Hypercholesterolemie in primaire preventie

NOVEMBER 2013

farmaka

Vzw Farmaka asbl – Onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie

Onafhankelijke artsenbezoekers

Lic. Baitar Abdelbari
Apr. Goyen Josée
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Dr. Ir. Van den Maagdenberg Karijn
Apr. Wouters Sofie
Apr. De Milt Hanne

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam
Dr. Veys Catherine

WZC-formularium: www.formularium.be
Geneesmiddelenbrief

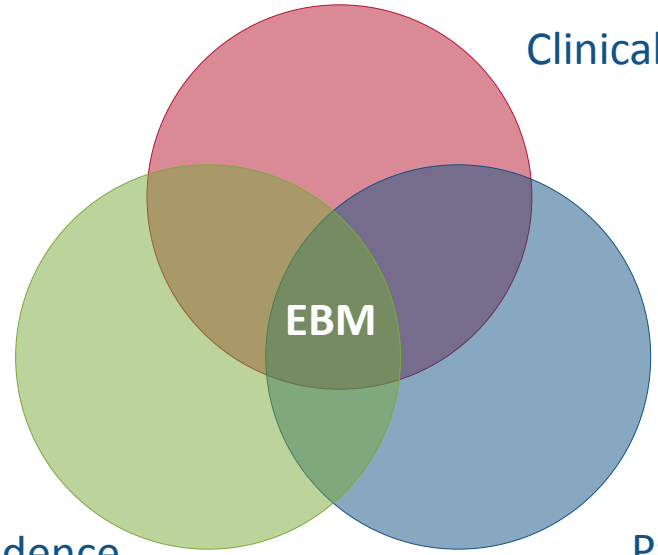
Transparantiefiches BCFI

Systematisch literatuuronderzoek
Consensusvergadering RIZIV

farmaka

EBM

Evidence Based Medicine



Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

farmaka

Inleiding

Keuze

- Vraag van huisartsen in het kader van dit project
- Interesse van patiënten
- Statines vaak voorgeschreven

Inhoud

- Primaire preventie
- Globaal cardiovasculair risico
- Voornamelijk medicamenteuze opties

Doel

- Risico/baten verhouding
- Interactief

Methodologie

- Cochrane library + Clinical Evidence
- ISDB-tijdschriften
- Vijf laatste jaren van ‘big six’ (NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, An. Int. Med., Arch. Int. Med.)
- Vijf laatste jaren van publicaties die kritische commentaar geven op de resultaten van studies (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva, …)
- Informatie uit praktijkrichtlijnen (Belgische en Europese)
- Advies van Belgische experten

Inhoud

- Evaluatie van het globale cardiovasculaire risico
- Welke interventies? Wie? Waarom?
- Niet-medicamenteuze interventies
- Statines
  - Werkzaamheid
  - Veiligheid
  - Welk statine? Welke strategie?
  - Belgische adviezen
- Andere behandelvoorstellen

Annex

farmaka

Evaluatie van het globale cardiovasculaire risico

= eerste stap

POPULATIE waarop NIET VAN TOEPASSING

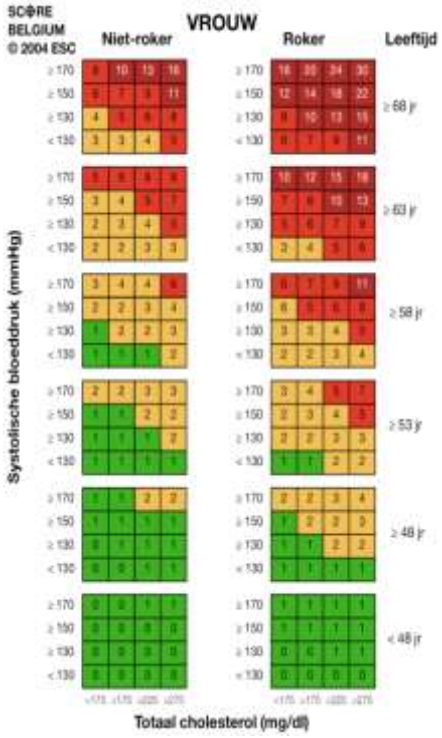
LEEFTIJD

RIZIV

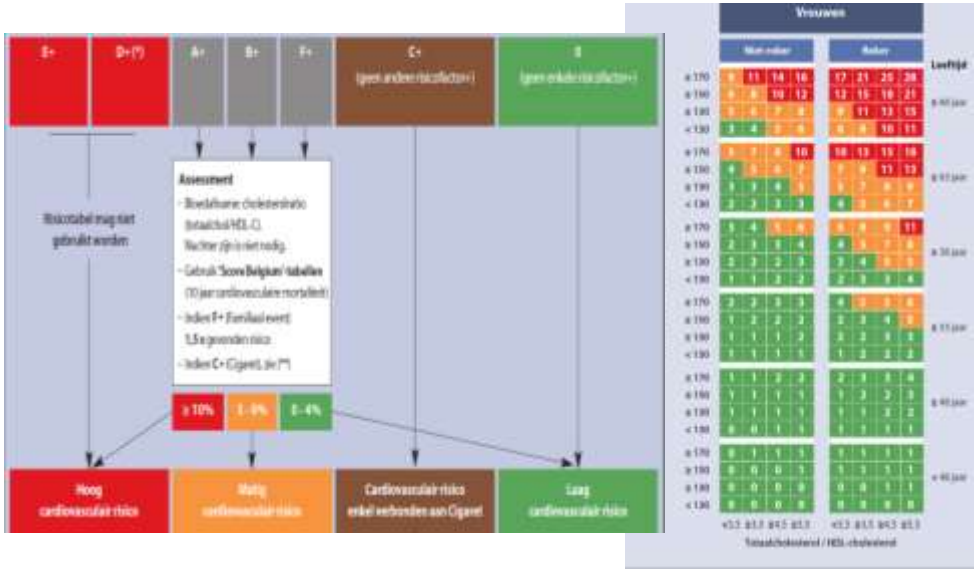
SSMG

ESC/EAS

SCORE



Algoritme + SCORE



farmaka

RIZIV 2010, Domus Medica 2007

Welke interventies ? Bij wie? Waarom?

Richt je vooral op de patiënten met het hoogste risico

- **Niet medicamenteuze interventies**: voorstellen aan alle patiënten
- **Statines:**
  - Geen routinematig gebruik bij patiënten met een lager risico: absolute winst beperkt
  - Voorgestelde drempels voor behandeling (5% of 10% volgens SCORE)
    - Consensus (geen RCT's, risico-continuum)
    - Maatschappelijke keuze (kost, …)
  - Hou rekening met het geheel van risicofactoren en beschermende factoren
  - Klinisch oordeel
- **Andere interventies**: hypertensie, diabetes, …

GLOBALE EVALUATIE

LEEFTIJD

Doel: ↘ morbi-mortaliteit

Medicalisering van een gezonde populatie

farmaka

Niet-medicamenteuze interventies

Aan te bevelen bij alle patiënten

↘ cardiovasculaire morbi-mortaliteit

- **Rookstop**
- **Matige fysieke activiteit**: minstens 2,5 u/week
- **Voedingspatroon**

ROOKSTOP

LICHAAMS-BEWEGING

VOEDING-PATROON

VERZADIGD-ONVERZADIGD

MEDITERRAAN DIEET

farmaka

ESC 2012

Statines – Werkzaamheid in primaire preventie

↘ cardiovasculaire morbiditeit

↘ mortaliteit (in de meeste studies)

	N	n	All cause mortality OR or RR (95%CI)	Major CV events OR or RR (95%CI)	Major coronary events OR or RR (95%CI)	Major cerebrovascular events OR or RR (95%CI)
Brugts 2009	10	70388	**0,88 (0,81-0,96)**	-	**0,70 (0,61-0,81)**	**0,81 (0,71-0,93)**
Ray 2010	11	65229	0,91 (0,83-1,01)	-	-	-
Tonelli 2011	29	80711	**0,90 (0,84-0,97)**	-	**0,63 (0,50-0,79)**	**0,83 (0,74-0,93)**
CTT 2012	13	70025	**0,91 (0,85-0,97)**	**0,75 (0,70-0,80)**	**0,71 (0,65-0,77)**	-
Taylor 2013	13	56934	**0,86 (0,79-0,94)**	**0,75 (0,70-0,81)**	**0,73 (0,67-0,80)**	**0,78 (0,68-0.89)**

