van **Domus Medica (2007)** (zie pagina 39). Dit is een algoritme voor screening van het cardiovasculair risico in de eerste lijn. Aan de hand van 6 parameters (A=leeftijd, B=bloeddruk, C=roker, D=diabetes, E=persoonlijke cardiovasculaire voorgeschiedenis, F=familiale cardiovasculaire voorgeschiedenis) kan de huisarts weten of er zeer hoog risico bestaat (D en E positief), laag risico (geen parameter positief), enkel roken een probleem is (alleen C) of het risico moet gemeten worden met SCORE (A, B en /of F positief). Enkel in dit laatste geval is het zinvol om de lipiden te controleren.

1.2.3.2. Therapeutische targets

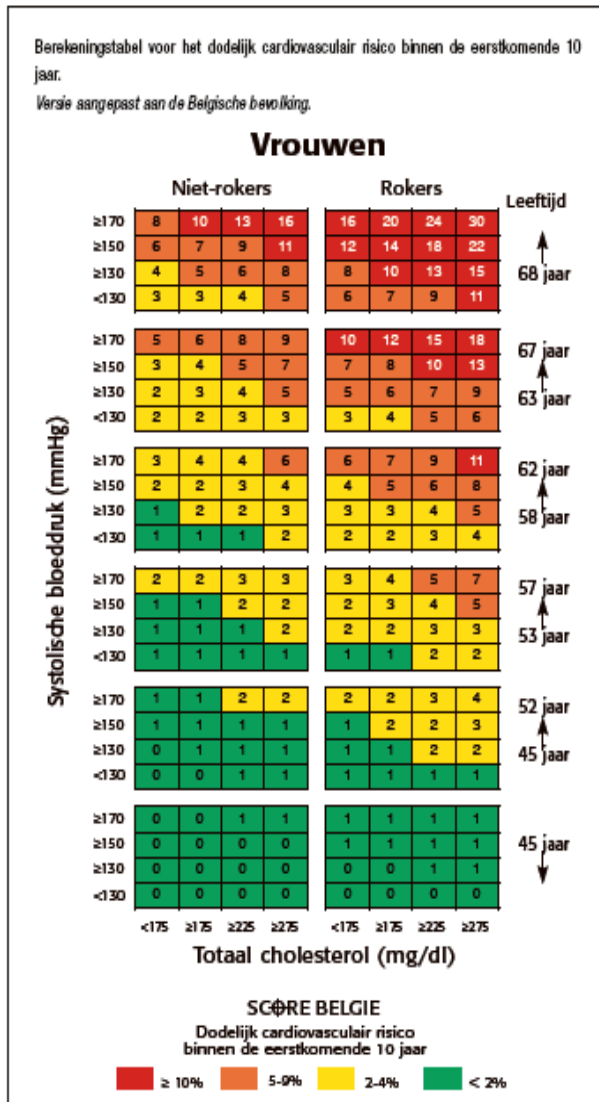
In sommige richtlijnen worden streefwaarden voor LDL-C vermeld teneinde te bepalen of de dosis van de statine-behandeling al dan niet dient te worden verhoogd. Deze doelwaarden variëren sterk volgens de richtlijnen en zijn niet gebaseerd op solide bewijsmateriaal. De jury is van oordeel dat het niet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

1.2.3.3. Hypertriglyceridemie

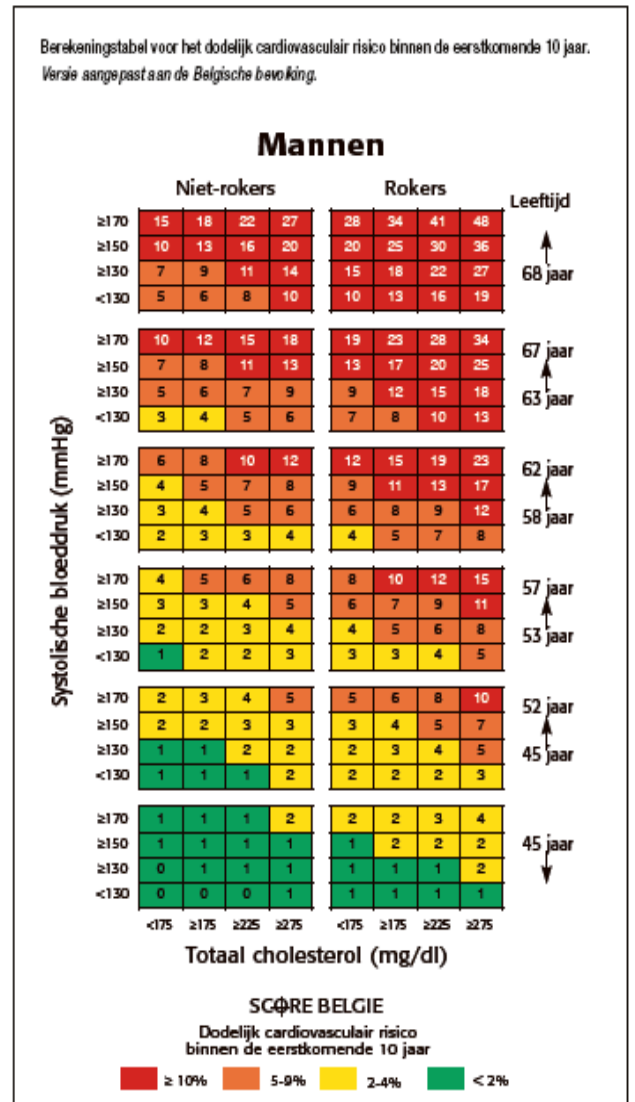
De graad van hypertriglyceridemie kan richtinggevend zijn bij de keuze van diagnostische en therapeutische opties op basis van SCORE en LDL-C (GRADE A, sterke aanbeveling).

- 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 (≥ 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.

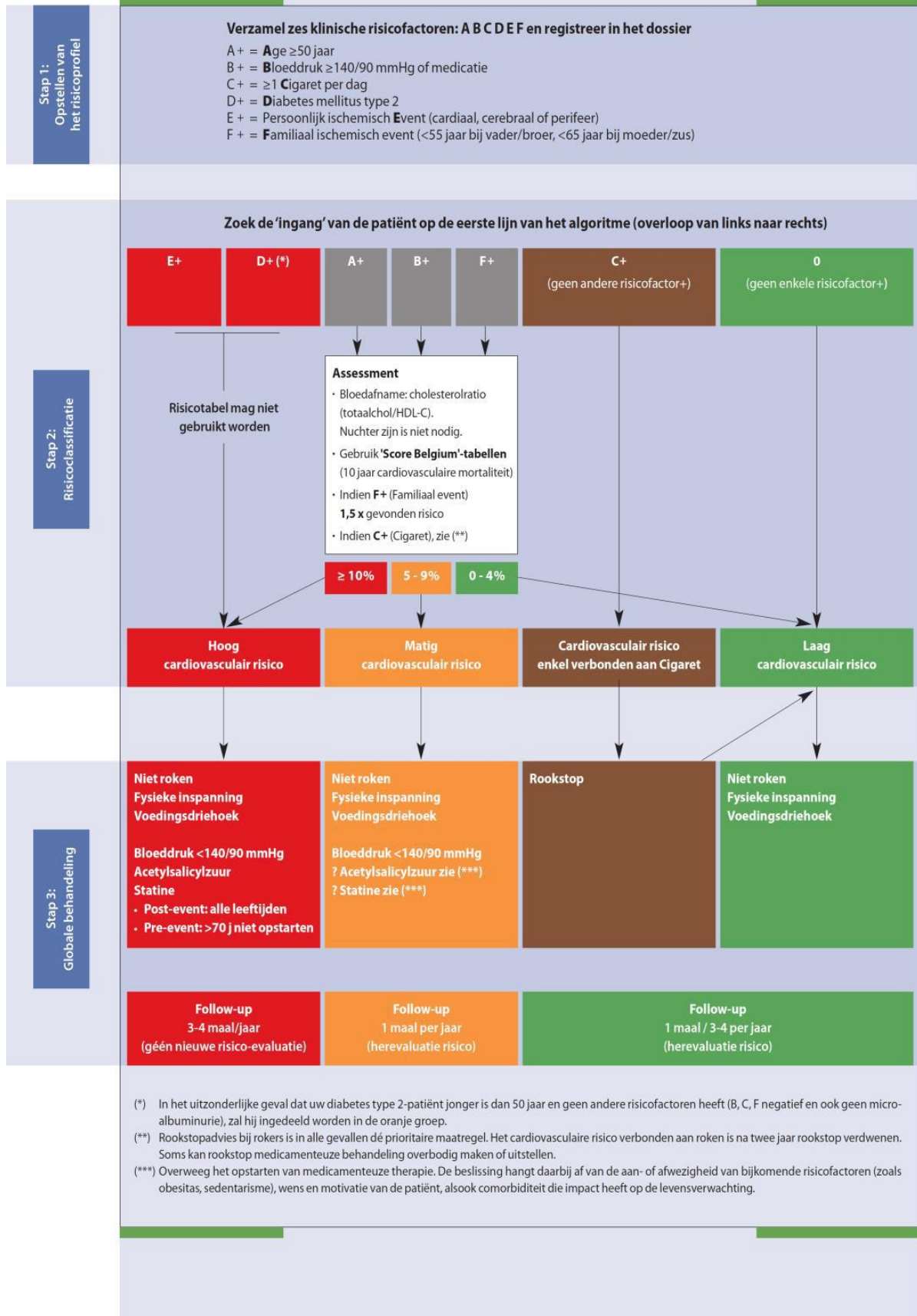
SCORE-risicotabel aangepast voor België (Vrouwen)*



SCORE-risicotabel aangepast voor België (Mannen)*



Cardiovasculair algoritme bij elke persoon tussen 40 en 75 jaar



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?

2.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.1.1.1. Wat zeggen de studies?

2.1.1.1.1. CTT 2012 Individual patient data meta-analyse

De volgende resultaten zijn afkomstig uit een meta-analyse die gebaseerd is op individuele patiëntengegevens en die alle studies omvat die na 1995 verschenen of uitgevoerd zijn. In de geïncludeerde studies worden statines met placebo of hooggedoseerde statines met laaggedoseerde statines vergeleken.

In de beschrijving van de zoekstrategie is niet gespecificeerd hoe de literatuur werd doorzocht om geschikte studies te vinden. Van de auteurs (Cholesterol Treatment Trialists: CTT) verschenen eerder al publicaties waarvoor ze dezelfde methodologie gebruikten.

Eindpunten worden vermeld voor de gehele populatie en ook voor subgroepen die gebaseerd zijn op het aanvangsrisico op 5 jaar op (een eerste) ernstig vasculair accident (MVE; Major vascular event= ernstige coronaire accidenten, cerebrovasculaire accidenten of coronaire revascularisaties).

Het is niet duidelijk waarom coronaire revascularisaties opgenomen zijn in de definitie.

Er zijn vijf risicocategorieën gedefinieerd: < 5%; ≥ 5% tot < 10%; ≥ 10% tot < 20%; ≥ 20% tot < 30% en ≥ 30% risico op een ernstig vasculair accident in de volgende 5 jaar.

Om voor elke individuele patient dit 5 jaar risico op MVE te schatten, hebben de auteurs een statistische rekenmethode ontwikkeld, gebaseerd op de eventrate in de controlegroep van de studies, de baseline karakteristieken van de patient en de factor 'tijd'.

Om de accurateid van dit rekenmodel te controleren, hebben de auteurs de geschatte MVE's vergeleken met de geobserveerde MVE's in de verschillende trials. Ze stellen vast dat hun model een adequate voorspeller is voor MVE's.

De analyse van subgroepen volgens categorie van MVE risico was niet opgenomen in het originele protocol van de CTT. Deze resultaten worden daarom misschien beter als hypothesevormend beschouwd.

De auteurs geven alle eindpunten weer gecorrigeerd volgens een vooropgestelde LDL-respons van 1 mmol/L reductie. Dit bemoeilijkt de interpretatie. Niet noodzakelijk alle patiënten in de geïncludeerde studies bereikten deze 1 mmol/L reductie (meer bepaald in de studies met hooggedoseerd versus laaggedoseerd statine).

Bovendien valt voor een individuele patiënt de LDL-daling door een behandeling met statines onmogelijk te voorspellen.

Jammer genoeg betreffen de meeste van de vermelde analyses zowel de placebogecontroleerde studies als de hooggedoseerde statines versus laaggedoseerde statines samen. Dit beperkt de interpretatie van de resultaten door de bibliografiegroep.

Enkel in de bijlagen vindt de bibliografiegroep afzonderlijke analyses terug voor de 22 placebogecontroleerde studies en de 5 studies waarin een hogere dosis vergeleken wordt met een lagere dosis.

In hun vorige publicatie bespraken de auteurs voor alle eindpunten de placebogecontroleerde studies en de studies met hoge dosis versus lage dosis wel afzonderlijk. Ze vermeldden bovendien zowel het ongecorrigeerde relatieve risico als het relatieve risico per mmol/L reductie van LDL-C. Deze aanpak geniet de voorkeur.

Indien mogelijk heeft de bibliografiegroep ervoor gekozen om de resultaten van de afzonderlijke analyses voor de placebogecontroleerde vergelijking weer te geven. Voor de eindpunten waarvoor deze gegevens niet beschikbaar zijn, worden de resultaten van de gecombineerde analyse (placebogecontroleerde studies en studies met hooggedoseerde versus laaggedoseerde statines) vermeld.

2.1.1.1.1.1. Statine versus placebo

Statin versus placebo in an overall population and in subgroups according to baseline risk

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012

In vergelijking met placebo treedt er in de populatie die statines neemt een statistisch significante daling¹⁰ van ernstige vasculaire accidenten op. Deze daling is statistisch significant voor alle risicogroepen.

GRADE: not applied

In vergelijking met placebo treedt er in de populatie die statines neemt een statistisch significante daling¹¹ van ernstige coronaire accidenten op. Deze daling is statistisch significant voor alle risicogroepen.

GRADE: not applied

In vergelijking met placebo treedt er in de populatie die statines neemt een statistisch significante daling¹¹ op van het totale aantal cerebrovasculaire accidenten. Deze daling is echter NIET statistisch significant in de subgroepen met risicostratificatie < 5% en ≥ 20%.

GRADE: not applied

2.1.1.1.1.2. Statine of hoge dosis statine versus placebo of lage dosis statine

Statin versus placebo or higher dose statin versus lower dose in an overall population and in subgroups according to baseline risk or according to previous vascular disease

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines treedt er met een behandeling met statines een statistisch significante daling¹¹ van mortaliteit door alle oorzaken op. We zien eveneens een statistisch significante daling van mortaliteit door alle oorzaken in de 3 hoogste risicocategorieën voor MVE, maar niet in de 2 laagste risicocategorieën voor MVE.

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines verlaagt een behandeling met statines ook bij patiënten zonder vasculaire ziekte de mortaliteit door alle oorzaken significant. Als deze populatie wordt onderverdeeld in subgroepen volgens het risico op MVE op 5 jaar, zien we enkel in de risicocategorie van ≥ 5% tot < 10% een statistisch significant verschil.

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines verlaagt een behandeling met statines de mortaliteit door alle oorzaken bij patiënten met een vasculaire ziekte significant. Als deze populatie wordt onderverdeeld in subgroepen volgens het risico op MVE op 5 jaar, zien we enkel in de 2 hoogste risicogroepen een statistisch significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken.

¹⁰ per 1,0 mmol/L reductie van LDL-cholesterol

GRADE: not applied

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines treedt er met een behandeling met statines bij de totale studiepopulatie een statistisch significante daling¹¹ van vasculaire mortaliteit op. We zien eveneens een statistisch significante daling van vasculaire mortaliteit in de 3 hoogste risicocategorieën voor MVE, maar niet in de 2 laagste risicocategorieën voor MVE.

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines ligt met een behandeling met statines ook bij patiënten zonder vasculaire ziekte de vasculaire mortaliteit significant lager. Als deze populatie wordt onderverdeeld in subgroepen volgens het risico op MVE op 5 jaar, zien we in geen enkele risicogroep een statistisch significant verschil in de mortaliteit door alle oorzaken.

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines ligt met een behandeling met statines ook bij patiënten met een vasculaire ziekte de vasculaire mortaliteit significant lager. Als deze populatie wordt onderverdeeld in subgroepen volgens het risico op MVE op 5 jaar, zien we enkel in de 2 hoogste risicogroepen een statistisch significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken.

GRADE: not applied

2.1.1.1.2. Statine versus placebo in primaire preventie

Zie ook **Inleiding** - 6. *Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep* - punt 6.1.2. (pag. 10).

2.1.1.1.2.1. Taylor 2013. Statines versus placebo of gebruikelijke zorg in primaire preventie

Statin versus placebo or usual care in patients without a history of cardiovascular disease
--

Bibliography: Meta-analysis: Taylor 2013
--

In deze systematische Cochrane review met meta-analyse worden statines vergeleken met placebo in primaire preventie, d.w.z. bij patiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten. Niettemin zijn ook studies met $\leq 10\%$ patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten geïnccludeerd. De geïnccludeerde studies hebben diverse populaties: in 14 studies zijn specifieke populaties geïnccludeerd (diabetici, mensen met hypertensie of hyperlipidemie of microalbuminurie). Bijgevolg kunnen geïnccludeerde populaties een substantieel verschillend aanvangsrisico voor cardiovasculaire ziekten vertonen. De looptijd van de geïnccludeerde studies schommelt tussen 1 jaar en 5,3 jaar.

De auteurs wijzen er op dat 47% van de patiënten in hun meta-analyse afkomstig zijn uit 3 trials die vroegtijdig werden stopgezet omwille van een duidelijk voordeel in de interventiegroep. Dit leidt mogelijk tot een overschatting van het effect.

Voor mortaliteit door alle oorzaken en totale coronaire hartziekte is een NNT voor 5 jaar behandeling vermeld. Het is niet duidelijk hoe de NNT berekend is.

In vergelijking met placebo ligt met statines de mortaliteit door alle oorzaken in deze populatie significant lager, net zoals fatale cardiovasculaire ziekte (CVZ).

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met placebo ligt met statines ook het totale aantal CVZ, coronaire hartziekte en cerebrovasculaire accidenten lager.

GRADE: MODERATE quality of evidence

¹¹ per 1,0 mmol/L reductie van LDL-cholesterol

Bij pooling van twee studies blijkt geen statistisch significant verschil in het risico op hemorragisch cerebrovasculair accident.

GRADE: LOW quality of evidence

2.1.1.1.2.2. Andere meta-analyses in primaire preventie

De laatste jaren hebben meerdere auteurs een meta-analyse gepubliceerd over statines versus placebo in primaire preventie. De bibliografiegroep koos ervoor om enkel de twee meest recente publicaties weer te geven. De bibliografiegroep beschrijft 3 andere meta-analyses kort hieronder.

Brugts 2009 zochten gerandomiseerde klinische studies met statines versus controle of placebo bij patiënten zonder vastgesteld cardiovasculair lijden, maar met cardiovasculaire risicofactoren. Studies moesten minstens 80% patiënten zonder cardiovasculaire aandoeningen bevatten of de gegevens van patiënten zonder voorafgaand cardiovasculaire lijden apart rapporteren om geïnccludeerd te worden. Hiertoe werden de oorspronkelijke auteurs aangeschreven om eventuele niet-gepubliceerde data te verkrijgen. Diabetes was geen exclusiecriteria. De follow up moest minstens 1 jaar bedragen en cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit moesten de primaire uitkomstmaten zijn. 10 studies met in totaal 70.388 deelnemers werden geïnccludeerd. De gemiddelde follow up bedroeg 4,1 jaar. Er werd een significante daling t.o.v. placebo aangetoond van het aantal ernstige coronaire incidenten (OR 0,70; 95% BI 0,61-0,81) en cerebrovasculaire incidenten (OR 0,81; 95% BI 0,71-0,93) en van de totale mortaliteit (OR 0,88; 95% BI 0,81-0,96). De uitkomsten waren dezelfde wanneer de drie trials met een klein aantal patiënten met gekende cardiovasculaire aandoeningen uit de analyse werden weggelaten.

De auteurs concluderen dat het gebruik van statines bij personen zonder cardiovasculair lijden maar met cardiovasculaire risicofactoren gepaard gaat met een significante daling van de mortaliteit en belangrijke daling van de cardiovasculaire morbiditeit. Ze wijzen er wel op dat ondanks het feit dat het hier grotendeels om studies in primaire preventie ging, het toch duidelijk ging om patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, getuige hiervan de hoger dan verwachte jaarlijkse incidentie van fatale en niet fatale cardiovasculaire incidenten (respectievelijk 1,1 en 0,6%) en een jaarlijkse mortaliteit van 1,4%; cijfers die niet veel verschillen van deze in sommige secundaire preventiestudies.

Tonelli 2011 includeerde gerandomiseerde gecontroleerde studies met statines bij personen met een laag cardiovasculair risico (gedefinieerd als een 10-jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit of niet-fataal hartinfarct van minder dan 20%, berekend op basis van extrapolatie van het geobserveerde risico in de controlegroepen van elke studie) met een follow-up van minstens 6 maanden. Data van studies in een gemengde (primaire en secundaire preventie) populatie werden geïnccludeerd indien het 10-jaarsrisico in de controlegroep lager was dan 20%. Studies specifiek bij patiënten met diabetes werden geëxcludeerd, maar anderzijds werden studies bij personen met Alzheimer of met chronisch nierfalen wél geïnccludeerd. Uitkomstmaten waren zowel cardiovasculaire morbiditeit als cardiovasculaire en totale mortaliteit.

Zo identificeerden ze 23 studies met in totaal 79.495 deelnemers en een gemiddelde follow-up van 2 jaar. Het gemiddelde 10-jaarsrisico op cardiovasculaire mortaliteit of niet-fataal hartinfarct bedroeg 6%. Significante verschillen tussen statines en placebo werden aangetoond voor totale mortaliteit (RR 0,90; 95% BI 0,84-0,97) en coronaire en cardiovasculaire morbiditeit (en nog enkele cardiale eindpunten) (RR major coronary events 0,63; 95% BI 0,50-0,79), RR major cerebrovascular events 0,83; 95% BI 0,74-0,93).

De NNT om 1 extra overlijden te voorkomen bedroeg 239 (de NNT werd berekend op basis van het gepoolde risico in de controlegroep van alle geïnccludeerde studies. De behandelingsduur waarop de NNT betrekking heeft, lijkt dus de gemiddelde duur te zijn van de geïnccludeerde studies: gemiddeld 2 jaar (range 0,5 jaar tot 5,3 jaar).

Subgroepanalyses toonde geen relevante verschillen aan tussen zogenaamde high-potency statines en low-potency statines.

De conclusie van de auteurs is dat zowel high- als low-potency statines werkzaam zijn voor de preventie van overlijden en cardiovasculaire aandoeningen bij personen met een 10-jaarsrisico op cardiovasculair overlijden of niet-fataal myocardinfarct, waarvan de meesten geen gekende cardiovasculaire aandoeningen of diabetes hadden, met hoge NNT's.

Ook Ray 2010 zocht gerandomiseerde klinische studies van statines versus placebo of controle bij patiënten zonder vastgesteld cardiovasculair lijden. Ze concentreerden zich enkel op totale mortaliteit als primair eindpunt. Ook zij vroegen en bekwamen ongepubliceerde data. Studies waarvan het niet mogelijk was de primaire van de secundaire preventie-patiënten te scheiden werden geëxcludeerd. Diabetes was geen exclusiecriteria.

Ze includeerden grotendeels dezelfde studies als Brugts 2009 maar bekwamen meer ongepubliceerde data, zodat zij uiteindelijk 11 studies met in totaal 65.229 patiënten includeerden. De gemiddelde follow-up bedroeg 3,7 jaar. Er werd een net niet significant verschil aangetoond tussen statine en placebo/controle voor wat betreft totale mortaliteit (RR 0,91; 95% BI 0,83-1,01), wat de auteurs zonder meer doet concluderen dat statines de totale mortaliteit niet beïnvloeden in primaire preventie.

De auteurs stellen dat de zorgvuldige exclusie van patiënten met voorafgaand cardiovasculair lijden uit de verschillende studiepopulaties het verschil tussen hun bevindingen en deze van Brugts et al. verklaart. Ze wijzen ook op het grote verschil in mortaliteitsdaling tussen de meta-analyse en de grote JUPITER-studie (die ruim een kwart van de patiënten in deze meta-analyse aanlevert), die vroegtijdig beëindigd werd en vermoeden dat de mortaliteitsreductie in JUPITER (20% na 1,9 jaar follow-up) een overschatting is en het gevolg van het vroegtijdig stopzetten van deze studie.

2.1.1.1.3. Statine versus placebo bij patiënten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA

Statin versus placebo in patients with a history of stroke or TIA
--

Bibliography: Meta-analysis: Manktelow Bradley 2009

In een systematische Cochrane review met meta-analyse werden statines vergeleken met placebo bij patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of TIA (Transient ischaemic attack). In de meeste studies is een leeftijdsgrens gehanteerd: er werden patiënten tot de leeftijd van 75 of 80 jaar geïnccludeerd.

Bij patiënten met een voorgeschiedenis van cerebrovasculair accident of TIA, is er tussen de behandeling met statines en placebo geen statistisch significant verschil voor de mortaliteit door alle oorzaken.

GRADE: HIGH quality of evidence

Voor alle ischemische of hemorragische cerebrovasculaire accidenten is er een borderline statistisch significant verschil tussen de behandeling met statines en placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

In vergelijking met placebo verlaagt de behandeling met statines het risico op een ischemisch cerebrovasculair accident.

GRADE: HIGH quality of evidence

In vergelijking met placebo verhoogt de behandeling met statines het risico op een hemorragisch cerebrovasculair accident.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het risico op ernstige vasculaire accidenten ligt lager voor de behandeling met statines dan voor placebo.

GRADE: HIGH quality of evidence

Er werd geen informatie verschaft over (andere) bijwerkingen.

2.1.1.1.4. Statine versus placebo bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte

Statin versus placebo in patients with coronary heart disease

Bibliography: Meta-analysis Ward 2007

In een systematische review met meta-analyse werden statines vergeleken met placebo bij patiënten gekend met een coronaire hartziekte. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde patiënten ligt tussen 49 en 62 jaar. De follow-up gaat van 6 maanden (1 studie) tot 7,4 jaar. De kwaliteit van de geïncludeerde studies varieert: bij de helft van de studies is de blinding van randomisatie of de randomisatie ontoereikend (of onduidelijk).

Bij patiënten met een coronaire hartziekte verlagen statines significant de mortaliteit door alle oorzaken en de cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met placebo verlagen statines bij patiënten met een coronaire hartziekte het risico op niet-fataal myocardinfarct en niet-fataal cerebrovasculair accident.

GRADE: MODERATE quality of evidence

In vergelijking met placebo verlagen statines in deze populatie het risico op nieuw of verergerend claudicatio intermittens.

GRADE: HIGH quality of evidence

2.1.1.1.5. Totale mortaliteit in observationele studies

2.1.1.1.5.1. Acut coronair syndroom

In een prospectief cohortonderzoek door Allonen 2012 werden 1.969 patiënten met een acut coronair syndroom gedurende een mediane duur van 23 maanden na ontslag uit het ziekenhuis gemonitord. De sterfte was hoger als het voorgeschreven statine niet werd gebruikt dan bij regelmatig gebruik van statines (HR: 2,70; 95% BI 1,49 - 4,90). Er werd geen correctie doorgevoerd voor belangrijke vertekende factoren (bijv. rookgedrag, sociaal-economische factoren ...). Andere prognostische factoren zouden gerelateerd kunnen zijn aan slechte therapietrouw.

2.1.1.1.5.2. Percutane coronaire interventie (PCI)

In een prospectief cohortonderzoek door Eindhoven 2012 werden 5.647 patiënten na een PCI gedurende een mediane periode van 5 jaar gemonitord. De totale sterfte was lager bij gebruik van statines dan bij de patiënten die geen statines innamen (11% versus 28%; HR 0,49; 95% BI 0,40-0,59).

2.1.1.1.5.3. CVA (Cerebrovasculair accident)

-In een prospectief cohortonderzoek door Makihara 2013 werden 2.822 patiënten na een eerste ischemisch CVA gedurende 2 jaar (mediane duur) gevolgd. De totale sterfte was lager bij gebruik van statines (gedefinieerd als behandeling met statines bij ontslag) dan bij de patiënten bij wie geen statines werden voorgeschreven bij ontslag (HR 0,67; 95% BI 0,50-0,89).

- In een Deens prospectief cohortonderzoek door Palnum 2012 werden 28.612 patiënten die in een ziekenhuis waren opgenomen wegens een CVA, gedurende gemiddeld 2,7 jaar gevolgd. De sterfte was lager bij gebruik van statines dan als er geen statines werden gebruikt (HR 0,45; 95% BI 0,42-0,48).

2.1.1.1.5.4. Hoogrisicopopulatie

In een Latijns-Amerikaans prospectief cohortonderzoek door Cantu-Brito 2012 werden 1.186 patiënten met een hoog cardiovasculair risico gedurende 4 jaar gevolgd. 87% had symptomatische atherotrombose en 13% vertoonde meerdere cardiovasculaire risicofactoren. Bij de patiënten die in het begin van de studie een statine innamen, was de totale sterfte na 4 jaar lager dan bij de patiënten die in het begin van de studie geen statine innamen (HR 0,49; 95% BI 0,36-0,68).

2.1.1.1.5.5. Dyslipidemie

- In een prospectief cohortonderzoek door Kokkinos 2013 werden 10.043 Amerikaanse oud-strijders met dyslipidemie gedurende een mediane periode van 10 jaar gemonitord. De totale sterfte was lager bij gebruik van statines dan zonder statines (18,5% versus 27,7%, $p < 0,0001$).
- In een prospectief cohortonderzoek (Lipworth 2013) werden 67.358 patiënten met een zelf gerapporteerde hypercholesterolemie gemonitord gedurende een mediane periode van 5,6 jaar. De totale sterfte was lager bij de patiënten die zeiden statines te gebruiken, dan bij de patiënten die zeiden geen statines te gebruiken, HR 0,86; 95% BI 0,77-0,95.

2.1.1.1.5.6. Meta-analyse van observationele studies en exploratie van bias

Danaei 2012 heeft een meta-analyse gepubliceerd van observationele studies over het gebruik van statines en de sterfte in de primaire en de secundaire preventie. Bij analyse van 4 studies bij patiënten met een hart- en vaataandoening bij wie recentelijk al dan niet een behandeling met statines was gestart (incident users), was de gecorrigeerde hazard ratio bij multivariate analyse van de samengevoegde gegevens 0,77 bij gebruik van statines (95% BI 0,65-0,91). De hazard ratio was 0,54 (95% BI 0,45-0,66) in 13 studies waarin prevalentie gebruikers werden vergeleken met niet-gebruikers.

In de primaire preventie was de hazard ratio bij analyse van de samengevoegde gegevens van 2 observationele studies bij nieuwe gebruikers versus niet-gebruikers 0,80 (95% BI 0,63-1,02). Bij gebrek aan gegevens werd geen analyse uitgevoerd van de samengevoegde gegevens van studies bij prevalentie gebruikers.

De auteur stelt dat de inclusie van prevalentie gebruikers een bias vormt.

2.1.1.1.5.7. Conclusie

In observationele studies is statinegebruik geassocieerd met een lagere mortaliteit. Het is echter niet mogelijk om de precieze grootte van deze daling van het risico te becijferen, aangezien een correctie voor alle vertekende factoren moeilijk is. Het zou kunnen dat het niet gebruiken van een statine correleert met andere prognostische factoren die ook invloed uitoefenen op de mortaliteit.

2.1.1.1.6. Mortaliteit tijdens open-label follow-up van RCT's

Van meerdere placebogecontroleerde studies werden de resultaten van de follow-up na beëindiging van de studie gerapporteerd. Het gebruik van statines in de behandelingsgroepen na beëindiging van de studie was vergelijkbaar voor de voormalige statine-arm en de placebo-arm (voor zover gerapporteerd).

