



INAMI-RIZIV

Consensusvergadering - 22 mei 2014

Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen



Réunion de consensus - 22 mai 2014

L'usage rationnel des hypolipémiants

Inhoudsopgave

Voorwoord	2
Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury	8
Methodologie	11
Wetenschappelijk programma	31
Teksten van de deskundigen	39

Sommaire

Préface	4
Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury	7
Méthodologie	11
Programme scientifique	31
Textes des experts	39

Voorwoord

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

Deze consensusvergadering zal specifiek handelen over:

- Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren: de plaats van dyslipidemieën (verhoogd totaal cholesterol (C), verhoogd LDL-C, laag HDL-C, verhoogd niet-HDL-C, verhoogd Lp(a), verhoogde triglyceriden, verhoogd apoproteïne B, familiale hypercholesterolemie, ...)
- Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische bevolking
- Werkzaamheid van statines, fibraten en andere hypolipemiërende geneesmiddelen in de preventie van cardiovasculaire ziekten
- Neveneffecten van hypolipemiërende geneesmiddelen op korte en lange termijn
- Behandeling van dyslipidemieën in specifieke subgroepen (volwassenen, ouderen - ouder dan 60 jaar en ouder dan 80 jaar -, diabetici, nierinsufficiëntie)
- Praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen
- Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling, met bijzondere aandacht voor therapietrouw, monitoring en begeleiding van de patiënten

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

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

Methodologie

De consensusvergaderingen van het CEG worden georganiseerd volgens een welbepaalde methodologie. Een consensusvergadering is een methode die tot doel heeft medische en professionele richtlijnen op te stellen voor het vastleggen van een consensueel standpunt in een debat over een medische procedure met als uiteindelijke doelstelling de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging. Een multidisciplinaire jury stelt consensusconclusies op als antwoord op een aantal vragen. Daarbij baseert de jury zich enerzijds op een uitgebreid literatuuronderzoek dat opgemaakt wordt door een onafhankelijke bibliografiegroep, en anderzijds op uiteenzettingen van experts, die de gegevens van de literatuur toelichten en aanvullen. De deskundigen moeten de waaier en de diversiteit aan meningen die over het thema bekend zijn, weergeven.

Ten slotte vindt er een debat plaats, waarin elke deelnemer (juryleden en publiek) de kans krijgt zijn standpunt naar voor te brengen. De jury trekt zich daarna terug om in volle onafhankelijkheid een antwoord te formuleren op de voorliggende vragen. De jury legt deze antwoorden binnen een redelijke termijn neer in een rapport waarvan de conclusies “praktisch” moeten zijn en “rechtstreeks in de klinische praktijk moeten worden geïntegreerd”.

Deze specifieke methodologie werd gekozen om het maximum aan beschikbare evidentie te kunnen opnemen in de consensusbesluiten van de jury rekening houdende met het advies van de Belgische klinisch deskundigen in het besproken domein. De multidisciplinaire samenstelling en de onafhankelijkheid van de jury garanderen relevante conclusies voor de klinische praktijk in het kader van de gekozen aanpak. Het gevolg van deze werkwijze kan zijn dat de conclusies die uit deze consensusconferenties voortkomen, kunnen afwijken van richtlijnen of aanbevelingen die volgens een andere methodologie tot stand zijn gekomen.

Dankbetuigingen

Het organisatiecomité van deze consensusvergadering heeft, met de medewerking van al zijn leden, deze vergadering zo goed mogelijk voorbereid zodat een antwoord mogelijk is op de vragen in de dagelijkse praktijk. De precieze vragen die aan de jury gesteld worden, gaan eveneens in deze richting.

Met dank aan iedereen voor de inspanningen om deze consensusvergadering te doen slagen.

Prof. Dr. Guy Hans

Voorzitter van het organisatiecomité van deze consensusvergadering

Préface

Une des missions du Comité d'évaluation de la pratique médicale en matière de médicaments (CEM) est d'organiser deux fois par an une réunion de consensus. Ces réunions ont pour but d'évaluer la pratique médicale en matière de traitements médicamenteux dans un domaine particulier, par rapport aux autres prises en charge possibles, et d'apporter une synthèse des preuves actuelles et des avis des experts belges dans ce domaine précis. La présente réunion de consensus traite de l'usage rationnel des hypolipémiants.