Heterogene populatie – meerderheid zonder CV antecedenten

Meerderheid van de studies industriegesponsord

Hoe hoger het aanvangsrisico, hoe groter het absolute voordeel
Laag risco: beperkt absoluut voordeel

DETAILS TAYLOR 2013

farmaka

Statines – Veiligheid

Evalueer steeds de risico-baten verhouding,
vooral bij laag tot matig CV risico

- **Ongewenste effecten**
  - Spierklachten: dosisafhankelijk
  - ↗ leverenzymen: dosisafhankelijk
  - ↗ type 2-diabetes
    - Klasse-effect? Effect enkel bij krachtige statines?
    - Primaire preventie: evalueer risico-baten
    - Secundaire preventie: positieve risico-baten verhouding
- **Interacties**
  - ↗ risico spiertoxiciteit
    - Door additief effect
    - Via P450 : vooral atorvastatine, fluvastatine, simvastatine
  - ↗ INR en bloedingsrisico met vitamine K antagonisten

STOP indien CK > 5x bovengrens

STOP indien GPT > 3x bovengrens

Prescrie 2012, Naci 2013, ESC 2011, Sattar 2010

Statines – Welk? Strategie?

Geen bewijs dat een bepaald statine superieur is voor harde eindpunten

- **Werkzaamheid: direct vergelijkende studies?**
  - Harde eindpunten: onvoldoende gegevens
  - Intermediaire eindpunten: verschil klinisch niet relevant

EQUIVALENTIE

- **Veiligheid?**
  - Langste farmacovigilantie: simvastatine
  - Minst risico van interactie: prava- en rosuvastatine

! INR met alle statines

- **Fire and forget of Treat to target?**
  - Geen vergelijkende RCT's
  - Meeste studies met vaste dosis

FIRE and FORGET
TREAT to TARGET

farmaka

CBO 2011, Weng 2010

Statines – Belgische adviezen

	Indicatie R/ statine	Keuze	Strategie
RIZIV	• Totaal Chol ≥190 mg/dl of LDL ≥115 mg/dl EN • SCORE ≥5%	Simvastatine Pravastatine	Treat to target • Chol tot <190 mg/dl • Chol LDL <115 mg/dl
Domus Medica	• SCORE ≥10% • Als SCORE ≥5% : overweeg R/ i.f.v. bijkomende risicofactoren	Simvastatine 40mg Pravastatine 40mg	'Fire and forget' • Chol tot <190 mg/dl • Chol LDL <115 mg/dl
SSMG	• SCORE ≥10% • Als SCORE ≥5% : overweeg R/ i.f.v. bijkomende risicofactoren	-	'Fire and forget' • Chol tot <175 (155) mg/dl • Chol LDL <100 (80) mg/dl

ESC/EAS

farmaka

RIZIV 2010, Domus Medica 2007, SSMG 2008

Andere behandelvoorstellen?

Geneesmiddelen

Fibraten	Plaats onduidelijk
Ezetimibe	Plaats onduidelijk
Nicotinezuur	Niet aanbevolen
Anionenuitwisselaars	Plaats onduidelijk

Voedings-supplementen

Fytosterolen	Plaats onduidelijk Geen systematisch gebruik
Omega 3 vetzuren	Plaats onduidelijk
Rode gist rijst	Plaats onduidelijk Voorkeur geregistreerd statine indien indicatie R/

farmaka

Besluit

Hypercholesterolemie is geen ziekte, maar een cardiovasculaire risicofactor

Evalueer het globale cardiovasculaire risico

- Drempelwaarden voor behandeling: consensus
- Niet medicamenteuze aanpak!
- Behandel alle risicofactoren

Statines

- Werkzaam in primaire preventie

Hoe hoger het aanvangsrisico, hoe groter het absoluut voordeel
→ hoe beter de risico-baten verhouding

Laag risico: beperkt absoluut voordeel, risico-baten af te wegen

- Keuze van een statine: onvoldoende gegevens o.b.v. harde eindpunten

farmaka

Annex

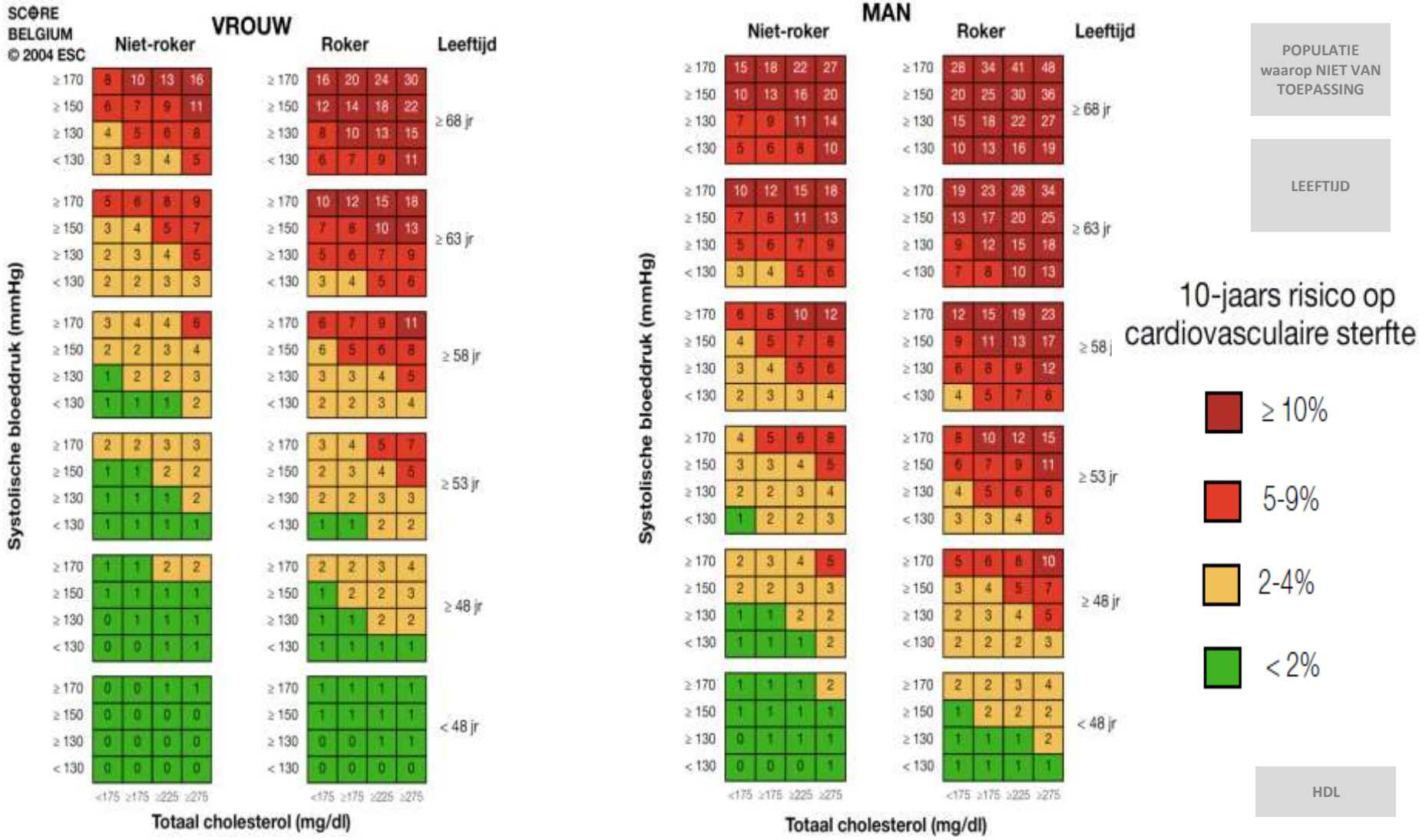
farmaka

Annex – Inhoudstafel

Aanbevelingen	Globaal CV risico	Niet medicamenteus	Andere voorstellen
Domus Medica	SCORE	Rookstop	Fibraten
Evaluatie	RIZIV – Totaal Chol	Fysieke activiteit	Ezetimibe
Aanpak	Domus - Ratio	Voedingspatroon	Nicotinezuur
RIZIV	ESC - HDL	Mediterraan dieet	Anionenuitwisselaars
SSMG	Niet gebruiken…	Statines	Fytosterolen
Evaluatie	Risico/beschermend	Werkzaamheid (Taylor)	Omega 3
Hoog risico	Familiale hyperchol.	Dosisequivalentie	Rode gist rijst
Matig risico	Leeftijd	Ongewenste effecten	
Laag risico		Spiertoxiciteit	
ESC		Opvolging enzymen	
Strategie		Type 2-diabetes	
Doel		Interacties	
		FF of TT	Referenties