In de **HPS**-studie (Bulbulia 2011), werden 20.536 patiënten met een hoog cardiovasculair risico behandeld met 40 mg simvastatine per dag of een placebo, en gemonitord gedurende gemiddeld 5,3 jaar. De overlevende patiënten werden na de studie verder gemonitord tot gemiddeld 11 jaar in het totaal. Het gebruik van statines in de twee groepen na beëindiging van de studie was vergelijkbaar.

Sterfte

Tijdens de follow-up na de studie was de vasculaire sterfte vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen (1.019 [11,5%] versus 1.007 [11,6%]; RR 0,98 [95% BI 0,90-1,07]; $p = 0,71$). Het verschil in overleving dat tijdens de studie werd waargenomen, hield dus aan (volgens de auteurs, maar er werden geen cijfers gegeven over de totale follow-up).

Tijdens de follow-up na de studie was de niet-vasculaire sterfte vergelijkbaar in de twee behandelingsgroepen (943 [10,6%] versus 942 [10,9%]; RR 0,97 [95% BI 0,89-1,06]; $p = 0,55$).

Kanker

De incidentie van een eerste diagnose van om het even welk type kanker (met uitsluiting van non-melanomahuidkanker zoals vooraf was gespecificeerd) was vergelijkbaar tijdens en na de studie (1.749 [17,0%] in de simvastatinegroep en 1.744 [17,0%] in de placebogroep; RR 0,98 [95% BI 0,92-1,05]; $p = 0,60$).

In de **PROSPER**-studie (Lloyd 2013), werden 5.804 patiënten van 70-82 jaar met een bestaande vaatziekte of een verhoogd risico op vaatlijden (als gevolg van roken, hypertensie of diabetes) gerandomiseerd naar 40 mg pravastatine of een overeenstemmende placebo. De follow-up tijdens de studie was 3,2 jaar. De totale gemiddelde follow-up (met inbegrip van de follow-up na beëindiging van de studie) was 8,6 jaar.

Sterfte

De totale sterfte daalde niet tijdens de studie, en ook niet over de totale follow-upperiode. De cardiovasculaire sterfte daalde tijdens de studie, maar niet over de totale follow-upperiode.

In de **ALLHAT**-studie (Margolis 2013), hebben de auteurs een gerandomiseerde, gecontroleerde, multicentrische studie uitgevoerd waarin ze patiënten van 55 jaar of ouder met goed gecontroleerde hypertensie en matige hypercholesterolemie gedurende 4 tot 8 jaar hebben behandeld met pravastatine (n = 5.170) of de gebruikelijke zorg zonder statine (n = 5.185). Na een follow-up van gemiddeld 4,8 jaar was er geen verschil in de totale sterfte (primair eindpunt) tussen de twee groepen (HR 0,99; 95% BI 0,89-1,11; p = 0,88).

Daarna werd nog een passieve bewaking uitgevoerd van overlijden en ziekenhuisopname door middel van analyse van nationale gegevensbanken, om na te gaan of de verschillen in sterfte en morbiditeit gehandhaafd bleven en of er nieuwe verschillen opdoken. De follow-up bedroeg in het totaal dan 8-13 jaar. Er zijn geen gegevens voorhanden over de behandeling tijdens de periode na de studie.

Er werd geen significant verschil in sterfte waargenomen tussen pravastatine en de gebruikelijke zorg (HR 0,96; 95% BI 0,89-1,03).

In de **ASCOT-LLA**-studie (Sever 2011) werden 10.305 patiënten met hypertensie gerandomiseerd naar atorvastatine 10 mg per dag of een placebo.

Tijdens de eerste 2 jaar na de studie (open fase) nam ongeveer twee derde van de patiënten die aanvankelijk atorvastatine of een placebo hadden gekregen, een hypolipemierend middel.

Mediane follow-up bedroeg 11 jaar sinds de initiële randomisatie en 8 jaar na afsluiting van de LLA-studie. Tijdens die periode kregen de meeste patiënten in beide behandelingsgroepen een statine. De totale sterfte (respectievelijk 520 in de placebogroep en 460 in de atorvastatinegroep) bleef significant lager bij de patiënten die aanvankelijk atorvastatine hadden gekregen (HR 0,86, 95% BI 0,76-0,98, p = 0,02). De cardiovasculaire sterfte was lager, maar het verschil was niet significant (HR 0,89; 95% BI 0,72-1,11; p = 0,32) en de niet-cardiovasculaire sterfte was significant lager (HR 0,85; 95% BI 0,73-0,99; p = 0,03) bij de patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd naar atorvastatine. Dat wordt toegeschreven aan een lagere sterfte aan infectie en luchtwegaandoeningen.

2.1.2. Wat zeggen de deskundigen?

2.1.2.1. Muls

Cholesterol Treatment Trialists (CTT)

De auteurs van de meta-analyse CTT evalueerden de doeltreffendheid van statines bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen in de algemene populatie. Het betreft hier een meta-analyse van individuele gegevens die afkomstig zijn uit 27 RCT's. 22 RCT's vergeleken de statines ten opzichte van placebo bij in totaal 134.537 patiënten. 5 RCT's vergeleken hooggedoseerde statines ten opzichte van laaggedoseerde statines bij in totaal 39.612 patiënten. De gemiddelde duur bedroeg respectievelijk 4,8 jaar en 5,1 jaar. Deze meta-analyse leert ons dat statines op een statistisch significante manier grote vasculaire voorvallen, grote coronaire voorvallen evenals het totaal aantal CVA, verminderen. Ze verminderen eveneens op een statistisch significante manier de all-cause mortaliteit (sterfte door alle mogelijke oorzaken). Het betreft hier een relatieve vermindering en het is duidelijk dat het verwachte voordeel des te groter is naarmate het initiële risico voor de patiënt hoger is. Maar men moet er zich van bewust zijn dat, zelfs voor een laag cardiovasculair risico, het aantal patiënten dat voordeel haalt uit de statine-behandeling niet zomaar verwaarloosbaar is. De vraag is niet zozeer te

weten of men laagrisicopatiënten al dan niet moet behandelen. Het gaat er eerder om te weten of de maatschappij bereid is om voldoende budget vrij te maken om hen te behandelen.

The Cochrane Collaboration, Taylor et al., 2013

Na de publicatie van deze meta-analyse heeft Cochrane zijn eigen meta-analyse gerealiseerd door studies op te nemen die $\leq 10\%$ patiënten met een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden includeerden. 47% van de patiënten komen uit de studies AFCAPS/TexCAPS, CARDS en JUPITER. Deze studies werden voortijdig stopgezet en men kan een overschatting van de effecten van de behandeling niet uitsluiten. De resultaten van deze meta-analyse bevestigden die van de CTT meta-analyse, en hierdoor kwam Cochrane tot volgend besluit: 'Onze vorige conclusie waarin wij aanmaanden tot voorzichtigheid bij het gebruik van statines bij mensen met een laag risico van cardiovasculaire voorvallen is niet langer verdedigbaar in het licht van de bevindingen van de CTT Medewerkers'.

'Verschillende punten moeten nog worden overwogen vooraleer wijdverbreid gebruik van statines kan worden aanbevolen bij laagrisicopersonen'. Deze omvatten:

- De haalbaarheid en wenselijkheid van het behandelen van de meeste mensen ouder dan 50 jaar met statines
- De kosten-effectiviteit van dergelijke strategie
- Afleiding van de aandacht van hoogrisicopersonen
- Gebruik van andere volksgezondheidsstrategieën om cholesterol in het bloed te verlagen
- De opvattingen van patiënten inzake levenslange therapie
- Beperkt (langetermijn) bewijsmateriaal over minder ernstige ongewenste voorvallen en levenskwaliteit

2.1.2.2. Foulon (Foulon 2014)

Een gebrek aan therapietrouw kan de effectiviteit van een behandeling verminderen, maar kan ook het correct inschatten van deze effectiviteit ondermijnen (Haynes 2008). Als de arts niet op de hoogte is van het feit dat een patiënt een bepaalde behandeling niet volgt zoals voorgeschreven, kan hij onterecht denken dat de progressie van de aandoening of het feit dat bepaalde symptomen niet onder controle zijn, te wijten is aan het geneesmiddel zelf (gebrek aan effectiviteit, te lage dosis), en zal hij deze behandeling wellicht zonder reden veranderen, of een bijkomend geneesmiddel aan de behandeling toevoegen (Ruddy 2009).

Algemene tips om therapietrouw te ondersteunen:

- Bespreek samen met de patiënt de noodzaak voor een behandeling
 - in overeenstemming met zijn/haar beeld van de aandoening
 - beantwoordend aan zijn/haar verwachtingen
- Vraag naar specifieke bekommernissen en antwoord doelgericht
- Zorg dat het medicatieschema op maat is van de patiënt en werk praktische problemen weg
- Betrokkenheid van alle zorgverleners en partners: huisarts, apotheker, verpleegkundige, zelfhulpgroepen,...

2.1.3. Wat besluit de jury?

Bij de preventie na een cardiovasculair voorval (tertiaire preventie, zie *Inleiding - punt 4 definities (pagina 8)*), 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 verwikkelingen 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?

2.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.2.1.1. Wat zeggen de studies?

2.2.1.1.1. Verschillen tussen statines

- Studies die statines aan vergelijkbare doses rechtsreeks met elkaar vergelijken rapporteren enkel gegevens over cholesterolwaarden (LDL-C reductie). Het aantal head-to-head trials van verschillende statines met klinische eindpunten is erg beperkt en er is er geen enkel met rosuvastatine. Dit verklaart waarom gegevens over de vergelijking tussen statines onderling niet werden opgenomen in het literatuuroverzicht.
- Er zijn geen werkzaamheidsstudies van statines waarin het ene statine wordt vergeleken met een ander tenzij in het kader van hooggedoseerd statine versus een lager gedoseerd statine.

2.2.1.1.2. Verschillende doses : Hogere dosis statine versus een lagere dosis statine

2 Meta-analyses : Mills 2011 en CTT 2012 :

Alle studies werden uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaataandoeningen, overwegend coronairlijden.

De hoge dosering bestond in de meeste studies in atorvastatine 80 mg. In 2 studies was dat simvastatine 40 mg of 80 mg. De lagere dosering bestond in simvastatine 20 mg, atorvastatine 10/20/40 mg, pravastatine 40 mg of lovastatine 5 mg.

5 studies zijn gemeenschappelijk aan de 2 meta-analyses met de meeste patiënten. 100% van de opgenomen patiënten hadden een voorgeschiedenis van cardiovasculair lijden (voornamelijk coronair). De 5 grote studies omvatten 76 tot 83% mannen.

2.2.1.1.2.1. Mills 2011 meta-analyse. Intensieve statine dosis versus klinisch gebruikelijke dosis

Higher dose statin versus moderate dose statin

Bibliography: Meta-analysis: Mills 2011

Deze meta-analyse vergelijkt statines in hoge dosering met statines in lage dosering bij de preventie van hart- en vaataandoeningen. Alle studies werden uitgevoerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van hart- en vaataandoeningen, overwegend coronairlijden.

De hoge dosering bestond in de meeste studies in atorvastatine 80 mg. In 2 studies was dat simvastatine 40 mg of 80 mg. De lagere dosering bestond in simvastatine 20 mg, atorvastatine 10/20/40 mg, pravastatine 40 mg of lovastatine 5 mg.

De duur van de studies lag tussen 6 maanden (1 kleinere studie) en 6,7 jaar. De gemiddelde leeftijd was 56 tot 74 jaar.

In deze populatie werd geen statistisch significant verschil in de totale sterfte waargenomen tussen een statine in hoge dosering en een statine in lagere dosering. Er werd evenmin een statistisch significant verschil in de cardiovasculaire sterfte waargenomen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De frequentie van het samengestelde eindpunt van coronaire sterfte of niet-fataal myocardinfarct was lager met een statine in hogere dosering. De auteurs hebben berekend dat er 250 patiënten gedurende gemiddeld 1 tot 6,7 jaar met een statine in hoge dosering moeten worden behandeld om 1 extra accident te voorkomen in vergelijking met een statine in een lagere dosering.

GRADE: MODERATE quality of evidence

De totale incidentie van CVA (fataal en niet-fataal) was lager met het statine in hoge dosering dan met het statine in lagere dosering.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil in de frequentie van kanker waargenomen tussen de behandelingsgroepen

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werd geen significant verschil in rabdomyolyse waargenomen tussen een behandeling met een statine in hogere en een statine in lagere dosering.

GRADE: LOW quality of evidence

2.2.1.1.2.2. CTT 2012. Individual patient data meta-analyse

High dose statin versus lower dose statin in an overall population and in subgroups according to baseline risk

Bibliography: Individual patient data meta-analysis: CTT 2012

Er zijn individuele patiëntengegevens uit 5 studies geïnccludeerd. Slechts zeer weinig patiënten hadden bij aanvang een risico op ernstige vasculaire accidenten dat lager was dan 10%. Alle geïnccludeerde patiënten hadden een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekten.

In deze populatie is er met hooggedoseerde statines in vergelijking met lager gedoseerde statines een statistisch significante daling¹² van ernstige vasculaire accidenten (HR 0,72; 95% BI 0,66-0,78). We zien eveneens een statistisch significante daling van ernstige vasculaire accidenten in de 3 hoogste risicocategorieën voor MVE.

GRADE: not applied

¹² per 1,0 mmol/L reductie van LDL-cholesterol

In vergelijking met laaggedoseerde statines verlagen hooggedoseerde statines het aantal coronaire accidenten (HR 0,74; 95% BI 0,65-0,85). We zien eveneens een statistisch significante daling van ernstige vasculaire accidenten in de subgroep van patiënten met een risico op MVE op 5 jaar van $\geq 20\%$ tot $< 30\%$.

GRADE: not applied

In vergelijking met laaggedoseerde statines verlagen hooggedoseerde statines het risico op een cerebrovasculair accident. In de verschillende subgroepen van patiënten voor het risico op MVE op 5 jaar is het resultaat niet statistisch significant.

GRADE: not applied

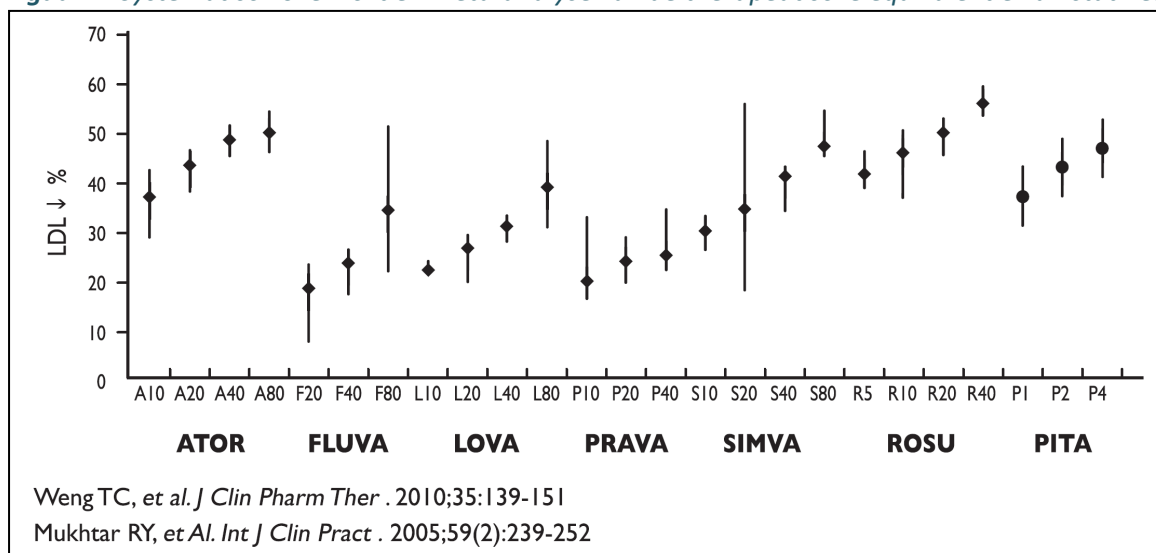
2.2.2. Wat zeggen de deskundigen?

2.2.2.1. De Backer (De Backer 2014)

Wat betreft het verschil tussen statines verduidelijkt De Backer:

Statines verschillen van elkaar in diverse opzichten ook wat betreft hun LDL-C verlagend effect. In Figuur 1 wordt een overzicht gegeven van het LDL-C verlagend effect van diverse statines in diverse dosissen.

Figuur 1: Systematisch overzicht en meta-analyse van de therapeutische equivalentie van statines



ATOR: atorvastatine; FLUVA: fluvastatine; LOVA: lovastatine; PRAVA: pravastatine; SIMVA: simvastatine; ROSU: rosuvastatine; PITA: pitavastatine.

Welk statine te verkiezen, hangt af van het LDL-C niveau dat men wenst te bereiken en van het LDL-C gehalte van waar men vertrekt. Er wordt ook steeds aanbevolen rekening te houden met het risico op bijwerkingen afhankelijk van leeftijd, co-morbiditeit en interactie met andere farmaca.

2.2.2.2. Muls

Muls benadrukt een studie verschenen in NEJM (Canon 2004)

	prava 40	atorva 80
Intensive vs moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes The PROVE-IT Trial, <i>N Engl J Med</i> 2004;350:1495-504.		
median LDLc during 2 yr. FU (mg/dl)	95	62
death or major cv event (%)	26.3	22.4
P value between groups		0.005

Bovendien stelt hij ook de gegevens van Mills 2011 en CTT voor (cf supra).

2.2.3. Wat besluit de jury?

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?

2.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.3.1.2. Wat zeggen de studies?

2.3.1.2.1. Statine versus fibraat

Er werden geen studies gevonden.

2.3.1.2.2. Statine versus ezetimibe

Er werden geen studies gevonden.

2.3.1.2.3. Fibraat versus placebo

Fibrate versus placebo

Bibliography: Meta-analysis Jun 2010

In een systematische review met meta-analyse zijn RCT's samengebracht waarin fibraten vergeleken worden met placebo. Studies met fibraten die niet beschikbaar zijn in België (clofibraat, gemfibrozil, etofibraat) zijn ook geïnccludeerd.

Voor de meeste eindpunten wordt de statistische heterogeniteit als aanvaardbaar laag beschouwd. De studies zijn echter klinisch zeer verschillend: populaties met hoog risico (klinische cardiovasculaire ziekte of type 2-diabetes) en populaties met laag risico (primaire preventie) zijn samengevoegd; de kwaliteit van de geïnccludeerde studies varieert en ook studies met een lage kwaliteit zijn geïnccludeerd. De auteurs vermelden niet of er ook andere hypolipemiërende middelen toegelaten waren in deze studies.

In vergelijking met placebo hebben fibraten geen statistisch significant effect op de mortaliteit door alle oorzaken of de cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met placebo verlagen fibraten het risico op ernstige cardiovasculaire eindpunten. Het resultaat is niettemin slechts borderline significant (RR 0,90; 95% BI 0,82-1,00 en inbegrepen populatie = 19.944, wat weergeeft dat het effect heel beperkt is).

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met placebo verlagen fibraten het risico op coronaire accidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

In vergelijking met placebo hebben fibraten geen statistisch significant effect op het totale aantal cerebrovasculaire accidenten.

GRADE: LOW quality of evidence

Er is geen statistisch significant verschil in bijwerkingen vastgesteld.

GRADE: LOW quality of evidence

Als we enkel de studies bekijken waarin fibraten die beschikbaar zijn in België versus placebo worden bestudeerd, komen we tot dezelfde conclusies (BECAIT 1997 (Nilsson 1997), SENDCAP 1998 (Elkeles 1998), BIP 2000 (The BIP Study Group 2000), LEADER 2002 (Meade 2002), DAIS 2001 (Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators 2001), FIELD 2005 (Keech 2005)):

- uit geen enkele studie blijkt een statistisch significant verschil in mortaliteit (door alle oorzaken of cardiovasculair);
- coronaire accidenten: significant minder coronaire accidenten in 2/3 van de studies die intermediaire eindpunten onderzochten als primair resultaat;
- significant minder niet-fataal MI in 2/3 van de studies die klinische eindpunten onderzochten.

GRADE classification remains LOW

2.3.1.2.4. Ezetimibe versus placebo

Er voldeden geen studies aan de inclusiecriteria.

2.3.1.2.5. Combinatietherapieën met statines

2.3.1.2.5.1. Simvastatine plus fenofibraat versus simvastatine bij patiënten met type 2-diabetes

Simvastatin plus fenofibrate versus simvastatin plus placebo in patients with type 2 diabetes
--

Bibliography: Ginsberg 2010-ACCORD-Lipid
--

In deze dubbelblinde RCT werd simvastatine (gemiddeld 22,3 mg/dag) plus fenofibraat 160 mg/dag vergeleken met simvastatine plus een placebo bij patiënten met type 2-diabetes. 1/3 van de patiënten had een cardiovasculaire voorgeschiedenis. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 62 jaar. De duur van de type 2-diabetes was gemiddeld 9 jaar.

De follow-up in de studie bedroeg gemiddeld 4,7 jaar.

De dosering van simvastatine werd tijdens de studie gewijzigd omdat de richtlijnen waren veranderd.

Er was geen statistisch significant verschil in de totale sterfte tussen simvastatine plus fenofibraat en simvastatine alleen. Er was evenmin een statistisch significant verschil in cardiovasculaire sterfte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Het primaire eindpunt van deze studie was een samengesteld eindpunt van ernstige al dan niet fatale cardiovasculaire accidenten (eerste niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA of cardiovasculaire sterfte). Er werd geen statistisch significant verschil tussen combinatietherapie en simvastatine in monotherapie waargenomen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in ernstige coronaire accidenten (fataal coronair accident, niet-fataal myocardinfarct of instabiele angina pectoris) tussen beide behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er was geen statistisch significant verschil in de frequentie van CVA tussen beide behandelingen.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Er werden niet veel details gegeven over de bijwerkingen.

2.3.1.2.6. Statine plus ezetimibe versus statine

Er voldeden geen studies aan onze inclusiecriteria op vlak van werkzaamheid.

2.3.1.2.6.1. Ezetimibe: totale mortaliteit in observationele studies

Patel 2013 heeft in de VS een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 3.827 patiënten (gegevensbank van cardiologische patiënten) bij wie een combinatie van een statine + ezetimibe werd vergeleken met een statine in monotherapie. Er werd geen statistisch significant verschil in de totale sterfte waargenomen tussen de twee behandelingen (OR 1,07; 95% BI 0,71-1,60).

GRADE: LOW quality of evidence

2.3.2. Wat zeggen de deskundigen?

2.3.2.1. Muls

Muls stelt de gegevens voor van de meta-analyse van Jun 2010 (RCT's waarin fibraten vergeleken worden met placebo) en spreekt hetzelfde voorbehoud uit met betrekking tot de kwaliteit van deze studies: laag niveau van bewijskracht. Wat ezetimibe betreft, stelt hij ook de gegevens voor van de observationele studie van Patel 2013 (zie supra), met zwak niveau van bewijskracht.

Muls besluit voor andere hypolipemiërende geneesmiddelen dan statines: de fibraten verminderen het risico van MVE, maar met een borderline statistische significantie. De toevoeging van nicotinezuur aan een behandeling met statines heeft geen voordeel en ezetimibe heeft geen bewezen doeltreffendheid.

2.3.2.1. Scheen (Scheen 2014)

Zie ook Scheen: vraag 4 – punt 4.2.2.2.

2.3.3. Wat besluit de jury?

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?

2.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

2.4.1.1. Wat zeggen de studies?

Geen enkele gerandomiseerde gecontroleerde studie werd opgezet om een antwoord te geven op de vraag van de therapeutische "lipiden" streefwaarden.

2.4.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Talrijke richtlijnen bevelen te bereiken streefwaarden aan.

Voor het evalueren van het cardiovasculair risico kiest elke richtlijn een specifiek systeem, vaak aangepast aan het risico van de lokale bevolking: cfr punt 1.2.1.

2.4.2. Wat zegt de deskundige: De Backer? (De Backer 2014)

Moeten we streven naar specifieke waarden voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere ..)?

Deze vraag is relevant omdat volgens sommigen in de ACC/AHA richtlijn zou zijn afgestapt van het werken met streefwaarden terwijl in de Europese richtlijnen dit duidelijk wordt aanbevolen.

In de Amerikaanse richtlijnen wordt wel degelijk nog met streefwaarden gewerkt althans als men 'goals' of 'targets' in brede zin interpreteert.

Volgens de Cambridge International dictionary of English is "a target a level or a situation which one intends to achieve" met andere woorden niet enkel een cijfer maar ook een toestand kan het doel zijn. Wat we nastreven met preventie is een reductie van het totale cardiovasculair risico; een verlaging van het LDL-C is daar een belangrijk onderdeel van; in de US richtlijnen streeft men naar een reductie van LDL-C van minstens 30 tot 50% met de "moderate intensity statin therapy" en van 50% of meer met de "high-intensity statin therapy". In de Europese richtlijnen werken we eerder met

streefwaarden: we trachten < 70 mg/dL te bereiken bij patiënten met zeer hoog risico of minstens een reductie van 50% van de vertrekwaarde, < 100 mg/dL bij patiënten met hoog risico en < 115 mg/dL bij personen met matig hoog risico. De Amerikaanse richtlijnen zijn afgestapt van deze meer specifieke cijfers omdat in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek nooit werd onderzocht of het bereiken van bijvoorbeeld < 70 mg/dL betere resultaten oplevert. Maar in evidence based medicine moet men rekening houden met meer dan met resultaten van RCT's. Werken met streefwaarden kan trouwens erg nuttig zijn in de arts-patiënt communicatie en de compliance met medicatie beïnvloeden.

Clinici zijn opgeleid om het nut en de veiligheid van preventieve acties op te volgen; er is geen enkele reden om dit te wijzigen; maar deze opvolging vraagt naar hoe en wat te volgen; dit is evengoed zo voor de behandeling van verhoogde bloeddruk of van diabetes; het is daarom belangrijk streefwaarden te blijven gebruiken niet als magische cijfers maar als werkzame instrumenten om de arts-patiënt communicatie te optimaliseren.

In dit opzicht worden in de Europese richtlijnen streefwaarden gebruikt voor LDL-C en in een tweede orde voor niet-HDL-cholesterol en voor apoB.

Maar in de meeste richtlijnen worden geen streefwaarden gegeven voor HDL-C of voor triglyceriden; beide fracties worden als risicofactoren aanzien maar tot heden is onvoldoende aangetoond dat een wijziging ervan met medicatie gepaard gaat met preventie van cardiovasculaire ziekte.

2.4.3. Wat besluit de jury?

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 dosisbepaling 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?

2.5.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De relevante literatuur om op deze vraag te kunnen antwoorden bestaat voornamelijk uit richtlijnen.

2.5.1.1. Wat zeggen de studies?

Er zijn geen studies opgezet om een antwoord te geven op deze precieze vraag.

2.5.1.2. Wat zeggen de richtlijnen?

Afhankelijk van de richtlijn wordt er gekozen voor targets van LDL-C (of soms ook TC en andere secundaire targets).

Enkele recente richtlijnen spreken meer over intensiteit van statinetherapie (met daaraan gekoppeld een te verwachten % daling van de LDL-C).

Opvolging van het hypolipemiërend effect wordt over het algemeen aanbevolen maar de frequentie varieert volgens de richtlijn.

Targets, monitoring effect	
ESC-EAS 2011 ; AACE 2012 ; UMHS 2012 ; CCS 2013 ; ACC AHA 2013 ; ESC 2012	
Welke target kiezen?	Zie punt 1.2.1. voor de keuze van targets bij de verschillende richtlijnen
Naar welke target streven?	Zie punt 1.2.1. voor de targets bij de verschillende richtlijnen
Hoe frekwent opvolgen?	<ul style="list-style-type: none"> - Start: 2X voor start therapie met interval van 1 à 2 weken - Dan: om de 6-8 weken/4 -12 weken (variatie in richtlijn) na start en tot bereik target (meeste richtlijnen) - Vervolgens: eens de target bereikt: om de 6-12 maand /om de 3 tot 12 maand

2.5.2. Wat zegt de deskundige: De Backer? (De Backer 2014)

Hoe moeten de monitoring en een eventuele aanpassing van de behandeling (dosis, verandering van geneesmiddel) er uit zien in het kader van de evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling?

De ingestelde behandeling heeft tot doel cardiovasculaire ziekte te voorkomen, het totale cardiovasculaire risico zo laag mogelijk te brengen onder meer door het LDL-C te reduceren; daarvoor kiest men het meest geschikt statine in de meest geschikte dosis; de monitoring met betrekking tot werkzaamheid zal er in bestaan te zien waar we uitkomen; de deskundige laat bijwerkingen en veiligheid hier buiten beschouwing.

In de EAS/ESC aanbevelingen wordt wel gewezen op de variatie die bestaat bij metingen van LDL-C; om een persoon met enige precisie te kenmerken is het daarom wenselijk voor de aanvang van de behandeling op zijn minst twee metingen te doen met een tussenperiode van enkele weken tenzij bij acute situaties zoals bij een acuut coronair syndroom waar meteen wordt gestart met een statine.

Volgens de NICE 2014 richtlijn zou één meting volstaan.

In de Europese richtlijnen wordt aanbevolen ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling met hypolipemiërende geneesmiddelen het resultaat te evalueren en evenzeer zo na aanpassing van dosering of van het soort farmaca tot het beoogde doel is bereikt. Eens dit is bereikt wordt aanbevolen eenmaal per jaar de resultaten op te volgen.

In de NICE 2014 richtlijn wordt aanbevolen het totaal cholesterol, het HDL-C en het niet-HDL-C te controleren 3 maand na het opstarten van de behandeling; indien de reductie van het niet-HDL-C niet meer dan 40% bedraagt dan moet de compliance worden bevraagd, de nadruk worden gelegd op voedingsaanpassingen en compliance en eventueel de dosis worden aangepast.

Samenvattend, in de thans beschikbare richtlijnen worden diverse aanbevelingen gegeven over hoe hypolipemiërende farmaca zo rationeel mogelijk in de praktijk te gebruiken. Bij de vergelijking van de richtlijnen zijn er overeenkomsten en verschillen en dit is onvermijdelijk. Richtlijnen brengen geen zekerheid aan maar moeten wijzen op de beperkingen van de huidige wetenschappelijke kennis; ze zijn geen substituut voor een zorgvuldig klinisch oordeel dat niet alleen steunt op " Evidence-based medicine" maar ook rekening houdt met omstandigheden die van patiënt tot patiënt kunnen verschillend zijn en waarbij wat voortvloeit uit een goede arts-patiënt communicatie mede beslissend zal zijn. Richtlijnen moeten informeren, niet dicteren, de weg wijzen maar die niet opdringen, beslissingen die in de klinische praktijk moeten worden genomen ondersteunen maar niet opleggen.

2.5.3. Wat besluit de jury?

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,...)?

3.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.1.1.1. Bijwerkingen

- Spiertoxiciteit (1): dosisafhankelijke bijwerking. Myalgieën treden op bij 5 à 10% van de behandelde patiënten, myopathie bij 0,1%; dit kan zelfs leiden tot rhabdomyolyse met nierfalen tot gevolg. Dit risico verhoogt bij associatie met bepaalde andere geneesmiddelen. Hypothyroidie is een predisponerende factor voor rhabdomyolyse: een bepaling van de schildklierfunctie voor de opstart van statines kan nuttig zijn.
 - Matige stijging van de transaminasen, zelden hepatitis.
 - Polyneuritis, perifere neuropathie.
 - Statines in hoge dosis: verhoogde incidentie van type 2-diabetes, maar dit weegt niet op tegenover de winst bij cardiovasculair hoogrisicopersonen (2).
 - Zeldzame tendinopathie, voornamelijk ter hoogte van Achillespees, soms met peesruptuur (3).
 - Pancreatitis.
 - Mogelijke interferentie met de steroïdsynthese: gebruik tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding wordt afgeraden.
 - Volgens één studie (PROSPER 2002) zouden statines een verhoogd risico op kanker geven; dit werd niet hard gemaakt in andere studies en meta-analyses.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*
- *(1) Folia Farmacotherapeutica, september 2011.*
- *(2) Folia Farmacotherapeutica, februari 2011.*
- *(3) Folia Farmacotherapeutica, juni 2010 ; La Revue Prescrire ; 2010 ; 30:29-30.*

De netwerk meta-analyse van Naci e.a. omvat alle studies waarin een statine gedurende meer dan 4 weken werd vergeleken met een placebo of geen behandeling of een ander statine. De analyse werd uitgevoerd om de bijwerkingen te evalueren. Paragraaf 3.1.1.2 geeft de resultaten van de meta-analyse weer. Aansluitend worden per bijwerking de resultaten uit andere studies gerapporteerd.

