



RIZIV

Consensusvergadering RIZIV - 22 mei 2014

Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen



SAMENVATTING VAN HET
LITERATUURONDERZOEK

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE- EN
INVALIDITEITSVERZEKERING**
DIENST VOOR GENEESKUNDIGE VERZORGING
COMITÉ VOOR DE EVALUATIE VAN DE
MEDISCHE PRAKTIJK INZAKE GENEESMIDDELEN

HET RATIONEEL GEBRUIK VAN DE HYPOLIPEMIËRENDE GENEESMIDDELEN

Systematisch onderzoek naar
de gegevens in de
wetenschappelijke literatuur:

syntheserapport

Consensusvergadering
22 mei 2014
Auditorium Lippens (Koninklijke Bibliotheek)
Brussel

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd door vzw Farmaka asbl en werd opgevolgd door een leescommissie.

Onderzoekers

Hera Decat MD, *vzw Farmaka asbl*
Catherine De Monie, *Lic, vzw Farmaka asbl*
Griet Goesaert MD, *vzw Farmaka asbl*
Thérèse Leroy Lic, *vzw Farmaka asbl*
Sofie Wouters, *Lic, vzw Farmaka asbl*

Leescommissie

Dirk Devroey MD, VUB
Gilles Henrard MD, ULg
Thibault Richard MD, CHU Charleroi
Johan Wens MD, UA

Secretariaat en informatica

Stijn Dumon, *vzw Farmaka asbl*

Vertaling

Miles NV

Inhoudstafel

INHOUDSTAFEL	1
AFKORTINGEN	5
1 METHODOLOGIE	7
1.1 INLEIDING EN VRAAGSTELLING	7
1.1.1 <i>Juryvragen</i>	7
1.1.2 <i>Opdracht literatuurgroep</i>	9
1.1.2.1 Populaties	9
1.1.2.2 Interventies	9
1.1.2.3 Vergelijkingen	10
1.1.2.4 Eindpunten	Fout! Bladwijzer niet gedefinieerd.
1.1.2.5 Studie criteria	11
1.1.2.6 Richtlijnen	11
1.2 ZOEKSTRATEGIE	12
1.2.1 <i>Principes systematische zoekstrategie</i>	12
1.2.2 <i>Details zoekstrategie</i>	13
1.3 SELECTIEPROCEDURE	14
1.4 BEOORDELING VAN DE KWALITEIT VAN DE BESCHIKBARE EVIDENCE	15
1.5 SAMENVATTING VAN DE STUDIERESULTATEN	19
2 KRITISCHE BESCHOUWINGEN VAN HET LEESCOMITÉ EN DE LITERATUURGROEP	21
2.1 PATIËNTENPOPULATIE	21
2.1.1 <i>Inclusiecriteria</i>	21
2.1.2 <i>Primaire preventie?</i>	21
2.1.3 <i>Ouderen</i>	21
2.1.4 <i>Inlooperperiode (run-in)</i>	22
2.2 VERGELIJKINGEN	22
2.3 EINDPUNTEN	22
2.3.1 <i>Ongewenste effecten</i>	22
2.4 INTERPRETATIE VAN DE RESULTATEN	22
2.4.1 <i>Statistisch significant - klinisch relevant</i>	22
2.4.2 <i>Number needed to treat?</i>	23
2.4.3 <i>Observationele studies</i>	23
3 RICHTLIJNEN	25
3.1 SELECTIECRITERIA VOOR DE RICHTLIJNEN	25
3.2 GESELECTEERDE RICHTLIJNEN	25
3.2.1 <i>Dyslipidemie</i>	25
3.2.2 <i>Cardiovasculaire preventie</i>	26
3.2.3 <i>Aanpak van levensstijl</i>	26
3.3 SAMENVATTING VAN DE RICHTLIJNEN	28
3.4 CONCLUSIES UIT RICHTLIJNEN	28
3.4.1 <i>Evaluatie Cardiovasculair risico en behandeling</i>	28
3.4.2 <i>Farmacologische behandeling</i>	35
3.4.3 <i>Monitoring van ongewenste effecten</i>	36
3.4.4 <i>Ouderen</i>	38
3.4.5 <i>Patiënten met chronische nierinsufficiëntie</i>	39

3.4.6	Type 2 diabetes	40
3.4.7	Behandeltargets en opvolging van het hypolipemiërend effect.....	42
3.4.8	Begeleiding van de patiënt.....	42
4	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN : WERKZAAMHEID VAN STATINES	43
4.1	STATINE VERSUS PLACEBO	45
4.1.1	CTT 2012 Individual patient data meta-analyse.....	45
4.1.1.1	Statine versus placebo.....	46
4.1.1.2	Statine of hoge dosis statine versus placebo of lage dosis statine	47
4.1.2	Statine versus placebo in primaire preventie	49
4.1.2.1	Taylor 2013. Statines versus placebo of gebruikelijke zorg in primaire preventie	49
4.1.2.2	Andere meta-analyses in primaire preventie	53
4.1.3	Statine versus placebo bij patienten met een voorgeschiedenis van CVA of TIA	55
4.1.4	Statine versus placebo bij patienten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte	57
4.1.5	Statine versus placebo bij ouderen zonder bewezen cardiovasculaire ziekte	59
4.1.6	Statine versus placebo bij ouderen met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte	61
4.1.7	Totale mortaliteit in observationele studies.....	63
4.1.8	Mortaliteit tijdens open-label follow-up van RCT's	65
4.2	HOGERE DOSIS STATINE VERSUS LAGERE DOSIS STATINE	67
4.2.1	Mills 2011 meta-analyse. Intensieve statine dosis versus klinisch gebruikelijke dosis	67
4.2.2	CTT 2012. Individual patient data meta-analyse.....	69
4.3	STATINE VERSUS FIBRAAT	70
4.4	STATINE VERSUS EZETIMIBE.....	70
5	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN : WERKZAAMHEID VAN ANDERE HYPOLIPEMIËRENDE MIDDELEN	71
5.1	FIBRAAT VERSUS PLACEBO	73
5.2	EZETIMIBE VERSUS PLACEBO	75
5.3	STATINE PLUS FIBRAAT VERSUS STATINE.....	76
5.3.1	Simvastatine plus fenofibraat versus simvastatine bij patiënten met type 2 diabetes	76
5.4	STATINE PLUS EZETIMIBE VERSUS STATIN	79
5.4.1	Ezetimibe: totale mortaliteit in observationele studies.....	79
6	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN : VEILIGHEID VAN STATINES	81
6.1	NACI 2013 NETWERK META-ANALYSE. INDIVIDUEEL STATINE VS PLACEBO/CONTROLE EN ACTIEVE COMPARATOR	83
6.2	INTRACEREBRALE BLOEDING OF HEMORRHAGISCHE CVA	87
6.3	NEW ONSET TYPE 2-DIABETES	88
6.3.1	Statine versus placebo.....	88
6.3.2	Hogere dosis statine versus lagere dosis statine	89
6.3.3	Conclusie: het gebruik van statines en het risico op type 2-diabetes	89
6.4	MUSCULOSKELETALE PROBLEMEN	90
6.5	COGNITIE	92
6.6	CATARACT	93
6.7	KANKER	94
6.7.1	Specifieke kankers	94
6.7.1.1	Blaaskanker	94
6.7.1.2	Borstkanker	94
6.7.1.3	Colonkanker.....	94
6.7.1.4	Maagkanker.....	95
6.7.1.5	Leverkanker	95
6.7.1.6	Longkanker	96

6.7.1.7	Slokdarmkanker	96
6.7.1.8	Pancreaskanker	96
6.7.1.9	Prostaatkanker	97
6.7.1.10	Nierkanker	97
6.7.1.11	Huidkanker	97
6.7.1.12	Hematologische kanker	98
6.7.2	<i>Totale kanker</i>	100
7	SAMENVATTING VAN DE RESULTATEN : VEILIGHEID VAN ANDERE HYPOLIPEMIËRENDE MIDDELEN ...	101
7.1	FIBRATEN EN RISICO VAN MYOPATHIE	103
7.2	FIBRATEN EN RISICO VAN KANKER.....	104
7.3	STATINE + EZETIMIBE VERSUS STATINE, ONGEWENSTE EFFECTEN	105
8	ONGEWENSTE EFFECTEN.....	107
8.1	STATINES	107
8.2	FIBRATEN	107
8.3	ANIONUITWISSELAARS	108
8.4	NICOTINEZUUR EN ACIPIMOX	108
8.5	EZETIMIBE	109
8.6	OMEGA-3-VETZUREN	109
	APPENDIX 1. GEËXCLUDEERDE PUBLICATIES NA LEZEN VAN DE VOLLEDIGE TEKST	111
	APPENDIX 2. ENKELE RESULTATEN UIT INDIVIDUELE RCT'S	119
	REFERENTIES	127

Afkortingen

A to Z=Aggrastat to Zocor.
ACS = acute coronary syndrome
AE= adverse events
AF=atrial fibrillation
AFCAPS/TexCAPS= Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
ALERT=Assessment of Lescol in Renal Transplantation.
ALLHAT-LLT=Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial.
ALLIANCE=Aggressive Lipid-Lowering Initiation Abates New Cardiac Events.
ALT=alanine aminotransferase
ARR= absolute risk reduction
ASCOT-LLA= Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm
ASPEN=Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus.
ATP II = Adult Treatment Panel II
ATV= Atorvastatine
AURORA=A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis= an Assessment of Survival and Cardiovascular Events.
BE= Barret's oesophagus
BI= betrouwbaarheidsinterval
BMI=body-mass index.
CABG=coronary artery bypass grafting.
CARDS=Collaborative Atorvastatin Diabetes Study.
CARE=Cholesterol And Recurrent Events.
CHD= Coronary heart disease
CI= confidence interval
CO= crossover RCT
CORONA=Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure.
CV=cardiovascular.
CVD= cardiovascular disease
DB= double blind
DBP=diastolic blood pressure.
DM= diabetes mellitus
ECG=echocardiogram.
EZE= Ezetimibe
GFR= glomerular filtration rate
GISSI-HF=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza cardiaca.
GISSI-P=Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico.
HbA1c=glycated haemoglobin.
HPS=Heart Protection Study.
HR= Hazard ratio
HTN= Hypertension
ICD-9= International Classification of Diseases-Ninth Revision
ICR= illustrative comparative risk
IDEAL=Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering Study Group.
IHD=ischaemic heart disease.
IR= Incidence Rate
IRR= Incidence Rate Ratio

ITT= intention-to-treat analysis
 JUPITER=Justification for the Use of Statins in Prevention= an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin.
 LDL-C= low-density lipoprotein cholesterol;
 LIPID=Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease.
 LIPS=Lescol Intervention Prevention Study.
 LVEF=left ventricular ejection fraction.
 m=months.
 MA= meta-analysis
 MACE= Major adverse cardiovascular events
 MEGA= Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese
 MI= Myocardial infarction
 MI=myocardial infarction.
 MTM= mixed treatment meta-analyse (or network meta-analysis)
 MVE= major vascular event
 n= number of patients
 NA= not available/not applicable
 NCEP= National Cholesterol Education Program
 NR= not reported
 NS= not statistically significant
 NT= no statistical test
 OHG=oral hypoglycaemics.
 OL= open label
 PCI= percutaneous coronary intervention
 PE= primary endpoint
 PG= parallel group RCT
 Post-CABG=Post-Coronary Artery Bypass Graft.
 PROSPER= Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
 PROVE-IT=Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy.
 PTCA= percutaneous transluminal coronary angioplasty
 Py=person-years
 RR= relative risk
 RRR= relative risk reduction
 RT= Randomized trial
 SB= single blind
 SBP=systolic blood pressure.
 SEARCH=Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine.
 SIR= Standardized incidence ratio
 SS= statistically significant
 SSSS=Scandinavian Simvastatin Survival Study.
 TC= total cholesterol
 TIA=transient ischaemic attack.
 TNT=Treating to New Targets.
 trig=triglyceride
 ULN= upper limit of the normal range
 w=weeks.
 WHtR=waist-to-height ratio
 WOSCOPS=West of Scotland Coronary Prevention Study.
 y=years

1 Methodologie

1.1 Inleiding en vraagstelling

Dit literatuuronderzoek is uitgevoerd in voorbereiding op de consensusvergadering over 'Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen' die zal plaatsvinden op 22 mei 2014'.

1.1.1 Juryvragen

De juryvragen zijn als volgt geformuleerd door het organiserend comité van het RIZIV:

Question – Vraag 1

Dyslipidémies et risque cardiovasculaire

Dyslipidemieën en cardiovasculair risico

- quelle est l'importance relative des différents paramètres lipidiques (LDL-C, HDL-C, non HDL-C,...) dans le risque vasculaire global ?
wat is het belang van de verschillende lipideparameters (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C,...) in geval van een globaal vasculair risico?
- quels sont les outils (tests, scores) les plus performants pour l'évaluation de ce risque global pour le médecin généraliste belge ?
welke zijn voor de Belgische huisarts de meest performante instrumenten (tests, scores) om dat globaal risico te evalueren?

Question – Vraag 2

Efficacité des statines et d'autres hypolipémiants pour la diminution du risque cardiovasculaire

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

- quelle est l'efficacité des statines en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires dans la population générale (càd hors sous-populations particulières au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?
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?
- existe-il des preuves d'une différence entre statines et/ou doses de statines dans la prévention des évènements cardiovasculaires ?
bestaan er bewijzen voor een verschil tussen statines en/of dosissen van statines in de preventie van cardiovasculaire evenementen?
- quelle est l'efficacité d'autres hypolipémiants (fibrates, ézetimibe, acipimox, résines échangeuses d'ions) en termes de prévention d'évènements cardiovasculaires dans la population générale (càd hors sous-populations particulières au point 4), en fonction du risque cardiovasculaire avant traitement ?
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?
- existe-t-il des valeurs cibles validées pour les composantes lipidiques (LDL-c, HDL-c, non HDL-c, autres...) ?
bestaan er specifieke waarden die voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C, HDL-C, non-HDL-C, andere...) zijn gevalideerd?

- quels doivent être le monitoring et une éventuelle adaptation du traitement (dose, changement de médicament) dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité du traitement ?
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?

Question – Vraag 3

Sécurité des statines et d'autres hypolipémiants en prévention cardiovasculaire

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

- quels sont les effets indésirables observés avec les statines en prévention vasculaire quelle est leur fréquence et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type de statine, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, comédication, génétique...).
welke zijn de neveneffecten die met de statines in het kader van de vasculaire 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,...)?
- quel est le monitoring adéquat d'un traitement par statines dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables potentiels ?
welke is de geschikte monitoring van een behandeling met statines in het kader van een toezicht op de mogelijke neveneffecten?
- quels sont les alertes devant conduire à l'arrêt d'une statine et/ou de toute statine ?
welke zijn de alarmsignalen die moeten leiden tot de stopzetting van een statine en/of van alle statines?
- comment les prendre en charge ?
hoe moeten die ten laste worden genomen?
- quels sont les effets indésirables observés avec les autres hypolipémiants en prévention vasculaire et ceux-ci sont-ils variables en fonction d'autres facteurs (type d'hypolipémiant, dose, durée de traitement, sexe, âge, comorbidité, comédication,...)
welke zijn de neveneffecten die met de andere hypolipemiërende middelen in het kader van de vasculaire preventie worden vastgesteld, en verschillen ze naar gelang van de factoren (soort statine, dosis, behandelingsduur, geslacht, leeftijd, comorbiditeit, co-medicatie,...)?

Question – Vraag 4

Efficacité et sécurité pour certains sous-groupes de patients

Werkzaamheid en veiligheid voor bepaalde subgroepen van patiënten

l'efficacité et la sécurité des statines en termes de prévention d'évènement cardiovasculaire présentent-elles des particularités chez des patients

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

- âgés de plus de 60-65 ans (mais moins de 80 ans)
ouder dan 60-65 jaar (maar jonger dan 80 jaar)?
- âgés de plus de 80 ans ?
ouder dan 80 jaar?
- présentant un diabète ?
met diabetes?
- présentant une insuffisance rénale ?
met nierinsufficiëntie?
- présentant une insuffisance hépatique ?
met leverinsufficiëntie?

Question – Vraag 5

Usage rationnel des statines (et autres hypolipémiants)

Rationeel gebruik van de statines (en andere hypolipemiërende middelen)

- quelles sont les indications validées de l'initiation d'un traitement par statine, et laquelle ?
Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines? Welke statine dient hierbij opgestart te worden?
- un arrêt (temporaire ou définitif) d'un traitement par hypolipémiant est-il rationnel dans certaines circonstances ?