farmaka

SCORE – België



Gebaseerd op Belgische epidemiologische gegevens

RIZIV 2010

SCORE

Niet toepassen bij…

… patiënten met een verondersteld risico ≥ 10% volgens SCORE

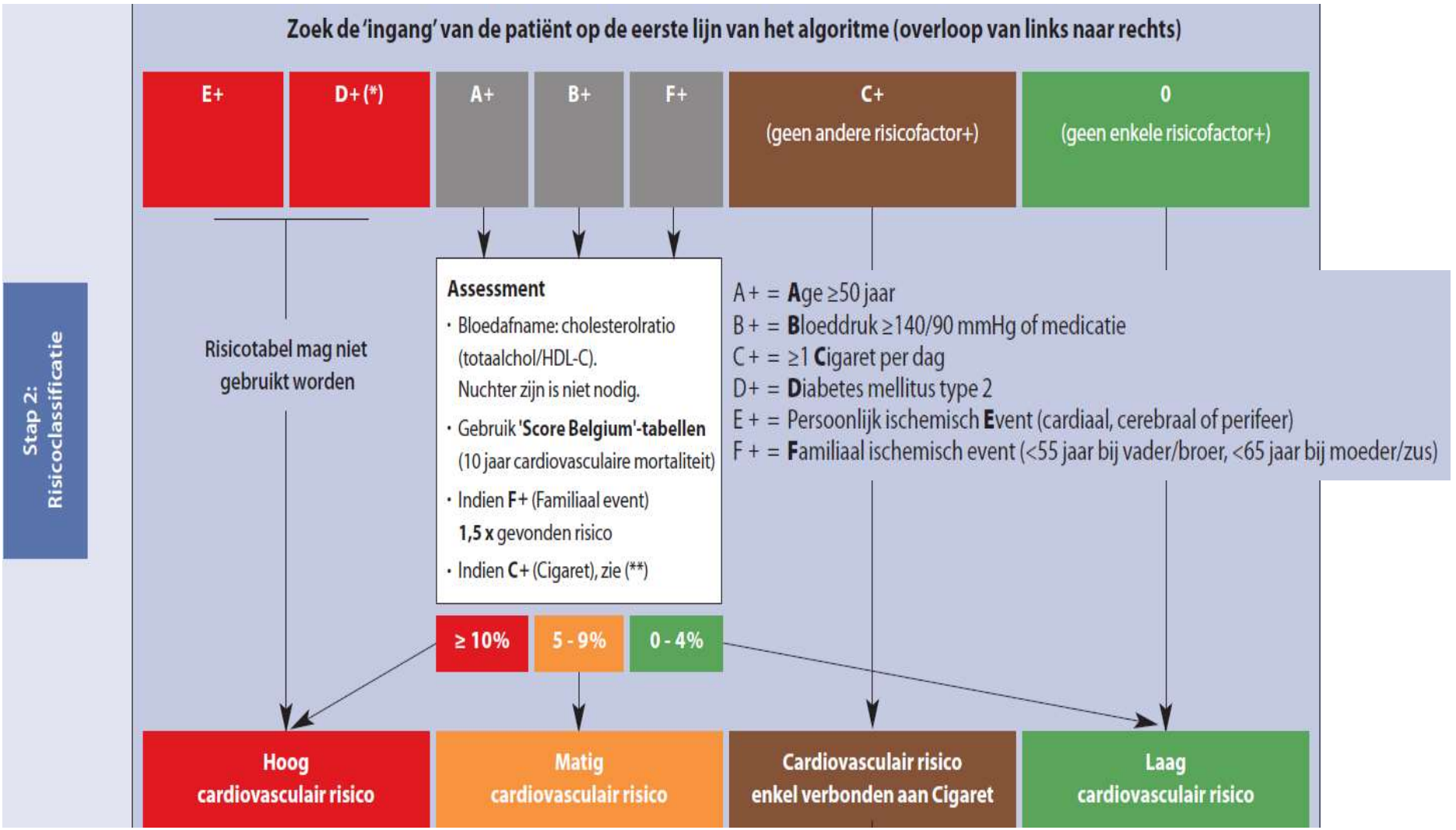
In de meeste richtlijnen

- Secundaire preventie
- Type-2 diabetes (+ 1 RF)
- Familiale hypercholesterolemie

In sommige richtlijnen

- >75 j
- Ernstige hypertensie >19/11
- Chronische nierinsufficiëntie (GFR < 60 of 30ml/min, naargelang bron)
- Type-1 diabetes met orgaanschade (ex micro-albuminurie)

Strategie en therapeutisch doel – DOMUS MEDICA



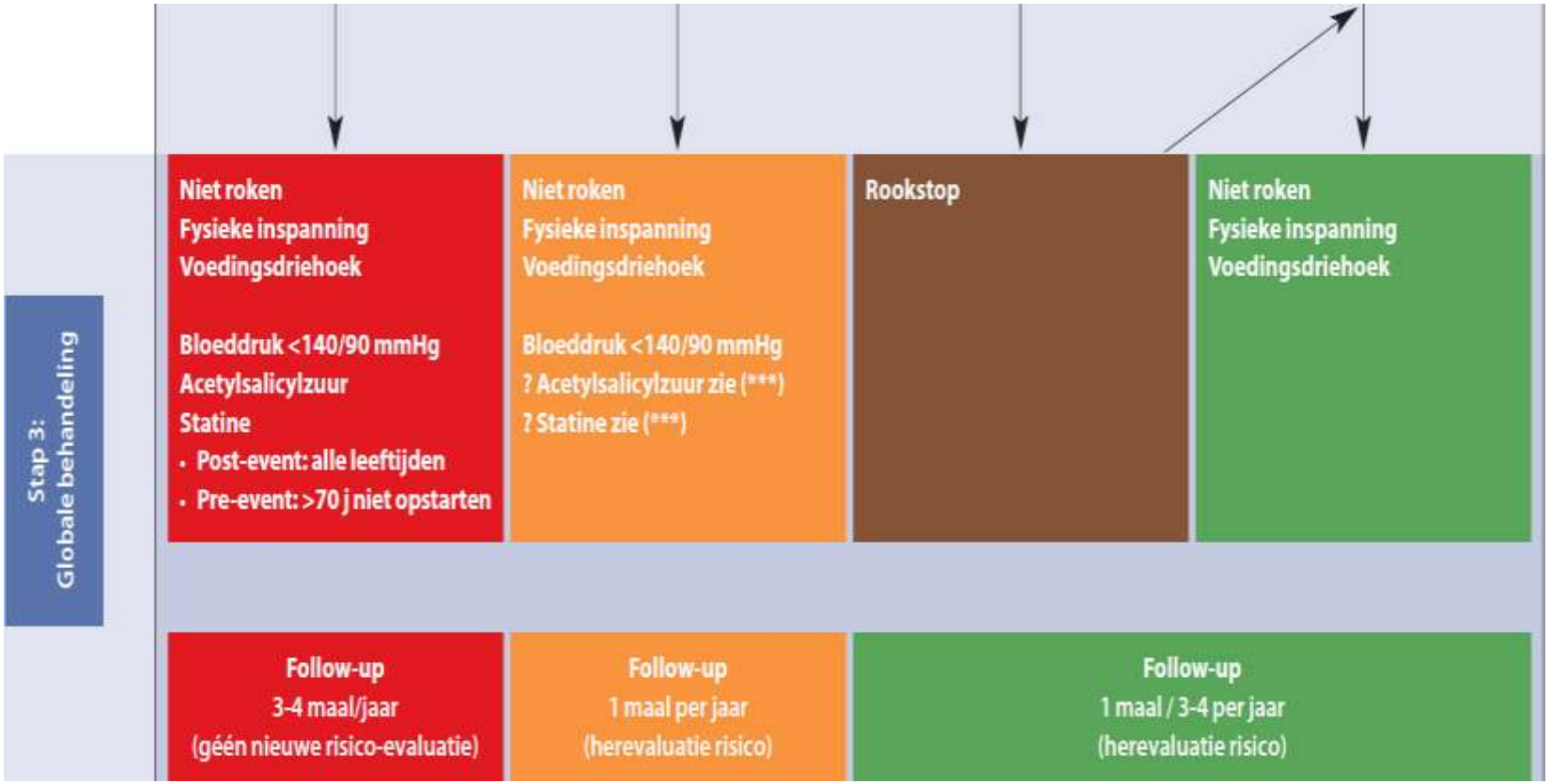
(*) In het uitzonderlijke geval dat uw diabetes type 2-patiënt jonger is dan 50 jaar en geen andere risicofactoren heeft (B, C, F negatief en ook geen micro-albuminurie), zal hij ingedeeld worden in de oranje groep.