3.1.1.2. Naci 2013 netwerk meta-analyse. Individueel statine versus placebo/controle en actieve comparator

In deze netwerkmeta-analyse werden alle studies opgenomen waarin een statine gedurende meer dan 4 weken werd vergeleken met een placebo of geen behandeling of een ander statine. De analyse werd uitgevoerd om de bijwerkingen te evalueren.

Bij gebrek aan informatie heeft de bibliografiegroep kwaliteit niet kunnen evalueren volgens GRADE. Volgens de auteurs was de methodologische kwaliteit van de geanalyseerde studies “matig”.

Om de resultaten van een netwerk (of mixed treatment) meta-analyse te kunnen interpreteren, moet men kunnen beschikken over de resultaten van directe vergelijkingen en van indirecte vergelijkingen. Voor vele eindpunten was er geen informatie van directe vergelijkingen gerapporteerd.

3.1.1.2.1. Spierproblemen

Statin versus placebo

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

Deze netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft de ongewenste effecten op de spieren bekeken bij gebruik van statines versus een placebo. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in spierpijn, myopathie of rhabdomyolyse.

GRADE: not applied

Statin versus statin

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

Deze netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft de ongewenste effecten op de spieren bekeken bij gebruik van verschillende statines. Simvastatine veroorzaakte in de rechtstreekse vergelijking minder spierpijn dan atorvastatine, maar bij de indirecte vergelijking was er geen verschil. Bij alle andere vergelijkingen werden geen statistisch significante verschillen vastgesteld.

Er waren geen statistisch significante verschillen in myopathie en rhabdomyolyse.

GRADE: not applied

3.1.1.2.2. Kanker

Statin versus placebo

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

De netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft het effect van statines en een placebo op het eindpunt kanker vergeleken. Er werd geen statistisch significant verschil waargenomen.

GRADE: not applied

Statin versus statin

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

De netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft het effect van verschillende statines op het eindpunt kanker vergeleken. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de verschillende statines

GRADE: not applied

3.1.1.2.3. Transaminasen en creatine kinase

Bij de netwerkmeta-analyse van Naci 2013 waarin statines werden vergeleken met een placebo of met andere statines, werd ook gekeken naar een eventuele stijging van de transaminasen en creatine kinase (CK). Bij de directe vergelijking veroorzaakten statines vaker een stijging van de transaminasen dan de placebo (OR 1,51; 95% BI 1,24-1,84).

Bij de directe vergelijking was er geen statistisch significant verschil in CK-stijging tussen statines en de placebo.

3.1.1.2.4. Diabetes Mellitus

Statins versus placebo

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

De netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft het effect van statines op het eindpunt diabetes mellitus vergeleken met dat van een placebo. De mensen die statines innamen, liepen meer kans om diabetes te ontwikkelen. Bij de directe vergelijking was het verschil alleen statistisch significant met rosuvastatine. Bij de indirecte vergelijkingen werden geen statistisch significante verschillen gevonden.

GRADE: not applied

Statin versus statin

Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci 2013
--

De netwerkmeta-analyse van Naci 2013 heeft het effect van verschillende statines op de uitkomst diabetes mellitus bekeken. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen tussen de verschillende statines.

GRADE: not applied

3.1.1.3. Intracerebrale bloeding of hemorrhagische CVA

Statins versus placebo and intracerebral hemorrhage
--

Bibliography: Hackam 2011

In deze meta-analyse werden alle RCT's geanalyseerd die het effect van een statine op het eindpunt 'intracerebrale bloeding' hebben vergeleken met dat van een placebo. De populaties van de geselecteerde RCT's waren klinisch heterogeen: sommige studies werden uitgevoerd bij patiënten zonder klinisch duidelijke cardiovasculaire aandoening en andere bij patiënten met een cardiovasculaire ziekte of alleen patiënten met type 2-diabetes. De mediane duur van de studies was 3,7 jaar (spreiding 4 maanden tot 6,7 jaar).

In die klinisch heterogene populatie werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van intracerebrale bloeding gevonden tussen statines en de placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij sommige analyses hebben de auteurs ook observationele studies geïncludeerd. Die resultaten worden hier niet vermeld, maar ze veranderen de conclusie niet.

De bibliografiegroep stelt enkele verschillen vast tussen de conclusies van deze meta-analyse van Hackam en andere meta-analyses die gegevens bevatten betreffende het risico van hersenbloeding.

Taylor 2013 vond geen statistisch significant verschil in hemorragisch CVA tussen een behandeling met statines en de placebo bij patiënten zonder cardiovasculaire antecedenten. Het ging evenwel slechts om 2 studies.

GRADE: LOW quality of evidence

Manktelow Bradley 2009 heeft statines met een placebo vergeleken bij patiënten met voorgeschiedenis van CVA of TIA. In die populatie was het risico op hemorragisch CVA hoger bij behandeling met statines dan met een placebo. Het betrof gegevens van 2 RCT's.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Nota: Hackam 2011 vond na analyse van 10 observationele studies + 1 RCT geen statistisch significant verschil tussen statines en de placebo bij patiënten met cerebrovasculair lijden.

3.1.1.4. New onset type 2 diabetes

3.1.1.4.1. Statine versus placebo

Informatie van RCT's

Sattar 2010 is een systematische review en meta-analyse van RCT's waarin het effect van een statine op het optreden van diabetes werd vergeleken met dat van een placebo. De kans op optreden van diabetes was hoger met statines dan met de placebo (OR 1,09; 95% BI 1,02-1,17, NNH=225 over 4 jaar behandeling).

Taylor 2013 vond soortgelijke resultaten in een populatie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaatandoeningen. Naci 2013 (zie 3.1.1.2.) vond bij de directe vergelijking ook een hoger risico op ontstaan van diabetes met statines dan met de placebo.

Informatie van observationele studies

We hebben 2 retrospectieve cohortonderzoeken gevonden (Wang 2012 en Zaharan 2012), beide uitgevoerd uitgaande van gegevensbanken van gezondheidsverzekeringsinstellingen (1 studie in Taiwan, 1 studie in Ierland).

In beide studies was het risico op optreden van diabetes hoger bij gebruik van statines.

In de Taiwanese cohortstudie (Wang 2012) bedroeg de hazard ratio van de relatie tussen statine en type 2-diabetes 1,15 (95% BI 1,08-1,22).

In het Ierse cohortonderzoek (Zaharan 2012) werden de gegevens voor de verschillende statines apart berekend. Atorvastatine, simvastatine en rosuvastatine correleerden met een hogere incidentie van nieuwe diabetes. De auteurs hebben ook vastgesteld dat de totale dosering en de duur van de behandeling van de verschillende statines een rol spelen behalve met fluvastatine (met fluvastatine werd alleen een verband met de duur van de behandeling vastgesteld).

Met een specifieke statistische methode om de studieopzet en analyse van een hypothetische RCT met statines na te bootsen uitgaande van observationele gegevens heeft Danaei 2013 ook een hoger risico op type 2-diabetes vastgesteld (HR 1,14; 95% BI 1,10-1,19).

3.1.1.4.2. Hogere dosis statine versus lagere dosis statine

Informatie van RCT's

Preiss 2011 heeft een meta-analyse van RCT's bij patiënten met coronair hartlijden uitgevoerd (Preiss 2011) waarin het effect van een hogere versus een matige dosering van het statine op het optreden van diabetes werd onderzocht.

De patiënten die een statine in hogere dosering innamen, liepen een hoger risico om diabetes te krijgen dan de patiënten die een lagere dosering innamen (RR 1,12; 95% BI 1,04-1,22). Er moesten 498 patiënten met een statine in een hoge dosering worden behandeld (in vergelijking met een statine in een matige dosering) om 1 extra geval van diabetes te veroorzaken.

Informatie van observationele studies

Een Canadese cohortstudie gecorrigeerd voor de propensity score (Ko 2013) heeft bij 17.080 oudere patiënten met een myocardinfarct een intensieve dosering statines vergeleken met een matige dosering. Na 5 jaar was er geen statistisch significant verschil tussen de twee doseringen.

Carter 2013 heeft in een Canadees retrospectief cohortonderzoek (Carter 2013) het effect van verschillende statines op het optreden van diabetes vergeleken met dat van pravastatine. Atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine bleken gepaard te gaan met een hogere incidentie van optreden van diabetes dan pravastatine. Dat was niet zo met fluvastatine. Het risico met rosuvastatine zou kunnen afhangen van de dosering en de duur van de behandeling.

Het risico op optreden van diabetes was hoger bij gebruik van statines in een matig hoge dosering (HR 1,22; 95% BI 1,19-1,26) en een hoge dosering (HR 1,30; 95% BI 1,20-1,40) dan bij gebruik van statines in een lage dosering.

3.1.1.4.3. Conclusie: het gebruik van statines en het risico op type 2-diabetes

De RCT's en observationele studies wijzen op een hoger risico op ontwikkeling van diabetes bij gebruik van statines. Er zijn aanwijzingen van een dosis-responsrelatie.

GRADE: MODERATE quality of evidence

3.1.1.5. Musculoskeletale problemen

Informatie van RCT's

Verskillende meta-analyses van RCT's hebben spiergerelateerde eindpunten gerapporteerd (zie ook hoofdstuk werkzaamheid).

- De meta-analyse van Taylor 2013 vond in de primaire preventie geen statistisch significant verschil in spierpijn of rbdomyolyse tussen statines en de placebo.

- De netwerkmeta-analyse van Naci (Naci 2013) (zie 3.1.1.2.) heeft het effect van statines op spiergerelateerde uitkomstmaten vergeleken met dat van de placebo. Er werden geen statistisch significante verschillen waargenomen in spierpijn, myopathie of rbdomyolyse.

Informatie van observationele studies

- Nichols 2007 heeft in de Verenigde Staten een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 32.225 leden van Health Plan, waarin het starten van een statine (lovastatine of stimvastatine) werd vergeleken met geen behandeling met een statine. De gemiddelde follow-up was 3 jaar.

Bij patiënten zonder diabetes ging het gebruik van statines gepaard met een hogere prevalentie van **myalgie** dan bij de patiënten die geen statine gebruikten (20,0/1.000 patiëntjaren; 95% BI 18,8- 21,3) versus 10,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI 9,9-11,8). Myalgie werd gedefinieerd als een tijdelijke stopzetting van de behandeling met statines door klachten van musculaire origine, genoteerd in het dossier, met normale CK-spiegel.

Het gebruik van statines was geassocieerd met een hogere prevalentie van **lichte en ernstige myositis** bij patiënten zonder diabetes en hogere prevalentie van lichte myositis bij patiënten met diabetes (bijv. bij patiënten zonder diabetes: lichte myositis 4,5/1.000 patiëntjaren; 95% BI 3,9-5,2 bij gebruik van statines versus 0,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI 0,6-1,1 zonder statine en ernstige myositis 0,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI 0,6-1,1 versus 0,2/1.000 patiëntjaren; 95% BI 0,1-0,4).

Er werd geen statistisch significant verband gevonden tussen het gebruik van statines en het optreden van **rbdomyolyse**.

Het gebruik van statines was geassocieerd met een hogere prevalentie van **myopathie** (combinatie van alle vorige eindpunten) zowel bij patiënten met als bij patiënten zonder diabetes (patiënten met diabetes 24,2/1.000 patiëntjaren; 95% BI 22,4-26,2 bij gebruik van statines versus 18,9/1.000 patiëntjaren; 95% BI 17,3-20,7 zonder statines, en patiënten zonder diabetes 26,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI 25,4-28,2 bij gebruik van statines versus 12,6/1.000 patiëntjaren zonder gebruik van statines; 95% BI 11,6-13,7).

- In het Britse, prospectieve, open cohortonderzoek van Hippisley-Cox 2010 werd het verband onderzocht tussen verschillende statines en (matige of ernstige) myopathie. 2.004.692 patiënten, onder wie 225.922 nieuwe statinegebruikers, werden gedurende maximum 6 jaar gemonitord.

Matige of ernstige myopathie werd gedefinieerd als een diagnose van myopathie of rbdomyolyse of een stijging van de creatinekinasespiegel tot viermaal de bovenste limiet van het normale bereik of hoger.

Het gebruik van de verschillende statines verhoogde het risico op myopathie bij zowel mannen als vrouwen (bijvoorbeeld simvastatinegebruik bij mannen versus geen gebruik van statines: HR 6,14; 95% BI 5,09-7,40).

- Mansi 2013 heeft in de Verenigde Staten een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 58.977 patiënten om het effect van statines op musculoskeletale uitkomstmaten te evalueren tijdens een follow-up van 4 jaar.

Het gebruik van statines ging vaker gepaard met een diagnose van artrose en andere vormen van gewrichtslijden (OR 1,26; 95% BI 1,19-1,33). Het gebruik van statines ging ook vaker gepaard met een diagnose van ruglijden, reuma en kraakbeenlijden (OR 1,20; 95% BI 1,12-1,27). Er werd geen verband vastgesteld met ontwrichting, verstuiking of verrekking.

Conclusie

Het gebruik van statines is geassocieerd met myopathie (myalgie, myositis). Deze associatie werd echter niet teruggevonden in RCT's, mogelijk wegens exclusie van patiënten met risicofactoren voor myopathie, gebrekkige rapportering en andere methodologische problemen.

Deze associatie werd wel aangetoond in observationele studies. In de hier gerapporteerde studies werden de uitkomstmaten gehaald uit medische dossiers. Als patiënten hun arts niet raadplegen voor lichte symptomen of als de codering en opvraging van de informatie moeilijk zijn, zou dat de resultaten kunnen vertekenen.

In deze observationele studies werd geen statistisch significant verband waargenomen voor rhabdomyolyse, mogelijk door een te klein aantal patiënten.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.6. Cognitie

Een systematische review van Richardson 2013 heeft alle RCT's en observationele studies over statines en de cognitieve functies (dementie, ziekte van Alzheimer en cognitieve stoornissen) doorgenomen.

Ze hebben 1 RCT (HPS 2002) gevonden die het effect van statines op **dementie** heeft vergeleken met dat van een placebo. Er werd geen significant verschil gevonden tussen het statine en de placebo (RR 1,00; 95% BI 0,61-1,64),

In 10 observationele studies correleerden statines met een lager risico op dementie (RR 0,87; 95% BI 0,82-0,92).

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 10 cohortonderzoeken werd vastgesteld dat statines gepaard gingen met een lager risico op de **ziekte van Alzheimer** (RR 0,57; 95% BI 0,42-0,77).

GRADE: LOW quality of evidence

1 RCT (HPS 2002) heeft het effect op **lichte cognitieve stoornissen** gerapporteerd. Er werd geen significant verschil in de incidentie van lichte cognitieve stoornissen waargenomen tussen de behandeling met statines en de placebo (RR 0,98; 95% BI 0,93-1,03).

Volgens een meta-analyse van 4 cohortonderzoeken verlaagt een behandeling met statines het risico op lichte cognitieve stoornissen of cognitieve stoornissen zonder dementie (RR 0,66; 95% BI 0,51-0,86).

GRADE: MODERATE quality of evidence

In deze systematische review werden ook de effecten op de **cognitieve prestaties** in RCT's en observationele studies doorgenomen. Er werd geen verslechtering van de cognitieve prestaties waargenomen met statines in vergelijking met de placebo. Dit was het geval zowel bij patiënten met cognitieve stoornissen als bij patiënten met normale cognitieve functies bij aanvang van de studie.

GRADE: MODERATE to LOW quality of evidence

Na de datum van afsluiten van de gegevens voor deze systematische review werd nog een andere observationele studie gepubliceerd (Steenland 2013). In deze longitudinale follow-up van > 5.000 vrijwilligers werden de cognitieve prestaties getest bij al dan niet gebruik van statines. Het gebruik van een statine ging gepaard met een tragere achteruitgang van de cognitieve tests.

3.1.1.7. Cataract

Er zijn tegenstrijdige gegevens over het verband tussen statines en het risico op cataract.

Kostis 2013 heeft een meta-analyse uitgevoerd van observationele studies en RCT's die informatie geven over het gebruik van statines en het risico op cataract (alleen abstract beschikbaar). Het gebruik van statines ging gepaard met een lager risico op cataract (OR 0,81; 95% BI 0,71-0,93).

In de literatuur heeft de bibliografiegroep de volgende studies gevonden:

In een Brits, prospectief, open cohortonderzoek door Hippisley-Cox 2010 werd het verband tussen verschillende statines en cataract onderzocht bij 2.004.692 patiënten onder wie 225.922 nieuwe statinegebruikers, die gedurende maximum 6 jaar werden gemonitord.

Het gebruik van verschillende statines ging gepaard met een hoger risico op cataract bij zowel mannen als vrouwen (bijvoorbeeld: het gebruik van statines bij mannen versus geen gebruik van statines: HR 1,30; 95% BI 1,25-1,36).

(Deze studie werd niet geïnccludeerd in Kostis 2013)

Leuschen 2013 heeft in de VS een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd waarin het effect van gebruik van statines versus geen gebruik van statines op het eindpunt cataract werd vergeleken. In een cohort van 6.972 voor de propensity score gemaakte paren van gebruikers en niet-gebruikers die gedurende 7 jaar werden gemonitord, ging het gebruik van statines gepaard met een hoger risico op cataract (OR 1,09; 95% BI 1,02-1,17).

(Deze studie werd niet geïnccludeerd in Kostis 2013)

In een prospectief cohortonderzoek bij 1.299 patiënten in de Verenigde Staten die gedurende hoogstens 7 jaar werden gemonitord (Klein 2006), ging het gebruik van statines gepaard met een lager risico op nucleaire cataract (OR 0,60; 95% BI 0,39-0,93).

(Deze studie was geïnccludeerd in Kostis 2013)

In een Australisch populatiecohortonderzoek bij 3.654 proefpersonen door Tan 2007 ging het gebruik van statines gepaard met een lager risico op cataract (HR 0,52; 95% BI 0,29-0,93).

(Deze studie was geïnccludeerd in Kostis 2013)

Conclusie

Er zijn tegenstrijdige gegevens over het verband tussen het gebruik van statines en cataract.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

3.1.1.8. Kanker

3.1.1.8.1. Specifieke kankers

3.1.1.8.1.1. Blaaskanker

Zhang 2013a heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's en observationele studies over de incidentie van blaaskanker.

Bij een gepoolde analyse van 3 RCT's werd geen statistisch significant verschil in blaaskanker waargenomen tussen het gebruik van statines en de placebo (RR 0,83; 95% BI 0,63-1,10).

Bij een gepoolde analyse van 5 cohortonderzoeken werd evenmin een statistisch significant verschil waargenomen (RR 1,11; 95% BI 0,91-1,35).

Ook bij poolen van RCT's, cohortonderzoeken en case-controlestudies werd geen statistisch significant verschil in blaaskanker waargenomen tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines.

De auteurs hebben de kwaliteit van de verschillende studies grondig geanalyseerd.

GRADE: MODERATE quality of evidence

3.1.1.8.1.2. Borstkanker

Undela 2012 heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van observationele studies (cohortonderzoeken en casus-controlestudies) die het verband hebben onderzocht tussen het gebruik van statines en borstkanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 24 studies werd geen statistisch significante correlatie waargenomen tussen het gebruik van statines en borstkanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 10 studies van langdurig gebruik van statines werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van borstkanker vastgesteld tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines (RR 1,03; 95% BI 0,96-1,11).

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.3. Colonkanker

Liu 2013 heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van RCT's en observationele studies die informatie hebben gerapporteerd over colorectale kanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 11 RCT's werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van colonkanker waargenomen tussen het gebruik van statines en de placebo (RR: 0,96; 95% BI 0,85-1,08).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 13 cohortonderzoeken correleerde het gebruik van statines met een lagere incidentie van colonkanker (RR 0,93; 95% BI 0,87-0,99).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van RCT's, cohortonderzoeken en casus-controlestudies werd ook een verband vastgesteld tussen het gebruik van statines en een lagere incidentie van colonkanker.

Bij vergelijking van een langdurig gebruik van statines (≥ 5 jaar) en geen statinegebruik was er geen statistisch significant verschil in de incidentie van colonkanker. Dat strookt met de bevindingen van een analyse van de samengevoegde gegevens van RCT's, van de samengevoegde gegevens van cohortonderzoeken en van de samengevoegde gegevens van RCT's en observationele studies.

We concluderen dat statines het risico op colonkanker niet verhogen.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.4. Maagkanker

Singh 2013a heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van RCT's en observationele studies over het gebruik van statines en het risico op maagkanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van observationele studies (hoofdzakelijk casus-controlestudies) correleerden statines met een lagere incidentie van maagkanker (OR 0,65; 95% BI 0,45-0,93).

In RCT's (3 post-hocanalyses: zowel meta-analyses als individuele RCT's) werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van maagkanker gevonden tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines (OR 0,83; 95% BI 0,66-1,05).

Statines blijken het risico op maagkanker niet te verhogen.

GRADE: LOW quality of evidence

Het bewijsmateriaal betreffende een lager risico op maagkanker bij gebruik van statines is zwak.

Nota: in een recentere systematische review en meta-analyse (Wu 2013), waarin niets wordt gezegd over de evaluatie van de kwaliteit, werden die resultaten geüpdatet door 1 Taiwanese casus-controlestudie te vervangen door een recentere versie. De resultaten waren dezelfde als die van Singh 2013a.

3.1.1.8.1.5. Leverkanker

Singh 2013b heeft bij een systematische review en meta-analyse van observationele studies en RCT's het effect van al dan niet gebruik van statines op het eindpunt leverkanker geëvalueerd.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 7 observationele studies (cohortonderzoeken en casus-controlestudies) was de incidentie van leverkanker lager bij de patiënten die statines gebruikten, dan bij de patiënten die geen statines gebruikten (OR 0,60; 95% BI 0,49-0,73).

Bij analyse van RCT's (2 meta-analyses van individuele patiëntengegevens en 1 RCT) werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van leverkanker waargenomen tussen het gebruik van statines en de placebo (RR 0,95; 95% BI 0,62-1,45).

Het gebruik van statines verhoogt het risico op leverkanker niet. Het bewijs omtrent een eventueel lager risico op leverkanker bij gebruik van statines is zwak.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.6. Longkanker

Deng 2013 heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle observationele studies (cohortonderzoeken en casus-controlestudies) en RCT's die informatie hebben gegeven over longkanker.

Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van longkanker vastgesteld tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines. Dat werd aangetoond bij analyse van de samengevoegde gegevens van 8 RCT's (RR 0,95; 95% BI 0,85-1,06) en bij analyse van de samengevoegde gegevens van 15 observationele studies (RR 0,89; 95% BI 0,77-1,04).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 6 observationele studies bij ouderen werd evenmin een statistisch significant verschil in de incidentie van longkanker waargenomen tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines.

Het gebruik van statines lijkt geen invloed te hebben op het risico op longkanker.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.7. Slokdarmkanker

Singh 2013c heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's en observationele studies met betrekking tot slokdarmkanker. Hij heeft 13 studies teruggevonden met in het totaal 1.132.969 patiënten.

Bij een meta-analyse van alle studies (N=13, waarvan 1 post-hocanalyse van 22 RCT's) ging het gebruik van statines samen met een lager risico op slokdarmkanker (gecorrigeerd OR: 0,72 (95% BI 0,60-0,86)).

Die correlatie werd ook teruggevonden in een meta-analyse van 7 observationele studies van hoge kwaliteit en een meta-analyse van 5 studies bij patiënten met een barrettoesofagus.

Nota: bij de post-hocanalyse van 22 RCT's was er geen significant verschil in het risico op slokdarmkanker tussen het gebruik van statines en de controlegroep.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.8. Pancreaskanker

Bij een systematische review en meta-analyse (Cui 2012) van alle RCT's en observationele studies met informatie over het eindpunt pancreaskanker werden 16 studies teruggevonden (3 RCT's, 5 cohortstudies en 8 case-controlestudies) met in het totaal 1.692.863 patiënten.

Een meta-analyse van alle studies samen vond geen verband tussen het gebruik van statines en pancreaskanker. Bij een meta-analyse van de 5 cohortonderzoeken werd evenmin een verband waargenomen.

Bij een meta-analyse van de 3 RCT's werd ook geen statistisch significant verschil in het risico op pancreaskanker gevonden tussen het gebruik van statines en de controlegroep.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.9. Prostaatkanker

Bij een systematische review en meta-analyse (Bansal 2012) van alle observationele studies die het verband hebben onderzocht tussen het gebruik van statines en prostaatkanker, heeft Bansal 15 cohortonderzoeken en 12 casus-controlestudies gevonden met in het totaal 1.893.571 patiënten. Een meta-analyse van 27 studies vond een statistisch significante omgekeerde correlatie tussen het gebruik van statines en prostaatkanker. Het resultaat was borderline statistisch significant (RR 0,93; 95% BI 0,87-0,99).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van studies waarin statines gedurende lange tijd werden toegediend (N=11), werd geen verband vastgesteld tussen het gebruik van statines en prostaatkanker (RR 0,94; 95% BI 0,84-1,05).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van cohortonderzoeken werd geen statistisch significant verband waargenomen tussen het gebruik van statines en prostaatkanker (RR 0,93; 95% BI 0,87-1,01).

Ook in studies waarin werd gecontroleerd voor het PSA-gehalte (Prostaat specifiek antigeen), werd geen statistisch significante correlatie vastgesteld.

Na de datum van afsluiten van de gegevens voor de meta-analyse van Bansal 2012 werd nog een prospectief cohortonderzoek bij 5.069 patiënten gepubliceerd (Chan 2012).

In die studie correleerde het gebruik van statines niet met prostaatkanker (OR 1,07; 95% BI 0,82-1,40).

We concluderen dat er geen verband bestaat tussen het gebruik van statines en prostaatkanker.

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.10. Nierkanker

Zhang 2013b heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's en observationele studies die informatie gaven over het gebruik van statines en nierkanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van alle studies (2 RCT's, 5 cohortonderzoeken en 5 casus-controlestudies) werd geen verband vastgesteld tussen het gebruik van statines en nierkanker. Er werd geen verband aangetoond in RCT's (RR 1,01; 95% BI 0,57-1,79) en cohortonderzoeken (RR 1,07; 95% BI 0,96-1,20).

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.11. Huidkanker

Li 2013 heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van alle RCT's en observationele studies die informatie gaven over het gebruik van statines en huidkanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 24 studies (17 RCT's of post-hocanalyses, 5 casus-controlestudies, 2 cohortonderzoeken) werd geen statistisch significante correlatie gevonden tussen het gebruik van statines en melanoom van de huid (RR 0,94; 95% BI 0,85-1,04).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 8 studies waarin statines gedurende lange tijd werden toegediend, werd evenmin een statistisch significante correlatie waargenomen (RR 0,93; 95% BI 0,73-1,18).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 14 studies (12 RCT's of post-hocanalyses, 1 casus-controlestudie en 1 cohortonderzoek) werd geen verband vastgesteld tussen het gebruik van statines en andere huidkankers dan een melanoom (RR 1,03; 95% BI 0,90-1,19).

GRADE: LOW quality of evidence

Een Fins cohortonderzoek (Sahi 2012) dat werd gepubliceerd na datum van afsluiten van de gegevens voor Li 2013, heeft 454.937 statinegebruikers gedurende gemiddeld 9,2 jaar gevolgd en de incidentie van merkelcelcarcinoom (MCC) bij statinegebruikers vergeleken met die in de algemene populatie.

Er werd geen statistisch significante correlatie vastgesteld tussen het gebruik van statines en MCC bij vergelijking met de incidentie van MCC in de algemene bevolking (SIR 1,25; 95% BI 0,93-1,65) . Er werd een statistisch significant verband waargenomen tussen het gebruik van statines en een verhoogde incidentie van MCC in de leeftijdsgroep van 60-74 jaar (SIR 1,94; 95% BI 1,23-2,90).

De auteurs rapporteren dat “het relatieve risico op MCC significant met factor 0,79 (95% BI 0,67-0,92) daalde bij elke stijging van de leeftijd met 5 jaar.” De auteurs concluderen dat het risico op MCC bij statinegebruikers verhoogd was tot de leeftijd van 70 jaar en significant daalde met de leeftijd.

Wegens methodologische problemen (bijv. geen correctie voor mogelijke vertekende factoren, lage frequentie van accidenten) is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van die resultaten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

3.1.1.8.1.12. Hematologische kanker

Bonovas heeft een systematische review en meta-analyse (Bonovas 2007) uitgevoerd van alle RCT's en observationele studies die informatie geven over het gebruik van statines en hematologische kanker.

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 6 RCT's bij 46.852 patiënten met een follow-up van gemiddeld 6,1 jaar werd geen statistisch significant verschil in hematologische kanker gevonden tussen het gebruik van statines en geen gebruik van statines (RR 0,92, 95% BI 0,72-1,16).

Bij analyse van de samengevoegde gegevens van 8 observationele studies (7 casus-controlestudies en 1 cohortonderzoek) werd geen verband gevonden tussen het gebruik van statines en hematologische kanker.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

De volgende studie werd gepubliceerd na de datum van afsluiting van de gegevens voor Bonovas 2007.

Jacobs heeft een populatiecohortonderzoek bij 133.255 patiënten uitgevoerd in de Verenigde Staten (Jacobs 2011) waarbij de incidentie van non-hodgkinlymfoom werd vergeleken bij gebruik van cholesterolverlagende middelen versus geen gebruik. Er werd een negatieve correlatie gevonden tussen huidig gebruik van cholesterolverlagende middelen gedurende vijf jaar of langer en het risico op non-hodgkinlymfoom (RR 0,74; 95% BI 0,62-0,89).

GRADE: LOW quality of evidence

3.1.1.8.1. Totale kanker

Informatie van RCT's

Verschillende meta-analyses van RCT's rapporteren het risico op kanker.

- In de meta-analyse van Taylor 2013 werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van kanker waargenomen tussen statines en de placebo.

- Savarese 2013 heeft bij oudere patiënten zonder bekende hart- en vaataandoening geen statistisch significant verschil in het optreden van kanker waargenomen tussen een behandeling met statines en de placebo.

De CTT collaboration heeft een meta-analyse gepubliceerd van de individuele patiëntengegevens van 22 placebogecontroleerde RCT's (en 5 RCT's met statines in hoge versus lage dosering; die worden hier niet besproken) om het kankerrisico te evalueren (Emberson 2012).

De verhouding tussen de frequentie van kanker in de statinegroep en die in de placebogroep was 1,00 (95% BI 0,96-1,05).

De verhouding tussen de kankersterfte bij gebruik van statines en de kankersterfte in de placebogroep was 1,00 (95% BI 0,93-1,08).

Informatie van observationele studies

Twee recente grootschalige cohortstudies die degelijk werden uitgevoerd, hebben geen nieuwe elementen aangebracht voor een statistisch significant verband tussen het gebruik van statines en kanker:

- in een populatiecohortonderzoek bij 133.255 patiënten in de Verenigde Staten heeft Jacobs 2011 de totale kankerincidentie geëvalueerd met gebruik van cholesterolverlagende middelen versus geen gebruik. Er werd geen verband gevonden tussen huidig gebruik van cholesterolverlagende middelen gedurende vijf jaar of langer en de totale incidentie van kanker (RR 0,97; 95% BI 0,92-1,03).