Cette conférence de consensus concernera spécifiquement:

- L'importance des dyslipidémies comme facteur de risque cardiovasculaire: la place des dyslipidémies (augmentation du cholestérol total, augmentation du LDL-cholestérol; taux bas de HDL-cholestérol; augmentation du cholestérol non HDL, augmentation des Lp(a), augmentation des triglycérides, augmentation de l'apoprotéine B, hypercholestérolémie familiale,...)
- La prévalence actuelle des dyslipidémies dans la population belge
- L'efficacité des statines, des fibrates et autres hypolipémiants dans la prévention des affections cardiovasculaires
- Les effets indésirables des médicaments hypolipémiants à court et à long terme
- Le traitement des dyslipidémies concernant des sous-groupes spécifiques (adultes, personnes âgées – de plus de 60 ans et de plus de 80 ans -, sujets présentant un diabète, personnes souffrant d'insuffisance rénale)
- Les recommandations pour une utilisation rationnelle des hypolipémiants
- La surveillance d'un traitement hypolipémiant, avec une attention particulière à l'observance thérapeutique, à la surveillance et à l'accompagnement des patients.

Comme les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et la CEM, celle-ci cible la première ligne de soins. Les évaluations diagnostiques ou le suivi des traitements qui doivent être effectués dans un cadre hospitalier ne sont donc pas discutés. Les médicaments pris en considération sont ceux qui sont actuellement disponibles sur le marché belge.

Certains sujets ne seront volontairement pas abordés, faute de temps. Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de ce consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que des publications plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature.

Méthodologie de consensus

Les réunions de consensus de la CEM sont organisées selon une méthodologie bien précise. Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé. Un jury multidisciplinaire rédige des conclusions de consensus en réponse à certaines questions. A cet effet, le jury se base d'une part sur une large revue de la littérature effectuée par un groupe bibliographique indépendant et d'autre part, sur des exposés faits par des experts qui éclairent et complètent la littérature. Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

Finalement, un débat a lieu, durant lequel chaque participant (du jury comme du public) a l'occasion d'exposer son point de vue. Ensuite, le jury se retire afin de formuler, en toute indépendance, une réponse aux questions posées. Dans un délai raisonnable, le jury consigne ses réponses dans un rapport dont les conclusions doivent être « pratiques, directes à l'égard des implications cliniques ».

Cette méthodologie spécifique a été choisie afin de retrouver un maximum de preuves dans les conclusions de consensus rédigées par le jury, tout en prenant en compte l'avis des experts cliniciens belges dans le domaine débattu. La composition multidisciplinaire et l'indépendance du jury garantissent par ailleurs des conclusions pertinentes pour la pratique clinique dans le cadre de la démarche choisie. Cette méthode de travail peut entraîner une divergence entre les conclusions qui découlent de ces conférences de consensus et des directives ou recommandations formulées à l'issue d'une autre démarche méthodologique.

Remerciements

Le comité d'organisation du présent consensus a, avec la collaboration efficace de tous ses membres, préparé au mieux cette réunion pour qu'elle puisse répondre aux questions de la pratique quotidienne. Les questions précises posées au jury vont également dans ce sens.

Que chacun soit remercié pour l'investissement placé dans la réussite de ce consensus.

Prof. Dr Guy Hans

Président du Comité d'organisation de cette réunion de consensus

Samenstelling
organisatiecomité,
bibliografiegroep en jury



Composition du comité
d'organisation,
groupe bibliographique et jury

Samenstelling organisatiecomité, bibliografiegroep en jury

Organisatiecomité

Voorzitter: Guy Hans

Secretaris: Herman Beyers (RIZIV)

Deskundigen: Guy De Backer, Francis Heller

Vertegenwoordigers bibliografiegroep: Catherine De Monie, Griet Goesaert

Leden CEG: Pierre Chevalier, Frie Niesten

Bibliografiegroep

vzw Farmaka asbl + Leescomité (Dirk Devroey (VUB), Gilles Henrard (ULg), Thibault Richard (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Jury

Vertegenwoordigers van de artsen

- Paul De Cort (huisarts)
- Manuel De Schuiteneer (huisarts)
- An De Sutter (huisarts)
- Wim Janssens (specialist)
- Jean-Paul Meurant (huisarts)
- Michel Vanhaeverbeek (specialist), Ondervoorzitter
- Raf Van Hoeyweghen (specialist), Voorzitter

Vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen

- Heidi Goethals
- Anne Vergison

Vertegenwoordigers van de apothekers

- Daniel Duh
- Charlotte Verrue

Vertegenwoordigers van de paramedici

- Tinne Dilles
- Eugénie Joly

Vertegenwoordiger van het publiek

- Maurice Vanbellinghen

Composition du comité d'organisation, groupe bibliographique et jury

Comité d'organisation

Président: Guy Hans

Secrétaire: Herman Beyers (INAMI)