(**) Rookstopadvies bij rokers is in alle gevallen dé prioritaire maatregel. Het cardiovasculaire risico verbonden aan roken is na twee jaar rookstop verdwenen. Soms kan rookstop medicamenteuze behandeling overbodig maken of uitstellen.

farmaka

Domus Medica 2007

Strategie en therapeutisch doel – DOMUS MEDICA



(***) Overweeg het opstarten van medicamenteuze therapie. De beslissing hangt daarbij af van de aan- of afwezigheid van bijkomende risicofactoren (zoals obesitas, sedentarisme), wens en motivatie van de patiënt, alsook comorbiditeit die impact heeft op de levensverwachting.

farmaka

Domus Medica 2007

Score – Totaalcholesterol/HDL ratio

Globaal CV risico – HDL-gecorrigeerde tabel

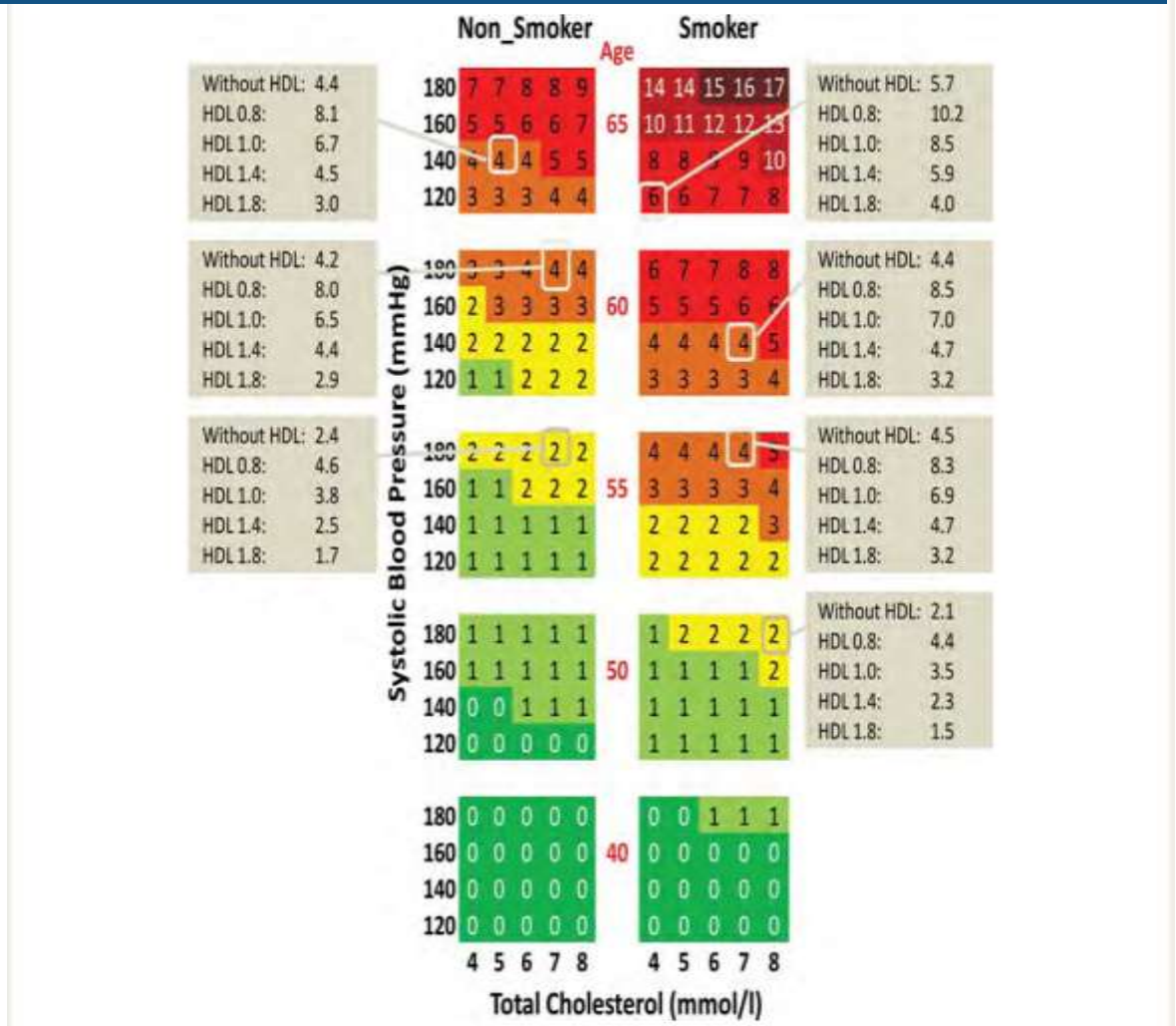


Figure 4 Risk function without high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) for women in populations at high cardiovascular disease risk, with examples of the corresponding estimated risk when different levels of HDL-C are included.

Niet gebaseerd op Belgische epidemiologische gegevens

ESC 2011

Strategie en therapeutisch doel – RIZIV

Primaire preventie (patiënten zonder cardiovasculair event)

Primaire hypercholesterolemie
- totaal cholesterol ≥ **190** mg/dl OF LDL-cholesterol ≥ **115** mg/dl
- minstens **2** afnames met 1 à 8 weken tussen
- nuchter, stabiele toestand, aangepast dieet

EN **cardiovasculair risico ≥ 5 %** op 10 jaar (SCORE model aangepast aan de Belgische situatie, zie verso)

→ R/ simvastatine of pravastatine

Eerste keuze om de behandeling te starten:

→ **simvastatine:** 20-40mg/d, indien nodig tot 80 mg/d in 1x
→ **pravastatine:** 10-20mg/d, indien nodig tot 40 mg/d in 1x

- Altijd in primaire preventie
- Meestal in secundaire preventie
- Meestal bij diabetes

Als streefwaarden niet bereikt (totaal cholesterol < 190mg/dl of LDL-cholesterol < 115 mg/dl) na minstens 3 maanden behandeling, kan men overwegen te behandelen met:

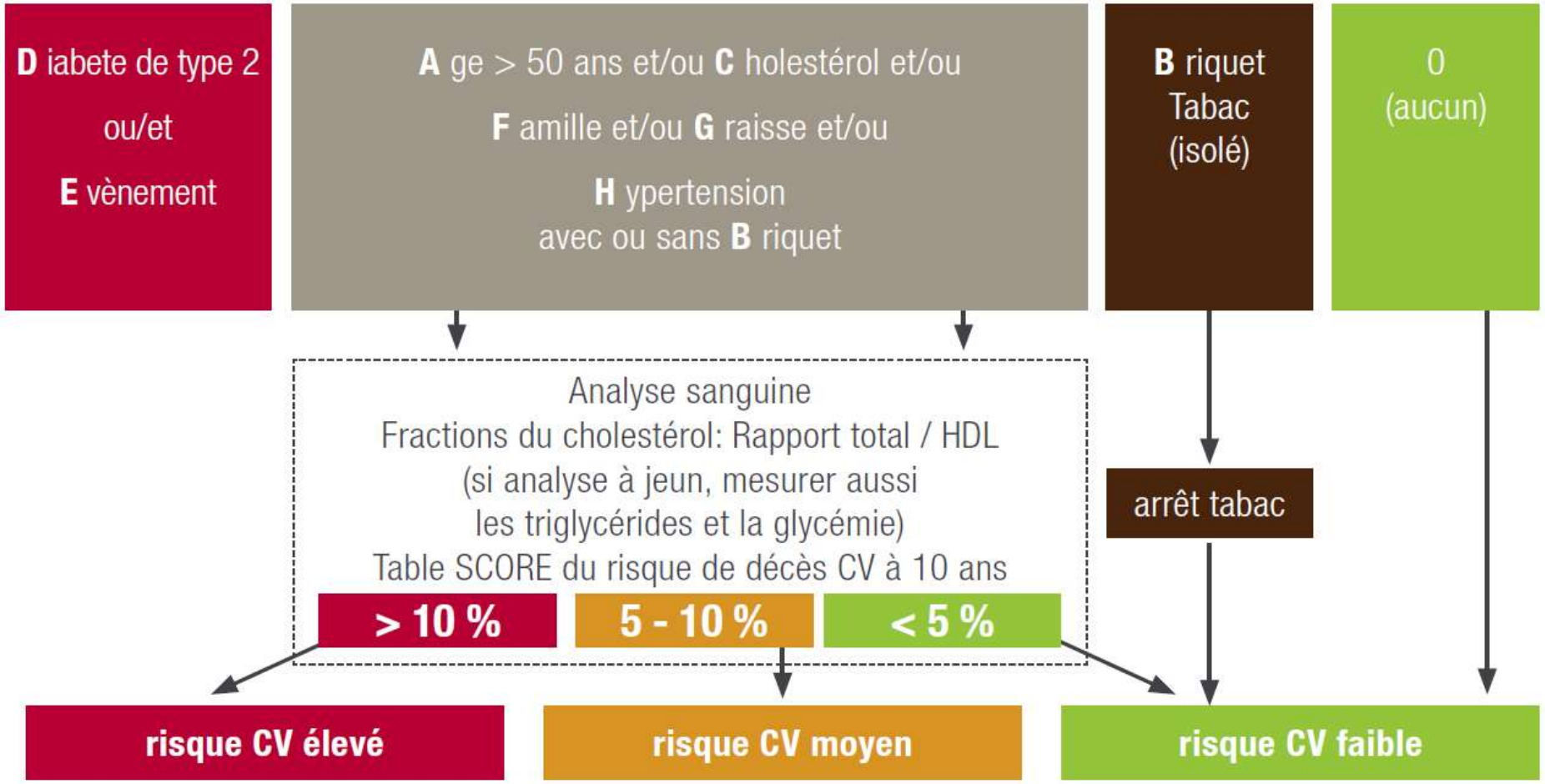
→ atorvastatine: 10 mg/d, indien nodig tot 80 mg/d in 1x
→ rosuvastatine: 5-10 mg/d, indien nodig tot 20 mg/d in 1x
→ fluvastatine: 40 mg/d, indien nodig tot 80 mg/d in 2x (of in 1x voor vertraagde vrijstelling)
→ combinatie van geneesmiddelen

farmaka

RIZIV 2010

Strategie en therapeutisch doel – SSMG

Eerste stap: evaluatie van het globaal cardiovasculair risico



Strategie en therapeutisch doel – SSMG

Hoog cardiovasculair risico

Un risque élevé doit être réévalué 3 à 4 fois par an.

Les 12 cibles thérapeutiques du risque cardio-vasculaire élevé (pas pour l'ensemble de la population)

Six cibles principales (dont l'impact est le mieux prouvé)

- → **O = O** : absence de tabagisme
- → **M = M**éditerranéen comme type d'alimentation
- → **E = E**xercices physiques réguliers, 30 min/j
- → **P = P**laquettes inhibées (acide acétylsalicylique, …)
- → **C = C**holestérol inhibé (statine, …)
- → **A = A**ngiotensine inhibiée (IEC, …)

Et six autres cibles secondaires

→ Si diabète, HbA1C normale	< 7% (ou mieux <6,5%)
→ Cholestérol total optimal	< 175 mg/dl (voire <155)
→ LDL-Cholestérol optimal	< 100 mg/dl (voire <80)
→ Pression systolique optimale	< 130 mmHg
→ Pression diastolique optimale	< 85 mmHg
→ Masse Corporelle (IMC) normale	< 25 kg/m2

Strategie en therapeutisch doel – SSMG

Matig cardiovasculair risico

Un risque moyen doit être réévalué tous les ans.

Les 6 cibles thérapeutiques du risque cardio-vasculaire moyen

- → Absence de tabagisme (actif ou passif)
- → Adoption d'une alimentation de type méditerranéen
- → Pratique d'activités physiques régulières (≥ 30 min./jour)
- → Pression artérielle normale (systolique <140 mmHg et diastolique <90 mmHg)
- → Anti-agrégant plaquettaire éventuel (acide acétylsalicylique, …)
- → Hypocholestérolémiant éventuel (statine, …)

Strategie en therapeutisch doel – SSMG

Laag cardiovasculair risico

Un risque faible n'est pas un risque nul. **Des conseils de modes de vie sains peuvent être donnés : alimentation saine de type méditerranéen et pratique régulière d'activités physiques.**

Le risque faible sera réévalué tous les 3 à 4 ans.

Strategie en therapeutisch doel – ESC

Table 3 Intervention strategies as a function of total CV risk and LDL-C level

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

*In patients with MI, statin therapy should be considered irrespective of LDL-C levels.[13,14]
[a]Class of recommendation
[b]Level of evidence. References to level A: 15–41.
CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; MI = myocardial infarction.

farmaka

Strategie en therapeutisch doel – ESC/EAS

Table 8 Recommendations for treatment targets for LDL-C

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref[c]
In patients at VERY HIGH CV risk (established CVD, type 2 diabetes, type 1 diabetes with target organ damage, moderate to severe CKD or a SCORE level ≥10%) the LDL-C goal is <1.8 mmol/L (less than ~70 mg/dL) and/or ≥50% LDL-C reduction when target level cannot be reached.	I	A	15, 32, 33
In patients at HIGH CV risk (markedly elevated single risk factors, a SCORE level ≥5 to <10%) an LDL-C goal <2.5 mmol/L (less than ~100 mg/dL) should be considered.	IIa	A	15, 16, 17
In subjects at MODERATE risk (SCORE level >1 to ≤5%) an LDL-C goal <3.0 mmol/L (less than ~115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
[c]References.
CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

ESC 2011

farmaka

Globale CV evaluatie

Persoonlijke kenmerken	Leeftijd Geslacht Overgewicht – obesitas Persoonlijke voorgesch. CV aandoening Familiale voorgesch. Vroegtijdige CV aandoening ♂x2 ♀x1,7 Familiale hypercholesterolemie Familiale gesch. Lang leven Precaire sociale situatie
Levensstijl	Voedingsgewoonten Tabaksmisbruik Sedentariteit
Fysiologische of biochemische kenmerken	Hypertensie ↗ glykemie - Diabetes ♂x3 ♀x5 Asymptomatische atherosclerose HDL ↘ nierfunctie ↘ apo A1 , ↗ TGL, ↗ fibrinogeen, ↗ apo B, ↗ Lp(a) ↗ homocystéine, ↗ CRP-us (Beperkte bijdrage)