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

1.1.2 Opdracht literatuurgroep

Het organiserend comité heeft de opdracht voor het literatuuronderzoek als volgt afgelijnd:

- Het bespreken van geselecteerde richtlijnen betreffende juryvragen 2 tot 5.
- - Het zoeken van systematische reviews, meta-analyses en RCT's (en grote observationele studies voor zeldzame ongewenste effecten) van de volgende populaties, vergelijkingen en eindpunten:

1.1.2.1 Populaties

De volgende populaties moeten worden onderzocht:

- 'algemene populatie'. Het organisatiecomité heeft geen formele definitie opgesteld. Het is de bedoeling om alle studies over hypolipemiërende middelen in te sluiten, behalve voor bepaalde subgroepen (zie hieronder voor de geëxcludeerde populaties).
- specifieke populaties:
 - speciale aandacht voor ouderen (populatie > 65 j. en > 80 j.)
 - uitgesloten van het literatuuronderzoek: diabetici, patiënten met verminderde nierfunctie, patiënten met familiale hypercholesterolemie, patiënten met hartfalen.

1.1.2.2 Interventies

Enkel producten met een in België geregistreerde indicatie worden bestudeerd. Hieronder volgt de lijst van deze producten:

○ Statines	Atorvastatine Fluvastatine Pravastatine Rosuvastatine Simvastatine
○ Fibraten	Bezafibraat Ciprofibraat Fenofibraat
○ Cholesterolresorptieremmers	Ezetimibe

De volgende producten zijn uitgesloten van het literatuuronderzoek:

○ Nicotinezuur en acipimox	
○ Anionuitwisselaars	Colestipol Cholestyramine
○ Omega 3-vetzuren	

1.1.2.3 Vergelijkingen

De volgende vergelijkingen moeten worden vermeld:

	Placebo	Statine	Fibraat	Ezetimibe	Statine + fibraat	Statine + ezetimibe
Statine						
Fibraat						
Ezetimibe						
Statine + fibraat						
Statine + ezetimibe						

1.1.2.4 Eindpunten

De volgende eindpunten uit RCT's moeten worden vermeld:

- mortaliteit door alle oorzaken
- cardiovasculaire mortaliteit
- cardiovasculaire aandoening
- coronaire hartziekte
- cerebrovasculair accident
- perifere arterieel vaatlijden
- hemorragisch cerebrovasculair accident (alsongewenst effect)

De volgende eindpunten uit RCT's, maar ook uit observationeel cohortonderzoek, moeten worden vermeld:

- type 2-diabetes type
- cognitieve functie
- kanker
- cataract
- musculoskeletale aandoeningen (myalgie en spierschade)
- mortaliteit door alle oorzaken

1.1.2.5 Studie criteria

- Werkzaamheid
 - Design
 - RCT
 - Dubbelblind
 - Duur van de RCT: minimum 1 jaar
 - Minimum aantal deelnemers: minimum 40 per studie-arm. Bij studies met meerdere studie-armen werd gekeken naar het aantal deelnemers in de vergelijkingen die relevant waren voor dit literatuuronderzoek.
 - Fase III trials (geen fase II trials)

- Veiligheid:
 - Informatie uit bovenstaande RCT's
 - Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG), European Medicines Agency (EMA), Meyler's Side Effects of Drugs (15th edition), Martindale: The complete drug reference (36th edition), Farmacotherapeutisch Kompas
 - Aanvullende informatie uit grote observationele cohort studies.

1.1.2.6 Richtlijnen

Enkel richtlijnen die levels of evidence / recommendation geven moeten worden weerhouden.

Enkel richtlijnen vanaf 2009 komen in aanmerking.

Richtlijnen werden geselecteerd in samenspraak met het organisatiecomité obv relevantie voor de Belgische situatie.

Een overzicht van overeenkomsten en tegenstrijdigheden dient te worden weergegeven.

Er dient te worden aangegeven of de richtlijnen mee ontwikkeld zijn/geëvalueerd zijn door andere paramedische beroepsgroepen (apothekers, verpleging,...) of door patiënten, en of deze richtlijnen zich richten naar deze groepen.

1.2 Zoekstrategie

1.2.1 Principes systematische zoekstrategie

Met behulp van een getrapte zoekstrategie is gezocht naar relevante literatuur.

- In eerste instantie zijn bronnen geraadpleegd die gebruik maken van gegevens uit systematische reviews, meta-analyses en oorspronkelijke studies en hierbij commentaar geven, zoals Clinical Evidence. Richtlijnen werden geraadpleegd om bijkomende relevante referenties op te zoeken.
- In een tweede stap is gezocht naar grote systematisch reviews van betrouwbare EBM-producenten (NICE, AHRQ, the Cochrane Library) die een antwoord bieden op de zoekvragen. Eén of meerdere systematische reviews werden geselecteerd als basisdocument. Hieruit werden de referenties van relevante publicaties handmatig gescreend.
- In een derde stap is systematisch gezocht naar gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), meta-analyses en kleinere systematische reviews die verschenen na de zoekdatum van de geselecteerde systematische reviews.

De volgende *elektronische databanken* zijn geraadpleegd:

- Medline (PubMed)
- Cochrane Library

Verschillende andere bronnen werden handmatig geraadpleegd: relevante publicaties, indexen van tijdschriften beschikbaar in de bibliotheek van vzw Farmaka asbl, vooral de onafhankelijke tijdschriften die lid zijn van de International Society of Drug Bulletins (ISDB) zoals Geneesmiddelenbulletin (Nederland), Folia Pharmacotherapeutica (België), La Revue Prescrire (Frankrijk), Drug & Therapeutics Bulletin (UK), Therapeutics Letter (Canada), Geneesmiddelenbrief (België), Arzneimittelbrief (Duitsland),...

Guidelines zijn gezocht via de link naar "evidence-based guidelines" beschikbaar op de website van vzw Farmaka asbl (www.farmaka.be) en op de website van CEBAM (www.cebam.be). Deze bevatten links naar de nationale en frequentst geconsulteerde internationale richtlijnen, alsook links naar zoekmotoren voor richtlijnen, zoals National Guideline Clearinghouse en G-I-N.

1.2.2 Details zoekstrategie

De volgende systematische reviews of meta-analysen werden geselecteerd als brondocument

1. Sharma M, Ansari MT, Soares-Weiser K, Abou-setta AM, Ooi TC, Sears M, et al. Comparative Effectiveness of Lipid-Modifying Agents. 2009.
2. Fodor G. Primary prevention of CVD: treating dyslipidaemia. Clinical evidence. 2010.
3. Lip GY, Kalra L. Stroke: secondary prevention. Clinical evidence. 2010.
4. Skinner JS, Cooper A. Secondary prevention of ischaemic cardiac events. Clinical evidence. 2011.

Om RCT's terug te vinden die verschenen na de zoekdatum van bovenstaande publicaties, werd een zoekstrategie ontwikkeld in Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>).

In sommige gevallen, waar de systematische reviews / meta-analyses niet volstonden (bvb niet gezocht voor alle producten), werden er ook bijkomende RCT's gezocht, die verschenen voor de zoekdatum van de systematische review.

De zoektocht naar observationele studies in pubmed werd beperkt tot de laatste 3 jaar, omwille van het grote aantal publicaties over statines. Referentielijsten van de geselecteerde publicaties werden echter ook gescreend op relevante oudere publicaties.

De volgende zoekstring werd gebruikt:

```
((("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR statin*[tiab] OR "reductase inhibitor*" [tiab] OR Simvastatin[Mesh] OR Simvastatin[tiab] OR Atorvastatin[tiab] OR Rosuvastatin[tiab] OR Pravastatin[Mesh] OR Pravastatin[tiab] OR Fluvastatin[tiab] OR ezetimibe[Supplementary Concept] OR ezetimibe[tiab]) AND ("2009/12"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])) OR ((fibrate*[tiab] OR fibric acids[Mesh] OR fibric acid*[tiab] OR Clofibrac acid[Mesh] OR Clofibrac acid[tiab] OR clofibrate[tiab] OR fenofibrate[MH] OR fenofibrate[tiab] OR bezafibrate[Mesh] OR bezafibrate[tiab]) AND ("2010/05"[PDat] : "2013/12/31"[PDat])) OR ((ezetimibe[Supplementary Concept] OR ezetimibe[tiab] OR fibrates[tiab] OR fibric acids[Mesh] OR fibric acid*[tiab] OR Clofibrac acid[Mesh] OR Clofibrac acid[tiab] OR clofibrate[tiab] OR fenofibrate[MH] OR fenofibrate[tiab] OR bezafibrate[Mesh] OR bezafibrate[tiab]) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR statin*[tiab] OR "reductase inhibitor*" [tiab] OR Simvastatin[Mesh] OR Simvastatin[tiab] OR Atorvastatin[tiab] OR Rosuvastatin[tiab] OR Pravastatin[Mesh] OR Pravastatin[tiab] OR Fluvastatin[tiab]) AND ("2008/8"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]))) AND (((("Cardiovascular Diseases/blood"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/mortality"[Mesh] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh] OR "Mortality"[Mesh] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/therapeutic use"[Mesh] OR "Primary Prevention"[Mesh] OR "Secondary Prevention"[Mesh] OR "Stroke/prevention and control"[Mesh]) AND (mortality[tiab] OR death[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR MI[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR coronary[tiab] OR "vascular event"[tiab] OR stroke[tiab])) OR ((mortality[tiab] OR death[tiab] OR cardiovascular[tiab] OR MI[tiab] OR myocardial infarct*[tiab] OR coronary[tiab] OR "vascular event"[tiab] OR stroke[tiab]) AND ("2013/05"[PDat] : "2013/12/31"[PDat]))) AND (((systematic[sb] OR medline[TIAB]) NOT (renal[ti] OR "chronic kidney"[ti] OR endothel*[ti] OR valv*[ti])) OR ((randomized controlled trial OR random*[TIAB] OR controlled clinical trial) NOT (renal[ti] OR endothel*[ti] OR valv*[ti] OR niacin[ti] OR resin*[ti] OR cholestyramin*[ti] OR omega-3[ti] OR "chronic kidney"[ti]))) NOT (animals[Mesh] NOT humans[Mesh])) OR ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors/adverse effects"[Mesh] OR statin*[tiab] OR "Simvastatin/adverse effects"[Mesh] OR Simvastatin [tiab] OR Atorvastatin [tiab] OR Rosuvastatin [tiab] OR "Pravastatin/adverse effects"[Mesh] OR Pravastatin [tiab] OR Fluvastatin [tiab] OR ezetimibe[Supplementary
```

Concept] OR ezetimibe [tiab] OR fibrate* [tiab] OR "fibric acids/adverse effects"[Mesh] OR fibric acid*[tiab]) AND (Cohort[TIAB] OR Longitudinal[TIAB] OR Prospective[TIAB] OR Retrospective[TIAB] OR "Observational Study" [Publication Type] OR systematic[sb] OR medline[TIAB]) AND (("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh] OR (diabetes[TIAB] AND ("type II"[TIAB] OR "type 2"[TIAB]))) AND ("2012"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cognit*[TIAB] OR Alzheimer*[TIAB] OR dementia[TIAB] OR "Dementia"[Mesh]) AND ("2012"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cancer [TIAB] OR "Neoplasms"[Mesh]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((cataract[TIAB] OR "Cataract"[Mesh]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((muscle*[TIAB] OR "Myalgia"[Mesh] OR "Musculoskeletal Pain"[Mesh] OR "Myositis"[Mesh] OR "Rhabdomyolysis"[Mesh] OR Myopathy[TIAB] OR Myalgia [TIAB] OR myositis [TIAB] OR Rhabdomyolysis [TIAB] OR Tendinitis [TIAB] OR Muscle weakness [TIAB]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])) OR ((mortality[TIAB] OR "mortality"[MeSH Terms]) AND ("2011"[PDat] : "2013"[PDat])))

Zoekresultaten :

1911 records after duplicates removed

187 full text articles assessed

112 full text articles excluded

76 articles included

Een lijst met artikels die werden geëxcludeerd na het lezen van de volledige tekst is toegevoegd in appendix 1.

1.3 Selectieprocedure

Volgende inclusiecriteria zijn toegepast bij de selectie van *meta-analyses en systematische reviews*:

- overeenstemming van de onderzoeksvraag in de publicatie met de vraagstelling van dit literatuuronderzoek
- systematische zoekstrategie
- systematische weergave van de resultaten
- inclusie van gerandomiseerde gecontroleerde studies
- vermelding van een klinisch relevante uitkomstmaat

Inclusiecriteria voor *gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's)* worden hoger vermeld onder puntje 1, waar de relevante interventies, eindpunten en studiecriteriën worden opgesomd.

Selectie van relevante referenties is uitgevoerd door twee onderzoekers, onafhankelijk van elkaar. Verschillen zijn na discussie in consensus opgelost. Een eerste selectie van referenties gebeurde op basis van titel en abstract. Wanneer de titel of het abstract onvoldoende uitsluitel konden geven over inclusie, werd de publicatie opgezocht en doorgenomen.

Verschillende publicaties zijn geëxcludeerd omwille van praktische redenen:

- publicaties die niet in Belgische bibliotheken te verkrijgen waren
- publicaties in talen andere dan Nederlands, Frans, Duits en Engels.

1.4 Beoordeling van de kwaliteit van de beschikbare evidence

Om de kwaliteit van de beschikbare evidence te beoordelen werd het GRADE systeem gebruikt. In andere systemen die “levels of evidence” toekennen, wordt een meta-analyse vaak aanzien als het hoogste niveau van evidentie. In GRADE daarentegen wordt enkel de kwaliteit van het oorspronkelijke studiemateriaal beoordeeld. Of de resultaten van oorspronkelijke studies gepoold werden in een meta-analyse is niet van belang voor de kwaliteit van de evidence.

Het GRADE-systeem is outcome-gericht. De kwaliteit van de evidence wordt dus voor elk eindpunt beoordeeld, door de hele studie.

Het GRADE systeem^{3,4,5} beoordeelt volgende items:

Study design		+ 4	RCT
		+ 2	Observational
		+ 1	Expert opinion
Study quality		- 1	Serious limitation to study quality
		- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency*		- 1	Important inconsistency
Directness**		- 1	Some uncertainty about directness
		- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision***		- 1	Imprecise or sparse data
Publication bias		- 1	High probability of publication bias
For observational studies	Evidence of association	+ 1	Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2	Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)
	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	HIGH quality of evidence
		3	MODERATE quality of evidence
		2	LOW quality of evidence
		1	VERY LOW quality of evidence

* **Consistency** refers to the similarity of estimates of effect across studies. If there is important unexplained inconsistency in the results, our confidence in the estimate of effect for that outcome decreases. Differences in the direction of effect, the size of the differences in effect, and the significance of the differences guide the (inevitably somewhat arbitrary) decision about whether important inconsistency exists.

** **Directness**: there are two types of indirectness of evidence. The first occurs when considering, for example, use of one of two active drugs. Although randomised comparisons of the drugs may be unavailable, randomised trials may have compared one drug with placebo and the other with placebo. Such trials allow indirect comparisons of the magnitude of effect of both drugs. Such evidence is of lower quality than would be provided by head to head comparisons of the drugs. The second type of indirectness of evidence includes differences between the population, intervention, comparator to the intervention, and outcome of interest, and those included in the relevant studies.

*****Imprecision:** When studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals, a guideline panel will judge the quality of the evidence to be lower.

In dit literatuuronderzoek werd het item “publication bias” en de items die specifiek bedoeld zijn voor observationele studies uit het GRADE systeem (zie bovenstaande tabel) niet beoordeeld. Deze aangepaste versie van het GRADE systeem beoordeelt dus volgende items:

Study design	+ 4	RCT
Study quality	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
Consistency	- 1	Important inconsistency
Directness	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
Imprecision	- 1	Imprecise or sparse data
SUM	4	HIGH quality of evidence
	3	MODERATE quality of evidence
	2	LOW quality of evidence
	1	VERY LOW quality of evidence

Bij de beoordeling van de verschillende items hebben we volgende werkwijze gevolgd:

Study design

In dit literatuuronderzoek zijn per definitie alle studies RCT's (inclusie criterium). “Study design” wordt daarom niet apart als beoordelingscriterium gerapporteerd in het synthese rapport.

Study quality

Om de methodologische kwaliteit van de RCT's te beoordelen, hanteerden we de volgende criteria:

Randomisatie: als er een beschrijving bestaat van de methode om de randomisatievolgorde te genereren, voldoet die dan (tabel met aselechte getallen, computergegenereerd, opgooien van een munt, enz.) of niet (alternerend, geboortedatum, ziekenhuisnummer, enz.)?

Afscherming van de toewijzing: als er een beschrijving van de toewijzingsmethode bestaat, werd die dan voldoende afgeschermd (centrale toewijzing, enz.) of niet (open schema, niet-verzegelde enveloppen, enz.)?

Blinding: Wie werd geblindeerd? Proefpersonen/personeel/beoordelaars.

Als er een beschrijving van de blinderingsmethode bestaat, voldoet die dan (identiek placebo, actief placebo, enz.) of niet (vergelijking van tablet vs. injectie zonder dubbel placebo)?