- Marelli 2011 heeft een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd van de incidentie van kanker bij 45.857 gematchte paren van oudere volwassenen die al dan niet statines innamen. Er werd geen verband gevonden tussen het gebruik van statines en de incidentie van kanker (HR 1,04; 95% BI 0,99-1,09).

Conclusie

Statines beïnvloeden het risico op kanker niet.

GRADE: LOW to MODERATE quality of evidence

3.1.2. Wat zeggen de deskundigen?

3.1.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Het bibliografisch overzicht stelde een representatieve lijst samen van de bijwerkingen die het meest werden gemeld in de klinische studies, observationeel of RCT. Een belangrijke waarschuwing moet al onmiddellijk worden gegeven: de observationele studies zijn van een erg ongelijke kwaliteit, zowel wat betreft opzet als op het gebied van gegevensverzameling (bijwerkingen weinig of niet gecategoriseerd, onnauwkeurige self-reporting...). Daarnaast zijn er talrijke versturende variabelen (indirecte associaties, vooral in geval van een retrospectief opzet). De RCT's zijn strikter op het vlak van opzet, maar dat is geen teken van kwaliteit wat betreft het rapporteren van bijwerkingen, hetgeen soms maar matig is. Bovendien varieert de duur van de opvolgingsperiode sterk van de ene studie t.o.v. de andere. Dit kan, vooral bij de kortere studies, leiden tot een onderschatting van de incidentie van voorvallen die slechts geleidelijk na verloop van tijd optreden (bijvoorbeeld incidentie van diabetes). De RCT's worden ook vaak voorafgegaan door een "run in"-periode tijdens dewelke men proefpersonen met een toegenomen gevoeligheid voor een bijwerking uitsluit. Dit resulteert in een onderschatting door selectiebias. Tenslotte maakt het bibliografisch onderzoek gewag van talrijke meta-analyses die, door hun principe, geneigd zijn om de heterogeniteit van de gegevens uit te vlakken door de combinatie van resultaten van studies met een verschillende opzet, variabele follow-upperiodes en een ongelijke kwaliteit van rapportering.

Om deze redenen is het belangrijk om de gegevens zoals ze uit de gepubliceerde studies naar voren komen te confronteren met de ervaring op het terrein, in "real life" omstandigheden, waar de patiënten worden behandeld zonder de waarschuwingen en de close monitoring die typisch is voor klinische studies. De "post-marketing" inventarisering van bijwerkingen kan in dat opzicht een interessant gezichtspunt bieden. Jammer genoeg is dit opnieuw zonder garantie op een uniforme kwaliteit van de gegevensverzameling.

Om de redenen die hierboven werden vermeld, moet men opmerken dat de "kwaliteit van het bewijs" met betrekking tot het verband tussen het gebruik van statines en bijwerkingen op zijn minst "middelmattig" is en vaak onmogelijk te evalueren. Een recente studie die verscheen in het European Journal of Preventive Cardiology (Finegold 2014) plaatst trouwens grote vraagtekens bij het oorzakelijk verband tussen statines en bepaalde bijwerkingen – die werden geïnventariseerd in overwegend dezelfde klinische studies als in het bibliografisch onderzoek – door een causaliteitsindex te berekenen. Dit is een interessante benadering, zelfs al is deze index zelf ook niet vrij van bias.

Mits dit voorbehoud kan men zeker onthouden dat de meest vastgestelde bijwerkingen bij patiënten die worden behandeld met statines de volgende zijn:

1. musculoskeletale effecten: gaande van myopathie tot myositis tot rhabdomyolyse
2. stijging van de leverenzymen (in hoofdzaak transaminasen)

3. wijzigingen (op lange termijn) van de glykemische controle, met stijging van de incidentie van nieuwe gevallen van suikerziekte.

Deze 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. Wat betreft het bepalen van een incidentiecijfer, moet men ook hier het volgende voorbehoud hanteren:

1. Musculoskeletale effecten

De frequentie varieert zeer sterk tussen de drie rubrieken; rhabdomyolyse is de meest zeldzame vorm, maar die klinisch ondubbelzinnig kan worden gedefinieerd: het gaat hier om massieve vernietiging van spierweefsel die gepaard gaat met plaatselijke en systemische ontstekingsfenomenen, met pijn en belangrijke verstoring van de bewegingsfunctie die zelfs tot het overlijden van de patiënt kan leiden. De incidentie is erg zeldzaam op basis van de RCT's (maar met de bovenvermelde selectiebias); men kan dit ramen op minder dan 0,1%.

Myositis kan worden gedefinieerd als een aseptische ontsteking van de skeletspieren, met positieve histologie (afbraak van de myocyten met infiltratie van ontstekingscellen), duidelijk minder ernstig (met name klinisch) dan rhabdomyolyse, met verhoging van de plasma-enzymes van musculaire oorsprong (creatine fosfokinase, glutamic oxalacetic transaminase (GOT), lactaatdehydrogenase (LDH)). In de meeste studies is het niveau van deze enzymen gewoonlijk prohibitief boven 10 X de bovengrens van normaal (Upper Limit of Normal (ULN)). Men kan de frequentie ramen op 0,5%.

Myopathie is vooral een klinisch symptoom dat zich vertaalt in spierpijn met geringe verstoring van de bewegingsfunctie. Het gaat niet noodzakelijk gepaard met een verhoging van de spierenzymes, maar wijst wel op reële spiertoxiciteit want enkele systematische biopsieën brachten afbraak van de spiercellen aan het licht (Phillips 2002, Draeger 2006). Het is een weinig specifiek symptoom waarvoor een nauwgezette differentiële diagnose nodig is. Dit verklaart waarschijnlijk ten dele zijn hogere incidentie, nl. 2-10%.

Voor al deze spieraandoeningen, met inbegrip van een eenvoudige verhoging van de enzymes, moet men een specifieke oorzaak uitsluiten (anders dan het nemen van hypolipemiërende geneesmiddelen) vooraleer het medicament aan te duiden als schuldige. Het betreft vooral hypothyreoïdie, spiertrauma's (van sportbeoefening tot crushsyndroom) en infectieuze of inflammatoire myosites zoals dermatopolymyositis. Een volledige anamnese en klinisch onderzoek zijn gebruikelijk. Indien het klinisch symptoom niet onrustwekkend is, is het nuttig om de gehaltebepaling van de enzymes te herhalen (zonder het medicijn stop te zetten) om een andere omkeerbare oorzaak uit te sluiten. In geval van twijfel, kan men het medicijn eveneens tijdelijk stopzetten, de patiënt opnieuw zien (om na te gaan of te symptomen verdwenen zijn) en een "re-challenge" proberen die, in geval van opnieuw optreden van de symptomen, de probabiliteit van oorzakelijkheid zou verhogen.

Het is ook belangrijk om de omstandigheden op te sporen die de ontvankelijkheid voor spiertoxiciteit verhogen. Hierbij wordt voornamelijk gedacht aan de leeftijd, nierinsufficiëntie, de aanwezigheid van hepatische cholestase (de meeste statines worden uitgescheiden in de gal), of een vooraf bestaande spierziekte (zie de hierboven vermelde oorzaken, waaraan men ook nog zeldzame mitochondriopathieën van genetische oorsprong moet toevoegen, die meestal samenhangen met inspanningsintolerantie) en polyfarmacie.

Het concomiterend gebruik van andere geneesmiddelen kan het optreden van spiertoxiciteit om minstens 2 redenen in de hand werken: ofwel zijn deze geneesmiddelen zelf toxisch voor de spieren en wordt deze toxiciteit gevoegd bij die van de hypolipemiërende geneesmiddelen; ofwel versterken ze de toxiciteit van de hypolipemiërende geneesmiddelen door farmacokinetische interactie, d.w.z. dat ze interfereren met de omzetting (metabolisatie) of biologische beschikbaarheid van de hypolipemiërende geneesmiddelen en veroorzaken ze een verhoging van hun concentratie in het plasma en/of de spieren. Zelfs al zou men intuïtief geneigd zijn te denken dat de toxiciteit stijgt in verhouding tot het plasmagehalte van de statines, dan werden dergelijke lineaire correlaties nog

nooit aangetoond in de grote klinische cohorten, ofwel omdat ze te moeilijk meetbaar zijn, ofwel omdat het toxiciteitsmechanisme complexer en waarschijnlijk multifactorieel is. De ervaring op het terrein toont echter dat de incidentie van toxiciteit stijgt met de gebruikte dosis statine en dat in dat geval het verlagen van de dosis de tolerantie verhoogt. Dit leidde tot een aanbeveling door de FDA voor een beperking van de gebruiksdosis van simvastatine, die niet hoger dan 40 mg/dag zou mogen zijn (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>)

De farmacokinetische interacties verschillen van het ene statine tot het andere in functie van hun metabolisatieweg door de specifieke isoformen van hepatisch cytochroom P450. Isoform 3A4 is betrokken bij de metabolisatie van simvastatine en atorvastatine. Pravastatine wordt weinig gemetaboliseerd. De isoform 2C9 metaboliseert fluvastatine en rosuvastatine, evenals de isoform 2C8 (zelfs al wordt rosuvastatine, alles welbeschouwd, slechts weinig gemetaboliseerd door de lever). Bijgevolg kunnen medicamenten die gebruik maken van deze isoformen of ze onderdrukken, de plasmaconcentratie en de toxiciteit verhogen van de overeenstemmende statines (voor een lijst van de geneesmiddelen die deze interacties uitlokken, raadpleeg www.bcfi.be). Er bestaan andere interacties op P-glycoproteïne of fixering op albumine die de biologische beschikbaarheid van statines kunnen verhogen. Men mag ten slotte ook niet voorbijgaan aan het feit dat sommige geneesmiddelen kunnen interfereren met de hepatocyttaire transporter van sommige statines. Indien deze transporter inderdaad wordt onderdrukt, zal het plasmagehalte en de captatie door de spieren van statine verhogen, evenals zijn vermogen tot toxiciteit.

Farmacogenetische studies die de polymorfismen identificeren die worden geassocieerd met fenotypes van "trage" hepatische metaboliseerders zouden kunnen helpen bij het identificeren van personen die risico lopen bij bepaalde statines en zouden de clinicus kunnen helpen de dosis van het statine a priori aan te passen om toxiciteit te vermijden en de tolerantie te verhogen. Men begint algoritmes voor te stellen gebaseerd op genetische gegevens (DeGorter 2013).

Er bestaat een bijzonder polymorfisme, dat vooral zeer veel voorkomt bij mensen van het Aziatisch ras, dat een verhoogd risico op toxiciteit vormt: dat van SLCO1B1, dat codeert voor een hepatische transporter van organische zuren die betrokken is bij hepatocyttaire captatie van statines. De dragers van het polymorfisme geassocieerd met de defecte transporter hebben een zeer sterke neiging om myopathieën door statines te ontwikkelen, zoals die geïdentificeerd werden in een GWAS (Genome-wide association study) (SEARCH collaborative group 2008).

Het is nuttig er aan te herinneren dat het cellulair toxiciteitsmechanisme van statines nog steeds omstreden is. Door de syntheseweg van mevalonaat te onderdrukken, verhinderen de statines niet alleen de synthese van cholesterol, maar ook van andere intermediaire lipiden die betrokken zijn bij talrijke cellulaire signalisatiewegen, met name bij de synthese van co-enzym Q, een belangrijke co-factor van complex I van de mitochondriale fosforyleringsketen. Een tekort aan co-enzym Q kan mitochondriale dysfunctie veroorzaken met productie van toxische zuurstofhoudende vrije radicalen. Geen enkele gecontroleerde studie van suppletie (aanvulling) in co-enzym Q heeft echter op overtuigende wijze een doeltreffende preventie van toxiciteit voor statines aangetoond. Dit lijkt erop te wijzen dat orale inname van co-enzym Q (aan de geteste doses) de mitochondriale depletie niet doeltreffend corrigeert, ofwel dat het mechanisme niet van essentieel belang is bij de toxiciteit van statines.

2. Verandering in leverenzymes

Hier moet opnieuw gewezen worden op de moeilijkheden bij het identificeren in klinische studies, van de oorzakelijkheid die eigen is aan hypolipemiërende geneesmiddelen, gezien de frequente comorbiditeit die een verandering in leverenzymes kan veroorzaken bij patiënten met dyslipidemie. Dit is bijvoorbeeld het geval bij hepatische cholestase en/of cytolyse die kunnen voorkomen bij leververvetting bij patiënten met metabool syndroom, of galstenen. Eveneens moet men rekening houden met de gelijktijdige inname van andere medicamenten die een eigen toxiciteit hebben, of die de toxiciteit van de hypolipemiërende middelen versterken door interacties, zoals beschreven voor

spieraandoeningen. Rekening houdend met deze voorbehouden kan men de incidentie van veranderingen in leverenzymes (aminotransferasen) door statines ramen op 0,5-3%. Ook hier lijkt de ervaring te wijzen op een dosiseffect. De toxiciteit ontstaat meestal binnen de 3 eerste maanden van de behandeling.

Zelfs als bij het vaststellen van een verhoging van de leverenzymes hoger dan 3X de bovengrens van normaal (ULN), voorzichtigheid of zelfs het stopzetten van het medicament aangewezen is, dan wordt het voortzetten van de behandeling met statines gerechtvaardigd bij patiënten met een matige verhoging (< 3X bovengrens van normaal (ULN)). Uit opvolgingsstudies is immers gebleken dat bij patiënten die worden behandeld met statines de leverbiologie verbetert, terwijl bij niet-behandelde patiënten de enzymen geleidelijk verhogen door de aanhoudende dyslipidemie (o.m. in geval van metabool syndroom).

In totaal blijft de incidentie van ernstige levertoxiciteit bij gebruik van statines in de algemene populatie eerder klein, en verschilt ze niet van de incidentie in de algemene populatie. Op deze basis beveelt de FDA niet aan om systematisch de leverenzymes te meten tijdens het monitoren van een behandeling met statines, maar uitsluitend in geval van klinisch vermoeden van toxiciteit.

3. Verandering van de glykemische controle en incidentie van nieuwe gevallen van diabetes

Deze complicatie werd bevestigd op basis van solide klinische gegevens die betrekking hadden op een groot aantal behandelde patiënten (bijv. JUPITER, Ridker 2012). De resultaten van de meta-analyses tonen eerder een verhoogd risico aan bij intensieve behandeling met statines in vergelijking met een matige behandeling. Nochtans blijft de geraamde incidentie van nieuwe gevallen van diabetes eerder laag (1 extra geval van diabetes per 500 patiënten behandeld met statines met een hoge eerder dan met een gemiddelde dosis), zodat het NNH dat samenhangt met het NNT, vooral bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico, een risico/batenverhouding oplevert die duidelijk in het voordeel is van een voortzetting van de behandeling, zelfs al zijn aanbevelingen voor gebruik gepast om factoren te vermijden die glucose-intolerantie verergeren (dieet, correctie van abdominale obesitas).

Het is belangrijk om er hier aan te herinneren dat dit "diabetogeen" effect absoluut geen contra-indicatie is voor een behandeling met statines van patiënten die al drager zijn van diabetes (type 1 of type 2), die de facto een hoog vasculair risico hebben en die moeten kunnen genieten van het therapeutisch effect van statines dat in deze groep wel degelijk werd vastgesteld.

Het toxiciteitsmechanisme blijft een omstreden onderwerp: een verband met spiertoxiciteit die aan de oorsprong zou liggen van perifere insulineresistentie, zou kunnen worden uitgelokt en zou kunnen leiden tot uitputting van de alvleesklier en tot insulinopenia. Een dergelijk mechanisme zou in overeenstemming zijn met de trage chronologie van het optreden van de diabetische complicatie met statines hetgeen ook pleit tegen een acute, directe toxiciteit van het geneesmiddel op de pancreatische bèta-cel.

Andere complicaties die werden gerapporteerd maar niet vastgesteld:

Nierdysfunctie: de statines kunnen proteïnurie veroorzaken door inhibitie van de tubulaire reabsorptie, zelfs al lijkt dit goedaardig. De oorzakelijkheid van statines in de zeldzame gevallen van ernstige nierinsufficiëntie is twijfelachtig, rekening houdend met andere nefrotoxines die mogelijk betrokken waren in de gerapporteerde gevallen.

Oogcataract: er zijn tegenstrijdige gegevens over het verband tussen deze complicatie en het nemen van statines; pre-klinische (dieren) studies leken te wijzen op deze toxiciteit maar met veel hogere doses statines dan gebruikt bij de mens.

Neuropathie: enkele studies lijken te wijzen op deze associatie, maar de oorzakelijkheid is niet vastgesteld.

Gedragsstoornissen: beschrijvingen van de gevallen lijken te wijzen op geheugenverlies of toegenomen prikkelbaarheid die verdwijnt bij het stopzetten van de behandeling met statines, waarbij er een duidelijke neiging is tot het ontwikkelen van deze complicaties met meer lipofiele statines (die beter doorheen de bloed-hersenbarrière zouden gaan, hoewel dit nog nooit werd gemeten). Men stelt dergelijke voorvallen inderdaad vast in de gewone klinische praktijk. Het overzicht van RCT's en van observationele studies bevestigt niet met cijfers een cognitieve achteruitgang met statines, maar gezien de moeilijkheid om dergelijke complicaties te kwantificeren, is de kwaliteit van de rapportering maar zwak. Daarentegen lijken andere studies te wijzen op een beschermend effect van statines met betrekking tot dementie, een neurologische entiteit die eveneens heterogeen is, waar het vasculaire element zeker voordeel zou kunnen hebben bij het therapeutisch effect van statines.

Kanker: alle meta-analyses van RCT's tonen geen enkel effect aan van statines op de incidentie of mortaliteit door kanker; dit geldt voor opvolgingsstudies van meer dan 10 jaar van de studies 4S, WOSCOPS en HPS. Daarentegen brengt een recente pre-klinische studie een mechanistisch argument aan in het voordeel van een beschermend effect van statines op de progressie van borstkanker, door vermindering van 27-hydroxycholesterol (Nelson 2013). Het klinisch voordeel werd echter nog niet bevestigd door middel van een RCT.

3.1.2.2. Foulon (Foulon 2014))

De bijwerkingen van statines, die best besproken worden met patiënten, kunnen volgens Katz et al best samengevat worden in vijf grote categorieën, in het Engels beschreven als de vijf 'Ms':

- *Metabolism* (kans op het ontstaan van diabetes mellitus);
- *Muscle symptoms* (spierkrampen, spierzwakte, rhabdomyolyse);
- *Medication interactions* (interacties tussen statines en andere geneesmiddelen, voornamelijk CYP-gerelateerd);
- *Memory* (geheugenverlies en verwardheid);
- *Major organ effects* (leverfunctiestoornissen en acute nierinsufficiëntie)

(Katz 2014)

Daarnaast zijn er nog heel wat andere bijwerkingen gerapporteerd, die hier niet verder in detail worden besproken (Mancini 2013).

3.1.3. Wat besluit de jury?

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 blijk 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 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)

Hersenvloedingen

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 hierrond 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?

3.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Voor dit deel werden er geen opzoeken gedaan in de literatuur, maar werd een analyse gedaan van de klinische richtlijnen. Dit werd zo besloten door het organiserende comité.

De volgende richtlijnen behandelen het monitoren van de bijwerkingen:

- De European Society of Cardiology die zich voor de 1^{ste} aanbeveling aansloot bij de European Atherosclerosis Society. (ESC-EAS 2011)
- De American Association of Clinical Endocrinologists. (AAACE 2012)
- De American College of Cardiology en de American Heart Association. (ACC AHA 2013)
- Opnieuw de European Society of Cardiology. (ESC 2012)

Leverenzymes

In het algemeen zijn de aanbevelingen over de controle van de leverenzymes vóór het starten van de statine-behandeling redelijk unaniem. Ze verschillen eerder betreffende de intensiteit van de opvolging voor het voortzetten van de behandeling.

- In alle richtlijnen wordt dosering voorgesteld vóór het begin van de behandeling.
- Vervolgens stellen sommige een controle voor na 8 tot 12 weken behandeling in functie van de richtlijnen (8-ESC en 12-AAACE). Voor de ACC is monitoring van de leverenzymes alleen noodzakelijk in geval van symptomen van leveraandoening.
- Daarna stellen ze controle voor 1 (ESC) tot 2 (AAACE) keer/jaar of na elke wijziging van de statine-behandeling, zoals een verhoging van de dosering, opnieuw instellen van de behandeling, wijziging van statine en combinatie (AAACE), opnieuw in functie van de verschillende richtlijnen.
- In geval van verhoging van de leverenzymes moet de monitoring worden versterkt.
 - Het ESC stelt voor om, indien het gehalte lager is dan 3 X de bovengrens van normaal (ULN), om de leverenzymes elke 4 tot 6 weken te controleren
 - Indien het gehalte echter hoger is dan 3 X de bovengrens van normaal (ULN), spreekt het ESC over het stopzetten van het statine of om de dosis ervan te verminderen en de leverenzymes na 4 tot 6 weken te controleren. Een voorzichtig opnieuw instellen van de behandeling kan worden overwogen indien de parameters opnieuw normaal zijn.

CK-bepaling

- De CK-bepaling vóór het begin van de behandeling met statine wordt in de meeste richtlijnen alleen aanbevolen in geval van risicofactoren voor een spierziekte. (ACC-AHA)
- Het ESC stelt voor om een dosering te doen voor het begin van de behandeling en geen statine te gebruiken indien het gehalte hoger is dan 5 keer de norm.
- Alle richtlijnen zijn unaniem wat betreft het feit dat een routinecontrole niet nodig is behalve in geval van spierpijnen.
- Voor de waarschuwingen, in geval van stijging van het CK stelt het ESC voor om, indien het gehalte hoger is dan 5 keer de norm, dan het statine stop te zetten en elke 2 weken te controleren. Indien de CK-stijging minder is dan 5 keer de norm zonder spierpijn, kan het statine verder gezet worden met het overwegen van een controle van het CK. Indien er wel spierpijn aanwezig is, moeten spierpijnen en CK regelmatig gemonitord worden.

Algemene opvolging

- Nieuwe gevallen van diabetes: regelmatig onderzoek
- Verwarring bij statinebehandeling: de oorzaken evalueren van de verwarring gekoppeld aan statines en andere oorzaken
- Onderzoek van interacties; voor statine + fibraat: interacties via het cytochroom P450 controleren op het ogenblik van inname

- Systematisch de bijwerkingen evalueren
- Educatie van de patiënt: symptomen van bijwerkingen

3.2.2. Wat zeggen de deskundigen?

3.2.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Vóór het voorschrijven van een statine: opsporing van patiënten met een risico van spiertoxiciteit; volledige anamnese van comorbiditeit; medicamenteuze anamnese en opsporing van mogelijke interacties (cfr supra tekst Balligand in antwoorden op vraag 3.1.); basisdosering van lever- en spierenzymes; het is nuttig om te beschikken over een vorige meting van de nierfunctie en een urine-analyse (proteïnurie), en een dosisbepaling van TSH (opsporing van hypothyroidie).

4 - 6 weken na aanvang van de behandeling:

- verificatie van de doeltreffendheid op het lipidogram;
- bij gebrek aan symptomen die wijzen op een bijwerking, is een systematische meting van de lever- en spierenzymes niet te rechtvaardigen.
- in geval van klinisch vermoeden van hepatotoxiciteit, meting van de leverenzymes;
- in geval van klinisch vermoeden van myopathie/myositis, meting van de spierenzymes;

na stabilisering van de behandeling:

- meting van de leverenzymes/6 maanden;
- in geval van klinisch vermoeden van hepatotoxiciteit, minder tussenpozen tussen de metingen;
- in geval van klinisch vermoeden van myopathie/myositis, meting van de spierenzymes.

Bijzondere gevallen:

- chronische nierinsufficiëntie: een verlaging van de statinedoses ligt voor de hand, behalve voor atorvastatine en fluvastatine die minder beïnvloed worden; op basis van de CARE-studie is pravastatine een redelijk alternatief bij deze patiënten.

- verhoging van de leverenzymes (aminotransferasen): in geval van ziekte met celverval (cytolyse) of progressieve levercholestase zijn statines meestal gecontra-indiceerd; indien indicatie zich opdringt door een zeer hoog cardiovasculair risico verdient pravastatine de voorkeur omdat het minder gemetaboliseerd wordt; in geval van een matige enzymatische verhoging (< 3X de bovengrens van normaal (ULN)), gewoonlijk geassocieerd met leververvetting (in het kader van metabool syndroom) toonden vergelijkende studies met placebo geen verergering of toegenomen incidentie aan van hepatotoxiciteit onder statine; deze kunnen dus worden gebruikt met regelmatige enzymatische monitoring (bijv. /3 maanden).

- het is zinvol om vrouwen die in staat zijn kinderen te krijgen, er aan te herinneren dat in geval van zwangerschap de inname van statine moet worden onderbroken (vóór de bevruchting indien de zwangerschap gepland is, of vanaf de diagnose van zwangerschap indien ze niet gepland was), omwille van een (waarschijnlijk gering) risico van foetopathie tijdens het eerste trimester.

3.2.2.2. Foulon (Foulon 2014))

3.2.2.2.1. Symptomen ter hoogte van de spieren

Klachten ter hoogte van de spieren zijn frequent gerapporteerd bij gebruik van statines, variërend van myalgie over myositis tot rhabdomyolyse. Statine-geïnduceerde rhabdomyolyse is dosisafhankelijk, met een gerapporteerd risico van 0,04-0,2%, en een mortaliteit van 7,8% (0,15 doden per miljoen voorschriften). De minder ernstige myopathieën hebben een gerapporteerde prevalentie van 0,1-1%, alhoewel spierklachten in de praktijk veel frequenter lijken voor te komen (5-10%) (Katz 2014, Mancini 2013).

Het bepalen van creatine kinase (CK) spiegels vóór en na opstarten van een behandeling met statines, blijft controversieel. Volgens de meest recente richtlijnen van de Canadese werkgroep rond diagnose, preventie en behandeling van bijwerkingen van statines, zijn er echter twee redenen om dit tocht te doen:

- 1) sommige patiënten zijn erg ongerust over de bijwerkingen van statines, en kunnen gerustgesteld worden door aan te tonen dat er geen afwijkende waarden zijn;
- 2) het vaststellen van een afwijkende waarde op het moment dat er klachten zijn, zonder dat er kan gerefereerd worden naar een beginwaarde, kan moeilijk beschouwd worden als goede praktijkvoering (Mancini 2013).

Volgens de ESC richtlijn moeten statines gestopt worden indien de CK spiegel > 5 X de bovengrens van normaal (ULN). Bij een stijging van < 5 X de bovengrens van normaal (ULN) kan het statine voortgezet worden, tenzij de patiënt klachten heeft (ESC 2011).

Volgens Katz et al moet het statine steeds gestopt worden bij matige tot ernstige spierklachten. Het stoppen van de behandeling leidt doorgaans tot een verbetering van de klachten (Katz 2014).

Voor het gebruik van supplementen (Vitamine D, Co-enzyme Q10) om spierklachten te verminderen, bestaat geen sluitende evidentie.

Het overschakelen naar een ander statine blijkt slechts een beperkt effect te hebben op het optreden van myalgie (meeste patiënten ontwikkelen myalgie op meer dan één statine). Fibraten, cholestyramine en ezetimibe blijken bij patiënten die eerder myalgie ontwikkelden bij gebruik van een statine, wel beter verdragen te worden (Mancini 2013). Anderzijds is het zo dat het herstarten van een behandeling met hetzelfde statine als datgene waarop myalgie plaats vond, bij een groot deel patiënten wel zinvol is (Mancini 2013).

3.2.2.2.2. Metabolisme

Op basis van de beschikbare gegevens, lijken statines het ontstaan van diabetes in de hand te werken. Men spreekt in dit geval van 'new onset diabetes', of NOD. Het gaat om een klein risico, dat vooral tot uiting komt bij patiënten met bestaande risicofactoren voor diabetes mellitus. Deze bijwerking weegt echter niet op tegen de grote gezondheidswinst die gemaakt wordt bij het gebruik van statines. Zo bleek uit een analyse van de data uit de JUPITER trial dat statines, zelf bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes, 134 cardiovasculaire 'events' konden voorkomen voor elke 54 nieuwe gevallen van diabetes (Ridker 2012).

Bezorgdheden over het ontwikkelen van type 2-diabetes mogen geen reden vormen om statines niet op te starten bij patiënten voor wie ze duidelijke geïndiceerd zijn (Mancini 2013).

3.2.2.2.3. Geheugen

De FDA vereist sinds kort dat het risico op geheugenstoornissen vermeld staat op de verpakkingen van alle statines. Nochtans is er geen harde evidentie dat statinegebruik geassocieerd is met geheugenstoornissen (Katz 2014).

Bij patiënten met geheugenstoornissen die statines gebruiken, is het dan ook belangrijk om na te gaan wat eventuele andere, bijkomende, oorzaken zijn van deze symptomen (bijv. gebruik van andere geneesmiddelen, systemische en neuropsychiatrische oorzaken,...) (Katz 2014).

3.2.2.2.4. Orgaandefecten

Het gebruik van statines wordt frequent geassocieerd met **leverfunctiestoornissen**. Nochtans blijkt uit een heel aantal RCT's dat het risico op een verhoging van de transaminasespiegels erg beperkt is (< 3 %), en niet significant verschilt tussen interventie- en controlegroep. Verhoging van transaminasen blijkt wel gelinkt met de dosis van het statine, waarbij hogere dosissen een hogere kans geven op het ontstaan er van. Verder is het zo dat verhoogde transaminasespiegels vaak vanzelf weer normaliseren, zonder dat de behandeling moet worden gestopt (Mancini 2013).

Net zoals bij creatine kinase, is het bepalen van transaminases vóór en na opstarten van een behandeling met statines, controversieel. Ook hier kunnen echter dezelfde redenen worden aangehaald om het toch te doen, nl. om de ongerustheid van de patiënt weg te nemen, en om ten minste te beschikken over baselinegegevens wanneer bij klachten verhoogde spiegels worden vastgesteld (Mancini 2013). Dit is ook zo opgenomen in de meeste richtlijnen.

De bezorgheid dat statines mogelijk **acuut nierfalen** kunnen uitlokken, wordt niet ondersteund door grote RCT's (Katz 2014). Twee recente meta-analyses toonden dat het gebruik van statines geen verslechtering geeft van de symptomen bij patiënten met nierlijden, en zelfs een stabilisatie of lichte verbetering geeft van de nierfunctie (Mancini 2013).

3.2.2.5. Geneesmiddeleninteracties

Behoorlijk wat van de bijwerkingen van statines worden in de hand gewerkt door geneesmiddeleninteracties.

3.2.2.6. Simvastatine, lovastatine en atorvastatine worden gemetaboliseerd door CYP3A4. Aangezien heel wat geneesmiddelen inhibitoren zijn van CYP3A4, kunnen zij het metabolisme van deze statines sterk remmen, en aanleiding geven tot verhoogde bloedspiegels.

De FDA heeft recent aanbevelingen geformuleerd om de dosis van simvastatine en lovastatine te beperken bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen gebruiken die CYP3A4 inhiberen. Het gaat daarbij om verapamil, diltiazem, amlodipine en amiodarone – geneesmiddelen die frequent gebruikt worden in het kader van het beperken van de cardiovasculaire risico's. Daarnaast moet ook opgelet worden bij combinaties met ciclosporine, en bij combinaties met protease inhibitoren (behandeling van HIV) (Katz 2014).

Verder moet men bedacht zijn op interacties met azoles en met macrolide antibiotica (clarithromycine en erythromycine). Combinaties met deze geneesmiddelen kunnen de spiegels van het statine sterk verhogen, en geven een significant hoger risico op hospitalisatie omwille van rhabdomyolyse (Katz 2014). Afhankelijk van de context waarin het statine gebruikt wordt, en de voorgestelde duur van de behandeling met het azole of het macrolide antibioticum, kan het aangewezen zijn om het statine voor de duur van de bijkomende behandeling te stoppen, het statine voor de duur van de behandeling te vervangen door een ander statine, of een ander antimycoticum / antibioticum te kiezen (Health Base 2013).