FAMILIALE HYPERCHOLESTEROLEMIE

HDL

farmaka

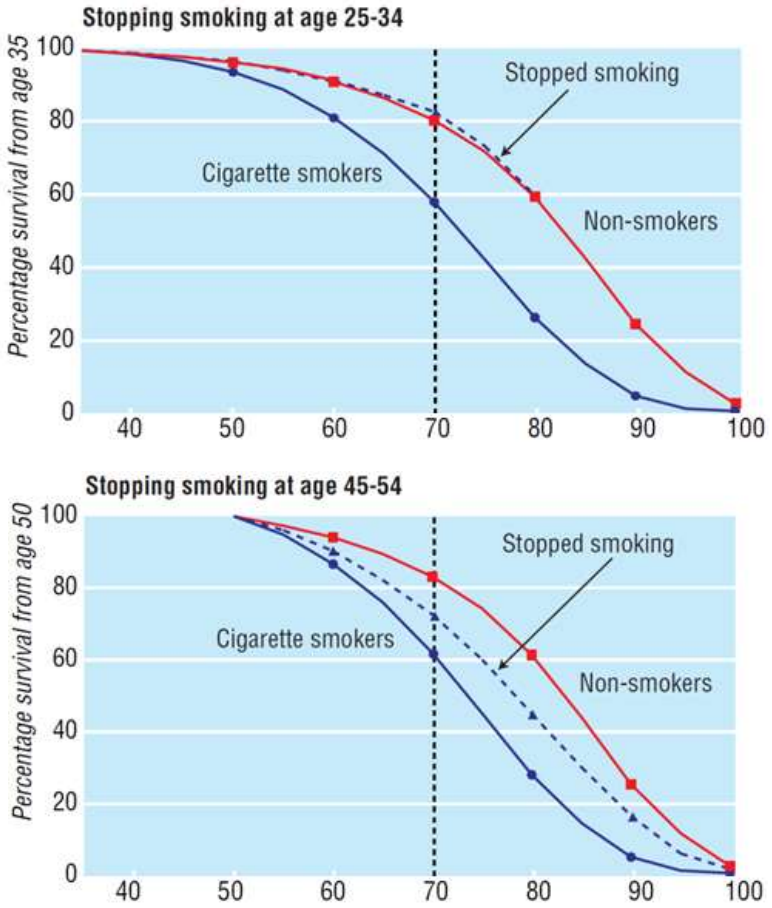
Domus Medica 2007, ESC 2011

Rookstop

1e therapeutische keuze
Globaal gezondheidsvoordeel, waaronder cardiovasculair

Primaire preventie

- ↘ mortaliteit door coronair lijden
  - 23% na 1 jaar
  - 36% na 2 jaar en
  - 48% na 5 jaar stoppen
- ↘ CVA
  - 16% na 1 jaar
  - 25% na 2 jaar en
  - 35% na 5 jaar stoppen



KCE 2004, Doll 2004

farmaka

Lichaamsbeweging

↘ globale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit

Primaire preventie – observationele studies

- Regelmatige lichaamsbeweging en/of aërobe training (2,5 tot 5u/week) geassocieerd met 20-30% ↘ globale mortaliteit en cardiovasculaire mortaliteit
- Dosis-respons relatie
- Ongeacht geslacht of leeftijd

Richtlijnen

- Minimum 2,5u/w matige fysieke activiteit
- Meerdere sessies van minimum 10 minuten, bijna alle dagen (sport, snel wandelen, traplopen, tuinieren,…)

farmaka

Domus Medica 2007, SSMG 2008, ESC 2012

Voedingspatroon

- Weinig RCT's, divers observationeel onderzoek

- Verschillende aanbevelingen
  - Volledig voedingspatroon
    - Mediterraan dieet
    - Voedingsdriehoek
    - …
  - Adviezen per voedingscomponent
    - ↘ verzadigde vetzuren
    - ↗ onverzadigde vetzuren
    - ↘ transvetten
    - ↗ vezels
    - …

Domus Medica 2007, SSMG 2008, ESC 2011, ESC 2012

Verzadigde en onverzadigde vetten

Procentuele vetsamenstellingen van eetbare vetten en olieën			
	Verzadigde vetzuren	Mono-onverzadigde vetzuren	Poly-onverzadigde vetzuren
Koolzaadolie	7-12%	60-64%	28-31%
Maisolie	13-15%	26-28%	55-58%
Olijfolie	14-17%	72-76%	8-11%
Arachide-olie	15-16%	53-59%	23-30%
Zonnebloemolie	12-13%	19-22%	63-69%
Palmolie	49-51%	38-39%	10-11%
Kokosolie	87-92%	6-8%	1-2%
Kippenvet	25-31%	39-48%	15-20%
Varkensvet	37-40%	41-50%	10-11%
Rundsvet	51-54%	43-45%	3-4%
Boter	65-66%	28-31%	3-4%
Plantaardige margarine	23-41%	31-47%	21-35%

http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/olien.aspx
http://www.voedingswaardetabel.nl

farmaka

Mediterraan dieet

↘ cardiovasculaire morbi-mortaliteit

- Observationele gegevens: geassocieerd aan ↘ coronaire aandoeningen
- RCT in primaire preventie bij personen met hoog CV risico: ↘ cardiovasculaire events

Hoge inname	• fruit, groenten, peulvruchten en noten • complexe koolhydraten (volkoren granen)
Matige inname	• vis • gevogelte • zuivelproducten (vooral kaas en yoghurt)
Plantaardige olie (vooral olijfolie) als voornaamste bron van vet	
Beperkt	• rood vlees en vleesbereidingen
Zeer beperkt	• zoetigheden zoals gebak, frisdrank, snoep…
Matige inname rode wijn (bij de maaltijden)	

farmaka

Mente 2009, Estruch 2013, SSMG 2008, Sofi 2010

Statines – werkzaamheid in primaire preventie

Taylor 2013						
Design	Population	N/n	Duration	Intervention	Outcome	Result
Taylor 2013 MA of RCT	Adults; ≤10% history of CVD Mean age=57	18/56934	Treatment min 1y Follow-up min 6 m	Statin vs placebo or usual care		
		13/48060			All-cause mortality	**4,4% vs 5,1%** **OR=0,86 (95%CI 0,79 to 0,94)** **NNT=96 (95%CI 64 to 244)/5y**
	Median tot chol = 240 mg/dl Median LDL chol = 160 mg/dl HTA : 15-67% + N=2: 100% Diabetes: 1-20% + N=4: 100% Smoker : 10-45%	14/48049	1y to 5,3y		Fatal and non-fatal CHD events	**3,4% vs 4,6%** **RR=0.73 (95%CI 0.67 to 0.80)** **NNT=56 (95%CI 46 to 75)/5y**
		10/40295			Fatal and non-fatal stroke events	**1,7% vs 2,2%** **RR=0.78 (95%CI 0.68 to 0.89)**
		9/23805			Fatal and non-fatal CVD events	**9,3% vs 12,2%** **RR=0,75 (95%CI 0.70 to 0.81)**
		4/35254			Composite of fatal and non-fatal CHD, CVD and stroke events	**2,4% vs 3,8%** **RR=0,65 (95%CI 0,58 to 0,73)**

CHD: coronary heart disease
CVD: cardiovascular disease

farmaka

Statines – Ongewenste effecten

Gastro-intestinale last (vaak)
Hoofdpijn, troebel zicht, duizeligheid, insomnia, dysgeusie
↗ CK, krampen, spieraandoeningen, rhabdomyolyse, tendinitis MUSCULAIRE RISICOFACTOREN
↗ transaminasen, hepatitis (zeldzaam)
Diabetes
Pancreatitis, perifere polyneuropathie, interstitieel longlijden, pulmonaire fibrose (zeldzaam)
Overgevoeligheidsreacties

Statines – Musculaire risicofactoren

Basis

O.E.

- Vrouw
- Laag lichaamsgewicht/kleine lengte
- Oudere leeftijd
- Alcoholmisbruik
- Hoge dosis statine

- Nierdysfunctie
- Leverdysfunctie
- Peri-operatieve periode
- Hypothyroïdie
- Bestaande spieraandoening

Farmacodynamische geneesmiddeleninteracties		**Farmacokinetische**
Krampen: vooral door electrolietstoornissen	Rhabdomyolyse	
• CV geneesmiddelen: diuretica, ACE-I, sartanen, beta-blokkers, ivabradine, nifedipine, fibraten • Bete-2-mimetica • Laxativa • Anti-parkinson-middelen(bromocryptine, tolcapone) • Corticoïden • Schildklierhormoon • Selectieve oestrogeen receptor modulatoren • Sommige anti-oestrogenen (tamoxifen,…) • Cytostatica • Strontiumranelaat • Sommige immunosuppressiva • Sommige hypoglykemiërende middelen (glitazones,…)	• Bepaalde hypolipemiërende middelen: fibraten, ezetimibe • Bepaalde neuroleptica • Bepaalde amfetamine-achtigen (bupropion,…) • Colchicine • Bepaalde anti-malaria-middelen (hydroxychloroquine, chloroquine) • Strontiumranelaat • Corticoïden • Bepaalde geneesmiddelen die electrolystoornissen veroorzaken (diuretica, laxativa, …) • Naltrexone • Bepaalde antiretrovirale middelen, immunosuppressiva (ciclosporine, tacrolimus), antikanker (temsirolimus)	• Inhibitoren van CYP450