Ontbrekende resultaatgegevens:

Follow-up, beschrijving van uitsluitingen en drop-outs, ITT

Selectieve resultaatrapportering

Bij gebruik van een meta-analyse of een systematische review werd de kwaliteit van de ingesloten studies beoordeeld. Het GRADE-systeem beoordeelt niet de kwaliteit van de meta-analyse of de

systematische review, maar enkel de kwaliteit van de RCT's die werden opgenomen in de meta-analyse/systematische review.

Toepassing in GRADE:

Als men van mening was dat een van de bovenvermelde criteria voor een specifiek eindpunt een groot risico op bias inhield, werden punten afgetrokken.

Bijvoorbeeld:

- Niet-blindering van proefpersonen zal de validiteit van de resultaten niet verminderen voor het eindpunt 'mortaliteit', maar wel voor een subjectief eindpunt zoals pijn. Daarom wordt voor het eindpunt 'pijn' een punt afgetrokken.
- Een slechte follow-up zonder ITT-analyse zal het risico op bias verhogen. Daarom wordt in dat geval een punt afgetrokken.

Consistency

Goede "consistency" betekent dat meerdere studies een vergelijkbaar of consistent resultaat hebben. Indien slechts 1 studie beschikbaar is, kan de "consistency" niet beoordeeld worden. Dit wordt in het syntheserapport geformuleerd als "NA" (not applicable).

Deze "consistency" is beoordeeld door de bibliografiegroep en het leescomité op basis van het geheel aan beschikbare studies. Hierbij werd rekening gehouden met:

- statistische significantie
- de richting van het effect als er geen statistische significantie bereikt werd: als bijvoorbeeld een statistisch significant effect in 3 studies bevestigd wordt in 2 andere studies door een niet statistisch significant resultaat in dezelfde richting, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- klinische relevantie: als bijvoorbeeld 3 studies een niet statistisch significant resultaat vinden, en een 4de studie vindt wel een statistisch significant resultaat, dat echter weinig klinisch relevant is, worden deze resultaten "consistent" genoemd.
- Voor meta-analyses: statistisch aangetoonde heterogeniteit

Directness

Dit gaat over de generaliseerbaarheid van de gegevens naar de werkelijke populatie (externe validiteit). Als dus studiepopulatie, de bestudeerde interventie en controle groep of de bestudeerde eindpunten niet relevant zijn kunnen hier punten worden afgetrokken. Ook wanneer indirecte vergelijkingen gemaakt worden, wordt een punt afgetrokken.

Imprecision

Als opgenomen systematische reviews of meta-analyses studies opnemen met minder dan 40 patiënten per studie-arm (voor een cross-over studie: minder dan 40 patiënten voor de hele studie), wordt er 1 punt afgetrokken voor "imprecision".

Voor meta-analyses en wanneer er slechts 1 studie is: een punt wordt afgetrokken indien onvoldoende power (weliswaar ook afhankelijk van steekproefgrootte).

Toepassen GRADE wanneer er veel studies zijn voor één eindpunt:

Punten worden enkel afgetrokken als de methodologische problemen in belangrijke mate bijdragen tot het resultaat. Als bvb 1 studie van slechte kwaliteit bevestigt wat 2 grote studies van goede kwaliteit al vonden, worden er geen punten afgetrokken.

Meer informatie is te vinden op de website <http://www.gradeworkinggroup.org>

1.5 Samenvatting van de studieresultaten

Het volledig rapport bevat per onderzoeksvraag

- de evidentietabellen (Engelstalig) van de systematische reviews en/of RCT's waarop de antwoorden op de onderzoeksvragen gebaseerd zijn
- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (Engelstalig) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

Het synthese rapport bevat per onderzoeksvraag

- een korte samenvatting in tabel- (Engelstalig) en tekstvorm (in Nederlands / Frans) van de resultaten met een kwaliteitsbeoordeling van de gevonden evidentie volgens een aangepaste versie van het GRADE systeem

De conclusies zijn besproken en aangepast door discussie tussen de auteurs van het literatuuronderzoek en het leescomité van de bibliografiegroep.

References

1. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. Website: <http://clinicalevidence.bmj.com>
2. Minerva is a journal for evidence-based medicine published in Belgium. Website: www.minerva-ebm.be
3. GRADE working group. <http://www.gradeworkinggroup.org>
4. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
5. Guyatt G, Oxman A, Kunz R et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-6

2 Kritische beschouwingen van het leescomité en de literatuurgroep

2.1 Patiëntenpopulatie

2.1.1 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 studie 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)

In de klinische praktijk worden modellen (zoals SCORE in Europa) gebruikt om het risico op hart- en vaataandoeningen 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.

2.1.2 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.

2.1.3 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).

2.1.4 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 blijken te 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 ongewenste effecten moeilijk omdat de patiënten die ongewenste effecten vertonen, allicht niet in de studie zullen worden opgenomen.

2.2 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.

2.3 Eindpunten

2.3.1 Ongewenste effecten

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

2.4 Interpretatie van de resultaten

2.4.1 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(1), Chevalier 2009(2)).

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(1), Chevalier 2009(2)):

- 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?

2.4.2 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(3) 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).

2.4.3 Observationale studies

Voor evaluatie van de ongewenste effecten 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.

3 Richtlijnen

3.1 Selectiecriteria voor de richtlijnen

Om geïnccludeerd te worden, moet de richtlijn recent zijn (max 5 jaar oud) en dient deze levels of evidence of grades of recommendation te bevatten.

De volgende richtlijnen voldeden aan deze criteria: Selected guidelines

3.2 Geselecteerde richtlijnen

3.2.1 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 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>

	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. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2013; 29: 151–167.
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 Force on Practice Guidelines. <i>Circulation</i>. 2013;00:000–000.</p> <p>http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.citation</p>

3.2.2 Cardiovasculaire preventie

ESC 2012	<p>European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice</p> <p>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</p>
NICE 2010	<p>Prevention of cardiovascular disease (NICE public health guidance 25) Issued June 2010</p> <p>National Institute for Health and Clinical Excellence. Prevention of cardiovascular disease. NICE Clinical Guideline PH25. Issue date: June 2010</p> <p>http://guidance.nice.org.uk/PH25</p>
ACC AHA 2013 cvr	<p>Guideline on the assessment of cardiovascular risk</p> <p>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.</p> <p>http://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437741.48606.98.citation</p>
Domus Medica 2007	<p>Globaal cardiovasculair risicobeheer</p> <p>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.</p> <p>http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/cardiovasculair-horizontaalmenu-381.html</p>

3.2.3 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
--	--

3.3 Samenvatting van de richtlijnen

Zie het Engelstalige 'full document' voor meer details.

3.4 Conclusies uit richtlijnen

3.4.1 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 hoogrisico patiënten: => 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 II diabetes of type I 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 Gedocumenteerd CVD, MI, ACS, coronaire revascularisatie, ischemische stroke, PAD Type II diabetes, type I diabetes met orgaanschade Chronisch nierlijden met $GFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ Target: LDL-C $< 70 \text{ mg/dl}$ en/of 50% LDL-C reductie Hoog risico: SCORE 5 à 10% op 10 jaar Zeer uitgesproken individuele risicofactoren</p>

	<p>(bv. familiale dyslipidemie, ernstige hypertensie) Target: LDL-C < 100mg/dl Matig risico: SCORE > 1% en <5% op 10 jaar (verdere modulatie ifv obesitas, lichaamsbeweging, familiale voorbeschiktheid,...) Target: LDL-C < 115 mg/dl Laag risico: SCORE < 1%</p> <p>Risicostatificatie (ESC 2012): Zeer hoog risico: Vastgesteld CVD, myocardinfarct, ACS, coronaire revascularisatie en andere arteriële revascularisaties, ischemische stroke, PAD Diabetes met één of meer CV risicofactoren of orgaanschade Ernstig chronisch nierlijden (GFR <30 ml/min/1.73 m²) SCORE ≥10% Target: LDL-C <70mg/dl of minstens 50% LDL-C reductie</p> <p>Hoog risico: uitgesproken individuele factoren (familiale dyslipidemie, ernstige hypertensie) Diabetes zonder CV risicofactoren of orgaanschade Matig nierlijden (GFR 30–59 ml/min/1.73 m²). SCORE ≥5% en <10% op 10j Target: LDL-C <100mg/dl</p> <p>Matig risico: SCORE ≥1% en <5% op 10j Target: TC <190mg/dl en LDL-C < 115mg/dl</p> <p>Laag risico: SCORE <1% en geen factoren die het risico verhogen naar matig risico Target: TC <190mg/dl en LDL-C < 115mg/dl</p>
--	---

AACE 2012	
Wie screenen?	<p>Jongvolwassenen (mannen van 20-45j; vrouwen van 20-55j): screen op dyslipidemie om de 5j als deel van de globale risico-inschatting</p> <p>Volwassenen van middelbare leeftijd (mannen van 45-65j; vrouwen van 55-65j): screen op dyslipidemie om de 1 à 2j</p> <p>Ouderen (>65j): screen op dyslipidemie om het jaar; Volledig lipidenbilan indien multipele risicofactoren voor CAD</p> <p>Alle patiënten met voortijdig CAD in de familie: frequenter</p> <p>Patiënten met risicofactoren voor CAD: frequenter</p> <p>Diabetici: elk jaar</p>
Labo?	<p>Lipidenprofiel, dwz TC + LDL-C + TG + HDL-C, nuchter</p> <p>LDL-C: direct gemeten (niet uitgerekend), nuttig bij bepaalde risicopatiënten</p> <p>HDL-C: aan te raden, synergie naar hoger CAD met andere risicofactoren indien laag, indien hoog juist risicoreductie</p> <p>Non-HDL-C : is nuttig bij bepaalde risicopatiënten</p> <p>TG: als onafhankelijke risicofactor</p> <p>Apo B: aan te bevelen voor patiënten met risico op CAD ter bepaling werkzaamheid van de therapie</p> <p>Andere: nuttig in specifieke gevallen</p>
Hoe screenen?	<p>a) Risicofactoren:</p> <p>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>Bijkomende risicofactoren: Obesitas Familiale geschiedenis Hoge apo B Gestegen aantal LDL-deeltjes Kleine dense LDL, Hypertriglyceridemia vasten/postprandial Polycystic ovary syndrome Dyslipidemische triade</p> <p>Niet-traditionele risicofactoren: Inflammatoire markers hoogsensitief C-reactive proteïne [CRP] lipoproteïn-geassocieerde fosfolipase A2 [Lp-PLA2] lipoproteïn [a] hyperhomocysteinemia hyperuricemia</p> <p>b) Bepaal 10j risico met Framingham Risk Assessment Tool, of Reynolds Risk Score (beter bij vrouwen)</p> <p>c) Lipiden-gerelateerd risico:</p>

	<p>Optimaal/bijna optimaal – Borderline - Hoog risico</p> <p>In geval de HDL-C >60mg/dl , mag 1 risicofactor worden afgetrokken van het globale risicoprofiel.</p> <p>Target:</p> <p>TC < 200mg/dl, LDL-C < 100mg/dl of < 70mg/dl bij zeer hoog risico</p> <p>HDL-C > 40 mg/dl Non-HDL-C: 30 boven LDL-C target TG < 150 mg/dl Apo B < 90mg/dl bij risico op CAD of < 80mg/dl bij vastgestelde CAD</p>
--	---

UMHS 2012	
Wie screenen?	<p>Mannen 20-35j enkel indien verhoogd risico voor CHD.</p> <p>Mannen vanaf 35j</p> <p>Vrouwen enkel bij verhoogd risico op CHD</p> <p>Herhaal screening om de 5j bij normale lipidemie</p> <p>Patiënten met CHD of ander vasculair lijden, diabetes of Framingham 10j >20%</p>
Labo?	<p>Primaire preventie: Lipidenprofiel, best nuchter</p> <p>Secundaire preventie: volledig lipidenprofiel</p>
Hoe screenen?	<p>Primaire preventie:</p> <p>a) Risicofactoren: Roken Hypertensie Lage HDL-C Premature CHD in de familie Leeftijd: mannen vanaf 45j, vrouwen</p> <p>vanaf 55j</p> <p>b) Gebruik Framingham Global Risk Score op 10j</p> <p>c) Risicostratificatie: Laag risico – target: LDL-C <160mg/dl Matig risico – target: LDL-C < 130 mg/dl Matig hoog risico - target: LDL-C < 100mg/dl</p> <p>Secundaire preventie:</p> <p>a) Risicobepaling: Hoog CHD zonder majeure risico's Zeer hoog CHD 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 < 100mg/dl (optie 70mg/dl)</p>

CCS 2013																						
Wie screenen?	<p>Mannen >40j, vrouwen > 50j of postmenopouse: om de 3 à 5j Vroeger bij etnische groepen met verhoogd risico (Zuid-Aziatisch, 'First Nations' -opm: dit is een Canadese richtlijn)</p> <p>Alle patiënten met risico-aandoeningen (zie hieronder), ongeacht de leeftijd. Patiënten waarvan kan verwacht worden dat hun risicostatuuat veranderd is.</p> <p>Frequentie: in functie van Framingham score: <5%=> elke 3 à 5j >5% => elk jaar</p>																					
Labo?	<p>LDL HDL TG non-HDL (will be calculated from profile), glucose eGFR apoB (ipv standard lipidenprofiel): optioneel urine albumin: creatinine ratio: optioneel (als eGFR < 60, hypertensie, diabetes)</p>																					
Hoe screenen?	<p>a) Risicofactoren</p> <ul style="list-style-type: none"> Roken Diabetes mellitus Arteriële hypertensie Prematuur cardiovasculair lijden in de familie Hyperlipidemie in de familie Erectile dysfunctie Chronisch nierlijden Inflammatoire aandoeningen HIV infectie COPD Klinisch aangetoonde atherosclerose of abdominal aneurysma Klinisch manifeste hyperlipidemie Obesitas (BMI > 27) <p>b) Gebruik Framingham Global Risk Score op 10j – bereken en bespreek de “cardiovasculaire leeftijd” met de patiënt.</p> <p>c) Risicostratificatie:</p> <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 40%;">Laag risico:</td> <td style="width: 20%;"></td> <td style="width: 40%;">geen hoog risico componenten FRS < 10%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Target: minstens 50% reductie in</td> </tr> <tr> <td></td> <td>LDL-C</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Intermediair risico:</td> <td></td> <td>geen hoog risico componenten FRS 10-19%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Target: LDL-C ≤2mmol/l of minstens 50% reductie in LDL-C</td> </tr> <tr> <td>Hoog risico:</td> <td></td> <td>FRS ≥ 20%</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Klinische vaataandoening Aneurysma van abdominale</td> </tr> </table>	Laag risico:		geen hoog risico componenten FRS < 10%			Target: minstens 50% reductie in		LDL-C		Intermediair risico:		geen hoog risico componenten FRS 10-19%			Target: LDL-C ≤2mmol/l of minstens 50% reductie in LDL-C	Hoog risico:		FRS ≥ 20%			Klinische vaataandoening Aneurysma van abdominale
Laag risico:		geen hoog risico componenten FRS < 10%																				
		Target: minstens 50% reductie in																				
	LDL-C																					
Intermediair risico:		geen hoog risico componenten FRS 10-19%																				
		Target: LDL-C ≤2mmol/l of minstens 50% reductie in LDL-C																				
Hoog risico:		FRS ≥ 20%																				
		Klinische vaataandoening Aneurysma van abdominale																				

	<p>aorta Diabetes en leeftijd $\geq 40j$, of sinds $>15j$ en met leeftijd $\geq 30j$, of met microvasculaire aandoening Chronisch nierlijden Hoog risico hypertensie Target: LDL-C $\leq 2\text{mmol/l}$ 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 b) Schaal: Pooled Cohort Equations c) Risicofactoren: indeling in 4 groepen: Met klinisch ASCVD $<75j$ => hoge dosis statine => target: 50% LDL-C reductie tov baseline $>75j$ => matige dosis statine => target: 30 tot 50% LDL-C reductie tov baseline LDL-C $> 190\text{mg/dl}$ ⇒ Hoge dosis statine ⇒ target: 50% LDL-C reductie tov baseline Diabetici tussen 40-75j met LDL-C 70 tot 189 mg/dl zonder klinisch ASCVD ⇒ Matige dosis statine ⇒ target: 30 tot 50% LDL-C reductie tov baseline Zonder klinisch ASCVD of diabetes, maar met LDL-C 70 tot 189mg/dl en een geschat ASCVD-risico op 10j $>7.5\%$ ⇒ Matige tot hoge dosis statine ⇒ target: 30 tot $\geq 50\%$ reductie tov baseline</p> <p>opm: target gedefinieerd in functie van verwachting gekoppeld aan intensiteit van de statinetherapie. Hoge dosis statine: $\geq 50\%$ LDL-C reductie tov baseline Matige dosis statine: 30 tot 50% LDL-C reductie tov baseline</p>

ACC AHA 2013 cvr	
Wie screenen?	<p>Volwassenen van 20 tot 79j , zonder ASCVD: screening op traditionele risicofactoren. Frequentie: om de 4 à 6j. Volwassenen van 40 tot 79j, zonder ASCVD: schatting van het ASCVD-risico op 10j. Frequentie: om de 4 à 6j.</p>

	Volwassenen van 20 tot 50j, zonder ASCVD en met risico op 10j <7.5%: schatting het ASCVD op 30j.
Labo?	Zie ACC AHA 2013 bc
Hoe screenen?	<p>a) Factoren ter bepaling van het risico:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leeftijd Geslacht HDL-C Systolische bloeddruk Gebruik antihypertensive therapie Diabetes Roken <p>b) <u>Geslachtsspecifieke Pooled Cohort Equations</u> http://my.americanheart.org/cvriskcalculator and http://www.cardiosource.org/scienceand-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx.</p>

3.4.2 Farmacologische behandeling

Statines zijn de eerste keuze in alle richtlijnen. Andere hypolipemiërende middelen in monotherapie krijgen slechts een zeer beperkte plaats toebedeeld. Combinatietherapie wordt door de meeste richtlijnen als een optie gezien, maar men geeft toe dat de evidentie beperkt is.