Om dezelfde reden moeten patiënten er op gewezen worden dat het beter is om geen pompelmoessap te drinken gedurende een behandeling met simvastatine of atorvastatine (Health Base 2013).

Fluvastatine wordt gemetaboliseerd door CYP2C9. CYP2C9 wordt net als CYP3A4 geïnduceerd door Sint-Janskruid. Combinatie van Sint-Janskruid met fluvastatine, simvastatine, lovastatine of atorvastatine kan leiden tot een verlaging van de plasmaspiegel van het statine, met kans op een verminderd lipideverlagend effect (Health Base 2013).

Pravastatine en rosuvastatine hebben het gunstigst profiel wat risico op interacties betreft, aangezien ze voornamelijk gemetaboliseerd worden door OATp1B1. Bij combinaties met ciclosporine is er ook hier een stijging van de plasmaspiegel mogelijk (Health Base 2013). Deze interactie treedt ook op met atorvastatine, fluvastatine en simvastatine (Health Base 2013).

3.2.3. Wat besluit de jury?

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 X 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 CK-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: CK-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 spierpijn.

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? en Hoe moeten die ten laste worden genomen?

3.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er is niets te vinden in de literatuur over dit probleem.

3.3.2. Wat zeggen de deskundigen?

3.3.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Spiertoxiciteit: spierpijnen met ernstige verstoring van de bewegingsfunctie en/of verhoging van de CK > 10X 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).

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, vooral pravastatine of fluvastatine (waarvoor gevallen van myopathie zeldzamer zijn in de verschillende studies) het probleem oplossen. Zoals hierboven al vermeld bestaat er nog geen overtuigende studie van de doeltreffendheid van de suppletie van Co-Q voor het voorkomen van myopathie onder statinebehandeling.

Levertoxiciteit: bij een progressieve stijging van leverenzymen tot > 3X de bovenwaarde van normaal dient de indicatie van statine te worden herzien; bij een belangrijke cholestase dient de toediening stopgezet te worden.

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 gemetaboliseerd statine te herintroduceren (bijvoorbeeld pravastatine) onder monitoring van de enzymen. Volledige onthouding van alcohol en andere hepatotoxische middelen.

Voor elke andere vermoedelijke complicatie: elke andere onderliggende oorzaak uitsluiten; uitproberen van een dosisverlaging, 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. In geval van intolerantie voor statines aan een doeltreffende dosis kan men kiezen voor een verdraagbare minimale dosis, aangevuld door het innemen van ezetimibe (maar de "evidence-based" klinische doeltreffendheid is veel geringer dan voor monotherapie met statines aan volledige dosis). In de toekomst zou de toevoeging van gehumaniseerde antilichamen anti-PCSK9 in injecties een oplossing kunnen bieden, in functie van de resultaten van de lopende klinische studies.

3.3.2.2. Foulon (Foulon 2014))

Bijwerkingen blijven een moeilijk bespreekbaar item. Nogal wat zorgverleners zijn bang om bijwerkingen ter sprake te brengen, omdat ze er van uit gaan dat patiënten die veel informatie krijgen over de bijwerkingen, het geneesmiddel niet meer zullen durven gebruiken.

Uit onderzoek blijkt echter dat de meeste patiënten bij het **opstarten van een behandeling** wel degelijk informatie over bijwerkingen willen. Het is onze overtuiging dat je hen hierbij best kan begeleiden. Dit heeft immers verschillende voordelen:

- Het zorgt er voor dat de informatie in perspectief geplaatst wordt
- Het geeft de patiënt de kans vragen te stellen over bijwerkingen waar hij zich zorgen over maakt
- Het vermijdt dat de patiënt zich in eerste instantie baseert op informatie van derden (familie, vrienden, burens, informatie op het internet,...)
- Het verbetert de relatie tussen patiënt en zorgverlener. Een patiënt die van zijn zorgverlener een eerlijk beeld gekregen heeft over de voor- en nadelen van de medicatie, heeft meer vertrouwen in deze zorgverlener.

Je kan bijwerkingen actief ter sprake brengen, maar je kan ook inpikken op vragen / zorgen van de patiënt. Benadruk, indien mogelijk, de voordelen van de behandeling en plaats de bijwerkingen in perspectief. Vermeld enkel de symptomen van de bijwerkingen (geen syndromen!) en vermijd vaktaal. Geef duidelijk aan hoe de patiënt bijwerkingen kan vermijden en hoe hij er mee moet omgaan. Maak verder een onderscheid tussen symptomen die weinig zorgen baren, en effecten die contact met de arts noodzakelijk maken (Calvert 2012).

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.

3.3.3. Wat besluit de jury?

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 CK > 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 leverenzymen tot > 3X bovenwaarde van normaal dient de indicatie van statine te 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 gemetaboliseerd 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,...)?

3.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

3.4.1.1. Fibraten : bijwerkingen

- Frekwente gastro-intestinale ongemakken, voornamelijk bij het opstarten van de therapie. Matige leverstoornissen, stijging van de transaminasen en zeldzaam hepatitis. Galsteenvorming, pancreatitis.
 - Myalgieën, met gestegen serumspiegels van creatinekinase (CK), vooral bij associatie met een statine of in geval van nierinsufficiëntie. Rhabdomyolyse is mogelijk. Hypothyroidie geeft predispositie voor rhabdomyolyse: een bepaling van de schildklierfunctie voor de opstart van fibraten kan nuttig zijn.
 - Veneuze trombose en longembolus.
 - Artefactuele verhoging van het serumcreatinine.
 - Verhoging van de homocysteïnespiegels.
 - Hypoglycemie.
 - Exanthemen, rash, fotosensitiviteit.
 - Hoofdpijn, vertigo, vermoeidheid, visusstoornissen, slapeloosheid, smaakstoornissen.
 - Trombocytopenie, anemie, leukopenie.
 - Acute en chronische nierinsufficiëntie.
 - Perifere neuropathie (1).
 - Erectiestoornissen.
 - Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen best niet gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 1632-1639.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 144, p. 542.*
- *(1) La Revue Prescrire, avril 2013/Tome 33, n° 354, p. 275.*

3.4.1.2. Ezetimibe : bijwerkingen

- Hoofdpijn.
 - Gastro-intestinale last (abdominale pijn, diarree).
 - Stijging van de leverenzymen.
 - Myalgie en rhabdomyolyse zijn gerapporteerd, al of niet in associatie met een statine.
 - Overgevoeligheidsreacties: huidrupties, angio-oedeem.
 - Artralgie.
 - Galstenen, cholecystitis, acute pancreatitis.
 - Trombopenie.
 - Een kankerverwekkend effect wordt vermoed en nog verder onderzocht.
 - Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen best niet gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, p. 1308.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*

3.4.1.3. Anionuitwisselaars: bijwerkingen

- Zeer frequent gastro-intestinale klachten (nausea, obstipatie).
 - Deficiëntie aan vetoplosbare vitaminen, foliumzuur en ijzer bij langdurig gebruik van hoge doses.
 - Anemie.
 - Binding van sommige geneesmiddelen o.a. digitalisglycosiden, vitamine K-antagonisten, fibraten en statines op de anionuitwisselaar. Gescheiden inname wordt dan aangeraden.
 - Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen best niet gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 542.*

3.4.1.4. Nicotinezuur en acipimox: bijwerkingen

- Vasodilatatie, warmte-opwellingen: zeer frequent. Palpaties, tachycardie, oedeem.
- Hoofdpijn en duizeligheid: vaak.
- Jeuk, huidrupties in het begin van de behandeling; hyperpigmentatie.
- Frequente gastro-intestinale last (diarree, nausea, braken, anorexia). Gastro-duodenaal ulcus.
- Hepatotoxiciteit. Stijging van de leverenzymen, het urinezuur en de glykemie: vaak.
- Anafylaxis, ook reeds na de eerste inname: zelden.
- Spierkrampen, myalgien, myopathie.
- Antabuse effect.
- Gezien de mogelijke interferentie met de steroïdsynthese worden hypolipemiërende middelen best niet gebruikt tijdens de zwangerschap en de periode van borstvoeding.
- Een specialiteit op basis van de associatie nicotinezuur + laropirant is van de markt teruggetrokken naar aanleiding van een aanbeveling door de *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)*. Deze aanbeveling gebeurde naar aanleiding van nieuwe gegevens afkomstig uit een grote studie (HPS2-THRIVE, nog niet gepubliceerd) waarbij de associatie nicotinezuur + laropirant samen met een statine niet leidde tot een significante vermindering van het aantal majeure cardiovasculaire events in vergelijking met een statine alleen; daarenboven werd een verhoogde incidentie van ernstige niet-fatale bijwerkingen gezien bij patiënten behandeld met deze associatie. Het CHMP heeft dan ook beslist dat de risico-batenverhouding van de associatie nicotinezuur + laropirant ongunstig is.(1)

- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
- *Meyler's Side Effects of Drugs: the International Encyclopedia of Adverse Drug Reactions and Interactions (Fifteenth Edition), 2006, pp. 2512-2515.*
- *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 147.*
- *(1). Folia Pharmacotherapeutica maart 2013.*

3.4.1.5. Omega-3-vetzuren: bijwerkingen

- Dyspepsie en gastro-intestinale stoornissen, matige verhoging van de leverenzymen.
 - Zelden: huidproblemen.
 - Antitrombotisch effect: bloedingen bij patiënten die ook plaatjesaggregatieremmers nemen.
- *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie(geconsulteerd dd 2013/10/08).*
 - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p. 146.*

3.4.1.6. Fibraten en risico van myopathie

Enger 2010 heeft een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 584.784 patiënten die werden behandeld met een statine, een fibraat of een combinatie van een statine en een fibraat. De follow-up bedroeg 3 jaar.

In vergelijking met statinegebruik alleen, is de de combinatie van fenofibraat en een statine geassocieerd met een hogere incidentie van rabdomyolyse. (IRR(incidence rate ratio) 3,75; 95% BI: 1,23-11,40). Er werd geen correctie doorgevoerd voor belangrijke risicofactoren voor rabdomyolyse. Er werd geen statistisch significant verschil in myopathie waargenomen tussen statine + fenofibraat en een statine alleen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

3.4.1.7. Fibraten en risico van kanker

Bonovas 2012 heeft een systematische review en meta-analyse uitgevoerd van 17 RCT's bij 44.929 patiënten waarin fibraten werden vergeleken met een placebo. De gemiddelde follow-up was 5 jaar. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden in de incidentie van en de sterfte aan kanker (RR respectievelijk 1,02; 95% BI 0,92-1,12, en 1,06; 95% BI 0,92-1,22).

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.1.8. Statine + ezetimibe versus statine, bijwerkingen

Ezetimibe 10 mg plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) versus placebo plus atorvastatine (uptitrated to target LDL) in patients with primary hypercholesterolaemia.

Bibliography: Ballantyne 2004

Deze RCT is een extensie van 12 maanden van een initiële studie van 12 weken waarin ezetimibe 10 mg + atorvastatine werd vergeleken met atorvastatine + placebo bij patiënten met een primaire hypercholesterolemie. Atorvastatine werd gestart in een dosering van 10 mg en de dosering werd vervolgens verhoogd om de streef-LDL te bereiken. We hebben geen informatie over de gemiddelde dosering die de proefpersonen in werkelijkheid hebben gekregen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 58 jaar. 12% had een voorgeschiedenis van coronair hartlijden.

Er werd geen informatie gegeven over harde eindpunten van werkzaamheid.

GRADE: not applied

Het aantal aan de behandeling gerelateerde bijwerkingen was 22% met de combinatie ezetimibe + atorvastatine en 27% met atorvastatine in monotherapie. De auteurs beschrijven dat als 'vergelijkbaar', maar er werd geen statistische analyse geleverd.

GRADE: LOW quality of evidence

Stopzetting wegens bijwerkingen: 9% met de combinatiebehandeling en 7% met atorvastatine in monotherapie. Er werd geen statistische analyse geleverd.

GRADE: LOW quality of evidence

3.4.2. Wat zegt de deskundige: Balligand? (Balligand 2014)

Harsen (die de galzuren binden)

Spijsverteringsproblemen, met misselijkheid, buikkrampen; interfereren met de opname via de spijsvertering van in vetten oplosbare vitamines (A,D,E,K), ijzer, foliumzuur, met mogelijke tekorten in geval van langdurig gebruik; fixeren ook sommige medicamenten (digitalis-achtige middelen, coumarine-anticoagulantia, statines), die met voldoende tussentijd moeten worden genomen.

Ezetimibe

In monotherapie lijkt de incidentie van myopathie of verhoging van de leverenzymen niet verschillend van placebo. In combinatietherapie (met een statine) lijkt ezetimibe de incidentie van verhoging van leverenzymen lichtjes te verhogen. Een striktere monitoring is aanbevolen. Gevallen van rhabdomyolyse werden gerapporteerd, zelfs bij monotherapie, met een incidentie die moeilijk kan worden geëvalueerd (zeldzame gevallen).

Fibraten

Hier hebben we het voornamelijk over fenofibraat; er is een zwak risico van myopathie, bij monotherapie en combinatietherapie met statines; dezelfde risicofactoren en voorzorgsmaatregelen als met statines zijn noodzakelijk; fenofibraat kan vooral interfereren met het metabolisme van geneesmiddelen door CYP 3A4 hetgeen een invloed heeft op statines zoals atorvastatine en simvastatine, in mindere mate pravastatine en fluvastatine (die in combinatie de voorkeur verdienen); fenofibraat versterkt het effect van coumarine-anticoagulantia; er is een zwakke levertoxiciteit, er is een (zwak) risico van het uitlokken van pancreatitis. Het gebruik van fibraten verhoogt de creatininemie, maar zonder dat dit toe te schrijven is aan een achteruitgang van de nierfunctie. De dosis fenofibraat moet echter worden verlaagd in geval van nierinsufficiëntie.

3.4.3. Wat besluit de jury?

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

vertonen de werkzaamheid en de veiligheid van de statines op het vlak van de preventie van cardiovasculaire evenementen bijzondere kenmerken bij patiënten

- ouder dan 60-65 jaar (maar jonger dan 80 jaar)?
- ouder dan 80 jaar?
- met diabetes?
- met nierinsufficiëntie?
- met leverinsufficiëntie?

4.1. Ouderen

4.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

De gegevens rond hypolipemiërende middelen zijn eerder beperkt. Statines werden onderzocht in een vrij jonge populatie (gemiddelde leeftijd in de meeste studies lager dan 60 jaar). Er zijn 2 meta-analyses uitgevoerd bij ouderen, meestal op basis van subgroepanalyses van grotere studies (gemiddelde leeftijd in die meta-analyses ongeveer 73 jaar in de primaire preventie en 70 jaar in de secundaire preventie).

Er zijn niet genoeg gegevens over hoogbejaarde patiënten (> 80 jaar).

4.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Leeftijd is een niet-beïnvloedbare risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen.

Er bestaan weinig gegevens uit studies bij ouderen (> 75 of > 80 jaar). Ouderen met een bestaande cardiovasculaire aandoening hebben volgens de richtlijnen baat bij statinetherapie. In primaire preventie is dit minder zeker. Men raadt aan alle patiëntgerelateerde factoren in beschouwing te nemen en het klinisch oordeel te laten meespelen.

Richtlijnen betreffende ouderen:

ESC-EAS 2011; AACE 2012; UMHS 2012; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr

Risico inschatting:

- Ouderen zijn hoogrisicopatiënten op basis van hun leeftijd (de belangrijkste component in cardiovasculair risico is leeftijd, te vatten als 'exposure time' aan risicofactoren) (ESC 2011); Boven 60 jaar moeten behandeldrempels soepeler worden gehanteerd (ESC 2012). Een arts moet zijn klinisch oordeel laten meespelen in een beslissing tot het al dan niet starten van hypolipemiërende middelen.
De cut-off leeftijd voor screening verschilt naargelang de richtlijn: 65 jaar, 75 jaar, 60 jaar, 79 jaar
- Voor mensen ouder dan 75 jaar is er evidentie voor het verderzetten van een bestaande statinebehandeling.
Er zijn veel gegevens die het nut van moderate intensity statines aantonen, maar weinig gegevens over het starten van high intensity statines in secundaire preventie (ACC-AHA 2012/bc)
- Wat betreft primaire preventie bij mensen ouder dan 75 zijn er weinig gegevens beschikbaar. Men beveelt aan om alle factoren te overwegen, zoals comorbiditeit, zorgprioriteiten,... (ACC-AHA 2013/b)
Boven 80 jaar is er ook weinig evidentie beschikbaar en beveelt men aan te behandelen naar

het klinisch oordeel (ESC 2011)
AACE2012 beveelt aan om jaarlijks te Screenen (AACE 2012).

Welke farmacologische behandeling?

Secundaire preventie: Men gebruikt statines net als bij jongere patiënten (ESC 2011). Een agressieve therapie kan overwogen worden bij hoogrisicobejaarden met goede gezondheid en functionaliteit (ACC-AHA 2013/bc). Na inschatting risico/baten kan moderate-intensity statine verder gezet worden indien goed verdragen. Over het opstarten van een statinetherapie bij bejaarden in secundaire preventie is er weinig evidentie.

Primaire preventie: statines kunnen worden overwogen, zeker indien er buiten leeftijd nog bijkomende risicofactoren zijn (ESC 2011). Er is echter geen evidentie om dit te ondersteunen.

Welke voorzorgen?

Er wordt aangeraden om traag te starten en op te titreren omwille van de veranderde farmacokinetiek door leeftijd en om de dosis te verlagen bij ouderen (ESC 2011). Daarentegen beveelt deze richtlijn wel dezelfde behandelingsdoelstellingen bij ouderen aan als bij andere patiënten (ESC 2011).

De UMHS 2012 beveelt een lagere dosis statines aan bij ouderen.

Men vraagt een verhoogde alertheid voor myopathie en CK-stijging en vermeldt een grotere kans op bijwerkingen bij 75+.

4.1.1.2. Wat zeggen de studies?

4.1.1.2.1. Werkzaamheid bij ouderen

4.1.1.2.1.1. Statine versus placebo bij ouderen zonder bewezen cardiovasculaire ziekte

Statin versus placebo in elderly subjects without established cardiovascular disease

Bibliography: Savarese 2013

Deze goed uitgevoerde meta-analyse van RCT's vergelijkt statines met placebo bij bejaarde patiënten zonder bewezen cardiovasculaire ziekte. De gemiddelde leeftijd van de geïncludeerde personen is 73 +/- 2,9 jaar. De gemiddelde follow-up bedraagt 3,5 +/- 1,5 jaar.

De auteurs gebruikten de GRADE-methodologie om de kwaliteit van de evidence te bepalen.

Bij bejaarde patiënten zonder bewezen cardiovasculaire ziekte is er tussen statine en placebo geen statistisch significant verschil in mortaliteit door alle oorzaken.

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij bejaarde patiënten zonder bewezen cardiovasculaire ziekte is er tussen statine en placebo geen statistisch significant verschil in cardiovasculaire mortaliteit.

GRADE: HIGH quality of evidence

In deze populatie verlaagt een behandeling met statines het risico op myocardinfarct (RR 0,61; 95% BI 0,44-0,85).

GRADE: HIGH quality of evidence

In deze populatie verlaagt een behandeling met statines ook het risico op een cerebrovasculair accident (RR 0,76; 95% BI 0,63-0,94).

GRADE: HIGH quality of evidence

Bij bejaarde patiënten zonder bewezen cardiovasculaire ziekte is er tussen een behandeling met statines en placebo geen statistisch significant verschil in het ontstaan van kanker.

GRADE: MODERATE quality of evidence

4.1.1.2.1.2. Statine versus placebo bij ouderen met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte

Statin versus placebo in elderly patients with documented coronary heart disease

Bibliography: Afilalo 2008

In deze meta-analyse werd bij bejaarde patiënten met een bewezen coronaire hartziekte de doeltreffendheid van statines vergeleken met die van placebo. Er zijn gegevens van 9 RCT's geïnccludeerd. De leeftijd gaat van 65 tot 82 jaar. De gemiddelde leeftijd van deze bejaarde populatie in de geïnccludeerde studies ligt echter relatief laag: alle studies vermelden een gemiddelde leeftijd van 70 jaar of jonger, behalve 1 studie (PROSPER 2002), waar de gemiddelde leeftijd 75 jaar bedraagt. We beschikken niet over voldoende gegevens voor de hoogbejaarden (> 80 jaar). De gewogen gemiddelde follow-up is 4,9 jaar.

Bij bejaarde patiënten met een bekende coronaire hartziekte verlagen statines in vergelijking met placebo de mortaliteit door alle oorzaken (RR 0,78; 95% BI 0,65-0,89).

GRADE: MODERATE quality of evidence

In deze populatie verlagen statines ook het mortaliteitsrisico als gevolg van een coronaire hartziekte.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Bij bejaarde patiënten met een bekende coronaire hartziekte verlagen statines het risico op niet-fataal myocardinfarct.

GRADE: MODERATE quality of evidence

Statines verlagen ook het risico op een cerebrovasculair accident bij bejaarde patiënten met een bekende coronaire hartziekte.

GRADE: HIGH quality of evidence

4.1.1.2.1. Veiligheid bij bejaarden

Er werden geen studies gevonden die zich specifiek richten op bijwerkingen bij bejaarden. Voor bijwerkingen van statines in het algemeen verwijzen we naar vraag 3.

4.1.2. Wat zeggen de deskundigen?

4.1.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Het is ook belangrijk om de omstandigheden op te sporen die vatbaar maken voor spiertoxiciteit, vooral de leeftijd, nierinsufficiëntie, aanwezigheid van hepatische cholestase (de meeste statines worden uitgescheiden in de gal).

4.1.2.2. Scheen (Scheen 2014)

De verbetering van de levensomstandigheden en medische zorgen zorgt ervoor dat de oudere populatie een belangrijk en steeds groter wordend deel uitmaakt van onze maatschappij. Meer dan 80% van de personen die overlijden aan een coronaire hartziekte zijn ouder dan 65 jaar. Bovendien lijdt twee derde tot drie vierde van de personen van 65 jaar of ouder ofwel aan een bevestigde coronaire hartziekte, ofwel aan min of meer duidelijke tekenen van atherosclerose. Buiten het vorderen van de leeftijd op zich, gaat de veroudering ook gepaard met een stijging van de prevalentie van bepaalde ziektebeelden die worden beschouwd als risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen, waaronder type 2-diabetes, arteriële hypertensie, chronische nierinsufficiëntie en hypercholesterolemie. Ongeveer 25 % van de mannen en 42 % van de vrouwen ouder dan 65 jaar hebben een totaal cholesterol van > 240 mg/dL. Ouderen zijn dus een groep met hoog cardiovasculair risico, maar men kan zich afvragen of het zin heeft een behandeling met lipidenverlagende middelen te starten of voort te zetten bij hen (Radermecker 2014).

Het voorgestelde bibliografisch onderzoek baseert zich hoofdzakelijk op twee meta-analyses, één van studies gerealiseerd met oudere patiënten (> 65 jaar) in secundaire preventie (Afilalo 2008) en één gerealiseerd bij oudere patiënten (> 65 jaar) in primaire preventie (Savarese 2013). In beide bevallen wordt erkend dat de gegevens met betrekking tot de personen die ouder zijn dan 80 jaar erg beperkt zijn zodat geen enkele degelijke conclusie kan worden getrokken in deze specifieke subgroep. In secundaire preventie concludeert het bibliografisch onderzoek dat de statines die worden voorgeschreven bij ouderen zorgen voor een daling van de all-cause mortaliteit (9 studies, RR 0,78, 95% BI 0,65-0,89, matig niveau van bewijskracht), de mortaliteit door coronaire oorzaken (9 studies, RR 0,70, 95% BI 0,53-0,83, matig niveau van bewijskracht), de niet-fatale infarcten (8 studies, RR 0,74, 95% BI 0,60-0,89, matig niveau van bewijskracht) en de cerebrovasculaire accidenten (CVA) (5 studies, RR 0,75, 95% BI 0,56-0,94, hoog niveau van bewijskracht) (Afilalo 2008). In primaire preventie concludeert het bibliografisch onderzoek dat de statines die worden voorgeschreven bij ouderen (gemiddelde leeftijd 73 jaar) niet zorgen voor een daling van de all-cause mortaliteit (7 studies, RR 0,94, 95% BI 0,86-1,04, hoog niveau van bewijskracht), en de mortaliteit door cardiovasculaire oorzaken (5 studies, RR 0,91, 95% BI 0,69-1,20, hoog niveau van bewijskracht), maar dat ze zorgen voor een vermindering van het aantal myocardinfarcten (5 studies, RR 0,61, 95% BI 0,44-0,85, hoog niveau van bewijskracht) en cerebrovasculaire accidenten (CVA) (5 studies, RR 0,76, 95% BI 0,63-0,94, hoog niveau van bewijskracht) (Savarese 2013). De conclusies van deze meta-analyse lijken ons geldig te zijn.

Verschillende studies hebben aangetoond dat oudere proefpersonen voordeel halen uit een behandeling met statines om de cardiovasculaire morbi-mortaliteit te verminderen (Baigent 2010). Nochtans zijn de gegevens die beschikbaar zijn na de leeftijd van 80 jaar erg beperkt en moet het klinisch oordeel in dit stadium doorslaggevend zijn.

Bij **primaire preventie**, moeten de klassieke maatregelen op het vlak van hygiëne en dieet aanbevolen worden als eerste keuze. Er is geen duidelijke reden voor het starten met een statinebehandeling bij een oudere persoon, ook als hij lijdt aan hypercholesterolemie, indien hij geen enkele cardiovasculaire complicatie vertoont en geen enkel duidelijk teken van atherosclerose vertoont. Bij **secundaire preventie** daarentegen hebben statines hun nut bewezen, zelfs in deze leeftijdsgroep. Hoewel de eerste grote "statine" studies relatief weinig oudere patiënten omvatten, waren de resultaten eveneens uiterst gunstig in deze subpopulatie (Baigent 2010). De "Scandinavian Simvastatin Survival Study" (4S) toonde aan dat simvastatine de totale mortaliteit liet dalen met 35 % en de mortaliteit door coronaire insufficiëntie met 42%, bij beide geslachten en bij patiënten van 60 jaar en ouder die gedurende 5 jaar werden opgevolgd (Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994). De studie "Cholesterol and Recurrent Events" (CARE) evalueerde het effect van pravastatine op coronaire voorvallen na een myocardinfarct. Ze toonde een significante daling aan van majeure coronaire voorvallen (-32%), van overlijdens door een coronaire oorzaak (-45%) en van CVA (-40%) bij oudere personen. Het aantal te behandelen ouderen gedurende 5 jaar bedroeg 11 om een groot coronair voorval te voorkomen en het bedroeg 22 om een overlijden door coronaire oorzaak te voorkomen (Lewis 1998).

De studie PROSPER werd specifiek ontworpen om de doeltreffendheid en de veiligheid te testen van een statine in de oudere populatie (Shepherd 2002). In deze studie werden 5.804 proefpersonen van beide geslachten gerekruteerd, in de leeftijd van 70-82 jaar, met een cardiovasculaire voorgeschiedenis of cardiovasculaire risicofactoren en een cholesterolemie bij aanvang tussen 160 en 270 mg/dL. Na een gemiddelde opvolging van 3,2 jaar, verminderde een behandeling met pravastatine 40 mg (waardoor een daling van het totaal cholesterol werd verkregen met 34 %) het risico van het belangrijkste samengestelde eindpunt (coronair overlijden, niet-fataal infarct en CVA) met 15% (HR 0,85; 95% BI 0,74-0,97; p=0,014) met een significante daling van coronaire voorvallen (HR 0,81; 95% BI 0,69-0,94; p=0,006), maar niet van CVA (behalve TIA's - transiënte ischemische aanval). Daarentegen was het risico van nieuwe kankers significant toegenomen in de pravastatine-groep in vergelijking met de placebo-groep (HR 1,25; 95% BI 1,04-1,51; p=0,020), hoewel deze verhoging niet aanwezig was in alle andere studies met pravastatine of met andere statines. De coronaire mortaliteit daalde significant in de pravastatine-groep, maar niet de totale mortaliteit

(Shepherd 2002). Deze resultaten inzake doeltreffendheid op coronair gebied (significante daling van de mortaliteit door coronaire oorzaken: HR 0,80; 95% BI 0,68-0,95; p=0,0091), zonder significant effect op de CVA noch op de totale mortaliteit, werden bevestigd door een uitbreiding van de PROSPER-studie die onlangs werd gepubliceerd, gaande tot een opvolging van 8,6 jaar, in de loop waarvan de stijging van het kankerpercentage niet werd teruggevonden (Lloyd 2013).

Een recente meta-analyse omvatte 8 studies en 24.674 proefpersonen ouder dan 65 jaar (42,7% vrouwen; gemiddelde leeftijd $73,0 \pm 2,9$ jaar), met een hoog cardiovasculair risico maar zonder bevestigde cardiovasculaire aandoening (Savarese 2013). Deze studie toonde aan dat een behandeling met statines significant de incidentie van myocardinfarcten vermindert (RR 0,606; 95% BI 0,434-0,847; p=0,003) en van vasculaire trombotische accidenten (RR 0,762; 95% BI 0,626-0,926; p=0,006), maar zonder significant de overleving op korte termijn te verlengen (gemiddelde opvolging $3,5 \pm 1,5$ jaar) (all-cause mortaliteit: RR 0,941; 95% BI 0,856-1,035; p=0,210 en overlijden door cardiovasculaire oorzaak: RR 0,907; 95% BI 0,686-1,199; p=0,493). Er werd geen enkel verschil vastgesteld in de incidentie van nieuwe kankers tussen de statine-groep en de placebo-groep (RR 0,989; 95% BI 0,851-1,151; p=0,890). Deze meta-analyse werd hernomen en besproken door de bibliografiegroep.

Een andere meta-analyse hield zich bezig met studies van secundaire preventie bij oudere proefpersonen (Afilalo 2008). Ze omvatte 9 studies met 19.569 patiënten met een leeftijd tussen 65 en 82 jaar. Het percentage all-cause mortaliteit was 15,6% met statines en 18,7% met placebo. Dit absolute verschil stemt overeen met een vermindering van het relatief risico met 22% over 5 jaar (RR 0,78; 95% BI 0,65-0,89). Bovendien verminderen statines significant de mortaliteit van coronaire oorsprong (RR 0,70; 95% BI 0,53-0,83), de niet-fatale infarcten (RR 0,74; 95% BI 0,60-0,89), de revascularisatieprocedures (RR 0,70; 95% BI 0,53-0,83) en de CVA (RR 0,75; 95% BI 0,56-0,94). Het aantal te behandelen personen om een leven te redden wordt geraamd op 28 (95% BI 15-56).

Tenslotte werden deze resultaten, verkregen in gecontroleerde klinische studies, bevestigd, in real-life omstandigheden, in een register van patiënten met myocardinfarcten in Zweden. Een behandeling met statine bleek geassocieerd te zijn met een daling van de cardiovasculaire mortaliteit bij zeer oude patiënten, zonder het risico van kanker te verhogen (Gransbo 2010).

De gebruiksveiligheid van een statine bij een bejaarde persoon kan problematischer zijn omwille van polyfarmacie die het risico van medicamenteuze interacties vergroot, en een grotere fragiliteit, waardoor de klachten door myopathie kunnen verergeren en het risico van nierinsufficiëntie in geval van rhabdomyolyse (Scheen 2014a). Het is aanbevolen om te starten met een lagere dosis bij bejaarde personen en de posologie geleidelijk te verhogen. Een ander probleem, dat niet specifiek is voor bejaarde personen maar duidelijker kan zijn in deze leeftijdsgroep, is het gebrek aan therapietrouw, ook tijdens de opvolging van een coronaire revascularisatieprocedure (Kulik 2011). Een statine dat onregelmatig wordt ingenomen, verliest zijn doeltreffendheid bij cardiovasculaire preventie.