INTERACTIES

farmaka

Prescrire 2012, ESC 2011

Statines – Opvolging enzymen

Aanbevelingen verschillen

- Sommige doen geen uitspraak
- **Aanbevelingen CK**
  - Voor de start van een behandeling
    - Altijd, of
    - Enkel bij musculaire risicofactoren
  - Opvolging
    - Indien spierklachten
- **Aanbevelingen GPT**
  - Voor de start van een behandeling
    - Altijd, of
    - Enkel in geval van hepatische risicofactor
  - Opvolging
    - Periodisch (vb na 2-3 m, 12 m, en eventueel jaarlijks)
    - Enkel bij verdenking op leverfalen

Domus Medica 2007, SSMG 2008, CBO 2011, CKS 2008, ESC 2011

Statine – Type 2-diabetes

- **Statine vs placebo**
  - OR=1.09 (95%BI 1.02 tot 1.17) – NNH = 255/4 jaar — MA – 13/91140
  - OR=1,09 (95%BI 1,02 tot 1,16) — MA – ?/113698

- **Statine hoge dosis vs lage tot matige dosis**
  - OR=1,12 (95%BI 1,04 tot 1,22) – NNH = 498/1 jaar — MA – 5/32752

- **Duur van gebruik**
  - Verhoging van risico is proportioneel aan duur
    - (observationeel onderzoek) — Cohort n=1235671

farmaka

Sattar 2010, Naci 2013, Preiss 2011, Zaharan 2013, Carter 2013

Statines - Interacties

MUSCULAIRE RISICOFACTOREN

Geneesmiddelen die krampen veroorzaken

Geneesmiddelen met risico van spieraandoeningen

Inhibitoren 3A4 : ↗ effect simvastatine en atorvastatine

- Macroliden (**clarithromycine**, **erythromycine, telithromycine**)
- Antimycotische azoles (fluconazol, **itraconazol**, **ketoconazol, posaconazol, voriconazol**)
- **Pompelmoes/pomelo**
- CV geneesmiddelen(amiodarone, **diltiazem,** nicardipine, **verapamil**)
- SSRI (fluoxetine, fluvoxamine)
- Linagliptine
- Antivirale middelen (**boceprevir**, **telaprevir**)
- Antiretrovirale middelen (atazanavir, darunavir, fosamprenavir, **indinavir**, lopinavir, **ritonavir**, saquinavir, tipranavir)

Inhibitoren 2C9 : ↗ effect fluvastatine (rosuvastatine partieel gemetaboliseerd door 2C9)

- **Voriconazole**
- SSRI (fluoxetine, **fluvoxamine**)
- Anti-H2 (cimetidine)
- Ticlopidine
- Topiramaat

Vit K antagonisten: ↗ INR en risico van bloeding met alle statines

De krachtige inhibitoren zijn vet gedrukt

farmaka

Familiale hypercholesterolemie

Hoog risico → R/statine (SCORE niet toepassen)

Vermoeden	Mogelijk	Zeker
• Chol tot > 290mg/dl **of** • Familiale voorgesch. van vroegtijdige CV aandoening. **of** • Peesxanthomen	• Totaal Chol > 290mg/dl **of** • LDL > 190mg/dl **en** minstens 1 van de volgende criteria • Fam. voorgesch. vroegtijdig infarct • Totaal Chol > 290mg/dl bij 1e of 2e graads familielid	• Totaal Chol > 290mg/dl **en** • LDL > 190mg/dl **en** • Peesxanthomen bij patiënt of 1e of 2e graads familielid **Of** genetische mutatie
Vroegtijdig : < 60 j 1e graad, < 50 j 2e graad		

- R/ Simvastatine 40 – atorvastatine 20 – rosuvastatine 10
- Treat to target : ↘ 50% LDL
- Levenslange behandeling

farmaka

CKS 2009

Invloed van leeftijd op R/ statines

- **RCT's bij ouderen**
  - beperkt aantal
  - ↘ morbiditeit, geen statistisch significant effect op mortaliteit
  - Relatieve Risicoreductie vergelijkbaar met deze van RCT's bij jongere mensen

- **Richtlijnen**
  - Secundaire preventie: statine aanbevolen
  - Primaire preventie:
    - Klinisch oordeel!
    - Patiënt: comorbiditeit, ongewenste effecten , interacties, levensverwachting, wensen
    - Vergelijk met risico van leeftijdsgenoot zonder bijkomende risicofactoren

      Behandel eventueel vanaf een bepaalde drempel (vb 3x verhoogd)
    - Geen leeftijdsgrens (uitz. Domus Medica: start niet >70j)
  - Wanneer stoppen? Richtlijnen doen geen uitspraak

Domus Medica 2007, CBO 2011, ESC 2011, ESC 2012, CKS 2008, Christiaens 2008, NHS 2012, NHG 2012

Statines – Equivalente doses

Welk

Gemiddelde daling van LDL-cholesterol (%) in functie van de dagelijkse dosis statine					
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatine	31%	37%	43%	49%	55%
Fluvastatine	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatine	-	21%	29%	37%	45%
Pravastatine	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%	58%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%	42%

Simvastatine	Pravastatine*	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
	20 mg	40 mg		
20 mg	40 mg	80 mg		
40 mg			10 mg	5 mg
80 mg			20 mg	10 mg
			40 mg	20 mg
			80 mg	40 mg
*Andere bronnen beschouwen 40 mg simvastatine als equivalent aan 40 mg pravastatine				

farmaka

‘Fire and forget’ of ‘Treat to target’ ?

Geen vergelijkende RCT’s

- **Fire and forget**
  - Meeste RCT’s met vaste dosis
  - RCT (vaste dosis vs placebo): statistisch significant voordeel in de interventiegroep
- **Treat to target**
  - Lager LDL geassocieerd aan minder CV morbiditeit en mortaliteit
    in observationele studies en RCT’s (onvoldoende onderzocht in studies van goede kwaliteit)

Domus Medica 2007, SSMG 2008, NICE 2010

Fibraten

Onvoldoende gegevens – Plaats onduidelijk

- **Werkzaamheid**
  - CV morbiditeit: onvoldoende gegevens in primaire preventie
  - Mortaliteit : geen effect aangetoond
  - Diabetici, metabool syndroom, hypertriglyceridemie: onvoldoende gegevens
  - Vs statine? Geen rechtstreeks vergelijkende studies – Werkzaamheid lijkt lager
- **Veiligheid**
  - Dosisaanpassing indien nierinsufficiëntie
  - ↗ effect vit. K antagonisten en sulfonylurea
  - Spiertoxiciteit vooral in associatie met statine

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Intolerantie voor statines
- Onvoldoende effect statine (→associatie)
- Bepaalde subgroepen o.a. hypertriglyceridemie
- Geen uitspraak

farmaka

Clinical Evidence 2009, Jun 2010, Santos 2010, Saha 2010, Minerva 2011, BCFI 2013, NICE 2010, ESC 2011, Domus Medica 2007, SSMG 2008

Ezetimibe

Onvoldoende gegevens – Plaats onduidelijk

- **Werkzaamheid**
  - Geen gegevens specifiek in primaire preventie
  - Geen gegevens over morbi-mortaliteit
  - Monotherapie of combinatietherapie (+statine) – gemengde populatie: ↘ LDL
  - Kortdurende studies

- **Veiligheid**
  - Onvoldoende gegevens op lange termijn
  - Spiertoxiciteit, met of zonder statine
  - Mogelijk ↗ effect vit. K antagonisten

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Intolerantie aan statines
- Onvoldoende werkzaamheid statines (→associatie)
- Geen uitspraak

farmaka

Clinical Evidence 2009, HTA 2008, BCFI 2013, ESC 2011, Domus Medica 2007, SSMG 2008

Nicotinezuur

Niet aanbevolen

- **Werkzaamheid**
  - Geen gegevens in primaire preventie
  - Geen gegevens over morbi-mortaliteit

- **Veiligheid**
  - Van de Belgische markt gehaald in 2013 (negatieve risico-batenverhouding vs statine)

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Intolerantie aan statines
- Statine onvoldoende werkzaam (→ associatie)
- Geen plaats in de behandeling

farmaka

Clinical Evidence 2009, BCFI 2010, BCFI 2013, ESC 2011, NICE 2010

Anionenuitwisselaars

Onvoldoende gegevens – Plaats onduidelijk

- **Werkzaamheid**
  - CV morbi-mortaliteit : geen effect aangetoond

- **Veiligheid**
  - Frequent gastro-intestinale ongewenste effecten
  - Risico van interacties: digitalis, vit. K antagonisten, fibraten en statines

    → neem niet gelijktijdig met andere geneesmiddelen

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Intolerantie aan statines
- Statine onvoldoende werkzaam (→ associatie)
- Geen uitspraak

Clinical Evidence 2009, BCFI 2013, ESC 2011, NICE 2010, Domus Mecica 2007, SSMG 2008

Fytosterolen

Geen studies met harde eindpunten. Plaats onduidelijk

Geen systematisch gebruik!