Hoe behandel je? (farmacologische behandeling)	
ESC-EAS 2011; AACE 2012; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012	
Statines	<ul style="list-style-type: none"> - Eerste keuze: statine (alle richtlijnen) ➔ "in hoge dosis of hoogst getolereerde dosis" verdere specificaties in 1 RL bij secundaire preventie als: <ul style="list-style-type: none"> <75j +geen contra-indicaties + geen factoren die predispositie voor ongewenste effecten geven >75j: risico/baten afwegen (neemt in acht: ongewenste effecten, interacties, voorkeur van de patiënt) en start matig tot hoge dosis statine mits goede tolerantie
Andere hypolipemiërende middelen in monotherapie (fibraten, ezetimibe)	<p><u>ezetimibe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - bij intolerantie aan statines: ezetimibe (evt + nicotinezuur of anionenuitwisselaar (ESC 2012)) - geen ezetimibe in monotherapie (AACE 2012) <p><u>fibraten:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ernstige hypertriglyceridemie: fibraten (AACE 2012) <p><u>andere hypolipemiërende middelen in het algemeen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - minder of weinig evidentie ter ondersteuning gebruik (UMHS 2012)
Combinatie therapie	<ul style="list-style-type: none"> - Indien targets niet worden bereikt met statine alleen (AACE 2012, ACC-AHA 2013, ESC 2012): + niet-statine (ezetimibe of ander) (ACC-AHA 2013, AACE 2012, ESC 2012). Fibraat slechts in 1 RL (ACC-AHA 2013) - Bij mixed dyslipidemia (AACE 2012) - Nog geen bewijs van grotere positieve impact op eindpunten tov statines alleen (UMHS 2012) - Opgelet voor additief effect op vlak van ongewenste effecten: risk/benefit afwegen - Voordeel is dat lagere dosissen van statine kunnen worden gebruikt bij combinatietherapie, met minder risico op ongewenste effecten geassocieerd aan statine in hoge dosis

3.4.3 Monitoring van ongewenste effecten

De richtlijnen zijn vrij unaniem in het controleren van de leverenzymen vóór aanvang van statinebehandeling, maar verschillen in de mate van opvolging.

Monitoring van CK voor de start van een behandeling wordt door de meeste richtlijnen enkel aangeraden indien risicofactoren voor myopathie.

Monitoring ongewenste effecten	
ESC-EAS 2011; AACE 2012; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012	
Leverenzymen	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Statine:</u> Start: Monitoring voor de start (ACC-AHA 2013, ESC 2011, AACE 2012) Dan: <ul style="list-style-type: none"> a) na 8-12 weken (variatie per RL) (ESC 2011, AACE 2012) (de meeste leverstoornissen treden op binnen de 3 mnd na start van de therapie), b) voor 1 RL: geen verdere monitoring nodig (ACC-AHA) tenzij symptomen van hepatotoxiciteit Vervolgens: 1-2x/j (variatie per RL) of na elke verandering in de statinebehandeling (dosisstijging etc) (ESC 2011, AACE 2012) Bij stijging leverenzymen : verscherp de monitoring <ul style="list-style-type: none"> a) <3XULN: controle enzymen om de 4 à 6 weken >3XULN: stop statine of verminder dosis en controleer enzymen na 4-6 weken; voorzichtige herstart na normalisering kan b) <5xULN: monitoring om de 6 mnd - <u>Ezetimibe:</u> Monitoring voor de start (ACC-AHA 2013/bc) - <u>Fibraten:</u> Start: Monitoring voor de start (AACE 2012, ESC 2011) Dan: Na 8-12 weken (variatie per RL) (AACE 2012, ESC 2011) (de meeste leverstoornissen treden op binnen de 3 mnd na start van de therapie) Vervolgens: 1-2x/j (variatie per RL) of na elke verandering in de hypolipemiërende behandeling (dosisstijging etc) (AACE 2012, ESC 2011)
CK	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Statine:</u> Monitoring voor de start (ESC 2011) (als >5XULN: start geen statine); -monitoring voor de start enkel wanneer de patiënt een verhoogd risico heeft op myopathie (ACC-AHA 2013/bc) Routinecontrole nadien is niet nodig (ACC-AHA 2013, ESC 2011, AACE 2012), tenzij myalgie optreedt Bij stijging CK (ESC 2011): <ul style="list-style-type: none"> a) >5XULN: stop statine en controleer CK om de 2 weken + achterhaal andere redenen van CK-stijging of myopathie b) <5XULN: zonder spierpijnen: zet statine voort (controle overwegen); met spierpijn: monitor regelmatig symptomen en CK
Nierfunctie	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Fenofibraat (ACC-AHA 2013/bc):</u> Monitoring nierfunctie voor start

	<p>Dan monitoring na 3 maanden Vervolgens monitoring om de 6 maanden</p>
Algemeen	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Diabetes</u>: regelmatige screening op new-onset diabetes mellitus (ACC-AHA 2013/b) - <u>Cognitieve functies</u>: bij verwardheid onder statines moeten zowel statine-gerelateerde als niet-statine gerelateerde oorzaken van verwardheid worden onderzocht (ACC-AHA 2013/bc) - <u>Interactie screening</u> (ACC-AHA 2013/bc) ; voor statine+fibraat : interacties via Cytochroom P450 opsporen en moment van inname controleren (fibraat 's ochtends en statine 's avonds, zodat pieken in concentratie worden beperkt en het risico op myopathie vermindert.) - <u>Patiënt educatie</u> mbt symptomen ongewenste effecten - <u>Ongewenste effecten systematisch evalueren</u>

3.4.4 Ouderen

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.

Ouderen
ESC-EAS 2011; AACE 2012; UMHS 2012; ACC AHA 2013/bc; ESC 2012; ACC AHA2013/cvr
<u>Risico inschatting:</u> <ul style="list-style-type: none">- Ouderen zijn hoog risico patiënten op basis van hun leeftijd (de belangrijkste component in cv risico is leeftijd, te vatten als 'exposure time' aan risicofactoren) (ESC 2011); Boven 60j moeten behandeldrempels soepeler worden gehanteerd (ESC 2012), men is immers 'high risk' puur op basis van de leeftijd. Een arts dient zijn klinisch oordeel te laten meespelen in een beslissing tot het al dan niet starten van hypolipemiërende middelen. Welke cut-off leeftijd voor screening? Varieert naargelang de richtlijn: 65j, 75j, 60j, 79j- >75j: er is evidentie voor het verderzetten van een bestaande statinebehandeling. Veel gegevens die het nut van moderate intensity statines aantonen, weinig gegevens over het starten van high intensity statines in secundaire preventie (ACC-AHA 2012/bc)- >75j en primaire preventie: weinig gegevens beschikbaar: overweeg alle factoren, zoals comorbiditeit, zorgprioriteiten,.... (ACC-AHA 2013/b) Boven 80j weinig evidentie beschikbaar => behandel naar klinisch oordeel (ESC 2011) Screening jaarlijks (AACE 2012)
<u>Welke farmacologische behandeling?</u> <p>Secundaire preventie: Statines net als bij jongere patiënten (ESC 2011), agressieve therapie kan overwogen worden bij hoogrisico bejaarden met goede gezondheid en functionaliteit (ACC-AHA 2013/bc); na inschatting risico/baten kan moderate-intensity statine verder gezet worden indien goed verdragen - over de opstart van een statinetherapie is er weinig evidentie</p> <p>Primaire preventie: statines kunnen worden overwogen, zeker indien er buiten leeftijd nog bijkomende risicofactoren zijn (ESC 2011); geen evidentie ter ondersteuning.</p>
<u>Welke voorzorgen?</u> <p>Start laag en titreer op (veranderde farmacokinetiek door leeftijd); verlaag de dosis bij ouderen (ESC 2011)</p> <p>Lagere dosis statine bij ouderen (UMHS 2012)</p> <p>Zelfde behandelingstargets als bij andere patiënten (ESC 2011)</p> <p>Verhoogde alertheid voor myopathie en CK stijging ; >75j: grotere kans op ongewenste effecten.</p>

3.4.5 Patiënten met chronische nierinsufficiëntie

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

Chronische nierinsufficiëntie
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 <60ml/min/1.73m 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 < 1.8mmol/l (<70mg/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 CV 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<1.8mmol/l te bereiken. Fenofibraat wordt a) afgeraden bij eGFR<30ml/min/1.73m², b) à max 54mg/d toegediend bij eGFR tussen 30 en 59 ml/min/1.73m² c) gestaakt indien eGFR tijdens de behandeling zakt naar <30ml/min/1.73m² (ACC-AHA 2013/b)
<u>Welke voorzorgen?</u> Dosisvermindering van hoge dosis statine naar matige dosis statine (gezien de predispositie voor ongewenste effecten)

3.4.6 Type 2 diabetes

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 >40j/diabetici met diabetes sinds min. 15j/diabetici met microvasculair lijden/patiënten met diabetes mellitus tussen 40-75j: hoog risico (op 3-gradsschaal laag-intermediair-hoog) (CCS 2013) Of Diabetici (type 1, type 2) met 1 of meer cardiovasculaire risicofactor 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 (apo B) zijn aanbevolen (ESC 2011)
<u>Behandelingstargets:</u> Non-HDL-C moet worden beschouwd als secundaire behandelingstarget (ESC 2011, ESC 2013) Bijkomende apo B (of apo B/apo AI 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 (CVD) of chronisch nierlijden (CNI) en bij patiënten zonder CVD die >40 jaar zijn en een of meer bijkomende risico('s) hebben op CVD of markers van target orgaanschade vertonen: a) primaire target: LDL-C <1,8 mmol/l (<70mg/dl) (ESC 2011) of >50% LDL-C reductie (ESC 2013) b) eventueel secundaire targets: non-HDL-C <2,6mmol/l (<100mg/dl)(ESC 2013) <i>en apo B <80mg/dl.(ESC 2011)</i> Bij patiënten met type 2 diabetes (zonder bijkomende cv-risico en zonder orgaanschade): a) primaire target: LDL-C < 2,5mmol/l (<100mg/dl) b) eventueel secundaire targets: non-HDL-C <3,3mmol/l (130mg/dl)(ESC 2013) <i>en apo B <100mg/dl (ESC 2011)</i>

Of

Patiënten met diabetes: apo B <90mg/dl

Patiënten met diabetes en 1 of meer bijkomende risicofactor(s): apo B <80mg/dl (AACE 2012)

Of

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

Of

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

- Moderate-intensity statine voor volwassenen 40-75j
- High intensity statin voor volwassenen 40-75j indien het geschatte 10 jaars ASCVD risico $\geq 7.5\%$
- Indien <40 or >75 j: evalueer risico-baten
(Secundaire preventie of LDL-C \geq 190mg/dl: high intensity statine (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

Welke voorzorgen?

Verslechtering in de controle over diabetes opsporen.

3.4.7 Behandeltargets en opvolging van het hypolipemiërend effect

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 voor de keuze van targets bij de verschillende richtlijnen
Naar welke target streven?	Zie punt 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 RL) na start en tot bereik target (meeste richtlijnen) - Vervolgens: eens de target bereikt: om de 6-12 mnd /om de 3 tot 12 mnd

3.4.8 Begeleiding van de patiënt

Elke richtlijn wijst op het belang van leefstijlverandering (voeding, lichaamsbeweging, rookstop).

Communicatie met de patiënt en een vast opvolgings-en behandelplan worden als belangrijk aanzien.

Opvolging van de ingestelde behandeling met bijzondere aandacht voor therapietrouw, monitoring, begeleiding van de patiënt	
ESC-EAS 2011; AACE 2012; UMHS 2012; CCS 2013; ACC AHA 2013; ESC 2012	
Lifestyle	<ul style="list-style-type: none"> - Gezond dieet (beperking van verzadigde vetten en meer bepaald transvetzuren, beperking van zout-en suikerinname (incl; suikerhoudende dranken), voldoende fruit en groenten, visolie, noten en vezelrijke voeding en een adequate calorie-inname) - Lichaamsbeweging - Rookstop
Adherence and compliance	<ul style="list-style-type: none"> - Lifestyle: goede relatie, communicatie en planning (ESC 2011) - Medicamenteuze therapietrouw: eenvoudig schema, op maat van patiënt, communicatie, gedragsmatige interventies (ESC 2011) - Programmatische aanpak (verpleegster, (zelf)hulpgroepen) (ESC 2012)

4 Samenvatting van de resultaten : Werkzaamheid van statines

4.1 Statine versus placebo

4.1.1 CTT 2012 Individual patient data meta-analyse

Statine of hoge dosis statine versus placebo of lage dosis statine: Cholesterol Treatment Trialist

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 geïnccludeerde 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 patiënt dit 5jaar 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 patiënt en de factor 'tijd'.

Om de accuraatheid 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 an 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 geïnccludeerde 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 onze interpretatie van de resultaten.

Enkel in de bijlagen vinden we 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 hebben we 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, vermelden we de resultaten van de gecombineerde analyse (placebogecontroleerde studies en studies met hooggedoseerde versus laaggedoseerde statines).

4.1.1.1 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(4)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results RR (CI) per 1.0 mmol/L reduction in LDL	Quality of the evidence (GRADE)
Major vascular event: major coronary events (ie, non-fatal myocardial infarction or coronary death), strokes, or coronary revascularisations	134 537 (22 studies)	HR= 0.80 (0.78 – 0.82) SS in favour of statin SS in all 5-y MVE risk category subgroups	<i>Not applied</i>
Major coronary event: non-fatal myocardial infarction or coronary death	134 537 (22 studies)	HR= 0.76 (0.73 – 0.79) SS in favour of statin SS in all 5-y MVE risk category subgroups	<i>Not applied</i>
Any stroke	134 537 (22 studies)	0.85 (0.81 – 0.90) SS in favour of statin SS in these subgroups: ≥5% to <10% MVE risk ≥10% to <20% MVE risk	<i>Not applied</i>

Statines versus placebo

Er zijn individuele patiëntgegevens uit 22 studies geïncludeerd.

In vergelijking met placebo treedt er in de populatie die statines neemt een statistisch significante daling* 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 daling* 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 daling* 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

CTT vermeldt geen vaak voorkomende ongewenste effecten.

* per 1,0 mmol/l reductie van LDL-cholesterol

4.1.1.2 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(4)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results RR (CI) per 1·0 mmol/L reduction in LDL	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	174149 (27 studies)	<p><u>Overall</u> HR= 0.91 (0.88 – 0.93) SS in favour of statin</p> <p><u>5y-MVE risk subgroups</u> SS in risk groups ≥10% to <20%; ≥20% to <30%; ≥30%</p> <p><u>Patients without vascular disease:</u> HR= 0.91 (0.85 – 0.97) SS in favour of statin SS in MVE-risk group ≥5% to <10%</p> <p><u>Participants with vascular disease:</u> 0.90 (0.87 – 0.93) SS in favour of statin SS in MVE-risk group ≥20% to <30%; ≥30%</p>	<i>Not applied</i>
Any vascular death	174149 (27 studies)	<p><u>Overall</u> HR= 0.88 (0.84–0.91) SS in favour of statin</p> <p><u>5y-MVE risk subgroups</u> SS in risk groups ≥10% to <20%; ≥20% to <30%; ≥30%</p> <p><u>Patients without vascular disease:</u> HR= 0.85 (0.77–0.95) SS in favour of statin NS in all 5y-MVE subgroups</p> <p><u>Participants with vascular disease:</u> HR=0.88 (0.84–0.92) SS in favour of statin SS in MVE-risk group ≥20% to <30%; ≥30%</p>	<i>Not applied</i>

Statines versus placebo, of hooggedoseerde statines versus laaggedoseerde statines

Er zijn individuele patiëntengegevens uit 27 studies geïnccludeerd.

In vergelijking met placebo of lager gedoseerde statines treedt er met een behandeling met statines een statistisch significante daling* 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 j., zien we enkel in de risicocategorie van $\geq 5\%$ 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 j., zien we enkel in de 2 hoogste risicogroepen een statistisch significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken.