Tabel 9: Behandeling van dyslipidemieën bij bejaarde patiënten voor het verminderen van het cardiovasculair risico volgens de Europese aanbevelingen van 2012 (Reiner 2011)

Aanbevelingen	Aanbevelingsklasse	Niveau van bewijskracht
Een behandeling met statine wordt aanbevolen voor bejaarde patiënten die een cardiovasculair voorval hadden net zoals voor jongere personen.	I	B
Aangezien bejaarde personen vaak comorbiditeiten vertonen en een gewijzigde farmacokinetiek is het aanbevolen om de behandeling met lipidenverlagende middelen te starten met een lage dosis en zorgvuldig te titreren om de doelwaarden van de lipiden te bereiken (zelfde waarden als voor jongere personen)	I	C
Een therapie met statine kan worden ingesteld voor oudere proefpersonen zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, vooral in aanwezigheid van minstens één cardiovasculaire risicofactor naast de leeftijd.	IIb	B

4.1.3. Wat besluit de jury?

4.1.3.1. Leeftijd 65-80

4.1.3.1.1. Niet-medicamenteuze behandeling

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

4.1.3.1.2. 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 CK stijging), en rekening houdend met de levensverwachting, voedingstoestand, co-morbiditeit en andere patiënt-gerelateerde factoren (GRADE B, sterke aanbeveling).

4.1.3.2. Leeftijd > 80 jaar

4.1.3.2.1. Niet-medicamenteuze maatregelen

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

4.1.3.2.2. 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

4.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.2.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Het cardiovasculair risico van diabetici wordt beschouwd als hoog tot zeer hoog.

Targets voor LDL-C of intensiteit van statinetherapie hangen af van bijkomende risicofactoren.

Diabetici
ESC-EAS 2011; AACE 2012; ESC 2013; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr
<u>Risico inschatting:</u> Alle patiënten met type 2-diabetes worden beschouwd als hoog tot zeer hoog risico patiënten; patiënten met type 1-diabetes en microalbuminurie worden als hoog tot zeer hoog risico patiënten beschouwd (ESC 2011, ESC 2013) Of Diabetici > 40 jaar/diabetici met diabetes sinds min. 15 jaar/diabetici met microvasculair lijden/patiënten met diabetes mellitus tussen 40-75 jaar: hoog risico (op 3-gradsschaal laag-intermediair-hoog) (CCS 2013) Of Diabetici (type 1, type 2) met 1 of meer cardiovasculaire risicofactor(en) en/of target orgaanschade: zeer hoog risico (ACC-AHA 2013/bc) Diabetici (type 1, type 2) zonder cardiovasculaire risicofactor en/of target orgaanschade: hoog risico (ACC-AHA 2013/bc) Er wordt aanbevolen (jaarlijks) het lipidenprofiel op te maken (AACE)
<u>Screening markers:</u> Directe LDL-C meting wordt aanbevolen (AACE 2012) Non-HDL-C, Apolipoproteïne B zijn alternatieve markers (AACE 2012) Secundaire markers (apoB) zijn aanbevolen (ESC 2011)

Behandelingstargets:

Non-HDL-C moet worden beschouwd als secundaire behandelingstarget (ESC 2011, ESC 2013)

Bijkomende apoB (of apoB/apoA1 ratio) bepaling wordt aanbevolen voor patiënten met type 2-diabetes (ESC 2011, AACE 2012)

Bij patiënten met type 1-diabetes en in aanwezigheid van microalbuminurie en nierlijden is LDL-C reductie van 30% met statines (of eventueel met een combinatietherapie) aan te raden, ongeacht de basis LDL-C concentratie (ESC 2011)

Bij patiënten met type 2-diabetes en chronisch cardiovasculair lijden (CVZ) of chronisch nierlijden (CNI) en bij patiënten zonder CVZ die > 40 jaar zijn en een of meer bijkomende risico('s) hebben op CVZ of markers van target orgaanschade vertonen:

a) primaire target: LDL-C < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) (ESC 2011) of > 50% LDL-C reductie (ESC 2013)

b) eventueel secundaire targets: non-HDL-C < 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL)(ESC 2013) *en apoB < 80 mg/dL.(ESC 2011)*

Bij patiënten met type 2-diabetes (zonder bijkomende cardiovasculair risico en zonder orgaanschade):

a) primaire target: LDL-C < 2,5 mmol/L (< 100 mg/dL)

b) eventueel secundaire targets: non-HDL-C < 3,3 mmol/L (130 mg/dL)(ESC 2013) *en apoB < 100 mg/dL (ESC 2011)*

Of

Patiënten met diabetes: apoB < 90 mg/dL

Patiënten met diabetes en 1 of meer bijkomende risicofactor(en): apoB < 80 mg/dL (AACE 2012)

Of

Diabetici zonder bijkomende cardiovasculaire risico's en < 40 jaar: (statine)therapie kan worden uitgesteld (marginaal kosten-effectief) (UMHS 2012)

Of

Primaire preventie bij diabetes mellitus en LDL-C 70-189 mg/dL

- Moderate-intensity statine voor volwassenen 40-75 jaar
- High intensity statin voor volwassenen 40-75 jaar indien het geschatte 10 jaars ASCVD risico \geq 7,5%
- Indien < 40 of > 75 jaar: evalueer risico-baten

Secundaire preventie of LDL-C \geq 190 mg/dL: statine in hoge dosis (ACC-AHA 2013/bc)

Welke farmacologische behandeling?

Patiënten met type 2-diabetes: statine

Intensere statinetherapie moet worden overwogen alvorens over te schakelen naar een combinatietherapie statine + ezetimibe (ESC 2013)

Combinatietherapie wordt aanbevolen als de behandelingstargets niet worden bereikt met monotherapie

4.2.1.2. Wat zeggen de studies?

Er is geen aanvullend literatuuronderzoek uitgevoerd wat betreft de werkzaamheid. Er zijn geen gegevens dat de veiligheid van statines bij diabetes verschilt van die bij niet-diabetici.

4.2.2 Wat zeggen de deskundigen?

4.2.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Als er bij een behandeling met een statine een risico op het optreden van een diabetes geïdentificeerd is, is het belangrijk om er hier aan te herinneren dat dit "diabetogeen" effect absoluut geen contra-indicatie is voor een behandeling met statines van patiënten die al lijden aan diabetes (type 1 of type 2), die de facto een hoog vasculair risico hebben en die moeten kunnen genieten van het therapeutisch effect van statines dat in deze groep wel degelijk werd vastgesteld.

4.2.2.2. Scheen (Scheen 2014)

Patiënten met diabetes vertegenwoordigen een populatie waarvan het cardiovasculair risico verhoogd is in vergelijking met de niet-diabetes populatie. De observationele studies toonden aan dat het relatief risico vermenigvuldigd wordt met ongeveer 2 bij mannen en met 3 tot 4 bij vrouwen. Bovendien is de prognose na een acuut coronair voorval minder gunstig bij een diabetespatiënt in vergelijking met een niet-diabetes patiënt (Ryden 2013).

In de diabetische populatie moet een onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met type 1-diabetes en patiënten met type 2-diabetes. De **patiënten met type 1-diabetes**, de minst talrijke groep (minder dan 10 % van alle diabetici, ongeveer 50.000 in België), worden gekenmerkt door een relatief pure hyperglykemische aandoening, zonder concomiterende aanwezigheid van andere cardiovasculaire risicofactoren. Het lipidenprofiel van een patiënt met type 1-diabetes die goed onder controle is, is over het algemeen zeer normaal. Een patiënt met type 1-diabetes die geen diabetische nefropathie vertoont, heeft een cardiovasculair risico dat grotendeels vergelijkbaar is met dat van een niet-diabetische patiënt. Indien er daarentegen een diabetische nefropathie bestaat (die in de eerste plaats gekenmerkt wordt door de aanwezigheid van microalbuminurie en daarna door proteïnurie en plotse daling van de glomerulusfiltratiesnelheid of GFR), dan is het cardiovasculair risico significant toegenomen, hetgeen deze patiënten met type 1-diabetes brengt in de categorie patiënten met een hoog tot zeer hoog risico (Reiner 2011). Hieruit vloeit een verlaging van de doelwaarde voort wat betreft het LDL-cholesterolgehalte en een aanbeveling tot het voorschrijven van een statine om het optimale niveau te bereiken. Er moet echter opgemerkt worden dat er geen enkele klinische studie bestaat die de doeltreffendheid heeft getest van een lipidenverlagende behandeling, en in het bijzonder van een statine, in de type 1-diabetes-populatie.

De **patiënten met type 2-diabetes** zijn het talrijkst (ongeveer 600.000 gekend en miskend in België), maar ze lopen ook het meest risico van cardiovasculaire complicaties. Inderdaad, deze patiënten cumuleren gewoonlijk meerdere risicofactoren gegroepeerd onder de noemer "metabool syndroom". Zo heeft 80 % van de patiënten met type 2-diabetes een metabool syndroom, te weten minstens twee andere afwijkingen, naast hun hyperglykemie, waaronder abdominale obesitas, arteriële hypertensie, atherogene dyslipidemie (verhoogde triglyceriden, HDL-cholesterol verlaagd). In de internationale aanbevelingen worden deze patiënten beschouwd als hoog risico of zeer hoog risico (Reiner 2011). De aanwezigheid van een diabetische nefropathie verhoogt dit cardiovasculair risico nog (Doggen 2013). Clinici hebben meer aandacht voor het voldoende verlagen van het LDL-cholesterolgehalte bij patiënten van wie de type 2-diabetes bekend is, dan indien de type 2-diabetes miskend blijft (Brown 2013).

Voor het merendeel zijn de gegevens met betrekking tot de voordelige effecten van een behandeling met statines in de type 2-diabetes-populatie afkomstig van analyses van diabetische subgroepen ingeschreven in grote studies van cardiovasculaire preventie, zoals de "Heart Protection Study" (HPS) (Collins 2003). De analyse van de resultaten bij de 5.963 patiënten met type 2-diabetes van deze gecontroleerde studie toonde een verlaging aan met ongeveer 25% van het aantal grote cardiovasculaire voorvallen (zoals in de niet-diabetische populatie) met simvastatine 40 mg in vergelijking met placebo. Dit voordeel bleek ook te bestaan in alle bestudeerde subgroepen, opgesplitst in functie van de duur van de diabetes, de kwaliteit van de glykemische controle, het gelijktijdig bestaan van arteriële hypertensie, een leeftijd boven 65 jaar, een cholesterolemie lager dan 5,0 mmol/L (193 mg/dL) of ook nog het bestaan van een cardiovasculair antecedent. Een enkele studie werd uitsluitend uitgevoerd in een type 2-diabetes-populatie, de studie CARDS ("Collaborative Atorvastatin Diabetes Study") (Colhoun 2004). Deze studie, die betrekking had op 2.838 patiënten met type 2-diabetes zonder cardiovasculaire antecedenten (primaire preventie)¹³ toonde, na een gemiddelde opvolging van 3,9 jaar (stopzetting van de studie 2 jaar vroeger dan oorspronkelijk voorzien) een daling met 37 % aan van het aantal majeure cardiovasculaire voorvallen (relatief risico of RR 0,63; 95% BI 0,48-0,83; p=0,001) met een behandeling met atorvastatine 10 mg in vergelijking met placebo. Dit gunstig effect betrof de acute coronaire voorvallen (-36%), de coronaire revascularisatieprocedures (-31%) en de CVA (-48%). De totale mortaliteit daalde met 27 % (RR 0,73; 95% BI 0,52-1,00; p=0,059). Het behandelen van 1.000 patiënten met type 2-diabetes gedurende 4 jaar met atorvastatine 10 mg zou leiden tot het voorkomen van 37 majeure cardiovasculaire voorvallen, zonder het risico van bijwerkingen opmerkelijk te verhogen. Een farmaco-economische analyse, uitgevoerd op basis van deze gegevens en de Belgische situatie, toonde een positief effect aan van een behandeling met atorvastatine 10 mg in de type 2-diabetes-populatie (Annemans 2010).

Een meta-analyse evalueerde de gegevens van 18.686 diabetici (1.466 patiënten met type 1-diabetes en 17.220 patiënten met type 2-diabetes), vergeleken met die van 71.370 niet-diabetische personen in 14 klinische studies die de effecten van een statine testen in vergelijking met placebo (Kearney 2008). Na een gemiddelde opvolging van 4,3 jaar werd een significante vermindering van de all-cause mortaliteit vastgesteld met 9 % voor een daling met 1 mmol/L van het LDL-cholesterol in de diabetische populatie (RR 0,91; 99% BI 0,82-1,01; p=0,02)¹⁴, vergeleken met de daling met 13% in de niet-diabetische populatie (RR 0,87; 99% BI 0,82-0,92; p<0,0001). Dit gunstig effect vloeit voort uit een significante daling van de cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,87; 99% BI 0,76-1,00; p=0,008)¹⁵, zonder effect op de niet-cardiovasculaire mortaliteit (RR 0,97; 99% BI 0,82-1,16; p=0,7). Er was een significante daling met 21% van het aantal grote cardiovasculaire accidenten per verlaging met 1 mmol/L van het LDL-cholesterol bij diabetische personen (RR 0,79; 99% BI 0,72-0,86; p<0,0001), vergelijkbaar met die opgemerkt in de niet-diabetische populatie (RR 0,79; 99% BI 0,76-0,82; p<0,0001). In de diabetische populatie verminderde de behandeling met statine de incidentie van myocardinfarcten en coronaire overlijdens (RR 0,78; 99% BI 0,69-0,87; p<0,0001), van coronaire revascularisatieprocedures (RR 0,75; 99% BI 0,64-0,88; p<0,0001) en van CVA (RR 0,79; 99% BI 0,67-0,93; p=0,0002). Bij diabetische proefpersonen bleek het relatieve voordeel dat door het statine werd geboden vergelijkbaar of de patiënten al dan niet een cardiovasculair antecedent hadden gehad, en onafhankelijk van hun kenmerken bij de inclusie. Na een opvolging van 5 jaar waren er 42 (95% BI 30-55) grote cardiovasculaire voorvallen minder per 1.000 diabetische patiënten behandeld met statine. Deze resultaten pleiten voor een behandeling met statine bij alle diabetische patiënten die een hoog risico lopen van cardiovasculaire voorvallen (Kearney 2008). Aangezien het initieel cardiovasculair risico hoger is bij diabetische patiënten dan bij niet-diabetische patiënten, blijkt de daling van het absolute risico hoger te zijn in de diabetische populatie hetgeen leidt tot een

¹³ De jury is niet akkoord met deze bewering i.v.m. "primaire" preventie: om te worden geïncludeerd in deze studie, moesten de patiënten een diabetes type 2 hebben EN ten minste 1 van de volgende criteria: retinopathie, albuminurie, roken, arteriële hypertensie. Volgens de definities in het begin van dit juryrapport, is de meerderheid van de patiënten van deze studie niet in primaire preventie.

¹⁴ Een vermindering van de all-cause mortaliteit van 9% voor een vermindering van 1 mmol/L van het LDL-cholesterol met een RR van 0,91 (99% BI van 0,82-1,01 en p=0,02) is NIET statistisch significant.

¹⁵ Een vermindering van de cardiovasculaire mortaliteit met een RR van 0,87 maar een 99% BI van 0,76 tot 1,00 kan moeilijk worden gekwalificeerd als statistisch significant en is klinisch niet pertinent.

vermindering van het aantal te behandelen personen (NNT) dat nodig is om een cardiovasculair voorval te voorkomen, een weerspiegeling van de globale rentabiliteit van de interventie (Annemans 2010).

Men moet er op wijzen dat de statines de glykemische controle van de patiënten met type 2-diabetes niet wijzigen, zoals aangetoond in een andere recente meta-analyse (Zhou 2013). Gezien het absoluut risico van het ontwikkelen van type 2-diabetes eerder klein en verwaarloosbaar is vergeleken met de cardiovasculaire voordelen van de statines mogen deze gegevens niet leiden tot een wijziging van de therapeutische benadering die in de klinische praktijk wordt aanbevolen (Sattar 2010).

Voor Scheen (Scheen 2014), bij patiënten met type 2-diabetes: aangezien patiënten met type 2-diabetes vaak een gemengde atherogene dyslipidemie vertonen, gekenmerkt door hypertriglyceridemie en een verlaagd HDL-cholesterolgehalte, zou een behandeling met een fibraat (voornamelijk fenofibraat) interessant kunnen zijn in deze populatie, aangezien deze farmacologische klasse zich vooral richt op deze afwijkingen in het lipidenprofiel. Helaas is er geen enkele breed opgezette gecontroleerde klinische studie die de doeltreffendheid onderzocht van fenofibraat bij patiënten met type 2-diabetes die specifiek geselecteerd waren in functie van de afwijkingen in hun lipidenprofiel. In een gemengde type 2-diabetes-populatie (n=9.795, waarvan 20-25 % met cardiovasculaire voorgeschiedenis) toonde de FIELD-studie geen significante verlaging aan van het risico op coronaire voorvallen (primair evaluatiecriterium), maar wel van het risico van cardiovasculaire voorvallen (uitsluitend weerhouden als secundair evaluatiecriterium). Bovendien was er in deze studie een onevenwicht in het voorschrijven van statine tussen de fenofibraat-groep en de placebo-groep, hetgeen de interpretatie van de resultaten en de conclusies die eruit kunnen worden getrokken, moeilijk maakt (Keech 2005). In de studie ACCORD-LIPID, bij patiënten met type 2-diabetes die systematisch met simvastatine werden behandeld, verminderde het toevoegen van fenofibraat aan de behandeling de incidentie van cardiovasculaire voorvallen niet in een subgroep die werd gekenmerkt door een triglyceridengehalte boven 204 mg/dL en een HDL-gehalte lager dan 34 mg/dL (Ginsberg 2010). In een meta-analyse die de studies met fibraten hernam, werd een significante vermindering van coronaire voorvallen gerapporteerd, zonder effecten op het CVA-risico of op de totale of coronaire mortaliteit (Jun 2010). In een andere meta-analyse van studies met betrekking tot fibraten bij de preventie van cardiovasculaire voorvallen bij 11.590 patiënten met type 2-diabetes, werden fibraten geassocieerd met een daling met 21% van niet-fatale infarcten, maar hadden ze weinig effect op de coronaire of op de totale mortaliteit (Saha 2010). Tenslotte bleken de resultaten van een groot klinisch onderzoek met nicotinezuur (niacine), een molecule die het HDL-cholesterolgehalte het sterkst verhoogt, teleurstellend te zijn, ondanks een verbetering van het lipidenprofiel, zodat deze hypolipidemiërende strategie niet meer in overweging wordt genomen voor het voorkomen van cardiovasculaire ziekten, vooral in de type 2-diabetes-populatie (Boden 2011). Een andere mogelijke combinatie zou zijn om een statine en ezetimibe te combineren bij hoogrisicopatiënten met type 2-diabetes die de streefwaarde voor het LDL-cholesterolgehalte niet bereiken (Scheen 2009). We beschikken echter nog niet over studies die een daling aantonen van het aantal cardiovasculaire voorvallen met deze combinatie in de type 2 diabetes-populatie.

Tabel 10: Behandeling van dyslipidemieën bij de diabetische patiënt voor het verminderen van het cardiovasculair risico volgens de Europese aanbevelingen van 2012 (Reiner 2011)

Aanbevelingen	Aanbevelingsklasse	Niveau van bewijskracht
Bij alle patiënten met type 1-diabetes, in aanwezigheid van een microalbuminurie en nierinsufficiëntie, is het aanbevolen om het LDL-cholesterol te verlagen (met minstens 30 %), bij voorkeur met behulp van een statine (of eventueel een geneesmiddelencombinatie) en dit, onafhankelijk van de basisconcentratie van LDL-cholesterol	I	C
Bij patiënten met type 2-diabetes met cardiovasculaire antecedenten of antecedenten van nierinsufficiëntie en bij hen zonder cardiovasculaire problemen maar ouder dan 40 jaar en die een of meerdere cardiovasculaire risicofactoren vertonen of een marker van een aandoening van een doelorgaan, is de aanbevolen doelstelling in eerste instantie een LDL-cholesterolgehalte van < 70 mg/dL en vervolgens een niet-HDL-C cholesterolgehalte van < 100mg/dL en apoB-gehalte van < 80mg/dL	I	B
Bij alle andere patiënten met type 2-diabetes is de primaire doelstelling een LDL-cholesterolgehalte van < 100mg/dL. De secundaire doelstellingen zijn een niet-HCL-C cholesterolgehalte van < 130 mg/dL en apoB-gehalte van < 100 mg/dL	I	B

Tabel 11: Behandeling van dyslipidemieën bij de diabetische patiënt (met een LDL-cholesterolgehalte tussen 70 en 189 mg/dL) voor het verminderen van het cardiovasculair risico volgens de Amerikaanse aanbevelingen van 2013 (Stone 2013)

Aanbevelingen	Aanbevelingsklasse	Niveau van bewijskracht
Een behandeling met een statine van matige intensiteit zou moeten worden gestart of voortgezet bij diabetische patiënten tussen 40 en 75 jaar	I (Sterk)	A
Een behandeling met een statine van hoge intensiteit is aangewezen voor diabetische patiënten tussen 40 en 75 jaar met een risico van cardiovasculair accident geraamd op $\geq 7,5\%$ (behalve in geval van contra-indicatie).	Ila (Mening van de deskundige)	B
Bij diabetische patiënten jonger dan 40 jaar of ouder dan 75 jaar, is het verstandig om het mogelijk cardiovasculair risico te evalueren en rekening te houden met de voordelen/bijwerkingen, medicamenteuze interacties en voorkeuren van de patiënt op het ogenblik waarop wordt beslist om een behandeling met een statine te starten, voort te zetten of te versterken.	Ila (Mening van de deskundige)	C

4.2.3 Wat besluit de jury?

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 verwickelingen.

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

4.3.1. Wat zegt de literatuurstudie?

4.3.1.1 Wat zeggen de richtlijnen?

De meeste richtlijnen vermelden chronische nierinsufficiëntie (CNI) als een risicofactor voor cardiovasculaire ziekte. Sommige richtlijnen beschouwen CNI automatisch als 'high risk' voor het ontwikkelen van cardiovasculaire ziekte.

Chronische nierinsufficiëntie (CNI)
ESC-EAS 2011; AACE 2012; ESC 2013; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr
<u>Risico inschatting:</u> Patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI – GFR < 60 mL/minuut/1,73 m ²) hebben automatisch een hoog tot zeer hoog cardiovasculair risico (meeste richtlijnen) en moeten gescreend worden op dyslipidemie (ESC 2011, CCS 2012) .
<u>Behandelingstargets:</u> LDL-C is primaire target; non-HDL-C kan worden beschouwd als een secundaire behandelingstarget; LDL-target moet worden aangepast aan de mate van nierinsufficiëntie (ESC 2012) Voor zeer hoog risico patiënten: LDL-C target is < 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL) en/of minstens 50% LDL-reductie wanneer de behandelingstarget niet wordt gehaald.
<u>Welke farmacologische behandeling?</u> <ul style="list-style-type: none">- Hypolipemiërende behandeling overwegen gezien het hoge cardiovasculair risico (ESC 2011).- LDL target in functie van de ernst van de nierinsufficiëntie (ACC-AHA 2013/bc)- Statines (om het nierfunctieverlies enigszins te beperken en gezien hun gunstig effect op pathologische proteïnurie) (meeste richtlijnen)- Eventueel statines in combinatietherapie om de LDL-C < 1,8 mmol/L te bereiken. Fenofibraat wordt a) afgeraden bij eGFR < 30 mL/minuut/1,73 m², b) aan maximum 54 mg/dag toegediend bij eGFR tussen 30 en 59 mL/minuut/1,73 m², c) gestaakt indien eGFR tijdens de behandeling zakt naar < 30 mL/minuut/1,73 m² (ACC-AHA 2013/b)¹⁶
<u>Welke voorzorgen?</u> Dosisvermindering van hoge dosis statine naar matige dosis statine (gezien de predispositie voor bijwerkingen)

4.3.2 Wat zegt de deskundige: Scheen? (Scheen 2014)

Rekening houdend met de veroudering van de bevolking en de betere behandeling van sommige acute pathologieën (waaronder myocardinfarct) stijgt de prevalentie van personen met chronische nierinsufficiëntie (CNI). De aanwezigheid van een nierinsufficiëntie, gekenmerkt door een daling van de glomerulusfiltratiesnelheid (GFR), verhoogt het cardiovasculair risico. Dit is het geval in de diabetische populatie (Doggen 2013), zoals reeds besproken, maar ook ongeacht de oorsprong van de nierinsufficiëntie.

¹⁶ In België vermeldt de SmPC (Summary of Product Characteristics) dat fenofibraat gecontaindiceerd is bij nierinsufficiëntie (zonder verder preciseren).

Patiënten met CNI zijn vaak drager van een dyslipidemie-complex, waarbij een verhoging van het gehalte van triglyceriden gekoppeld is aan een verlaging van het HDL-cholesterol, een verhoging van het niet-HDL-cholesterol, apolipoproteïnes B en de verhouding van de kleine en dichte LDL-partikels. Kortom, dit type atherogene dyslipidemie lijkt op dat aanwezig is bij type 2-diabetes. Al zou de dyslipidemie gemengd en complex zijn, het voornaamste doel van de behandeling blijft de daling van het LDL-cholesterol, met als secundaire doelstelling een verlaging van het niet-HDL-cholesterol (Reiner 2011).

Post-hoc analyses toonden aan dat patiënten met CNI in stadia 2-3 voordeel halen uit een behandeling met een statine (Reiner 2011). In het "Pravastatin Pooling Project" (PPP) met 19.737 proefpersonen die werden opgevolgd tijdens een gemiddelde duur van 64 maanden, hadden de patiënten met CNI die werden behandeld met pravastatine een significante daling van de all-cause mortaliteit (RR 0,81; 95% BI 0,73–0,89). In de "Heart Protection Study" (HPS) was de absolute daling van het mortaliteitsrisico 11% in een subgroep patiënten met een lichte CNI in vergelijking met een daling met 5,4 % in het ganse cohort. De resultaten zijn minder duidelijk in de meer gevorderde stadia van CNI, met name door het kleinere aantal patiënten van dit type dat opgenomen was in de gecontroleerde klinische studies. Twee grote observationele studies die werden uitgevoerd bij hemodialyse-patiënten toonden geen significante daling aan van de mortaliteit door een behandeling met statine (Reiner 2011).

De SHARP-studie werd specifiek gerealiseerd bij 9.270 patiënten zonder coronaire voorgeschiedenis maar met CNI, vóór het stadium van de dialyse (2/3 van de patiënten) of reeds in dialyse (1/3 van de patiënten) (Baigent 2011). De grote atherosclerotische voorvallen daalden met 17% (RR 0,83; 95% BI 0,74-0,94; $p=0,0021$) met een gecombineerde behandeling met simvastatine en ezetimibe. De coronaire voorvallen (overlijden en niet-fatale infarcten) daalden niet significant (RR 0,92; 95% BI 0,76-1,11; $p=0,37$), maar wel de niet-hemorragische CVA (RR 0,75; 95% BI 0,60-0,94; $p=0,01$) en de arteriële revascularisatieprocedures (RR 0,79; 95% BI 0,68-0,93; $p=0,0036$) bij patiënten behandeld met een combinatie van simvastatine plus ezetimibe in vergelijking met hen die een placebo kregen. In deze studie toonde de analyse per subgroep geen heterogeniteit tussen de dialyse en niet-dialyse patiënten.

De doeltreffendheid van de statines bij proefpersonen met nierinsufficiëntie werd geanalyseerd in verschillende recente meta-analyses waarvan sommige van de Cochrane Collaboration in verschillende stadia van CNI (Palmer 2012). Ze tonen een onbetwistbare doeltreffendheid aan van een behandeling met een statine bij niet-dialyse patiënten (Navaneethan 2009), maar twijfelachtiger bij dialyse-patiënten ondanks een significante daling van de cholesterolemie (Palmer 2013), en relatief onzeker bij patiënten na een niertransplantatie (Palmer 2014). De conclusies van de meta-analyses kunnen echter onderling afwijken. Zo kwam een andere meta-analyse (onafhankelijk van de Cochrane Collaboration) tot de conclusie dat er een significante daling van het risico van grote cardiovasculaire voorvallen was bij patiënten met CNI, met inbegrip van dialyse-patiënten, hetgeen pleit voor deze combinatie in verschillende stadia van CNI (Hou 2013).

Patiënten met CNI zijn fragieler en kunnen meer ongewenste medicamenteuze bijwerkingen vertonen. De ongewenste bijwerkingen zouden ten dele de mogelijke baten door de statines bij personen met CNI kunnen beperken (Erickson 2013). In de SHARP-studie waren ongewenste bijwerkingen echter erg zeldzaam. Bovendien krijgen de patiënten met CNI meestal andere geneesmiddelen die hen kunnen blootstellen aan verschillende medicamenteuze interacties. De voorkeur moet worden gegeven aan geneesmiddelen die voornamelijk worden geëlimineerd via de lever bij patiënten met CNI, maar men moet voorzichtig zijn met statines die worden gemetaboliseerd door cytochroom 3A4 die meer risico van medicamenteuze interacties vertonen. Fibraten, die via de nieren worden geëlimineerd, moeten worden vermeden wanneer de GFR minder dan 50 mL/minuut/1,73 m² is (Descamps 2012b). Nochtans toonde een meta-analyse een gunstig effect aan van fibraten op de cardiovasculaire prognose van patiënten met CNI en eveneens een positief effect op sommige markers voor nefropathie (Jun 2012).

CNI wordt beschouwd als een "coronair equivalent". Hieruit resulteert dat aan patiënten met CNI in primaire preventie dezelfde aandacht moet worden besteed als aan een patiënt zonder CNI, maar in secundaire preventie. De aanbevelingen voor de behandeling van hyperlipidemie bij personen met CNI worden samengevat in tabel 12 (Reiner 2011).

Tabel 12: Behandeling van dyslipidemieën bij de patiënt met matige tot ernstige chronische nierinsufficiëntie (CNI) (stadia 2-4, GFR tussen 15 en 89 mL/ minuut/1,73 m²) voor het verminderen van het cardiovasculair risico volgens de Europese aanbevelingen van 2012 (Reiner 2011)

Aanbevelingen	Aanbevelingsklasse	Niveau van bewijskracht
CNI wordt erkend als een equivalent van coronair risico; de vermindering van het LDL-cholesterol is aanbevolen als primair doel van de behandeling	I	A
De daling van het LDL-C vermindert het cardiovasculair risico bij patiënten met CNI en is dus een doelstelling	IIa	B
De statines moeten worden gebruikt voor het vertragen van het verlies van nierfunctie en dus als bescherming tegen terminale CNI waarbij dialyse noodzakelijk is	IIa	C
Omdat de statines een gunstig effect hebben op een pathologisch percentage van proteïnurie (> 300 mg/dag), dienen ze te worden gebruikt bij patiënten met CNI stadium 2-4	IIa	B
In geval van matige tot ernstige CNI dienen statines, in monotherapie of gecombineerd met andere geneesmiddelen, te worden gebruikt om een LDL-cholesterol van < 70 mg/dL te bekomen	IIa	C

4.3.3 Wat besluit de jury?

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

4.4.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Buiten de richtlijnen werd er geen literatuurstudie uitgevoerd.

4.4.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

In de richtlijnen wordt geen informatie gevonden betreffende leverinsufficiëntie.

4.4.2 Wat zeggen de deskundigen?

4.4.2.1. Balligand (Balligand 2014)

Het is ook belangrijk om de omstandigheden op te sporen die vatbaar maken voor spiertoxiciteit, vooral de leeftijd, nierinsufficiëntie, aanwezigheid van hepatische cholestase (de meeste statines worden uitgescheiden in de gal).