Fytosterolen: plantaardige sterolen en stanolen

- **Werkzaamheid**
  - Heterogene, onduidelijk afgelijnde populatie
  - Geen gegevens specifiek in primaire preventie
  - Geen gegevens over morbi-mortaliteit
  - ↘ LDL, dosisafhankelijk, grotere daling indien hogere aanvangs-LDL
- **Veiligheid**
  - Geen lange-termijn gegevens
  - Rol in atheroomplaque?
    Voorkeur stanolen?
  - Voedingssupplementen

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Geen systematisch gebruik
- Afgeraden kind < 5 j, zwangere vrouwen en borstvoeding
- Eventueel indien hypercholesterolemie (LDL) en/of hypertriglyceridemie
  - 1,5g tot 2,4g/d, gespreid over 2-3 maaltijden of bij hoofdmaaltijd
- Geen uitspraak

farmaka

Katan 2003, AbuMweiss 2008, Demonty 2009, EFSA 2008, ESC 2011, Domus Medica 2007, SSMG 2008

Omega-3 vetzuren

Geen effect aangetoond op harde eindpunten – Plaats onduidelijk

- **Werkzaamheid**
  - Vooral bestudeerd in secundaire preventie (supplement 1 tot 2,5g/d)
  - Morbi-mortaliteit: niet significante resultaten
  - Onzekerheid over dosis, verhouding EPA/DHA, toedieningswijze
- **Veiligheid**
  - ↗ effect vitamine K antagonisten
  - Bloedingsrisico onder anti-aggregantia

Richtlijnen (niet eenduidig)

- Aanbevolen
  - Vette vis 2-3x/w +/- supplementen
- Niet aanbevolen in primaire preventie
- Geen uitspraak

farmaka

BCFI 2013, ESC 2011, NICE 2010, Domus Medica 2007, SSMG 2008

Rode gist rijst

Onvoldoende gegevens

Indien indicatie medicamenteuze R/: voorkeur geregistreerd statine

Bevat monacoline K (=lovastatine)

- **Werkzaamheid**
  - Voedingssupplement (concentratie monacoline K variabel)
  - 2 Chinese sytematic reviews
    - Onduidelijke inclusiecriteria – zwakke methodologische kwaliteit
    - Geen gegevens in morbi-mortaliteit
  - 1 RCT secundaire preventie (voorgesch MI) : ↘ CV morbiditeit
- **Veiligheid**
  - Weinig gegevens op lange termijn
  - Statine → Spiertoxiciteit niet uitgesloten, associatie met statine afgeraden
  - Voedingssupplement (citrinine – nefrotoxisch in dierproeven)

Geen advies in geconsulteerde richtlijnen

farmaka

Liu 2006, Yang 2012, Gordon 2010, ESC 2011, NICE 2010

Referenties

farmaka

- (AbuMweis 2008) AbuMweis SS, Barake R, Jones PJH. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res* 2008;52: doi: 10.3402/fnr.v52i0.1811.
- (BCFI 2010) Folia famacotherapeutica. Recente informatie mei 2010. Juni 2010
- (BCFI 2013) Folia famacotherapeutica. Recente informatie februari 2013. Maart 2013
- (BCFI 2013) Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium. www.bcfi.be
- (Brugts 2009) Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2009;338:b2376.
- (Carter 2013) Carter AA, Gomes T, Camacho X et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *Br Med J* 2013;346:f2610.
- (CBO 2011) Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Multidisciplinaire richtlijn cardiovasculair risicomanagement. Herziening 2011.
- (Christiaens 2008) Christiaens T. Cardiovascular risk tables. Estimating risk is not the problem, using it to tailor treatment to individuals is. *Br Med J* 2008;336:1445-6.
- (CKS 2008) Clinical Knowledge Summaries. Lipid modification – CVD prevention. Last revised December 2008. http://cks.nice.org.uk/lipid-modification-cvd-prevention
- (CKS 2009) Clinical Knowledge Summaries. Hypercholesterolaemia – familial. Last revised march 2009. http://cks.nice.org.uk/hypercholesterolaemia-familial
- (Clinical Evidence 2009) Fodor G. Primary prevention of CVD: treating dyslipidaemia. *BMj Clin Evid* 2010;12:215. Search date December 2009.

- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. 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* 2012:380:581-90.
- (Demonty 2009) Demonty I, Ras RT, van der Knaap HCM et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271-84.
- (Doll 2004) Doll R, Peto R, Boreham J. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. BMJ 2004. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE (published 22 June 2004)
- (Domus Medica 2007) Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor geode praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.
- (EFSA 2008) European Food Safety Authority. Plant Sterols and Blood Cholesterol. Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Question No EFSA-Q-2008-085), Adopted on 11 July 2008. *The EFSA Journal* 2008;781:1-12. And European Food Safety Authority. Scientific opinion. Plant stanol esters and blood cholesterol. Scientific substantiation of a health claim related to plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Question No EFSA-Q-2008-118), Adopted on 02 October 2008. *The EFSA Journal* 2008;825:1-13.
- (ESC 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.
- (ESC 2012) Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.

- (Estruch 2013) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:14:1279-90.
- (Gordon 2010) Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. *Arch Int Med* 2010;170:1722-7.
- (HTA 2008) Ara R, Tumur I, Pandor A et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(21):1-92.
- (Jun 2010) Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systemtic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
- (Katan 2003) Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.
- (KCE 2004) Van Den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, et al. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg(KCE); 2004 juni. KCE Reports Vol. IA. Ref. PF04- 26.02A.
- (Liu 2006) Liu J, Zhang J, Shi Y et al. Chinese red yeast rice (Monascus purpureus) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006;1:4.
- (Mente 2009) Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.
- (Minerva 2011) Lemiengre M. Effect van fibraten op cardiovasculaire uitkomsten. *Minerva Online* 2011-01-26.

- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.

- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.

- (NHG 2012). Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.
- (NHS 2012). Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (NICE 2010) National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. *NICE Clinical Guideline* CG67. Issue date: May 2008 (reissued March 2010).
- (Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- (Prescrire 2012) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Ray 2010) Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- (RIZIV 2010) http://www.riziv.be/drug/nl/drugs/recommendati on/pdf/table_statines.pdf
- (Saha 2010) Saha SA. Fibrates reduce the risk of major cardiovascular and coronary events compared with placebo, but do not affect risk of cardiovascular or all-cause mortality. *Evid Based Med* 2010;15:174-5. Bespreking van Jun 2010.
- (Santos 2010) Santos RD. Review: fibrates reduce risk for cardiovascular outcomes. *ACP J Club* 2010;153:JC5-11. Bespreking van Jun 2010.

- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010:375:735-42.

- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010:375:735-42.

- (Sofi 2009) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.

- (Sofi 2009) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.

- (SSMG 2008) Société Scientifique de Médecine Générale. Le risqué cardio-vasculaire global. Cahier Prévention SSMG. http://www.ssmg.be/prevention/prevention-cardiovasculaire
- (Taylor 2013) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816.
- (Tonelli 2011) Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011:183:1189-202.
- (Weng 2009) Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.
- (Yang 2012) Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (Monascus purpureus) in dyslipidemia and other disorders. *Compl Ther Med* 2012;20:466-74.
- (Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:1118-24.