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 daling* 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 j., 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 j., zien we enkel in de 2 hoogste risicogroepen een statistisch significante daling van de mortaliteit door alle oorzaken.

GRADE: not applied

** per 1,0 mmol/l reductie van LDL-cholesterol*

4.1.2 Statine versus placebo in primaire preventie

4.1.2.1 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(5)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	48060 (13 studies) 1.9y-5.2y	OR: 0.86 [95%CI 0.79 to 0.94] SS in favour of statins Estimated NNT for 5y: 96 [95%CI 64 to 244]	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in Consistency:OK Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability Imprecision:OK
Fatal CVD events	34012 (5 studies) 1.9y-5y	RR: 0.83 (95% CI 0.72 to 0.96) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in Consistency:OK Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability Imprecision:OK
Total CVD events	23805 (9 studies) 3y-5.3y	RR: 0.75 (95% CI 0.70 to 0.81) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in Consistency:OK Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability Imprecision:OK
Total CHD events	48049 (14 studies) 1.9y-5y	RR: 0.73 (95% CI 0.67 to 0.80) SS in favour of statins Estimated NNT for 5y: 56 (95%CI 46 to 75)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in Consistency:OK Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability Imprecision:OK
Total stroke events	40295 (10 studies) 1.9y-5y	RR: 0.78 (95%CI 0.68 to 0.89) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:- 1 for early stop and use of placebo run-in Consistency:OK Directness:very mixed population... no points deducted but low applicability Imprecision:OK
Haemorrhagic stroke	25634 (2 studies) 1.9y-5y	OR= 0.97 (0.54-1.75) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 incomplete reporting Consistency: OK Directness:-1 varying populations Imprecision: OK
Cancer	38739	RR: 1.01 (95%CI 0.93 to 1.10)	⊕⊕⊖⊖ LOW

	(11 studies) 1.9y-5y	NS	Study quality:-1 for reporting issues Consistency: OK Directness:-1 varying populations Imprecision: OK
Myalgia or muscle pain	37938 (9 studies) 1.9y-4.9y	RR: 1.03 (95%CI 0.97 to 1.09) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 for run in and reporting issues Consistency: OK Directness:-1 varying populations Imprecision: OK
Rhabdomyolysis	38468 (6 studies) 1.9y-5.2y	RR: 1.00 (95%CI 0.23 to 4.38) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 for run in and reporting issues Consistency: OK Directness:-1 varying populations Imprecision: OK
New onset diabetes	24407 (2 studies) 1.9y-2.8y	RR: 1.18 (95%CI 1.01 to 1.39) SS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 for premature stopping Consistency: OK Directness:OK Imprecision: OK

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 geïncludeerd. De geïncludeerde studies hebben diverse populaties: in 14 studies zijn specifieke populaties geïncludeerd (diabetici, mensen met hypertensie of hyperlipidemie of microalbuminurie). Bijgevolg kunnen geïncludeerde populaties een substantieel verschillend aanvangsrisico voor cardiovasculaire ziekten vertonen. De looptijd van de geïncludeerde 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 CHZ 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 CVZ.

GRADE: MODERATE quality of evidence

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

GRADE: MODERATE quality of evidence

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

GRADE: LOW quality of evidence

Tussen statines en placebo is geen statistisch significant verschil vastgesteld voor de incidentie van kanker, myalgie of spierpijn en rhabdomyolyse.

Niet alle studies vermelden echter correct de ongewenste effecten. In sommige studies was er een 'run in'-periode met placebo, met exclusie van patiënten die niet therapietrouw waren.

Een betrouwbare beoordeling van de ongewenste effecten is onmogelijk.

GRADE: LOW quality of evidence

Bij pooling van twee studies blijkt een verhoogd risico op ontstaan van diabetes met statines in vergelijking met placebo.

GRADE: MODERATE quality of evidence (see also chapter on adverse events)

4.1.2.2 Andere meta-analyses in primaire preventie

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

Brugts 2009(6) zochten gerandomiseerde klinische studies met statines vs 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 70388 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%CI 0,61-0,81) en cerebrovasculaire incidenten (OR: 0,81; 95% CI 0,71-0,93) en van de totale mortaliteit (OR: 0,88; 95%CI 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(7) 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 79495 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% CI 0,84-0,97) en coronaire en cardiovasculaire morbiditeit (en nog enkele cardiale eindpunten) (RR major coronary events 0,63; 95% CI 0,50-0,79), RR major cerebrovascular events 0,83; 95% CI 0,74-0,93).

De NNT om 1 extra overlijden te voorkomen bedroeg 239 (de number needed to treat 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(8) zocht gerandomiseerde klinische studies van statines vs 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 65229 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%CI 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.

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

Statin vs placebo in patients with a history of stroke or TIA			
Bibliography: Meta-analysis: Manktelow Bradley 2009(9)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	4731 (1 study) median 4.9y	OR=1.03 (95% CI 0.84, 1.25) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: NA Directness: OK Imprecision: OK
All ischaemic or haemorrhagic stroke	9224 (5 studies) median +/-5y	OR=0.88 (95% CI 0.77, 1.00) p = 0.05	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Ischaemic stroke	8011 (2 studies) 5y	OR=0.78 (95% CI 0.67, 0.92) SS in favor of statins	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
haemorrhagic stroke	8011 (2 studies) 5y	OR=1.72 (95% CI 1.20, 2.46) SS in favor of placebo	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality: OK Consistency: -1 see chapter safety Directness: OK Imprecision: OK
Serious vascular events	8463 (3 studies) 5y	OR=0.74 (95% CI 0.67, 0.82) SS in favor of statins	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

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

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) ongewenste effecten.

4.1.4 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(10)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	22686 (11 studies) 6m-med 6.1y	RR: 0.80 (95% CI 0.71 to 0.89) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
CVD mortality	18819 (6 studies) 1y-med 6.1y	RR: 0.75 (95% CI 0.68 to 0.83) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Non-fatal MI	14180 (10 studies) 1y-med 6.1y	RR: 0.69 (95% CI 0.59 to 0.79) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: unclear random and allocation concealment in half the trials, Run-in Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Non-fatal stroke	13581 (3 studies) 3y- med 6.1y	RR: 0.72 (95% CI 0.53 to 0.97) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: unclear random and allocation concealment in 2/3 trials Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
New or worsening intermittent claudication	4444 (1 study) 7.4y	RR: 0.64 (95% CI 0.46 to 0.91) SS in favour of statins	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality: OK Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK

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

4.1.5 Statine versus placebo bij ouderen zonder bewezen cardiovasculaire ziekte

Statin versus placebo in elderly subjects without established cardiovascular disease			
Bibliography: Savarese 2013(11)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)*
All-cause death	21435 (7 studies) 1y-5.2y	RR: 0.94 (95% CI 0.86 to 1.04) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Cardiovascular death	13914 (5 studies) 1.9y-5.2y	RR: 0.91 (95% CI 0.69 to 1.20) NS	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Myocardial infarction	15929 (5 studies) 1.9y-5.2y	RR: 0.61 (95% CI 0.44 to 0.85) SS in favour of statin ICR: Placebo: 3.7/100 Statin: 2.2/100 (95% CI 1.6 to 3.1)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
Stroke	16322 (5 studies) 1.9y-5y	RR: 0.76 (95% CI 0.63 to 0.94) SS in favour of statin ICR: Placebo: 3.6/100 Statin: 2.7/100 (95% CI 2.2 to 3.3)	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK
New cancer onset	11556 (3 studies) 1.9y-5.2y	RR: 0.99 (95% CI 0.85 to 1.15) NS	⊕⊕⊕⊕ MODERATE Study quality:OK Consistency:OK Directness:- duration somewhat short for this outcome Imprecision:OK

*GRADE as reported by Savarese 2013. New Cancer onset downgraded by farmaka to be consistent with total body of evidence regarding cancer risk.

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% CI 0.44 to 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 tot 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

4.1.6 Statine versus placebo bij ouderen met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte

Statin versus placebo in elderly patients with documented coronary heart disease			
Bibliography: Afilalo 2013(12)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	19569 (9 studies)	RR= 0.78 (95% CrI 0.65 to 0.89) SS in favour of statin The posterior median estimate of the number need to treat was 28	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/9 trials, unprespecified subgroups in half the trials Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Coronary heart disease mortality	19569 (9 studies)	RR= 0.70 (95%CrI 0.53 to 0.83) SS in favour of statin The posterior median estimate of the number need to treat was 34	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/9 trials, unprespecified subgroups in half the trials Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Nonfatal myocardial infarction	8872 (8 studies)	RR= 0.74 (95%CrI 0.60 to 0.89) SS in favour of statin The posterior median estimate of the number need to treat was 38	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 unclear allocation concealment and randomization in 4/8 trials, unprespecified subgroups in half the trials Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Stroke	17421 (5 studies)	RR= 0.75 (95%CrI 0.56 to 0.94) SS in favour of statin The posterior median estimate of the number need to treat was 58	⊕⊕⊕⊕ HIGH Study quality:OK Consistency:OK Directness:OK Imprecision:OK

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 (>80j.). 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 tot 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

4.1.7 Totale mortaliteit in observationele studies

We hebben meerdere cohortonderzoeken teruggevonden die de totale sterfte beschrijven naargelang van het gebruik van statines.

Acuut coronair syndroom

In een prospectief cohortonderzoek door Allonen 2012(13) werden 1.969 patiënten met een acuut 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.

Percutane coronaire interventie (PCI)

In een prospectief cohortonderzoek door Eindhoven 2012(14) 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% vs. 28%; HR: 0,49; 95% BI 0,40-0,59).

CVA

-In een prospectief cohortonderzoek door Makihara 2013 (15) 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 tot 0,89).

- In een Deens prospectief cohortonderzoek door Palnum 2012(16) 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).

Hoogrisicopopulatie

In een Latijns-Amerikaans prospectief cohortonderzoek door Cantu-Brito 2012(17) 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 tot 0,68).

Dyslipidemie

-In een prospectief cohortonderzoek door Kokkinos 2013(18) werden 10.043 Amerikaanse oudstrijders met dyslipidemie gedurende een mediane periode van 10 jaar gemonitord. De totale sterfte was lager bij gebruik van statines dan zonder statines (18,5% vs. 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.

Meta-analyse van observationele studies en exploratie van bias

Danaei 2012(19) 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 tot 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.

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.

4.1.8 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 (20), werden 20.536 patiënten met een hoog risico op vasculaire en non-vasculaire uitkomstmaten 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%] vs. 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%] vs. 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 [0,92-1,05]; $p = 0,60$).

In de PROSPER-studie(21), 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(22), 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 ($n = 5.185$). Na een follow-up van gemiddeld 4,8 jaar was er geen verschil in de totale sterfte (primaire eindpunt) tussen de twee groepen (hazard ratio [HR] 0,99; 95% betrouwbaarheidsinterval (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 (hazard ratio [HR] 0,96; 95% CI 0,89-1,03).

In de ASCOT-LLA-studie(23) 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 hypolipemiërend 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 CV sterfte was lager, maar het verschil was niet significant (HR 0,89, 95% BI 0,72-1,11, $p = 0,32$) en de niet-CV 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.

4.2 Hogere dosis statine versus lagere dosis statine

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

Higher dose statin versus moderater dose statin			
Bibliography: Meta-analysis: Mills 2011(24)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	41 760 (9 studies) 1y-6.7y	RR= 0.92 (95% CI 0.83 to 1.03) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials) Consistency: OK Directness: OK, see study quality Imprecision: OK
CVD mortality	40 793 (7 studies) 1y-6.7y	RR= 0.89 (95% CI 0.78 to 1.01) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials) Consistency: OK Directness: OK, see study quality Imprecision: OK
Composite endpoint of CHD mortality plus non-fatal MI	31 759 (9 studies) 1y-6.7y	RR=0.90 (95% CI 0.84 to 0.96) SS in favour of the intensive statin dosing NNT= 250(95%CI 162-735) (based on weighted event rate)	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 statin run-in in 1/3 participants (2 trials) Consistency: OK Directness: OK, see study quality Imprecision: OK
Fatal and non-fatal strokes (excluding TIAs)	41 760 (10 studies) 6m-6.7y	RR= 0.86 (95% CI 0.77 to 0.96) SS in favour of the intensive statin dosing	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: -1 statin run-in in half the participants (2 trials) Consistency: OK Directness: OK, see study quality Imprecision: OK
Cancer	28 109 (5 studies) 1y-6.7y	RR=0.95 (95% CI 0.87 to 1.04) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:-1 relatively short FU for this outcome Consistency: OK Directness: OK Imprecision: OK
Rhabdomyolysis	39 902 (6 studies) 1y-4.9y	RR= 1.70 (95% CI 0.56 to 5.19) NS	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality: -1 statin run-in in 1/3 participants (2 trials) Consistency:OK Directness:OK Imprecision:-1

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 rbdomyolyse waargenomen tussen een behandeling met een statine in hogere en een statine in lagere dosering.

GRADE: LOW quality of evidence

4.2.2 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(4)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results RR (CI) per 1.0 mmol/L reduction in LDL	Quality of the evidence (GRADE)
Major vascular event: major coronary events (ie, non-fatal myocardial infarction or coronary death), strokes, or coronary revascularisations	39 612 (5 studies)	HR= 0.72 (0.66 – 0.78) SS in favour of high dose SS in 3 highest 5-y MVE risk category subgroups (insufficient patients in 2 lowest risk groups)	<i>Not applied</i>
Major coronary event: non-fatal myocardial infarction or coronary death	39 612 (5 studies)	HR= 0.74 (0.65 – 0.85) SS in favour of high dose SS in 5-y MVE risk group of ≥20% to <30%	<i>Not applied</i>
Any stroke	39 612 (5 studies)	HR= 0.74 (0.59 – 0.92) SS in favour of statin NS in all 5y MVE risk groups	<i>Not applied</i>

Hooggedoseerde statines versus laaggedoseerde statines

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 daling* van ernstige vasculaire accidenten. We zien eveneens een statistisch significante daling van ernstige vasculaire accidenten in de 3 hoogste risicocategorieën voor MVE.

GRADE: not applied

In vergelijking met laaggedoseerde statines verlagen hooggedoseerde statines het aantal coronaire accidenten. We zien eveneens een statistisch significante daling van ernstige vasculaire accidenten in de subgroep van patiënten met een risico op MVE op 5 j. van ≥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 j. is het resultaat niet statistisch significant.

GRADE: not applied

* per 1,0 mmol/l reductie van LDL-cholesterol

4.3 Statine versus fibraat

Er warden geen studies gevonden.

4.4 Statine versus ezetimibe

Er warden geen studies gevonden.

5 Samenvatting van de resultaten : werkzaamheid van andere hypolipemiërende middelen

5.1 Fibrat versus placebo

Fibrate versus placebo			
Bibliography: Meta-analysis Jun 2010(25)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	44813 (16 studies)	RR = 0.87(95% CI 0.93 to 1.08) NS p=0.918	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision: OK
Cardiovascular death	22066 (6 studies)	RR = 0.97(95% CI 0.88 to 1.07) p=0.587 NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision:OK
Major cardiovascular outcomes (including both myocardial infarction and stroke)	19944 (5 studies)	Fibrate: 13.6% Pla: 15.2% RR = 0.90(95% CI 0.82 to 1.00) SS in favor of treatment (fibrate) p =0.048	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision:OK
Coronary events (myocardial infarction and coronary death)	44667 (16 studies)	Fibrate 8.4% Pla: 11.7% RR = 0.87(95% CI 0.81 to 0.93) SS in favor of treatment (fibrate) p <0.0001	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision:OK
Total stroke	27021 (8 studies)	RR = 1.03(95% CI 0.91 to 1.16) p=0.687 NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision:OK
Total adverse events	17413 (4 studies)	RR =1.21 (95% CI 0.91 to 1.61) p=0.19 NS	⊕⊕⊕⊕ LOW Study quality:-1 low Jadad in half the trials Consistency: OK Directness:-1 +statin in some trials, clinical heterogeneity Imprecision:OK

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 (clofibrat, gemfibrozil, etofibrat) 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.

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 ongewenste effecten 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(26), SENDCAP 1998(27), BIP 2000(28), LEADER 2002(29), DAIS 2001(30), FIELD 2005(31)):

- 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.

5.2 Ezetimibe versus placebo

Er voldeden geen studies aan onze inclusiecriteria.

.