Management van de statines in geval van verhoging van de leverenzymen (aminotransferasen): in geval van ziekte met cytolyse of progressieve levercholestase zijn statines meestal gecontra-

indiceerd; indien indicatie zich opdringt door een zeer hoog cardiovasculair risico verdient pravastatine de voorkeur omdat het minder gemetaboliseerd wordt; in geval van een matige enzymatische verhoging (< 3X bovengrens van normaal (ULN)), gewoonlijk geassocieerd met leververvetting (in het kader van metabool syndroom) toonden placebogecontroleerde studies geen verergering of toegenomen incidentie aan van hepatotoxiciteit onder statine; deze kunnen dus worden gebruikt met regelmatige enzymatische monitoring (bijv. om de 3 maanden).

4.4.2.2. Scheen (Scheen 2014)

Er is een gebrek aan feitelijke gegevens met betrekking tot de patiënten met leverinsufficiëntie in de literatuur, er is vooral geen enkele meta-analyse beschikbaar.

4.4.3. Wat besluit de jury?

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)

5.1. Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines? Welke statine moet hierbij opgestart worden?

5.1.1. Wat zegt de literatuurstudie?

5.1.1.1. Wat zeggen de richtlijnen?

Zie punt 1.2.1.

5.1.2. Wat zeggen de deskundigen?

5.1.2.1. Foulon (Foulon 2014)

5.1.2.1.1. Algemene begrippen i.v.m. therapietrouw

Het begrip **therapietrouw** omschrijft men meestal als 'de mate waarin de patiënt gezondheidsadviezen opvolgt'. Dit kan betrekking hebben op het innemen van geneesmiddelen, het volgen van een dieet of het veranderen van levensstijl (Cramer 2008).

Wanneer men het heeft over therapietrouw bij gebruik van geneesmiddelen, bedoelt men 'de mate waarin de patiënt het advies over het gebruik van het geneesmiddel opvolgt'(Cramer 2008). Bij dit gebruik van geneesmiddelen onderscheidt men verschillende fasen, met elk een aantal typische problemen wat therapietrouw betreft (zie figuur 2).

De eerste fase omhelst het **opstarten van de behandeling** (in het Engels: drug initiation). Nogal wat patiënten blijken geneesmiddelen die door de arts werden voorgeschreven niet af te halen in de apotheek. Anderen halen ze wel af, maar starten niet of pas later met de behandeling.

In de periode waarin een patiënt een geneesmiddel gebruikt kunnen twee types problemen voorkomen. De patiënt kan **vroegtijdig stoppen** met de behandeling (in het Engels: discontinuation) of kan de behandeling slecht uitvoeren. In het eerste geval beslist de patiënt bijvoorbeeld niet langer door te gaan met een behandeling met antibiotica, of stopt hij, zonder overleg met de arts, met een behandeling met antidepressiva. Dit vroegtijdig stoppen geeft problemen met wat men noemt de 'persistence': de tijd waarin een behandeling zou moeten worden volgehouden, wordt niet gevolgd. Een patiënt is daarentegen 100% persistent als hij de behandelduur exact respecteert (Cramer 2008). In het tweede geval gaat het bijvoorbeeld om het niet respecteren van het inname-moment, een dag wel en een andere dag geen geneesmiddel nemen,... Dergelijke problemen worden omschreven als problemen met het **uitvoeren van een behandeling**, in het Engels 'execution' of 'implementation'. Afhankelijk van de kenmerken van het geneesmiddel, waaronder de halfwaardetijd, geeft dit meer of minder problemen. Zo is exacte inname van de geneesmiddelen cruciaal bij de behandeling van HIV-AIDS; het minder correct innemen van bijvoorbeeld fluoxetine, dat een zeer lange halfwaardetijd heeft, heeft minder gevolgen. De 'forgiveness' van dit laatste geneesmiddel is groter.

In de literatuur verwijzen de Engelse termen 'compliance' en 'adherence' doorgaans naar de mate waarin een patiënt handelt in overeenstemming met de voorgeschreven dosering en doseerinterval. Zo wordt een patiënt die exact het interval en de dosering van een behandeling respecteert, 100% compliant of adherent genoemd (Cramer 2008). Beide termen, compliance en adherence, worden daarbij door elkaar gebruikt. 'Adherence' zou als term echter minder pejoratief en oordelend klinken

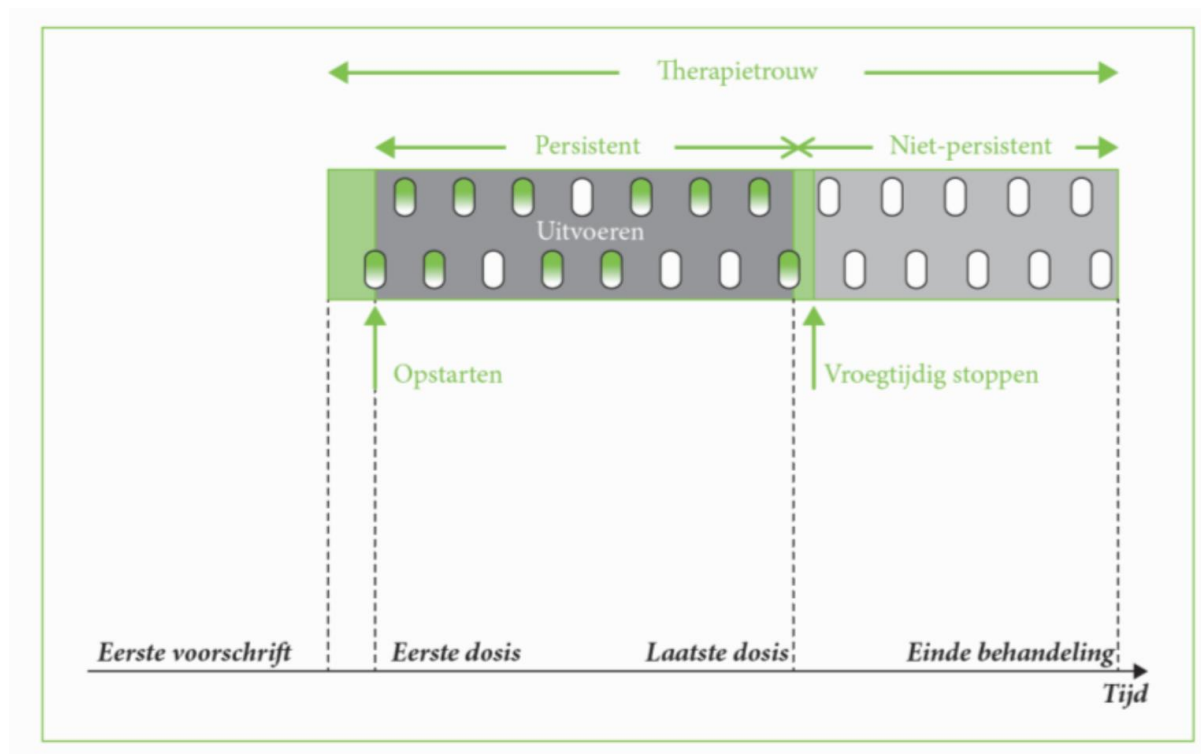
(Cramer 2008). 'Adherence' wordt daarnaast ook als algemene term voor therapietrouw gebruikt, en omvat dan zowel problemen met opstarten, volhouden als uitvoeren van de behandeling.

Cijfers voor therapietrouw bij chronische behandelingen liggen **meestal rond de 50%**, onafhankelijk van de aandoening, het behandelplan of de meetmethode (WHO 2003). Dit is veel lager dan meestal wordt verondersteld of ingeschat door zorgverleners.

Een gebrek aan therapietrouw kan de effectiviteit van een behandeling verminderen, maar kan ook het correct inschatten van deze effectiviteit ondermijnen (Haynes 2008). Als de arts niet op de hoogte is van het feit dat een patiënt een bepaalde behandeling niet volgt zoals voorgeschreven, kan hij onterecht denken dat de progressie van de aandoening of het feit dat bepaalde symptomen niet onder controle zijn, te wijten is aan het geneesmiddel zelf (gebrek aan effectiviteit, te lage dosis), en zal hij deze behandeling wellicht zonder reden veranderen, of een bijkomend geneesmiddel aan de behandeling toevoegen (Ruddy 2009).

In de VS wordt de totale kost van een gebrek aan therapietrouw geschat op 300 miljoen dollar per jaar. Therapie-ontrouw kan er immers voor zorgen dat de behandeling ineffectief wordt, met slechte resultaten, complicaties, bijwerkingen, (her)hospitalisaties, onnodige spoedopnames en zelfs de dood tot gevolg (Shi 2010). Daarom heeft de WHO aangegeven dat het vergroten van de effectiviteit van allerlei interventies om therapietrouw te bevorderen wellicht een veel grotere impact zal hebben op de gezondheid van een bevolking, dan eender welke specifieke verbetering van een bepaalde medische behandeling (WHO 2003).

Figuur 2: *Verskillende elementen van therapietrouw (adherence) (Vrijens 2012)*



5.1.2.1.2. Therapietrouw bij statinegebruik

5.1.2.1.2.1. Cijfers

Uit de literatuur blijkt dat 50% of meer van de patiënten die statines gebruiken, met deze behandeling stoppen binnen het jaar na het opstarten er van. Vaak gaat het om een tijdelijke, doch lange, onderbreking (> 90 dagen) (Maningat 2013).

In een studie naar therapietrouw bij secundaire preventie van *coronary artery disease* bleek 71% van de patiënten consistent aspirine te gebruiken, terwijl slechts 46% van de patiënten dat deed voor β -blokkers, en 44% voor statines. Therapietrouw voor alle drie de geneesmiddelen, was slechts 21% (Newby 2006).

De resultaten van een recente cohortstudie tonen dat de therapietrouw voor statines vermindert in functie van de behandelduur, en dat het zakken van de therapietrouw onder de 80% geassocieerd is met een significant hoger risico op cardiovasculaire events (Slejko 2014)

In een simulatiestudie (Shroufi 2010) werd eerder al aangetoond dat het verhogen van de therapietrouw voor statines met 50% (van 50% naar 75%) twee keer zo veel vroegtijdige overlijdens kan voorkomen dan het aanpassen van de behandeldoelstellingen voor statines van 20% risico op cardiovasculaire ziekte naar 15,5% (10-jaar risico).

5.1.2.1.2.2. Factoren die therapietrouw beïnvloeden

5.1.2.1.2.2.1. Vijf dimensies

De literatuur over factoren die therapietrouw beïnvloeden is zeer uitgebreid, en bevat vaak ook tegenstrijdige resultaten. Toch zijn er een aantal factoren die frequent terug komen. De WHO definieerde vijf dimensies, waarvan patiënt-gerelateerde factoren maar één element zijn. Het idee dat enkel patiënten zelf verantwoordelijk zijn voor een gebrek aan therapietrouw is achterhaald, en een ontkenning van de complexiteit aan factoren die het gedrag van mensen beïnvloeden en hen in staat stellen om de behandeling te volgen zoals voorgeschreven (WHO 2003).

5.1.2.1.2.2.2. Patiëntgerelateerde factoren

Demografische variabelen als leeftijd, geslacht en ras blijken niet eenduidig gecorreleerd met therapietrouw.

Factoren die gelinkt zijn met een beperkte therapietrouw zijn lage *health literacy*, een beperkt begrip van de aandoening, attitude tegenover de effectiviteit van de behandeling, negatieve ervaringen met medicatie, aanwezigheid van psychologische problemen, en cognitieve beperkingen. Alhoewel 'vergeten' een rol blijkt te spelen, zijn de onderliggende factoren die dat vergeten bepalen, veel belangrijker. Het gaat daarbij om een gebrek aan prioriteit stellen wat betreft de medicamenteuze behandeling, door de medicatie herinnerd worden aan de aandoening, zich oud of slecht voelen omwille van het feit medicatie te moeten innemen, of niet graag medicatie innemen (Maningat 2013).

Een belangrijke verklaring voor een lage therapietrouw lijkt te liggen in het twijfelen aan het nut van de behandeling, en het bezorgd zijn over de potentiële bijwerkingen. Deze afwegingen komen tot uiting in het 'necessity-concerns' framework dat door Horne werd voorgesteld, en dat in belangrijke mate therapietrouw blijkt te bepalen (Horne 2013). Een recente meta-analyse bevestigde dat hoe groter de perceptie van de noodzaak voor de behandeling, en hoe minder zorgen over de potentiële schadelijke gevolgen, des te beter de therapietrouw voor langdurige medicamenteuze behandelingen (Horne 2013).

Een mooi voorbeeld daarvan is de onverwacht lage therapietrouw voor statines die gemeten werd bij patiënten die gebruik maakten van margarine, verrijkt met fytosterolen. Het gebruik van dergelijke margarine, wat zou kunnen beschouwd worden als 'healthy behavior', bleek geen predictor voor therapietrouw, wel in tegendeel. Patiënten die deze margarines gebruikten, gingen er immers van uit dat ze daardoor geen statine meer nodig hadden, wat dus een verkeerde inschatting was van de nood aan medicatie (Eussen 2010, Eussen 2011).

5.1.2.1.2.2.3. Therapiegerelateerde factoren

Uit een recent gepubliceerde studie (USAGE), blijkt dat maar liefst 67% van de patiënten die gestopt waren met een behandeling met statines, dit deed omwille van de bijwerkingen (Cohen 2012). Deze bijwerkingen werden recent in het Engels beschreven als de vijf 'Ms': *Metabolism* (kans op het ontstaan van diabetes mellitus); *Muscle symptoms* (spierkrampen, spierzwakte, rhabdomyolyse); *Medication interactions* (interacties tussen statines en andere geneesmiddelen, vnl. CYP-gerelateerd); *Memory* (geheugenverlies en verwardheid); en *Major organ effects* (leverfunctiestoornissen en acute nierinsufficiëntie) (Katz 2014).

Ook de complexiteit van het medicatieschema blijkt de therapietrouw negatief te beïnvloeden (Maningat 2013).

5.1.2.1.2.2.4. Ziekte-gerelateerde factoren

Twee factoren die bijdragen tot de lage therapietrouw bij statines voor de behandeling van dyslipidemie zijn ongetwijfeld het asymptomatische en levenslange karakter van de aandoening (ESC, 2011). Therapietrouw voor statines blijkt hoger bij patiënten die al een voorgeschiedenis hebben van een cardiovasculaire aandoening, en meer dan één risicofactor hebben (meer dan enkel een verhoogd LDL cholesterol). Co-morbiditeiten zoals diabetes en hypertensie blijken verder de kans op therapietrouw te verhogen (Maningat 2013).

5.1.2.1.2.2.5. Sociaal-economische factoren

In de hierboven vermelde USAGE-studie, was de kostprijs een belangrijke factor in het bepalen van therapietrouw (Cohen 2012). Ook uit andere studies blijkt hoe hoger het bedrag dat de patiënt zelf moet betalen, hoe lager de therapietrouw (Maningat 2013).

5.1.2.1.2.2.6. Factoren die te maken hebben met het zorgteam en de zorgorganisatie

Communicatie tussen zorgverlener en patiënt blijkt een belangrijke invloed te hebben op therapietrouw. De USAGE-studie toonde aan dat patiënten die hun behandeling met statines hadden stopgezet minder tevreden waren over de informatie die de arts gegeven had, dan patiënten die hun behandeling volhielden (Cohen 2012).

5.1.2.1.2.3. Therapietrouw verbeteren

5.1.2.1.2.3.1. Gegevens uit onderzoek

Op basis van een Cochrane review uit 2010 kan geconcludeerd worden dat de interventies die een positief effect hebben op therapietrouw bij statinegebruik, ten minste bestaan uit het ondersteunen en het herinneren van de patiënt (maximale verbetering van de therapietrouw met 24%). Bijkomende patiënteninformatie en –educatie bleek de therapietrouw met 13% te verbeteren; vereenvoudiging van het medicatieschema leidde tot een winst van 11% (Schedlbauer 2010).

Een specifieke vorm van educatie is het expliciteren van de persoonlijke risico's. Zo werd in een studie aangetoond dat het laten zien van de CT-scans met de calcium-afzettingen in de eigen vaatwand, motiverend was voor therapietrouw (Kalia 2012). Recent werd aangetoond dat ook het testen van en het informeren over de aanwezigheid van een genetische risicofactor (KIF6) een belangrijk effect heeft op therapietrouw. Geteste en geïnformeerde patiënten bleken op zes maanden significant meer therapietrouw dan niet-geteste patiënten, en significant meer patiënten in de interventie-arm hielden de behandeling vol (69,1% versus 53,3%) (Charland 2013).

Het betrekken van andere zorgverleners, naast de behandelende arts, is eveneens een strategie om de therapietrouw te verhogen. Een Nederlandse studie toonde aan dat uitgebreide counseling over cardiovasculaire risico's door een verpleegkundige de therapietrouw voor statines kon verbeteren (Nieuwkerk 2012). In een andere studie werd ingezet op de rol van de apotheker in de eerste lijn. Er

was een duidelijke verbetering in de therapietrouw voor statines en β -blokkers, maar enkel de verbetering voor deze laatste groep van geneesmiddelen was statistisch significant (Calvert 2012).

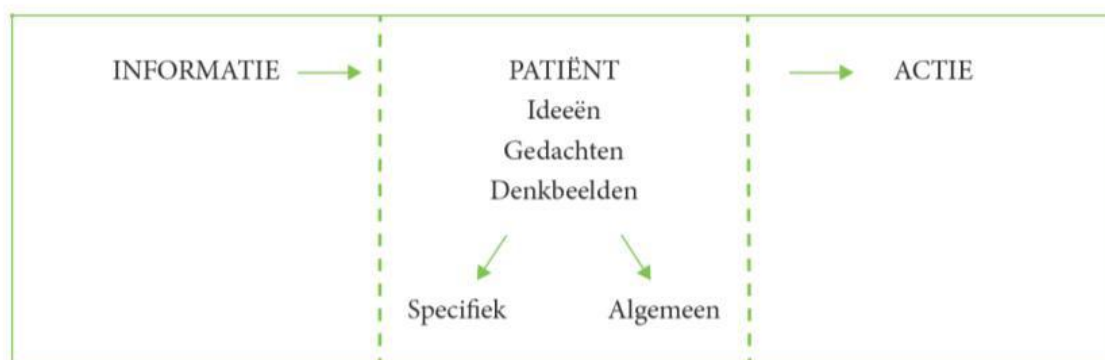
Meer in het algemeen bestaan de interventies die enigszins succesvol zijn, meestal uit meerdere componenten, waarbij meerdere zorgverleners betrokken zijn.

5.1.2.1.2.3.2. Kernelementen

In de richtlijnen wordt voornamelijk gefocust op communicatie en educatie, zodat zorgverlener en patiënt partners worden in het bereiken van de behandelingsdoelstellingen. Deze educatie moet niet alleen handelen over het gebruik van het geneesmiddel en het medicatieschema, maar ook over eventuele bijwerkingen en de voor- en nadelen van de behandeling (ESC 2011). Zowel huisartsen, apothekers, verpleegkundigen als zelfhulpgroepen hebben hierbij elk hun geïntegreerde rol (ESC 2011, ESC 2012).

Kernelement in de begeleiding van patiënten is echter oog te hebben voor de **opvattingen** van de patiënt omtrent ziekte en gezondheid. Zoals hierboven aangegeven zijn de opvattingen en houding van de patiënt even belangrijk als de bijwerkingen in het voorspellen van therapietrouw. Zonder correct inzicht in hoe de patiënt denkt, welke elementen meespelen bij een beslissing om al of niet te starten of te stoppen met de behandeling, is het begeleiden van patiënten dan ook moeilijk, en zal goed bedoelde uitleg weinig effect hebben. Dit wordt duidelijk geïllustreerd in de figuur 3 hieronder: alleen maar informatie geven aan de patiënt zal meestal niet leiden tot betere therapietrouw (actie). Een patiënt is immers geen computer waar je bepaalde informatie in stopt, en waarop een te voorspellen effect volgt. Informatie wordt door patiënten verwerkt, geconfronteerd met eigen ideeën en gedachten, en afgetoetst met eerdere ervaringen of input van buitenaf. Meer nog: wanneer je de gedachten van een patiënt niet capteert, is er weinig kans dat de boodschap effectief gehoord en beluisterd wordt.

Figuur 3: voorstelling van het belang van ideeën, gedachten en denkbeelden van patiënten bij het omzetten van informatie in actie.



5.1.2.1.2.3.3. In de praktijk

Bij de start van de behandeling is het van belang dat de arts en de patiënt vier topics bespreken (Katz 2014):

- De voordelen van het verlagen van het cardiovasculair risico
- De bijwerkingen van de behandeling
- Geneesmiddeleninteracties
- Voorkeur van de patiënt

In een eigen model, vooral uitgewerkt om de apotheker te ondersteunen bij een eerste uitgifte van een nieuw geneesmiddel voor een chronische aandoening, spreken we eveneens over vier elementen, waarbij de opvattingen en ideeën van de patiënt de basis vormen. Het gaat daarbij over 1) doel en werking van het geneesmiddel; 2) bijwerkingen; 3) gebruik en 4) therapietrouw (Liekens

2013). We zijn er immers van overtuigd dat al bij het eerste gesprek de basis moet gelegd worden voor therapietrouw.

Het bespreken van het doel en de werking van het geneesmiddel, in aansluiting met de vragen en de verwachtingen van de patiënt, zorgt ervoor dat de patiënt inzicht heeft in het doel en het nut van de behandeling. Dat is een cruciale voorwaarde voor therapietrouw: slechts weinig mensen zullen bereid zijn om een behandeling te volgen waarvan ze het nut niet inzien. Door de bijwerkingen te bespreken, wordt een belangrijke barrière voor therapietrouw weggewerkt. De patiënt die weet welke bijwerkingen hij mag verwachten, zal immers minder snel geneigd zijn om bij bijwerkingen de behandeling te onderbreken. Toch is het belangrijk om ook buiten deze thema's expliciet stil te staan bij therapietrouw (Liekens 2013).

Een belangrijk element dat vaak vergeten wordt, is het aangeven van de verwachte behandelduur. Nogal wat mensen hebben aanvankelijk niet begrepen dat ze een bepaald geneesmiddel langdurig, soms zelfs levenslang, zullen moeten innemen. Het is ook aangewezen om heel concreet met de patiënt af te spreken wanneer hij bijv. terug verwacht wordt voor een controle-raadpleging (Liekens 2013).

Een tweede element dat specifiek aan bod mag komen, is het belang van therapietrouw. Je kan dat doen door te wijzen op de positieve effecten van de behandeling, of op de negatieve effecten als de behandeling niet correct wordt uitgevoerd (Liekens 2013).

Een bijkomend aandachtspunt is het advies over wat een patiënt moet doen wanneer hij een dosis vergeet in te nemen. Dat advies zal verschillend zijn naargelang het doel en de werking van het geneesmiddel, maar ook afhankelijk van de farmacokinetiek. Wanneer je dit aspect ter sprake brengt, is het belangrijk om een goed evenwicht te vinden tussen begrip voor de situatie en waarschuwing voor de impact van vergeten dosissen (Liekens 2013).

Kernelement van een **follow-up gesprek** is het vragen van feedback aan de patiënt. Het is daarbij belangrijk om te starten met open vragen, die betrekking hebben op de vier inhoudelijke thema's die bij het opstarten aan bod kwamen (Liekens 2013).

Zo is het belangrijk om aan de patiënt te vragen nogmaals aan te geven wat voor hem het doel van de behandeling is, en welke winst hij er van verwacht. Het is daarnaast even belangrijk om te polsen naar bijwerkingen, en om deze bijwerkingen ernstig te nemen (Maningat 2013). Specifiek i.v.m. therapietrouw, probeert de zorgverlener te achterhalen, op een niet-oordelende manier, of er problemen zijn met het correct volgen van de behandeling. Informeer niet alleen naar de mate van therapietrouw, maar ook naar factoren die therapietrouw bevorderen of juist bemoeilijken (Liekens 2013).

Als je vaststelt dat het lastig is voor de patiënt om de medicatie in te nemen zoals voorgeschreven, en dat het daarbij vooral gaat om *praktische problemen*, zoek dan samen naar een oplossing. Een *gebrek aan motivatie* om het geneesmiddel in te nemen, is heel wat moeilijker om aan te pakken. Daarvoor maak je best gebruik van motivationele gesprekstechnieken. Een grondige bespreking van deze technieken valt buiten het doel van deze bijdrage, maar algemeen komt het er op neer dat je zo dicht mogelijk bij de beleving / ervaring van de patiënt blijft, en dat je de patiënt zelf oplossingen laat aanreiken (Liekens 2013).

Algemene tips om therapietrouw te ondersteunen:

- Bespreek samen met de patiënt de **noodzaak** voor een behandeling
 - in overeenstemming met zijn/haar beeld van de aandoening
 - beantwoordend aan zijn/haar verwachtingen
- Vraag naar specifieke **bekommernissen** en antwoord doelgericht
- Zorg dat het medicatieschema op maat is van de patiënt, en werk praktische problemen weg

5.1.2.2. De Backer (De Backer 2014)

5.1.2.2.1. Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines?

In de EAS/ESC richtlijn van 2011 over de behandeling van dyslipidemieën en in de 2012 richtlijn van de 5th Joint European Societies Task Force over preventie van cardiovasculaire ziekte in de klinische praktijk wordt figuur 4 voorgesteld.

Figuur 4 : Interventiestrategieën in functie van het totale cardiovasculair risico en van het LDL-C gehalte.

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.5 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.5 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	>190 mg/dL >4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
>5 to <10, or high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high risk	Lifestyle intervention, consider drug*	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention	Lifestyle intervention and immediate drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

In deze richtlijnen wordt aanbevolen het opstarten van een behandeling met hypolipemiërende geneesmiddelen te overwegen afhankelijk van het totale cardiovasculair risico en van het LDL-C gehalte. In de verticale as staat het totale cardiovasculair risico variërend van laag over matig naar hoog en zeer hoog. Dit totale cardiovasculair risico wordt bepaald door het al of niet aanwezig zijn van cardiovasculaire ziekte (CVZ), diabetes, chronische nierinsufficiëntie, een familiale hypercholesterolemie of aan de hand van het SCORE-model. In de horizontale as staat het LDL-C gehalte.

Een geïsoleerde hypercholesterolemie met een LDL-C boven de 190 mg/dL bij een jong persoon zonder andere cardiovasculaire risicofactoren en daarom nu nog laag risico is toch een indicatie om een behandeling met statines te overwegen; personen met een LDL-C < 190 mg/dL en een laag of matig totaal cardiovasculair risico moeten in de eerste plaats advies krijgen om het totale cardiovasculair risico te verlagen of laag te houden dankzij aanpassingen van leefgewoonten; maar eens het risico hoog of erg hoog wordt (SCORE > 5%/10 jaar, diabetes, gekende CVZ) is een behandeling met hypolipemiërende geneesmiddelen zeker te overwegen of duidelijk geïndiceerd.

In de meer recente aanbevelingen van de American College of Cardiology (ACC) en van de American Heart Association (AHA) van 2013 en in de pas verschenen richtlijnen van de Joint British Societies (JBS-3) en van de National Clinical Guideline Centre (NICE 2014) worden vergelijkbare maar ook divergente standpunten ingenomen: de gelijkenis bestaat er in dat ook in deze richtlijnen wordt aanbevolen een behandeling met statines op te starten afhankelijk van het totale cardiovasculair risico.

In de Amerikaanse richtlijnen wordt aanbevolen alle patiënten met gekende CVZ te behandelen met een statine onafhankelijk van hun LDL-C gehalte, ook iedereen met een LDL-C > 190 mg/dL en

iedereen met een LDL-C > 70 mg/dL en daarbij ofwel diabetes ofwel een totaal cardiovasculair risico op een fatale of niet-fatale CVZ van > 7,5%/10 jaar, dit laatste berekend aan de hand van een nieuw risicomodel dat werd ontwikkeld op basis van resultaten uit recente Amerikaanse cohortstudies. Deze grenswaarde om een behandeling met statines te overwegen ligt erg laag en veel lager dan de > 5% kans volgens het SCORE-model op een fatale CVZ/10 jaar in de Europese richtlijnen; > 7,5%/10 jaar met het Amerikaans model zal ergens vergelijkbaar zijn met > 2%/10 jaar met het SCORE-model. Het is zelfs zo dat in de ACC/AHA richtlijn wordt aanbevolen een behandeling met statines te overwegen als het totale cardiovasculair risico gemeten met het Amerikaans model > 5%/10 jaar bedraagt.

Met de lat op > 7,5%/10 jaar werd ingeschat dat dit zou meebrengen dat in plaats van 43,2 miljoen Amerikanen van 40-75 jaar te behandelen met statines volgens de oudere ATP III richtlijnen nu 12,8 miljoen Amerikanen meer te behandelen zijn wat neer komt op 48,6% van de totale Amerikaanse bevolking van 40-75 jaar. Op basis van de databank Farmanet werden statines in België in 2012-13 gebruikt door ongeveer 1,47 miljoen personen; in de leeftijdsgroep 40-59 jarigen zou ongeveer 14% statines nemen terwijl dit in de leeftijdsgroep 60-79 jarigen 42% zou bedragen. De implementatie van de ACC/AHA richtlijnen zou dus betekenen dat veel meer jongere volwassenen (< 60 jaar) zouden worden aanbevolen statines preventief te gebruiken.

In de meest recente JBS-3 richtlijnen en de NICE-2014 aanbevelingen wordt ook aanbevolen statines te overwegen bij alle patiënten met gekende CVZ en dit in de primaire preventie van CVZ ook afhankelijk te stellen van het totale cardiovasculair risico. Een Engels risicomodel wordt aanbevolen om dit totale cardiovasculair risico in te schatten namelijk het QRISK2-model waarbij rekening wordt gehouden met leeftijd, geslacht, roken, cholesterol, bloeddruk, body mass index, voorkamerfibrilleren en familiale antecedenten. Maar waar voorheen de lat om een statine te overwegen op een totaal cardiovasculair risico van $\geq 20\%/10$ jaar lag is dit thans verlaagd naar $\geq 10\%/10$ jaar wat dicht aansluit bij de AHA/ACC richtlijn en verder af staat van de EAS/ESC en Joint ESC aanbevelingen.

Vrijwel alle expertcomités die richtlijnen over het onderwerp hebben uitgebracht, zijn het vandaag de dag dus eens dat de indicatie voor het opstarten van statines moet afhankelijk gesteld worden van het totale cardiovasculair risico van de patiënt. Nochtans moet daarbij worden opgemerkt dat de wetenschappelijke onderbouw daarvan erg beperkt is; er is nooit een gerandomiseerd en gecontroleerd onderzoek uitgevoerd om te zien of een strategie die de indicatie voor een statine afhankelijk stelt van het totale cardiovasculair risico het beter doet dan een strategie die dit principe niet hanteert. Maar het lijkt logisch en heeft in de eerste plaats veel te maken met gezondheidseconomische factoren.

Statines hebben een preventief nut wat betreft CVZ bij vrijwel iedereen dus ook bij personen met een laag totaal cardiovasculair risico maar de winst, in absolute aantallen uitgedrukt, zal des te hoger zijn naarmate het totale cardiovasculair risico hoog is. Neem aan dat we met een statine een relatieve risico reductie bekomen van -30%; toegepast op 10.000 personen met een laag totaal cardiovasculair risico, bijv. 1%/10 jaar, verwachten we na 10 jaar zonder statine 100 nieuwe cardiovasculaire zieken; indien die 10.000 personen gedurende 10 jaar een statine nemen dan kunnen we 30 van die 100 voorkomen of omgerekend moeten we 333 personen gedurende 10 jaar behandelen om één cardiovasculair event te voorkomen. Maar dezelfde behandeling met dezelfde werkzaamheid toegepast op 10.000 personen met hoog cardiovasculair risico, bijv. 10%/10 jaar, levert een winst op die heel anders uitvalt: zonder statine verwachten we na 10 jaar 1.000 nieuwe cardiovasculaire zieken; indien die 10.000 personen gedurende 10 jaar een statine nemen dan kunnen we 300 van die 1.000 voorkomen of omgerekend moeten we slechts 33 personen gedurende 10 jaar behandelen om één cardiovasculair event te voorkomen. Met dit soort cijfers moet worden rekening gehouden om de keuze te maken vanaf welk cijfer van totaal cardiovasculair risico men het opstarten van een behandeling met statines zal overwegen. Hierbij zal de kost meespelen maar evenzeer maatschappelijke aspecten die vooral uitgaan van de patiënt zelf.