5.3 Statine plus fibraat versus statine

5.3.1 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(32)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
All-cause mortality	5 518 (1study) mean 4.7y	1.47 %/y vs 1.61% /y HR: 0.91 (95%CI 0.75 – 1.10) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines Imprecision: OK
Death from cardiovascular cause	5 518 (1study) mean 4.7y	0.72%/y vs 0.83%/y HR: 0.86 (95%CI 0.66 – 1.12) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines Imprecision: OK
Major fatal or nonfatal CV event (first occurrence of nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, or death from cardiovascular causes) (PO)	5 518 (1study) mean 4.7y	2.24%/y vs 2.41%/y HR: 0.92 (95%CI 0.79 – 1.08) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines Imprecision: OK
Major coronary disease event (fatal coronary event, nonfatal myocardial infarction, or unstable angina)	5 518 (1study) mean 4.7y	2.58%/y vs 2.79%/y HR: 0.92 (95%CI 0.79 – 1.07) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines Imprecision: OK
Stroke	5 518 (1study) mean 4.7y	0.38%/y vs 0.36% /y HR: 1.05 (95%CI 0.71 – 1.56) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality:OK Consistency:NA Directness:-1 protocol change and simvastatin dose lower than current guidelines Imprecision: OK

In deze dubbelblinde RCT werd simvastatine (gemiddeld 22,3 mg/d) plus fenofibraat 160 mg/d 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 ongewenste effecten.

5.4 Statine plus ezetimibe versus statin

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

5.4.1 Ezetimibe: totale mortaliteit in observationele studies

Patel 2013(33) 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 tot 1,60).

GRADE: LOW quality of evidence

6 Samenvatting van de resultaten : Veiligheid van statines

6.1 Naci 2013 netwerk meta-analyse. Individueel statine vs 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 ongewenste effecten te evalueren.

Bij gebrek aan informatie hebben we 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.

Statin versus placebo			
Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34)			
Outcomes	N° of participants Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Myalgia	43 531 (direct) 99 433 (indirect) mean 68w	<u>Direct comparison</u> OR= 1.07 (95%CI 0.89 to 1.29) NS <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>
Myopathy	NR	<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>
Rhabdomyolysis	NR	<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>

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(34)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Myalgia	84 391 (indirect)	Simva vs atorva <u>Direct comparison</u> OR= 0.56 (95% CI 0.42 to 0.75) SS in favour of simvastatin <u>Indirect comparison</u> OR= 0.78 (95%CrI 0.55 to 1.13) NS Other comparisons: also NS	<i>not applied</i>
Myopathy		<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>
Rhabdomyolysis		<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>

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

Statin versus placebo			
Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34)			
Outcomes	N° of participants Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cancer	100 523 (direct) 105 450 (indirect) mean 68w	<u>Direct comparison</u> OR, 0.96; 95% CI 0.91–1.02 NS <u>Indirect comparisons</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>

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(34)			
Outcomes	N° of participants Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Cancer	NR	<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparisons</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>

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

Opmerking:

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 CK. Bij de directe vergelijking veroorzaakten statines vaker een stijging van de transaminasen dan de placebo (**OR = 1,51; 95% BI 1,24 tot 1,84**).

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

Statins versus placebo			
Bibliography: Mixed treatment meta-analysis: Naci_2013(34)			
Outcomes	N° of participants Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Diabetes mellitus	113 698 (direct) mean 68w	<u>Direct comparison</u> <u>Statins as a class</u> OR= 1.09 (95% CI 1.02 to 1.16) SS <u>Rosuvastatin</u> OR= 1.16 (95% CI 1.02 to 1.31) SS <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons (individual statins)	<i>not applied</i>

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(34)			
Outcomes	N° of participants Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
diabetes mellitus	NR	<u>Direct comparison</u> Not reported <u>Indirect comparison</u> NS for all comparisons	<i>not applied</i>

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

6.2 Intracerebrale bloeding of hemorrhagische CVA

Statins versus placebo and intracerebral hemorrhage			
Bibliography: Hackam 2011(35)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Intracerebral hemorrhage	526518 patient-years (23 studies) Median 3.9y	RR= 1.10 (95% CI 0.86 to 1.42) NS	⊕⊕⊕⊖ MODERATE Study quality: OK, high jadad Consistency: OK Directness: -1 clinical heterogeneity Imprecision: OK

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 CV 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 geïnccludeerd. Die resultaten worden hier niet vermeld, maar ze veranderen de conclusie niet.

Als we dit resultaat met het eindpunt 'hemorragisch CVA' in de meta-analyses van de vorige hoofdstukken vergelijken, stellen we toch een zekere discrepantie vast.

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 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.

6.3 New onset type 2-diabetes

6.3.1 Statine versus placebo

Informatie van RCT's

Sattar 2010 (36) 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).

In het vorige hoofdstuk vond Taylor 2013(5) soortgelijke resultaten in een populatie zonder voorgeschiedenis van hart- en vaataandoeningen. Naci 2013(34), een netwerkmeta-analyse, 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(37) en Zaharan 2012(38)), 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 (37) bedroeg de hazard ratio van de relatie tussen statine en type 2-diabetes 1,15 (95% BI 1,08 tot 1,22).

In het Ierse cohortonderzoek (38) 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(39) ook een hoger risico op type 2-diabetes vastgesteld (HR: 1,14; 95% BI 1,10-1,19).

6.3.2 Hogere dosis statine versus lagere dosis statine

Informatie van RCT's

Preis 2011 heeft een meta-analyse van RCT's bij patiënten met coronair hartlijden uitgevoerd (40) 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 (41) 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 (42) 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 tot 1,26) en een hoge dosering (HR: 1,30; 95% BI 1,20 tot 1,40) dan bij gebruik van statines in een lage dosering.

6.3.3 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

6.4 Musculoskeletale problemen

Informatie van RCT's

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

-De meta-analyse van Taylor 2013 (5) vond in de primaire preventie geen statistisch significant verschil in spierpijn of rabdomyolyse tussen statines en de placebo.

-De netwerkmeta-analyse van Naci (34) 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 rabdomyolyse.

Informatie van observationele studies

- Nichols 2007(43) heeft in de VS een retrospectief cohortonderzoek uitgevoerd bij 32.225 leden van Health Plan, waarin het starten van een statine (lovastatine of simvastatine) 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 tot 21,3) vs. 10,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI: 9,9 tot 11,8). Myalgie werd gedefinieerd als een tijdelijke stopzetting van de behandeling met statines in het dossier samen met een 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 tot 5,2 bij gebruik van statines vs. 0,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI: 0,6 tot 1,1 zonder statine en ernstige myositis 0,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI: 0,6 tot 1,1 vs. 0,2/1.000 patiëntjaren; 95% BI: 0,1 tot 0,4).

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

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 tot 26,2 bij gebruik van statines vs 18,9/1000 patiëntjaren; 95% BI: 17,3 tot 20,7 zonder statines, en patiënten zonder diabetes 26,8/1.000 patiëntjaren; 95% BI: 25,4 tot 28,2 bij gebruik van statines vs 12,6/1.000 patiëntjaren zonder gebruik van statines; 95% BI: 11,6 tot 13,7).

-In het Britse, prospectieve, open cohortonderzoek van Hippisley-Cox 2010 (44) 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 rabdomyolyse 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 vs. geen gebruik van statines: HR: 6,14; 95% BI: 5,09 tot 7,40).

-Mansi 2013(45) heeft in de VS 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 rabdomyolyse, mogelijk door een te klein aantal patiënten.

GRADE: LOW quality of evidence

6.5 Cognitie

Een systematische review van Richardson 2013 (46) 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 tot 1,64),

In 10 observationele studies correleerden statines met een lager risico op dementie (RR: 0,87; 95% BI 0,82 tot 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 tot 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 tot 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 tot 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 patienten met cognitieve stoornissen als bij patienten 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(47)). 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.

6.6 Cataract

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

Kostis 2013(48) 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 hebben wijzelf de volgende studies gevonden:

In een Brits, prospectief, open cohortonderzoek door Hippisley-Cox 2010 (44) 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 vs. geen gebruik van statines: HR 1,30; 95% BI 1,25-1,36).

(Deze studie werd niet geïnccludeerd in Kostis 2013)

Leuschen 2013(49) 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 gematchte 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 VS die gedurende hoogstens 7 jaar werden gemonitord (Klein 2006(50)), 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(51) 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

6.7 Kanker

6.7.1 Specifieke kankers

6.7.1.1 Blaaskanker

Zhang 2013 heeft een systematische review en meta-analyse (52) 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 tot 1,10).

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

6.7.1.2 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 (53).

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 tot 1,11).

GRADE: LOW quality of evidence

6.7.1.3 Colonkanker

Liu 2013 (54) 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 tot 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 tot 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

6.7.1.4 Maagkanker

Singh 2013 (55) 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 tot 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 tot 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(56)), 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 2013.

6.7.1.5 Leverkanker

Singh 2013 heeft bij een systematische review en meta-analyse van observationele studies en RCT's (57) 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 tot 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 tot 1,45).

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

GRADE: LOW quality of evidence

6.7.1.6 Longkanker

Deng 2013 heeft een systematische review en meta-analyse (58) 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 tot 1,06) en bij analyse van de samengevoegde gegevens van 15 observationele studies (RR: 0,89; 95% BI 0,77 tot 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

6.7.1.7 Slokdarmkanker

Singh 2013 heeft een systematische review en meta-analyse (59) 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 tot 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

6.7.1.8 Pancreaskanker

Bij een systematische review en meta-analyse (Cui 2012(60) 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

6.7.1.9 Prostaatkanker

Bij een systematische review en meta-analyse (61) 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 tot 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 tot 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 tot 1,01).

Ook in studies waarin werd gecontroleerd voor het PSA-gehalte, 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(62)).

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

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

GRADE: LOW quality of evidence

6.7.1.10 Nierkanker

Zhang 2013 heeft een systematische review en meta-analyse (63) 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 tot 1,20).

GRADE: LOW quality of evidence

6.7.1.11 Huidkanker

Li 2013 heeft een systematische review en meta-analyse (64) 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 tot 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 tot 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⁽⁶⁵⁾) 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 tot 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 tot 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 incidenten) is voorzichtigheid geboden bij de interpretatie van die resultaten.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

6.7.1.12 Hematologische kanker

Bonovas heeft een systematische review en meta-analyse (66) 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 VS (67) waarbij de incidentie van non-hodgkinlymfoom werd 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 tot 0,89).

GRADE: LOW quality of evidence

6.7.2 Totale kanker

Informatie van RCT's

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

-- In de meta-analyse van Taylor 2013 (5) werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van kanker waargenomen tussen statines en de placebo.

-Savarese 2013 (11) 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 (68).

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.

2 recent, large, well conducted cohort studies also found no statistically significant association between statin use and cancer:

- in een populatiecohortonderzoek bij 133.255 patiënten in de VS heeft Jacobs 2011 (67) 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(69) 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

7 Samenvatting van de resultaten : Veiligheid van andere hypolipemiërende middelen

7.1 Fibraten en risico van myopathie

Enger 2010(70) 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 combinatie van fenofibraat en een statine geassocieerd met een hogere incidentie van rhabdomyolyse. (IRR(incidence rate ratio) 3,75; 95% BI: 1,23 tot 11,40). Er werd geen correctie doorgevoerd voor belangrijke risicofactoren voor rhabdomyolyse.

Er werd geen statistisch significant verschil in myopathie waargenomen tussen statine + fenofibraat en een statine alleen.

GRADE: VERY LOW quality of evidence

7.2 Fibraten en risico van kanker

Bonovas 2012(71) 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

7.3 Statine + ezetimibe versus statine, ongewenste effecten

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(72)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Treatment-related adverse events	246 (1 study) 12 m	22% vs 27% 'similar'; NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear description Consistency:NA Directness:-1 unknown dosage of atorvastatin Imprecision:NA
Discontinuations due to adverse events	246 (1 study) 12 m	9% vs 7% 'similar'; NT	⊕⊕⊖⊖ LOW Study quality:-1 unclear description Consistency:NA Directness:-1 unknown dosage of atorvastatin Imprecision:NA

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 applicable*

Het aantal aan de behandeling gerelateerde ongewenste effecten 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 ongewenste effecten: 9% met de combinatiebehandeling en 7% met atorvastatine in monotherapie. Er werd geen statistische analyse geleverd.

GRADE: LOW quality of evidence

8 Ongewenste effecten

8.1 Statines

- Spiertoxiciteit¹: dosisafhankelijk ongewenst effect. 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 hoogrisico personen².
 - Zeldzame tendinopathie, vnml. thv Achillespees, soms met peesruptuur³.
 - 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, pages 1632-1639.*
- *1. Folia Farmacotherapeutica, sept. 2011.*
- *2. Folia Farmacotherapeutica, feb. 2011.*
- *3. Folia Farmacotherapeutica, jun. 2010; La Revue Prescrire; 2010; 30:29-30.*

8.2 Fibraten

- 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 longembool.
- 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 neuropathie¹.
- 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, pages 1632-1639.*
 - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses), p144, p542.*
 - 1. *La Revue Prescrire, avril 2013/Tome 33, n°354, p275.*

8.3 Anionuitwisselaars

- 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.*

8.4 Nicotinezuur en acipimox

- 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** + laropiprant 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** + laropiprant 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 ongewenste

effecten gezien bij patiënten behandeld met deze associatie. Het CHMP heeft dan ook beslist dat de risico-batenverhouding van de associatie **nicotinezuur** + laropirant ongunstig is¹

- *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, pages 2512-2515.*
 - *La Revue Prescrire, décembre 2012/Tome 32 n° 350 (Supplément Interactions médicamenteuses),p 147.*
1. *Folia Pharmacotherapeutica* maart 2013

8.5 Ezetimibe

- 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.*

8.6 Omega-3-vetzuren

- 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),p146.*

Appendix 1. Geëxcludeerde publicaties na lezen van de volledige tekst

Reference	Reason for exclusion
Abourbih S, Filion KB, Joseph L, Schiffrin EL, Rinfret S, Poirier P, et al. Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. <i>The American journal of medicine</i> . 2009.	<i>older search date than Jun 2010 and no quality assessment</i>
Ahern TP, Pedersen L, Tarp M, Cronin-Fenton DP, Garne JP, Silliman RA, et al. Statin prescriptions and breast cancer recurrence risk: a Danish nationwide prospective cohort study. <i>Journal of the National Cancer Institute</i> . 2011.	<i>population too specific</i>
Alberton M, Wu P, Druyts E, Briel M, Mills EJ. Adverse events associated with individual statin treatments for cardiovascular disease: an indirect comparison meta-analysis. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2012.	<i>a more recent MTM explores these comparisons</i>
Alexandre L, Clark AB, Cheong E, Lewis MP, Hart AR. Systematic review: potential preventive effects of statins against oesophageal adenocarcinoma. <i>Alimentary pharmacology & therapeutics</i> . 2012.	<i>more recent systematic review included (Singh_2013)</i>
Amarenco P, Goldstein LB, Sillesen H, Benavente O, Zweifler RM, Callahan A, 3rd, et al. Coronary heart disease risk in patients with stroke or transient ischemic attack and no known coronary heart disease: findings from the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> 2010.	<i>not original RCT. exploratory analysis</i>
Amarenco P, Labreuche J, Lavalley P, Touboul PJ. Statins in stroke prevention and carotid atherosclerosis: systematic review and up-to-date meta-analysis. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> 2004.	<i>more recent MA available (Manktelow 2009)</i>
Ara R, Tumur I, Pandor A, Duenas A, Williams R, Wilkinson A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. <i>Health technology assessment</i> . 2008.	<i>all intermediary endpoints and duration <1y</i>
Bangalore S, Fayyad R, Laskey R, Demicco D, Deedwania P, Kostis JB, et al. Lipid lowering in patients with treatment-resistant hypertension: an analysis from the Treating to New Targets (TNT) trial. <i>European heart journal</i> . 2013.	<i>not original RCT. non-prespecified analysis</i>
Bardou M, Barkun A, Martel M. Effect of statin therapy on colorectal cancer. <i>Gut</i> . 2010.	<i>design</i>
Berard E, Bongard V, Dallongeville J, Arveiler D, Ruidavets JB, Ferrieres J. Cancer mortality according to lipid-lowering drugs and lipoproteins in a general population. <i>Current medical research and opinion</i> 2011.	<i>methodology: comparison</i>
Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF, et al. Statins, risk of dementia, and cognitive function: secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study. <i>Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association</i> 2012.	<i>methodological: secondary analysis from RCT</i>
Boudreau DM, Yu O, Johnson J. Statin use and cancer risk: a comprehensive review. <i>Expert opinion on drug safety</i> . 2010.	<i>not a systematic review</i>
Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Bégaud B. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients —The PRIMO Study. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> . 2005.	<i>no non-statin control group</i>
Bruckert E, Labreuche J, Deplanque D, Touboul PJ, Amarenco P. Fibrates effect on cardiovascular risk is greater in patients with high triglyceride levels or atherogenic dyslipidemia profile: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of cardiovascular pharmacology</i> . 2011.	<i>method search and subgroup of no specific interest</i>
Cenedella RJ. Cholesterol and cataracts. <i>Survey of ophthalmology</i> . 1996.	<i>not a cohort study</i>
Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. <i>Acta neurologica Scandinavica</i> . 2011.	<i>another MA addressing this question already included. no quality appraisal, includes also 2 placebo-controlled trials</i>
Chang CH, Kusama M, Ono S, Sugiyama Y, Orii T, Akazawa M. Assessment of statin-associated muscle toxicity in Japan: a cohort study conducted using claims database and laboratory information. <i>BMJ open</i> 2013.	<i>no control group</i>
Chodick G, Heymann AD, Flash S, Kokia E, Shalev V. Persistence with statins and incident cataract: a population-based historical cohort study. <i>Annals of epidemiology</i> . 2010.	<i>no statin-free control group</i>

Choi HD, Shin WG. Safety and efficacy of statin treatment alone and in combination with fibrates in patients with dyslipidemia: a meta-analysis. Current medical research and opinio 2013.	<i>unclear search. not available in belgian libraries</i>
Collier DJ, Poulter NR, Dahlof B, Sever PS, Wedel H, Buch J, et al. Impact of atorvastatin among older and younger patients in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid-Lowering Arm. Journal of hypertensio 2011.	<i>post hoc analysis</i>
Cziraky MJ, Willey VJ, McKenney JM, Kamat SA, Fisher MD, Guyton JR, et al. Risk of hospitalized rhabdomyolysis associated with lipid-lowering drugs in a real-world clinical setting. Journal of clinical lipidology. 2013.	<i>no non statin control group</i>
Danaei G, Rodriguez LA, Cantero OF, Logan R, Hernan MA. Observational data for comparative effectiveness research: an emulation of randomised trials of statins and primary prevention of coronary heart disease. Statistical methods in medical research. 2013.	<i>statistical method</i>
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.	<i>statistical methods</i>
De Caterina R, Scarano M, Marfisi R, Lucisano G, Palma F, Tataschiere A, et al. Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. Journal of the American College of Cardiology. 2010.	<i>data on statins difficult to extract. this endpoint is also reported in more recent MAs</i>
de Lorgeril M, Salen P, Abramson J, Dodin S, Hamazaki T, Kostucki W, et al. Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. Archives of internal medicine. 2010.	<i>comment, no RCT</i>
Desai P, Chlebowski R, Cauley JA, Manson JE, Wu C, Martin LW, et al. Prospective analysis of association between statin use and breast cancer risk in the women's health initiative. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2013.	<i>not available in belgian libraries</i>
Dong YH, Lin JW, Wu LC, Chen CY, Chang CH, Chen KY, et al. Examining the association between statins and lung cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus. Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi. 2013.	<i>population</i>
Fong DS, Poon KY. Recent statin use and cataract surgery. American journal of ophthalmology. 2012.	<i>case control</i>
Fu JH, Mok V, Lam W, Wong A, Chu W, Xiong Y, et al. Effects of statins on progression of subclinical brain infarct. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2010.	<i>nonclinical endpoints</i>
Gao Y, Cao J, Lu XC, Liu XF, Ma C, Fan L. [Comparison on the effects of clopidogrel, statins combination in treating coronary artery disease among the elderly patients: a retrospective cohort study]. Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi. 2012.	<i>language</i>
Geng Q, Ren J, Chen H, Lee C, Liang W. Adverse events following statin-fenofibrate therapy versus statin alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clinical and experimental pharmacology & physiology. 2013.	<i>not available in belgian libraries</i>
Geng Q, Ren J, Chen H, Lee C, Liang W. Adverse events of statin-fenofibric acid versus statin monotherapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. Current medical research and opinio 2013.	<i>not available in belgian libraries</i>
Goldstein MR, Mascitelli L, Pezzetta F, Haan MN, Cramer C, Kalbfleisch J, et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. Neurology. 2009.	<i>is a comment on a cohort trial</i>
Gray SL, Aragaki AK, LaMonte MJ, Cochrane BB, Kooperberg C, Robinson JG, et al. Statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and physical performance in older wome Journal of the American Geriatrics Society. 2012.	<i>endpoints</i>
Greve AM, Gerds E, Boman K, Gohlke-Baerwolf C, Rossebo AB, Nienaber CA, et al. Prognostic importance of atrial fibrillation in asymptomatic aortic stenosis: the Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis study. International journal of cardiology. 2013.	<i>not a research question</i>
Guo J, Meng F, Ma N, Li C, Ding Z, Wang H, et al. Meta-analysis of safety of the coadministration of statin with fenofibrate in patients with combined hyperlipidemia. The American journal of cardiology. 2012.	<i>inadequate search. included trials too short, too small or open label</i>
Hackam DG, Austin PC, Huang A, Juurlink DN, Mamdani MM, Paterson JM, et al. Statins and intracerebral hemorrhage: a retrospective cohort study. Archives of neurology. 2012.	<i>endpoint</i>

Hamilton-Craig I, Kostner K, Colquhoun D, Woodhouse S. At sea with SEAS: the first clinical endpoint trial for ezetimibe, treatment of patients with mild to moderate aortic stenosis, ends with mixed results and more controversy. Heart, lung & circulation 2009.	<i>not original publication</i>
Hebert PR, Evans D, Schneider WR, Rodriguez-Paz E, Hennekens CH. The need for increased utilization of statins after occlusive stroke. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2011.	<i>not a systematic review</i>
Jonathan E, Derrick B, Emma L, Sarah P, John D, Jane A, et al. C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. Lancet. 2011.	<i>this subgroup analysis is not a research question</i>
Josan K, Majumdar systematic review, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne. 2008.	<i>newer trials included in more recent MA (Mills 2011)</i>
Joy TR, Hegele RA. Narrative review: statin-related myopathy. Annals of internal medicine. 2009.	<i>not a systematic review</i>
Kalavrouziotis D, Buth KJ, Cox JL, Baskett RJ. Should all patients be treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor after coronary artery bypass graft surgery? The impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors, statins, and beta-blockers after coronary artery bypass graft surgery. American heart journal. 2011.	<i>statin not focus of study</i>
Kang S, Liu Y, Liu XB. Effects of aggressive statin therapy on patients with coronary saphenous vein bypass grafts: a systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clinical therapeutics. 2013.	<i>subgroup too specific</i>
Kizer JR, Madias C, Wilner B, Vaughan CJ, Mushlin AI, Trushin P, et al. Relation of different measures of low-density lipoprotein cholesterol to risk of coronary artery disease and death in a meta-regression analysis of large-scale trials of statin therapy. The American journal of cardiology. 2010.	<i>inadequate search dates; not a specific research question</i>
Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J, Kostis JB. Meta-analysis of statin effects in women versus men. Journal of the American College of Cardiology. 2012.	<i>not a subgroup of interest</i>
Koton S, Molshatzki N, Bornstein NM, Tanne D. Low cholesterol, statins and outcomes in patients with first-ever acute ischemic stroke. Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland). 2012.	<i>too small for relevant endpoint</i>
Lai SW, Liao KF, Lin CL, Sung FC, Cheng YH. Statins use and female lung cancer risk in Taiwan. The Libyan journal of medicine. 2012.	<i>methodology</i>
Lee M, Saver JL, Towfighi A, Chow J, Ovbiagele B. Efficacy of fibrates for cardiovascular risk reduction in persons with atherogenic dyslipidemia: a meta-analysis. Atherosclerosis. 2011.	<i>all trials included in Jun; subgroup of no specific interest</i>
Li L, Ambegaonkar BM, Reckless JP, Jick S. Association of a reduction in low-density lipoprotein cholesterol with incident cardiovascular and cerebrovascular events among people with type 2 diabetes mellitus. European journal of preventive cardiology. 2013.	<i>population</i>
Liao YC, Hsieh YC, Hung CY, Huang JL, Lin CH, Wang KY, et al. Statin therapy reduces the risk of ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, and mortality in heart failure patients: a nationwide population-based cohort study. International journal of cardiology. 2013.	<i>population</i>
Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. Vascular health and risk management. 2010.	<i>more recent high quality systematic review available (Richardson 2013)</i>
Lonardo A, Loria P. Potential for statins in the chemoprevention and management of hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. 2012.	<i>not a systematic review</i>
Loomba RS, Arora R. Prevention of cardiovascular disease utilizing fibrates--a pooled meta-analysis. American journal of therapeutics. 2010.	<i>methodology not appropriate</i>
Lustman A, Nakar S, Cohen AD, Vinker S. Statin use and incident prostate cancer risk: does the statin brand matter? A population-based cohort study. Prostate cancer and prostatic diseases. 2013.	<i>not available in belgian libraries</i>
Lutski M, Shalev V, Porath A, Chodick G. Continuation with statin therapy and the risk of primary cancer: a population-based study. Preventing chronic disease. 2012.	<i>no statin-free control group</i>

Ma T, Chang MH, Tien L, Liou YS, Jong GP. The long-term effect of statins on the risk of new-onset diabetes mellitus in elderly Taiwanese patients with hypertension and dyslipidaemia: a retrospective longitudinal cohort study. <i>Drugs & aging</i> . 2012.	<i>not available in Belgian libraries</i>
McCullough PA, Ahmed AB, Zughuib MT, Glanz ED, Di Loreto MJ. Treatment of hypertriglyceridemia with fibric acid derivatives: impact on lipid subfractions and translation into a reduction in cardiovascular events. <i>Reviews in cardiovascular medicine</i> . 2011.	<i>not a systematic review</i>
McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2009.	<i>more recent MA richardson 2013</i>
McGuinness B, O'Hare J, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Cochrane review on 'Statins for the treatment of dementia'. <i>International journal of geriatric psychiatry</i> . 2013.	<i>not a reseach population</i>
McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. <i>Stroke; a journal of cerebral circulatio</i> 2012.	<i>unclear inclusion criteria (duration). combining placebo and low dose statin trials.</i>
Meza V, Ganduglia C, Ciapponi A. Combined therapy with statins and fibrates for people with dyslipidaemia. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> . 2008.	<i>protocol</i>
Mills EJ, Wu P, Chong G, Ghement I, Singh S, Akl EA, et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2011.	<i>a more recent MTM (NACI 2013) adresses this question</i>
Minder CM, Blaha MJ, Horne A, Michos ED, Kaul S, Blumenthal RS. Evidence-based use of statins for primary prevention of cardiovascular disease. <i>The American journal of medicine</i> . 2012.	<i>not a systematic review</i>
Mondul AM, Caffo B, Platz EA. Minimal detection bias in the inverse association between statin drug use and advanced prostate cancer risk: a simulation study. <i>Cancer epidemiology</i> . 2011.	<i>desing</i>
Mood GR, Bavry AA, Roukoz H, Bhatt DL. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary interventio <i>The American journal of cardiology</i> . 2007.	<i>search question too specific, duration of included trials</i>
Mora S, Wenger NK, Demicco DA, Breazna A, Boekholdt SM, Arsenault BJ, et al. Determinants of residual risk in secondary prevention patients treated with high-versus low-dose statin therapy: the Treating to New Targets (TNT) study. <i>Circulatio</i> 2012.	<i>risk factor analysis</i>
Moreno G, Mangione CM. Management of cardiovascular disease risk factors in older adults with type 2 diabetes mellitus: 2002-2012 literature review. <i>Journal of the American Geriatrics Society</i> . 2013.	<i>inadequate search</i>
Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, McCabe CH, Braunwald E. Reduction in recurrent cardiovascular events with intensive lipid-lowering statin therapy compared with moderate lipid-lowering statin therapy after acute coronary syndromes from the PROVE IT-TIMI 22 (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis In Myocardial Infarction 22) trial. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2009.	<i>analysis not prespecified</i>
Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Ades AE. Comparative effects of statins on major cerebrovascular events: a multiple-treatments meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2013.	<i>endpoint available in more recent MA. inclusion criteria differ from ours (duration > 4wks)</i>
Naci H, Brugts JJ, Fleurence R, Tsoi B, Toor H, Ades AE. Comparative benefits of statins in the primary and secondary prevention of major coronary events and all-cause mortality: a network meta-analysis of placebo-controlled and active-comparator trials. <i>European journal of preventive cardiology</i> . 2013.	<i>publication not available in belgian libraries.</i>
Nakaya N, Mizuno K, Ohashi Y, Teramoto T, Yokoyama S, Hirahara K, et al. Low-dose pravastatin and age-related differences in risk factors for cardiovascular disease in hypercholesterolaemic Japanese: analysis of the management of elevated cholesterol in the primary prevention group of adult Japanese (MEGA study). <i>Drugs & aging</i> . 2011.	<i>not prespecified analysis</i>
Navarese EP, Buffon A, Andreotti F, Kozinski M, Welton N, Fabiszak T, et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. <i>The American journal of cardiology</i> . 2013.	<i>another MTM already included (Naci 2013)</i>

Neumann A, Maura G, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Allemand H. Comparative effectiveness of rosuvastatin versus simvastatin in primary prevention among new users: a cohort study in the French national health insurance database. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2013.	<i>not a comparison of interest for observational studies</i>
Ni Chroinin D, Asplund K, Asberg S, Callaly E, Cuadrado-Godia E, Diez-Tejedor E, et al. Statin therapy and outcome after ischemic stroke: systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized trials. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> 2013.	<i>intervention</i>
Oliver MF. Cholesterol-lowering and cancer in the prevention of cardiovascular disease. <i>QJM : monthly journal of the Association of Physicians</i> . 2010.	<i>design</i>
O'Regan C, Wu P, Arora P, Perri D, Mills EJ. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. <i>The American journal of medicine</i> . 2008.	<i>more recent MA included (manktelow 2009)</i>
Palnum KH, Mehnert F, Andersen G, Ingeman A, Krog BR, Bartels PD, et al. Medical prophylaxis following hospitalization for ischemic stroke: age- and sex-related differences and relation to mortality. <i>Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)</i> . 2010.	<i>endpoints of interest not extractable</i>
Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. <i>Age and ageing</i> . 2010.	<i>not a systematic review</i>
Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, et al. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. <i>The New England journal of medicine</i> . 2008.	<i>no systematic search</i>
Pradelli D, Soranna D, Scotti L, Zambon A, Catapano A, Mancina G, et al. Statins and primary liver cancer: a meta-analysis of observational studies. <i>European journal of cancer prevention : the official journal of the European Cancer Prevention Organisation (ECP)</i> . 2013.	<i>not an adequate systematic search</i>
Preiss D, Sattar. Statins and the risk of new-onset diabetes: a review of recent evidence. <i>Current opinion in lipidology</i> . 2011.	<i>not a systematic review</i>
Quin JA, Hattler B, Bishawi M, Baltz J, Gupta S, Collins JF, et al. Impact of lipid-lowering medications and low-density lipoprotein levels on 1-year clinical outcomes after coronary artery bypass grafting. <i>Journal of the American College of Surgeons</i> . 2013.	<i>post hoc analysis</i>
Rahimi K, Majoni W, Merhi A, Emberson J. Effect of statins on ventricular tachyarrhythmia, cardiac arrest, and sudden cardiac death: a meta-analysis of published and unpublished evidence from randomized trials. <i>European heart journal</i> . 2012.	<i>not a specific research question mortality endpoints available in more recent meta-analyses</i>
Ribeiro RA, Ziegelmann PK, Duncan BB, Stella SF, da Costa Vieira JL, Restelatto LM, et al. Impact of statin dose on major cardiovascular events: a mixed treatment comparison meta-analysis involving more than 175,000 patients. <i>International journal of cardiology</i> . 2013.	<i>direct comparison MA available with more recent search date</i>
Rojas-Fernandez CH, Cameron JC. Is statin-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. <i>The Annals of pharmacotherapy</i> . 2012.	<i>not available in belgian libraries. more recent MA available</i>
Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K, Brudi P, Chambers JB, Egstrup K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. <i>The New England journal of medicine</i> . 2008.	<i>not a comparison of interest (eze+simva vs placebo)</i>
Sano K, Nakamura T, Hirano M, Kitta Y, Kobayashi T, Fujioka D, et al. Comparative study of bezafibrate and pravastatin in patients with coronary artery disease and high levels of remnant lipoprotei. <i>Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society</i> . 2010.	<i>design: open label</i>
Schiattarella GG, Perrino C, Magliulo F, Iardi F, Serino F, Trimarco V, et al. Statins and the elderly: recent evidence and current indications. <i>Aging clinical and experimental research</i> . 2012.	<i>not a systematic review</i>
Schwartz GG, Chaitman BR, Goldberger JJ, Messig M. High-dose atorvastatin and risk of atrial fibrillation in patients with prior stroke or transient ischemic attack: analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. <i>American heart journal</i> . 2011.	<i>post hoc endpoint, not a research question</i>