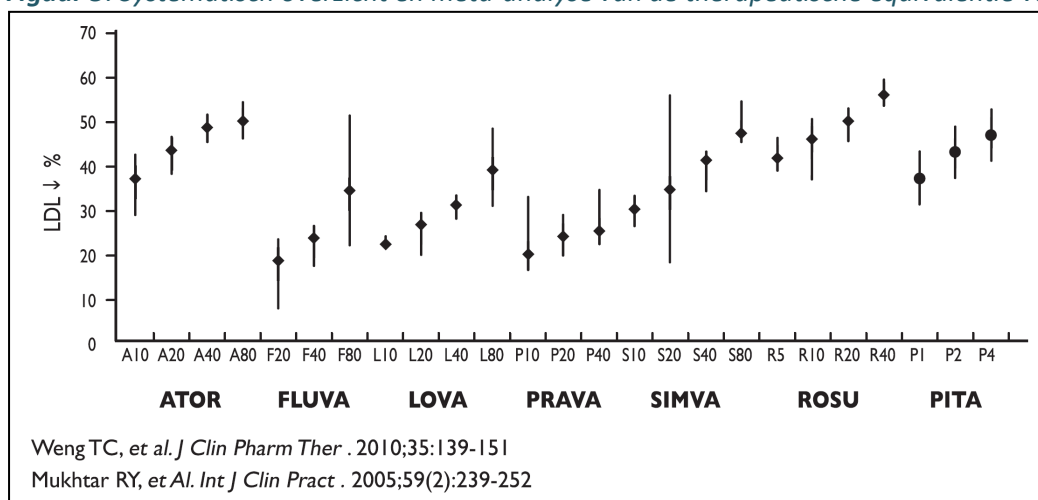
Samengevat, wat de eerste vraag betreft omtrent de indicatie voor het starten van een behandeling met hypolipemiërende geneesmiddelen,

- wordt in alle richtlijnen aanbevolen de start van behandeling met farmaca afhankelijk te stellen van het totale cardiovasculair risico; dit ondanks het ontbreken van wetenschappelijke evidentie dat een dergelijke strategie beter zou zijn.
- Statines zijn steeds de eerste keus.
- Alle patiënten met gekende CVZ zijn kandidaat voor een behandeling met statines onafhankelijk van hun LDL-C gehalte.
- 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 nu voordoet in de populatie waarin men werkt. Voor België is het SCORE-model dat gekalibreerd werd voor de Belgische situatie nog steeds het meest geschikt.
- Vanaf welk niveau van totaal cardiovasculair risico een statine te overwegen valt is nog onduidelijk; resultaten van kosten-baten analyses hebben de lat lager gelegd in recente richtlijnen maar dit impliceert dat aan een behoorlijk aantal volwassenen wordt aanbevolen dagelijks en voor de rest van het leven medicatie te gebruiken wat het debat opent op maatschappelijk vlak en waarbij het uiteindelijk de arts en de persoon in kwestie zullen zijn die beslissen of meer nodig is dan aanpassingen van leefgewoonten.

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

Statines verschillen van elkaar in diverse opzichten ook wat betreft hun LDL-C verlagend effect. In Figuur 5 wordt een overzicht gegeven van het LDL-C verlagend effect van diverse statines in diverse dosissen.

Figuur 5: Systematisch overzicht en meta-analyse van de therapeutische equivalentie van statines.



Weng TC, et al. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139-151

Mukhtar RY, et al. *Int J Clin Pract*. 2005;59(2):239-252

ATOR: atorvastatine; FLUVA: fluvastatine; LOVA: lovastatine; PRAVA: pravastatine; SIMVA: simvastatine; ROSU: rosuvastatine; PITA: pitavastatine.

Welk statine te verkiezen hangt af van het LDL-C niveau dat men wenst te bereiken en van het LDL-C gehalte van waar men vertrekt. Er wordt ook steeds aanbevolen rekening te houden met het risico op bijwerkingen afhankelijk van leeftijd, comorbiditeit en interactie met andere farmaca.

In de ACC/AHA richtlijn worden twee opties voorzien: een “ high-intensity statin therapy” waarbij men beoogt het LDL-C met gemiddeld $\geq 50\%$ te verlagen; dit is realistisch met ofwel atorvastatine 40 of 80 mg per dag of met rosuvastatine 20 of 40 mg per dag.

De “moderate-intensity statin therapy” voorziet een LDL-C verlaging van $> 30 - < 50\%$; voor wat betreft de in België op de markt zijnde statines is dit te bekomen met atorvastatine 10 of 20 mg per dag, rosuvastatine 5-10 mg per dag, simvastatine 20-40 mg per dag, pravastatine 40-80 mg per dag, fluvastatine 40 mg tweemaal per dag. De keuze tussen beide opties wordt gemaakt op basis van gekende CVZ, LDL-C gehalte, leeftijd, diabetes en totaal cardiovasculair risico.

In de recente NICE-2014 richtlijn wordt aanbevolen voor primaire preventie te starten met atorvastatine 20 mg per dag en in secundaire preventie met atorvastatine 80 mg per dag.

Die keuze van atorvastatine heeft alles te maken met lokale gezondheidseconomische overwegingen.

In de EAS/ESC richtlijn wordt voorgesteld de keuze afhankelijk te maken van de proportionele reductie in LDL-C die men wenst te bereiken. Dit is afhankelijk van het LDL-C gehalte van waar men vertrekt, van de streefwaarde die men wenst te bereiken en dit is zelf afhankelijk van het totale cardiovasculair risico; in tabel 13 is deze proportionele reductie voorgesteld; zo zal men bij een patiënt met gekende CVZ een LDL-C < 70 mg/dL willen bereiken of minstens 50% reductie; als die patiënt vertrekt van een LDL-C van 160 mg/dL dan is een proportionele reductie van 55-60 % nodig en dat kan enkel worden bereikt met atorvastatine 40-80 mg of rosuvastatine 20-40 mg per dag (zie figuur 5).

Tabel 13: proportionele reductie van LDL-C nodig om een bepaalde streefwaarde te bereiken in functie van de vertrekwaarde.

STARTING LDL-C		% REDUCTION TO REACH LDL-C		
		<1.8 mmol/L (~70 mg/dL)	<2.5 mmol/L (~100 mg/dL)	<3 mmol/L (~115 mg/dL)
>6.2	>240	>70	>60	>55
5.2-6.2	200-240	65-70	50-60	40-55
4.4-5.2	170-200	60-65	40-50	30-45
3.9-4.4	150-170	55-60	35-40	25-30
3.4-3.9	130-150	45-55	25-35	10-25
2.9-3.4	110-130	35-45	10-25	<10
2.3-2.9	90-110	22-35	<10	-
1.8-2.3	70-90	<22	-	-

De keuze van het statine en de dosering zal dus afhankelijk zijn van hoeveel reductie in LDL-C men wil bereiken; dit zelf is afhankelijk van het totale cardiovasculair risico; is dit hoog dan zal een reductie van > 50 % worden nagestreefd en dat is enkel te bereiken met krachtige statines in voldoende dosis; maar bij de aanpak ervan moet ook rekening worden gehouden met mogelijke bijwerkingen die vaker optreden bij een hoge dosering van om het even welk statine en meer te vrezen zijn in bepaalde omstandigheden.

5.1.3. Wat besluit de jury?

Voorafgaande opmerking

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.

5.1.3.1. 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.

Enkele NNT uit individuele RCT's studies die kunnen gebruik worden in dit 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
 - MI (fataal en niet-fataal)
 - NNT per patiëntjaar 434
- Jupiter 2008
 - n=17.802 – LDL-C < 130, hs-CRP ≥ 2,0 mg/dL – > 50 jaar – duur 1,9 jaar – 20 mg rosuvastatine versus placebo
 - uitkomst
 - MI, beroerte, arteriële revascularisatie, hospitalisatie voor onstabiele angina, dood door cardiovasculaire oorzaken (primair eindpunt)
 - NNT gedurende 2 jaar: 95
 - Elk MI
 - NNT per patiëntjaar 500
 - MI, 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 MI 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
 - NS
 - Coronaire hartziekte overlijden of niet-fataal MI
 - NNT voor een gemiddelde van 3,2 jaar: 48
 - Fatale of niet-fatale beroerte
 - NS
 - Vasculair overlijden
 - NS
 - All-cause overlijden
 - NS

- 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 MI, stil MI, 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 MI
 - NNT voor een gemiddelde van 6,1 jaar: 28
 - Elk MI
 - 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

5.1.3.2. 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.

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

5.2.1. Wat zegt de literatuurstudie?

Er zijn geen gegevens beschikbaar.

5.2.2. Wat zegt de deskundige: De Backer? (De Backer 2014)

Uiteraard zal men de behandeling tijdelijk of definitief moeten onderbreken bij bijwerkingen maar dit wordt elders in deze consensusvergadering besproken. Zijn er andere omstandigheden om de medicatie te onderbreken? De deskundige ziet er maar één namelijk bij vrouwen die wensen zwanger te worden; statines zijn gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap. Maar er zijn geen andere redenen om de medicatie te onderbreken; er zijn zelfs risico's verbonden aan het tijdelijk onderbreken en het cardiovasculair risico neemt terug toe na het definitief onderbreken van statines. Ook het switchen naar lagere dosering of naar minder krachtige producten ging in bepaalde studies samen met een verhoogd risico op cardiovasculaire ziekte (CVZ).

5.2.3. Wat besluit de jury?

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).

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 lage-densiteit 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 multiële 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.

Bibliografie

Lijst van richtlijnen (gebruikt door de bibliografiegroep)

Dyslipidemie

ESC-EAS 2011	<p>European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society guidelines for the management of dyslipidaemias</p> <p>Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 2011;32:1769-1818. doi:10.1093/eurheartj/ehr158 http://eurheartj.oxfordjournals.org</p>
AACE 2012	<p>American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and atherosclerosis</p> <p>Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE et al. Lipid and atherosclerosis guidelines. Endocrine Practice 2012; 18 (1): 1-78.</p>
ESC 2013	<p>Chapter 6.4. Prevention of cardiovascular disease in patients with diabetes and dyslipidaemia</p> <p>ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular diseases developed in collaboration with EASD (European Association for the Study of Diabetes) Eur Heart J 2013 Advance Access published August 30, 2013 doi:10.1093/eurheartj/eh108 http://eurheartj.oxfordjournals.org</p>
UMHS 2012	<p>Screening and management of lipids, guidelines for clinical care by University of Michigan Health System</p> <p>Original: 2009, minor revisions in 2011 and 2012</p> <p>Barrie WE, Van Harrison R, Khanderia UB et al. Screening and management of lipids. UMHS Lipid Therapy Guideline update, November 2012: 1-16.</p>
CCS 2013	<p>Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult</p> <p>Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA et al. 2012 Update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Canadian Journal of Cardiology 2013; 29: 151–167.</p>
ACC AHA 2013 bc	<p>Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association</p> <p>Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task</p>

	Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000. http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation
--	--

Cardiovasculaire preventie

ESC 2012	European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). <i>Eur Heart J</i> 2012;33:1635-1701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
NICE 2010	Prevention of cardiovascular disease (NICE public health guidance 25) Issued June 2010 National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical Guideline PH25. Issue date: June 2010 http://guidance.nice.org.uk/PH25
ACC AHA 2013 cvr	Guideline on the assessment of cardiovascular risk Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000. http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation
Domus Medica 2007	Globaal cardiovasculair risicobeheer Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede praktijkvoering Domus Medica. <i>Huisarts Nu</i> 2007;36:339-69. http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html

Aanpak van levensstijl

ACC AHA 2013 Lifestyle Management	Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Eckel RH, Jakicic JM, Ard, JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology American/Heart Association Task Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i> . 2013;00:000–000. http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437740.48606.d1.citation
-----------------------------------	---

Referenties

(Afilalo 2008) Afilalo J, Duque G, Steele R, Jukema JW, de Craen AJ, Eisenberg MJ. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(1):37-45.

(Allonen 2012) Allonen J, Nieminen MS, Lokki M, Parkkonen O, Vaara S, Perola M, et al. Mortality rate

increases steeply with nonadherence to statin therapy in patients with acute coronary syndrome. *Clinical cardiology*. 2012;35(11):E22-7.

(Annemans 2010) Annemans L, Marbaix S, Webb K, et al. Cost Effectiveness of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus A Pharmacoeconomic Analysis of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study in the Belgian Population. *ClinDrug Investig* 2010;30:133-42.

(Baigent 2010) Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.

(Baigent 2011) Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.

(Ballantyne 2004) Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, Strony J, Alizadeh J, Suresh R, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *International journal of clinical practice*. 2004;58(7):653-8.

(Balligand 2014) Balligand JL. Effets indésirables des statines et autres hypolipémiants. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014

(Bansal 2012) Bansal D, Undela K, D'Cruz S, Schifano F. Statin use and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2012;7(10):e46691.

(Boden 2011) Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.

(Boekholdt 2012) Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-9.

(Bonovas 2007) Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A, Sitaras NM. Use of statins and risk of haematological malignancies: a meta-analysis of six randomized clinical trials and eight observational studies. *British journal of clinical pharmacology*. 2007;64(3):255-62.

(Bonovas 2012) Bonovas S, Nikolopoulos GK, Bagos PG. Use of fibrates and cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 17 long-term randomized placebo-controlled trials. *PloS one*. 2012;7(9):e45259.

(Brown 2013) Brown TM, Tanner RM, Carson AP, et al. Awareness, treatment, and control of LDL cholesterol are lower among U.S. adults with undiagnosed diabetes versus diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2734-40.

(Brugts 2009) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, Gotto AM, Shepherd J, Westendorp RG, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *Bmj*. 2009;338(1):b2376.

(Bulbulia 2011)

(Calvert 2012) Calvert S.B., Kramer J.M., Anstrom K.J. et al. (2012). Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *Am Heart J* 163(4), 657-665.

Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H.; Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 350 2004:1495-1504.

(Cantu-Brito 2012) Cantu-Brito C, Chiquete E, Ruiz-Sandoval JL, Gaxiola E, Albuquerque DC, Corbalan R, et al. Atherothrombotic disease, traditional risk factors, and 4-year mortality in a Latin American population: the REACH Registry. *Clinical cardiology*. 2012;35(8):451-7.

(Carter 2013) Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Bmj*. 2013;346:f2610.

- (Catapano 2011) Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis* 2011;217: 3–46.
- (Chan 2012) Chan JM, Litwack-Harrison S, Bauer SR, Daniels NA, Wilt TJ, Shannon J, et al. Statin use and risk of prostate cancer in the prospective Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2012;21(10):1886-8.
- (Charland 2013) Charland S.L., Agatep B.C., Herrera V. et al. (2013). Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the Additional KIF6 Risk Offers Better Adherence to Statins (AKROBATS) trial. *Pharmacogenomics J*. doi: 10.1038
- (Chevalier 2009) Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
- (Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration 2010) Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- (Cohen 2012) Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K. et al (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*, 6(3), 208-215.
- (Colhoun 2004) Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
- (Collins 2003) Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
- (Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010) Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010. Aanbevelingen over het gebruik en het voorschrijven van statines, Belgisch Staatsblad 20.8.2010, Editie 3, pp 54472-54475.
- (Cramer 2008) Cramer J.A., Roy, A., Burrell, A. et al (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*, 11, 44-47.
- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380(9841):581-90.
- (Cui 2012) Cui X, Xie Y, Chen M, Li J, Liao X, Shen J, et al. Statin use and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2012;23(7):1099-111.
- (Danaei 2012) Danaei G, Tavakkoli M, Hernan MA. Bias in observational studies of prevalent users: lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. *American journal of epidemiology*. 2012;175(4):250-62.
- (Danaei 2013) Danaei G, Garcia Rodriguez LA, Fernandez Cantero O, Hernan MA. Statins and risk of diabetes: an analysis of electronic medical records to evaluate possible bias due to differential survival. *Diabetes care*. 2013;36(5):1236-40.
- (De Backer 2014) De Backer G. Praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik - Commentaar. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014
- (DeGorter2013) DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet*. 2013 Aug;6(4):400-8
- (Deng 2013) Deng Z, Zhang S, Yi L, Chen S. Can statins reduce risk of lung cancer, especially among

elderly people? A meta-analysis. Chinese journal of cancer research = Chung-kuo yen cheng yen chiu. 2013;25(6):679-88.

(Descamps 2012a) Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, et al. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis* 2012;222:564-6.

(Descamps 2012b) Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al. Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012;67:167-73.

(Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators 2001)

(Doggen 2013) Doggen K, Nobels F, Scheen AJ, et al. Cardiovascular risk factors and complications associated with albuminuria and impaired renal function in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Complications* 2013;27:370-5.

(Draeger 2006) Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia *J Pathol.* 2006;210(1):94-102

(Eindhoven 2012) Eindhoven JA, Onuma Y, Oemrawsingh RM, Daemen J, van Nierop JW, de Jaegere PP, et al. Long-term outcome after statin treatment in routine clinical practice: results from a prospective PCI cohort study. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology.* 2012;7(12):1420-7.

(Elkeles 1998) Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, et al. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SENDCAP) Study. *Diabetes care.* 1998;21(4):641-8.

(Emberson 2012) Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhalra N, et al. Lack of effect of lowering LDL cholesterol on cancer: meta-analysis of individual data from 175,000 people in 27 randomised trials of statin therapy. *PloS one.* 2012;7(1):e29849.

(Enger 2010) Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoepidemiology safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *The American journal of cardiology.* 2010;106(11):1594-601.

(Erickson 2013) Erickson KF, Japa S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250-8.

(Eussen 2010) Eussen S.R., de Jong N., Rompelberg C.J. (2010). Effects of the use of phytosterol/-stanol-enriched margarines on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19(12), 1225-32.

(Eussen 2011) Eussen S.R., Bouvy M.L., Rompelberg C.J. et al. (2011). Influence of the use of functional foods enriched with phytosterols/-stanols on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20(8), 830-7.

(Farmaka 2014) Farmaka vzw. Geneesmiddelenbrief: statines voor iedereen, ook voor bejaarden? *Jaargang* 2014;21:1-8.

(Finegold 2014) Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):464-74

(Fletcher 2012) Fletcher et al, *Clinical epidemiology* (5 ed) -2012-Lippincott, William & Wilkins

(Foulon 2014) Foulon V. Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling met bijzondere aandacht voor therapietrouw, monitoring en begeleiding van de patiënt. *Consensusvergadering RIZIV* 22 mei 2014

(Ginsberg 2010) Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine.*

2010;362(17):1563-74.

(Gransbo 2010) Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9.

(Hackam 2011) Hackam DG, Woodward M, Newby LK, Bhatt DL, Shao M, Smith EE, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(20):2233-42.

(Haynes 2008) Haynes R.B. , Ackloo E., Sahota N. et al (2008). Interventions for medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.

(Health Base 2013) Health Base (2013). Commentaren medicatiebewaking 2013-2014 (ed. 2013-2014)

(Hippisley-Cox 2010) Hippisley-Cox J, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QResearch database. *Bmj*. 2010;340:c2197.

(Horne 2013) Horne R., Chapman S.C., Parham R. et al. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*, 8(12): e80633.

(Hou 2013) Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.

(HPS 2002) Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9326):7-22.

(Jacobs 2011) Jacobs EJ, Newton CC, Thun MJ, Gapstur SM. Long-term use of cholesterol-lowering drugs and cancer incidence in a large United States cohort. *Cancer research*. 2011;71(5):1763-71.

(JBS 3) Joint British Societies' Consensus Recommendations for the Prevention of Cardiovascular Disease (JBS 3) *Heart* 2014;100:suppl 2 ii1-ii67.

(Jun 2010) Jun M, Foote C, Lv J, Neal B, Patel A, Nicholls SJ, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9729):1875-84.

(Jun 2012) Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71.

(Kalia 2012) Kalia N., Li D., Budoff M. (2012). Statin therapy adherence after visualizing coronary calcium by cardiac computed tomography. *J Am College Cardiol*, 59 (13S1).

(Katz 2014) Katz D.H., Intwala S.S., Stone N.J. (2014) *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, published online 25 April 2014

(Kearney 2008) Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

(Keech 2005) Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9500):1849-61.

(Klein 2006) Klein BE, Klein R, Lee KE, Grady LM. Statin use and incident nuclear cataract. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(23):2752-8.

(Ko 2013) Ko DT, Wijeyesundera HC, Jackevicius CA, Yousef A, Wang J, Tu JV. Diabetes mellitus and cardiovascular events in older patients with myocardial infarction prescribed intensive-dose and moderate-dose statins. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(3):315-22.

- (Kokkinos 2013) Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. *Lancet*. 2013;381(9864):394-9.
- (Kostis 2013) Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013.
- (Kulik 2011) Kulik A, Shrank WH, Levin R, et al. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:1409-14.
- (Langlois 2012) Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. *Clin Chem Lab Med* 2012;50:1169-81.
- (Langlois 2014) Langlois M. Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014
- (Langlois 2014a) Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83-90.
- (Ledford 2013) Ledford H. Cholesterol limits lose their lustre: revised guidelines for heart health are set to move away from target-based approach. *Nature* 2013;494:410-411.
- (Leuschen 2013) Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR, Mansi EA, Panday V, Mansi I. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(11):1427-34.
- (Lewis 1998) Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
- (Li 2013) Li X, Wu XB, Chen Q. Statin use is not associated with reduced risk of skin cancer: a meta-analysis. *British journal of cancer*. 2013.
- (Liekens 2013) Liekens en Foulon (2013). Farmaceutische zorg voor patiënten met depressie.
- (Lipworth 2013) Lipworth L, Fazio S, Kabagambe EK, et al. A prospective study of statin use and mortality among 67,385 blacks and whites in the Southeastern United States. *Clin Epidemiol* 2013;6:15-25.
- (Liu 2013) Liu Y, Tang W, Wang J, Xie L, Li T, He Y, et al. Association between statin use and colorectal cancer risk: a meta-analysis of 42 studies. *Cancer causes & control : CCC*. 2013.
- (Lloyd 2013) Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, Kearney PM, Sattar N, Perry I, et al. Long-term effects of statin treatment in elderly people: extended follow-up of the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). *PloS one*. 2013;8(9):e72642.
- (Makihara 2013) Makihara N, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Ago T, Kuroda J, et al. Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):211-5.
- (Mancini 2013) Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S., et al. (2013). Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*, 29(12), 1553-68.
- (Maningat 2013) Maningat P., Gordon B.R., Breslow J.L. (2013) How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*, 15(1), 291.
- (Manktelow Bradley 2009) Manktelow Bradley N, Potter John F. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
- (Mansi 2013) Mansi IA, Mortensen EM, Pugh MJ, Wegner M, Frei CR. Incidence of musculoskeletal and neoplastic diseases in patients on statin therapy: results of a retrospective cohort analysis. *The*

American journal of the medical sciences. 2013;345(5):343-8.

(Marelli 2011) Marelli C, Gunnarsson C, Ross S, Haas S, Stroup DF, Cload P, et al. Statins and risk of cancer: a retrospective cohort analysis of 45,857 matched pairs from an electronic medical records database of 11 million adult Americans. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;58(5):530-7.

(Margolis 2013) Margolis KL, Davis BR, Baimbridge C, Ciocon JO, Cuyjet AB, Dart RA, et al. Long-term follow-up of moderately hypercholesterolemic hypertensive patients following randomization to pravastatin vs usual care: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn)*. 2013;15(8):542-54.

(Marx 2003) Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP journal club*. 2003;138(2):A11-2.

(McAlister 2008) McAlister FA. The "number needed to treat" turns 20 – and continues to be used and misused. *CMAJ* 2008;179:549-53. *CMAJ* 2008;179:549-53.

(Meade 2002) Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;325(7373):1139.

(Miller 2011) Miller M, Stone J, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.

(Mills 2011) Mills EJ, O'Regan C, Eyawo O, Wu P, Mills F, Berwanger O, et al. Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *European heart journal*. 2011;32(11):1409-15.

(Mukhtar 2005) Mukhtar RY, Reid J, Reckless JP. Pitavastatin. *Int J Clin Pract*. 2005 Feb;59(2):239-52.

(Naci 2013) Naci H, Brughts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246 955 participants from 135 randomized, controlled trials. *Circulation Cardiovascular quality and outcomes*. 2013;6(4):390-9.

(Navaneethan 2009) Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;published on line 2009/04/17;doi: 10.1002/14651858.CD007784:CD007784.

(Nelson2013) Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science*. 2013 Nov 29;342(6162):1094-8

(Newby 2006) Newby L.K., LaPointe N.M., Chen A.Y. et al. (2006). Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 113(2), 203-212.

(NICE 2014) Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Draft for consultation. 2014, pp 286 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

(Nichols 2007) Nichols GA, Koro CE. Does statin therapy initiation increase the risk for myopathy? An observational study of 32,225 diabetic and nondiabetic patients. *Clinical therapeutics*. 2007;29(8):1761-70.

(Nieuwkerk 2012) Nieuwkerk P.T., Nierman M.C., Vissers M.N. et al (2012). Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 110(5), 666-672.

(Nilsson 1997) Nilsson J, Ericsson C, Hamsten A. Bezafibrate following acute myocardial infarction: important findings from the Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial. *Fibrinolysis Proteolysis* 1997;suppl 1:159-62.

(Nordestgaard 2010) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.

(Nordestgaard 2013) Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial

hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.

(Palmer 2012) Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:263-75.

(Palmer 2013) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD004289.

(Palmer 2014) Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.

(Palnum 2012) Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels PD, et al. Use of secondary medical prophylaxis and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide follow-up study. *Stroke; a journal of cerebral circulation.* 2012;43(3):802-7.

(Patel 2013) Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *Journal of clinical medicine research.* 2013;5(4):275-80.

(Penfornis 2012) Penfornis A, Baleyrier A, Clavel T, et al. LDL-cholesterol target values and actual values in patients with type 2 diabetes (T2D) uncontrolled on oral antidiabetic monotherapy: the lipid results of the French ESCALADE survey. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:503-9.

(Phillips2002) Phillips PS1, Haas RH, Bannykh S. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-5

(Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, Murphy SA, Ho JE, Waters DD, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA : the journal of the American Medical Association.* 2011;305(24):2556-64.

(Radermecker 2014) Radermecker RP, Lancellotti P. La prévention des maladies cardiovasculaires est-elle encore utile chez la personne âgée ? Focus sur les antiagrégants et les hypolipémiants. *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.

(Ray 2010) Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, Sever P, Jukema JW, Ford I, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Archives of internal medicine.* 2010;170(12):1024-31.

(Reiner 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.

(Richardson 2013) Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Annals of internal medicine.* 2013;159(10):688-97.

(Ridker 2012) Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):565-71

(Rietzschel 2014) Rietzschel E. Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische Bevolking. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014

(Robinson 2009) Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22.

(Robinson 2012) Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468-76.

(Ruddy 2009) Ruddy K., Mayer E., Partridge A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*, 59, 56-66.

(Ryden 2013) Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.

(Saha 2010) Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157-66.

(Sahi 2012) Sahi H, Koljonen V, Bohling T, Neuvonen PJ, Vainio H, Lamminpaa A, et al. Increased incidence of Merkel cell carcinoma among younger statin users. *Cancer epidemiology*. 2012;36(5):421-4.

(Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735-42.

(Savarese 2013) Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(22):2090-9.

(Scandinavian Simvastatin Survival Study Group 1994) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.

(Schedlbauer 2010) Schedlbauer A., Davies P., Fahey T. (2010). Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* (3).

(Scheen 2009) Scheen AJ, Radermecker RP. Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liège* 2009;64:606-11.

(Scheen 2014) Scheen A. Traitements des dyslipidémies dans des sous-groupes spécifiques. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014

(Scheen 2014a) Scheen AJ. Pharmacothérapie du sujet âgé : primum non nocere ! *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.

(SEARCH collaborative group 2008) SEARCH collaborative group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. SEARCH collaborative group. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789

(Sever 2011) Sever PS, Chang CL, Gupta AK, Whitehouse A, Poulter NR. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *European heart journal*. 2011;32(20):2525-32.

(Shepherd 2002) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.

(Shi 2010) Shi I., Liu J., Fonseca V. et al. (2010). Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 99.

(Shroufi 2010) Shroufi A., Powles J.W. (2010). Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins. *J Epidemiol Community Health*, 64(2), 109-113.

(Singh 2013a) Singh PP, Singh S. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2013;24(7):1721-30.

(Singh 2013b) Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;144(2):323-32.

(Singh 2013c) Singh S, Singh AG, Singh PP, Murad MH, Iyer PG. Statins are associated with reduced risk of esophageal cancer, particularly in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2013;11(6):620-9.

(Slejko 2014) Slejko J.F., Ho M., Anderson H.D. et al. (2014). Adherence to statins in primary prevention: yearly adherence changes and outcomes. *J Manag Care Pharm*, 20(1), 51-7.

(Sniderman 2011) Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337-45.

(Steenland 2013) Steenland K, Zhao L, Goldstein FC, Levey AI. Statins and cognitive decline in older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2013;61(9):1449-55.

(Stone 2013) Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;published on line 2013/11/14;doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.

(Tan 2007) Tan JS, Mitchell P, Rochtchina E, Wang JJ. Statin use and the long-term risk of incident cataract: the Blue Mountains Eye Study. *American journal of ophthalmology*. 2007;143(4):687-9.

(Taylor 2013) Taylor F, Huffman Mark D, Macedo Ana F, Moore Theresa HM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013(1).

(Thanassoulis 2014) Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.

(The BIP Study Group 2000) The BIP Study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102(1):21-7.

(Tonelli 2011) Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserneau D, Hemmelgarn B, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2011;183(16):E1189-202.

(Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration 2010) Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.

(Undela 2012) Undela K, Srikanth V, Bansal D. Statin use and risk of breast cancer: a meta-analysis of observational studies. *Breast cancer research and treatment*. 2012;135(1):261-9.

(Van de Castele 2014) Van de Castele M. Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering RIZIV 22 mei 2014

(van Deventer 2011) van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL-cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490-501.

(Verzekeringscomité 2014) Verzekeringscomité 2014. Rapport Monitoring of Significant Expenses in Pharmaceuticals 2012; hoofdstuk Lipidenverlagende middelen en combinatiepreparaten.

(Voight 2012) Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80.

(Vrijens 2012) Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A. et al. (2012). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, 616-627.

- (Wang 2012) Wang KL, Liu CJ, Chao TF, Huang CM, Wu CH, Chen SJ, et al. Statins, risk of diabetes, and implications on outcomes in the general population. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;60(14):1231-8.
- (Ward 2007) Ward S, Lloyd Jones M, Pandor A, Holmes M, Ara R, Ryan A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health technology assessment*. 2007;11(14):1-160, iii-iv.
- (Weng 2010) Weng TC, Yang YH, LIN SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010 Apr;35(2):139-51
- (WHO 2003) WHO (2003). Adherence to long term therapies: evidence for action.
- (Willenheimer 2001) Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
- (Wu 2013) Wu XD, Zeng K, Xue FQ, Chen JH, Chen YQ. Statins are associated with reduced risk of gastric cancer: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(10):1855-60.
- (Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;75(4):1118-24.
- (Zhang 2013a) Zhang XL, Geng J, Zhang XP, Peng B, Che JP, Yan Y, et al. Statin use and risk of bladder cancer: a meta-analysis. *Cancer causes & control : CCC*. 2013;24(4):769-76.
- (Zhang 2013b) Zhang XL, Liu M, Qian J, Zheng JH, Zhang XP, Guo CC, et al. Statin use and risk of kidney cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2013.
- (Zhou 2013) Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1575-84.