Sharma M, Ansari MT, Abou-Setta AM, Soares-Weiser K, Ooi TC, Sears M, et al. Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. <i>Annals of internal medicine</i> . 2009.	<i>this systematic review already included</i>
Shimoyama S. Statins and gastric cancer risk. <i>Hepato-gastroenterology</i> . 2011.	<i>not an adequate systematic search</i>
Shinozaki T, Matsuyama Y, Iimuro S, Umegaki H, Sakurai T, Araki A, et al. Effective prevention of cardiovascular disease and diabetes-related events with atorvastatin in Japanese elderly patients with type 2 diabetes mellitus: adjusting for treatment changes using a marginal structural proportional hazards model and a rank-preserving structural failure time model. <i>Geriatrics & gerontology international</i> . 2012.	<i>analyses as cohort study, randomisation not preserved</i>
Sillescu H, Amarencu P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. <i>Stroke; a journal of cerebral circulation</i> . 2008.	<i>original trial included in different MA. this subgroup not of specific interest</i>
Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. <i>Geriatrics & gerontology international</i> . 2013.	<i>more recent MA Richardson 2013</i>
Suh HS, Hay JW, Johnson KA, Doctor J. Comparative effectiveness of statin plus fibrate combination therapy and statin monotherapy in patients with type 2 diabetes: use of propensity-score and instrumental variable methods to adjust for treatment-selection bias. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2012.	<i>not a research population</i>
Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. <i>Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic</i> . 2013.	<i>very good methodology but Richardson 2013 has GRADE assessment.</i>
Tan M, Song X, Zhang G, Peng A, Li X, Li M, et al. Statins and the risk of lung cancer: a meta-analysis. <i>PloS one</i> . 2013.	<i>not an adequate systematic search</i>
Tan N, Klein EA, Li J, Moussa AS, Jones JS. Statin use and risk of prostate cancer in a population of men who underwent biopsy. <i>The Journal of urology</i> . 2011.	<i>methodology and population</i>
Taylor F, Ward K, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Casas JP, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. <i>The Cochrane database of systematic reviews</i> . 2011.	<i>more recent version available</i>
Thomas JE, Tershakovec AM, Jones-Burton C, Sayeed RA, Foody JM. Lipid lowering for secondary prevention of cardiovascular disease in older adults. <i>Drugs & aging</i> . 2010.	<i>not a systematic review</i>
Tsunoda R, Sakamoto T, Kojima S, Ogata Y, Kitagawa A, Ogawa H. Recurrence of angina pectoris after percutaneous coronary intervention is reduced by statins in Japanese patients. <i>Journal of cardiology</i> . 2011.	<i>open label design</i>
Wang J, Li C, Tao H, Cheng Y, Han L, Li X, et al. Statin use and risk of lung cancer: a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. <i>PloS one</i> . 2013.	<i>more recent MA available (Deng_2013)</i>
Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM, DeMicco DA, Kastelein JJ, Messig M, et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2013.	<i>analysis not prespecified</i>
Waters DD, Ho JE, DeMicco DA, Breazna A, Arsenault BJ, Wun CC, et al. Predictors of new-onset diabetes in patients treated with atorvastatin: results from 3 large randomized clinical trials. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> . 2011.	<i>no systematic search</i>
Weng TC, Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. <i>Journal of clinical pharmacy and therapeutics</i> . 2010.	<i>intermediary endpoints. insufficient data on hard endpoints</i>
Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M, et al. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. <i>Archives of internal medicine</i> . 2004.	<i>more recent MA available.</i>
Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> . 2013.	<i>better methodology Richardson 2013</i>
Yan YL, Qiu B, Hu LJ, Jing XD, Liu YJ, Deng SB, et al. Efficacy and safety evaluation of intensive statin therapy in older patients with coronary heart disease: a systematic	<i>combines statin high dose vs pla and high dose vs low dose.</i>

review and meta-analysis. European journal of clinical pharmacology. 2013.	<i>statistical methods not ideal</i>
Zhang Y, Zang T. Association between statin usage and prostate cancer prevention: a refined meta-analysis based on literature from the years 2005-2010. Urologia internationalis. 2013.	<i>methodology</i>
Zhang ZJ, Cheng Q, Jiang GX, Marroquin OC. Statins in prevention of repeat revascularization after percutaneous coronary intervention--a meta-analysis of randomized clinical trials. Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society. 2010.	<i>design (duration included trials)</i>
Zhou YH, Ye XF, Yu FF, Zhang X, Qin YY, Lu J, et al. Lipid management in the prevention of stroke: a meta-analysis of fibrates for stroke preventio BMC neurology. 2013.	<i>meta-analysis included with more endpoints (Jun 2010). no new trials added.</i>

Appendix 2. Enkele resultaten uit individuele RCT's

Ter illustratie van de invloed die het aanvangsrisico speelt in de absolute risico reductie en de NNT, voegen we hier individuele resultaten toe van enkele studies toe, die zijn opgenomen in de verschillende meta-analyses.

Ze zijn ruwweg gerangschikt van lager risico naar hoger risico.

Ref	n	Population	Duration	Comparison	Outcomes	Results	
AFCAPS/TexCAPS 1998(73) Remarks: <i>Trial was stopped prematurely. To be terminated when 320 participants had experienced primary outcome event. Stopped when 267 had done at 5.2 years</i>	6606	participants in Texas, USA; "Average" TC and LDL-C levels and below-average HDL-C levels TC, [180-264mg/dL]; LDL-C, [130-190 mg/dL]; HDL-C, ≤ [45mg/dL] for men or ≤ [47 mg/dL] for women; and triglycerides, ≤ [400 mg/dL] mean age 58;	mean 5.2y	20-40mg lovastatin vs placebo	Acute major coronary events defined as fatal or nonfatal myocardial infarction, unstable angina, or sudden cardiac death (primary endpoint)	3.5% vs 5.5% at a mean of 5.2y <i>rate: 0.68/100py vs 1.09/100py</i> RR 0.63 (95%CI 0.50-0.79); SS NNT for a mean of 5.2 years : 49 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear: 244 <i>(based on rate/100py)</i>	
		None with any clinical evidence of CVD 22% hypertension 13% current smoker 3.5% diabetes			Remarks: <i>Trial was stopped prematurely. To be terminated when 320 participants had experienced primary outcome event. Stopped when 267 had done at 5.2 years</i>	MI (fatal and nonfatal)	1.7% vs 2.9% at a mean of 5.2y <i>rate: 0.33/100py vs 0.56/100py</i> RR 0.60 (95%CI 0.43-0.83); SS NNT for a mean of 5.2 years: 84 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear: 434 <i>(based on rate/100py)</i>
						Fatal cardiovascular events	0.10/100py vs 0.14/100py NT
						Total mortality	0.46/100py vs 0.44/100py NT 'similar'

WOSCOPS(74)	6595	men with hypercholesterolaemia (LDL-C ≥ 155 mg/dl) based in Scotland mean age 55 (44% current smoker) <u>< 10% with clinical evidence of CVD</u>	mean 4.9y	40 mg pravastatin vs placebo	Nonfatal MI or death from CHD (primary endpoint)	5.5% vs 7.9% at 5 years RRR 31(95%CI 17 to 43); SS NNT for 5 years: 42
					Fatal or nonfatal stroke	1.6% vs 1.6% at 5 years RRR 11(-33 to 40) NS
					Death from all cardiovascular causes	1.6% vs 2.3% at 5 years RRR= 32(95%CI 3 to 53) NNT for 5 years = 143
					Death from any cause	3.2% at 5 years vs 4.1% at 5 years RRR: 22(0 to 40) p=0.051; NS

JUPITER 2008(75)	17802	LDL-C<130 mg/dl hs-CRP ≥2.0 mg/l >50 years None with any clinical evidence of CVD	median 1.9y	20 mg rosuvastatin vs placebo	Myocardial infarction, stroke, arterial revascularization, hospitalization for unstable angina, or death from cardiovascular causes (primary endpoint)	1.60% vs 2.82% at a median of 1.9y <i>rate: 0.77/100py vs 1.36/100py</i> HR: 0.56 (95%CI 0.46 to 0.69); SS NNT for 2 years: 95 <i>(On the basis of Kaplan–Meier estimates)</i>
					Any myocardial infarction	0.35% vs 0.76% at a median of 1.9y <i>rate 0.17/100 py vs 0.37 /100 py</i> HR: 0.46 (95%CI 0.30 to 0.70); SS NNT for a median of 1.9y: 241 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear : 500 <i>(based on rate/100py)</i>
					Myocardial infarction, stroke, or confirmed death from cardiovascular causes	0.93% vs 1.76% at a median of 1.9y <i>rate 0.45/100py vs 0.85/100py</i> HR= 0.53 (95% CI 0.40 to 0.69) NNT for a median of 1.9y: 120 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear: 250 <i>(based on rate/100py)</i>
					Any stroke	0.37% vs 0.72% at a median of 1.9y <i>rate: 0.18/100py vs 0.34/100py</i> HR: 0.52 (95%CI 0.34-0.79); SS NNT for a median of 1.9y: 287 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear: 625 <i>(based on rate/100py)</i>
					Any death	2.22% vs 2.77% at a median of 1.9y <i>rate: 1.00/100py vs 1.25/100py</i> HR: 0.80 (95% CI 0.67-0.97); SS NNT for a median of 1.9y= 182 <i>(based on crude rates)</i> NNT per personyear: 400 <i>(based on rate/100py)</i>
			Remarks: <i>Stopped early with a follow-up of 1.9 years.</i> <i>Primary endpoint event rate higher than predicted.</i>			

ASCOT-LLA 2003(76)	10305	<p>Hypertensive patients (aged 40–79 years) with at least three other cardiovascular risk factors* with non-fasting total cholesterol concentrations 6.5 mmol/L or less</p> <p>10% previous stroke or TIA 5% peripheral vascular disease</p> <p><i>*left-ventricular hypertrophy, other specified abnormalities on electrocardiogram, type 2 diabetes, peripheral arterial disease, previous stroke or transient ischaemic attack, male sex, age 55 years or older, microalbuminuria or proteinuria, smoking, ratio of plasma total cholesterol to HDL-cholesterol of 6 or higher, or premature family history of CHD.</i></p>	median of 3.3 y	10 mg atorvastatin vs placebo	Non-fatal MI* plus fatal CHD (primary endpoint)	<p>1.9% vs 3.0% at a median of 3.3 years <i>rate 0.60/100py vs 0.94/100py</i></p> <p>HR 0.64(95%CI 0.50 to 0.83); SS</p> <p>NNT for a median of 3.3 years: 90 <i>(based on crude rates)</i></p> <p>NNT per personyear: 294 <i>(based on rate/100 py)</i></p>
					Fatal and nonfatal stroke	<p>1.7% vs 2.4% at a median of 3.3 years <i>rate 0.54/100py vs 0.74/100py</i></p> <p>HR 0.73(95%CI 0.56-0.96); SS</p> <p>NNT for a median of 3.3y: 143 <i>(based on crude rates)</i></p> <p>NNT per personyear: 500 <i>(based on rate/100py)</i></p>
					Cardiovascular mortality	<p>1.4% vs 1.6% at a median of 3.3 years <i>rate 0.44/100py vs 0.49/100py</i></p> <p>HR 0.90 (95%CI 0.66-1.23) NS</p>
					All-cause mortality	<p>3.6% vs 4.1% at a median of 3.3y <i>rate 1.11/100py vs 1.28/100py</i></p> <p>HR 0.87 (95%CI 0.71 – 1.06) NS</p>

PROSPER 2002(77)	5804	Elderly patients with a history of, or risk factors for, vascular disease (Raised risk of CV disease because of smoking, HTN, or DM) 70-82y	mean 3.2y	40 mg pravastatin vs placebo	Coronary death, non-fatal myocardial infarction, and fatal or non-fatal stroke (Primary endpoint)	<p>all patients 14.1% vs 16.2% at a mean of 3.2y HR= 0.85 (95% CI 0.74–0.97); SS</p> <p>NNT for a mean of 3.2y =48 <i>(based on crude rates)</i></p> <p>subgroup previous vascular disease 17.4% vs 21.7% at a mean of 3.2y HR 0.78(95%CI 0.66-0.93); SS</p> <p>NNT for a mean of 3.2y =23 <i>(based on crude rates)</i></p> <p>subgroup no previous vascular disease 11.4% vs 12.1% at a mean of 3.2y HR= 0.94(95%CI 0.77-1.15) NS</p>
					Coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	<p>10.1 % vs 12.2% at a mean of 3.2y</p> <p>HR= 0.81 (95%CI 0.69-0.94); SS</p> <p>NNT for a mean of 3.2y =48 <i>(based on crude rates)</i></p>
					Fatal or non-fatal stroke	<p>4.7% vs 4.5% at a mean of 3.2y HR 1.03 (95%CI 0.81-1.31) NS</p>
					Vascular death	<p>4.7% vs 5.4% at a mean of 3.2y HR 0.85 (95%CI 0.67-1.07) NS</p>
					All cause death	<p>10.3% vs 10.5% at a mean of 3.2y HR 0.97 (95%CI 0.83-1.14) NS</p>

SSSS 1994(78)	4444	Patients with angina pectoris or previous myocardial infarction and serum cholesterol 5.5-8.0 mmol/L on a lipid-lowering diet (= 212mg/dl to 308mg/dl) age 35-70y 26% hypertension 25% smokers	median 5.4y	20 mg simvastatin vs placebo	major coronary events: coronary death nonfatal definite or probable MI, silent MI, or resuscitated cardiac arrest(secondary endpoint)	19% vs 28% at a median of 5.4y RR 0.66 (95%CI 0.59-0.75); SS NNT for a median of 5.4y: 11 <i>(based on crude rates)</i>
					All cardiovascular death (secondary endpoint)	6.1% vs 9.3% at a median of 5.4y RR 0.62(95%CI 0.52-0.80); SS NNT for a median of 5.4y: 31 <i>(based on crude rates)</i>
					All death (primary endpoint)	8.2% vs 11.5% at a median of 5.4y RR 0.70 (95% CI 0.58-0.85); SS NNT for a median of 5.4y: 30 <i>(based on crude rates)</i>

LIPID 1998(79)	9014	The patients had a history of myocardial infarction or hospitalization for unstable angina and initial plasma total cholesterol levels of 155 to 271 mg per deciliter	mean 6.1y	40mg pravastatin vs placebo	Death due to CHD or nonfatal MI	12.3% vs 15.9% at a mean of 6.1y RRR 24 (95%CI 15-32) NNT for a mean of 6.1y: 28 <i>(based on crude rates)</i>
					Any MI	7.4% vs 10.3% at a mean of 6.1y RRR 29(95%CI 18-38); SS NNT for a mean of 6.1y: 34 <i>(based on crude rates)</i>
					Any stroke	3.7% vs 4.5% at a mean of 6.1y RRR 19 (95%CI 0-34), p=0.048 NNT for a mean of 6.1y: 125 <i>(based on crude rates)</i>
					Death due to coronary heart disease (primary endpoint)	6.4% vs 8.3% at a mean of 6.1y RRR 24 (95%CI 12-35); SS NNT for a mean of 6.1y:53 <i>(based on crude rates)</i>
					Death due to cardiovascular disease	7.3% vs 9.6% at a mean of 6.1y RRR 25(95%CI 13-35); SS NNT for a mean of 6.1y: 43 <i>(based on crude rates)</i>
					Death from any cause	11.0% vs 14.1% at a mean of 6.1y RRR 22(95%CI 13-31); SS NNT for a mean of 6.1y: 32 <i>(based on crude rates)</i>

Referenties

1. Willenheimer R. Statistical significance versus clinical relevance in cardiovascular medicine. *Progress in cardiovascular diseases*. 2001;44(3):155-67.
2. Chevalier P. Relevantie van wetenschappelijke gegevens voor de klinische praktijk. *Minerva* 2009;8(2):24.
3. Marx A, Bucher HC. Numbers needed to treat derived from meta-analysis: a word of caution. *ACP journal club*. 2003;138(2):A11-2.
4. 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.
5. 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).
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Manktelow Bradley N, Potter John F. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009(3).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. Bulbulia R, Bowman L, Wallendszus K, Parish S, Armitage J, Peto R, et al. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20,536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011;378(9808):2013-20.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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.
29. Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *Bmj*. 2002;325(7373):1139.
30. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001;357(9260):905-10.
31. 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.
32. 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.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. 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.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. Kostis JB, Dobrzynski JM. Prevention of Cataracts by Statins: A Meta-Analysis. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics*. 2013.
49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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.

55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. Emberson JR, Kearney PM, Blackwell L, Newman C, Reith C, Bhala 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.
69. 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.
70. Enger C, Gately R, Ming EE, Niemcryk SJ, Williams L, McAfee AT. Pharmacoeconomics safety study of fibrate and statin concomitant therapy. *The American journal of cardiology*. 2010;106(11):1594-601.
71. 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.
72. 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.
73. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of

AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1998;279(20):1615-22.

74. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *The New England journal of medicine*. 1995;333(20):1301-7.

75. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *The New England journal of medicine*. 2008;359(21):2195-207.

76. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361(9364):1149-58.

77. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9346):1623-30.

78. 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(8934):1383-9.

79. The long-term intervention with pravastatin in ischaemic disease (LIPID) study group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *The New England journal of medicine*. 1998;339(19):1349-57.

Consensusvergadering georganiseerd door het RIZIV,
Dienst voor geneeskundige verzorging, Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen

Drukwerk: RIZIV