Experts: Guy De Backer, Francis Heller

Représentants du groupe bibliographique: Catherine De Monie, Griet Goesaert

Membres CEM: Pierre Chevalier, Frie Niesten

Groupe bibliographique

vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Dirk Devroey (VUB), Gilles Henrard (ULg), Thibault Richard (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Jury

Représentants des médecins

- Paul De Cort (médecin généraliste)
- Manuel De Schuiteneer (médecin généraliste)
- An De Sutter (médecin généraliste)
- Wim Janssens (spécialiste)
- Jean-Paul Meurant (médecin généraliste)
- Michel Vanhaeverbeek (spécialiste), Vice-président
- Raf Van Hoeyweghen (spécialiste) - Président

Représentants des organismes assureurs

- Heidi Goethals
- Anne Vergison

Représentants des pharmaciens

- Daniel Duh
- Charlotte Verrue

Représentants des paramédicaux

- Tinne Dilles
- Eugénie Joly

Représentant du public

- Maurice Vanbellinghen

Methodologie



Méthodologie

Methodologie

Het koninklijk besluit van 6 december 1994 houdende oprichting van een **Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen (Evaluatiecomité)** bepaalt in artikel 3 dat het comité regelmatig, minstens twee maal per jaar, consensusvergaderingen moet organiseren. Die consensusvergaderingen zijn bedoeld om de medische praktijk inzake geneesmiddelen in een bepaalde sector te evalueren en om aanbevelingen te formuleren ten behoeve van alle voorschrijvende artsen.

Op 27 april 2000 heeft het Evaluatiecomité beslist om de consensusvergaderingen te organiseren volgens de hierna beschreven methodologie. Die methodologie is in grote mate gebaseerd op de tekst "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Inleiding

Een consensusvergadering is een methode voor het ontwikkelen van geneeskundige en professionele richtlijnen die een op een consensus berustend standpunt willen innemen in een controversie betreffende een geneeskundige procedure, met als einddoel de verbetering van de kwaliteit van de geneeskundige verzorging.

In de consensusvergaderingmethode stelt een jury zijn richtlijnen op volgens een openbare voorstelling van de rapporten van deskundigen, die de beschikbare kennis samenvat (zie afbeelding). De publieke zitting is zowel een wetenschappelijke conferentie (de wetenschappelijk aangetoonde bewijzen worden voor elk antwoord opgesteld) als een democratisch debat waarin elke deelnemer (de deskundigen en het publiek) de gelegenheid hebben hun standpunt uit te drukken. Tenslotte geeft de interventie van een jury aan de vergadering een gedeeltelijk onpartijdig karakter. De jury stelt achter gesloten deuren de richtlijnen op een zo onafhankelijk en objectief mogelijke manier op door:

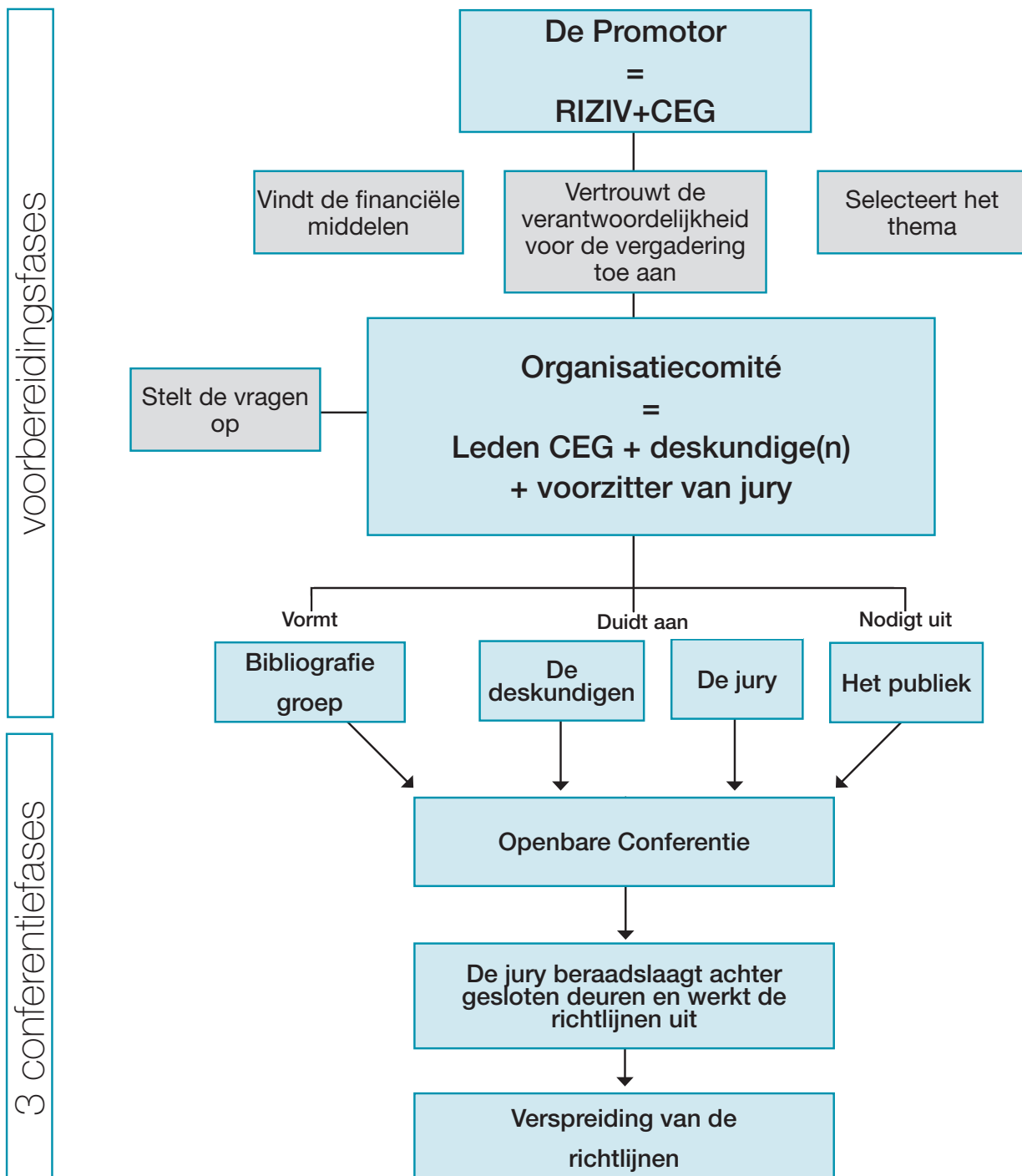
- te onderscheiden wat wetenschappelijk bewezen is
- wat aangenomen wordt
- wat de dagelijkse praktijk vormt (1).

Die richtlijnen worden nadien niet meer betwist.

Wanneer is de consensusvergadering-methode geschikt?

- Er is slechts één te behandelen thema dat in vier tot zes precieze vragen kan worden opgesplitst. In zo'n geval kunnen de richtlijnen worden opgesteld binnen de beperkte periode (24-48 uren) waarover de jury beschikt op het einde van het publieke debat;
- Het te behandelen thema is controversieel. Het vereist een publiek debat over de verschillende meningen van de professionelen en het definiëren van een duidelijk standpunt door de professionele gemeenschap;
- De controversie spruit voort uit beschikbare data, die ofwel tegenstrijdig ofwel gedeeltelijk en onvoldoende zijn, en er kunnen (om technische, ethische of tijdsredenen) geen bijkomende onderzoeken worden uitgevoerd.

Organisatie van een consensusvergadering



II. Wie is hierbij betrokken?

1. De promotor

a. Wie is de promotor?

Het RIZIV fungeert als promotor en wordt daarin bijgestaan door het Evaluatiecomité o.a. wat de keuze van het onderwerp en de bepaling van de doelstellingen betreft.

b. Welke is de rol van de promotor?

- De promotor neemt het initiatief, selecteert het thema en bepaalt de doelstellingen.
- De promotor levert de nodige fondsen voor het uitwerken en verspreiden van de richtlijnen en het meten van hun weerslag. De promotor werkt de agenda uit en in het bijzonder de termijnen voor het publiceren van de richtlijnen. De promotor geeft het Organisatiecomité dan volledige vrijheid, zodat het volledig onafhankelijk kan opereren.

2. Het Organisatiecomité

a. Wie is het Organisatiecomité?

Het comité bestaat uit 5-10 leden, waaronder minstens een methodoloog.

Het is volledig onafhankelijk van de promotor.

De leden nemen geen deel aan het werk van de jury.

De voorzitter van de jury wordt door zijn benoeming ook lid van het Organisatiecomité.

Er wordt een Voorzitter aangeduid om de vergaderingen te organiseren en te coördineren.

Voor elke consensusvergadering zal het Evaluatiecomité een aantal leden afvaardigen om te zetelen in het Organisatiecomité. Er zullen eveneens één of meerdere deskundigen die niet tot Evaluatiecomité behoren, worden uitgenodigd om deel uit te maken van het Organisatiecomité.

b. Welke is de rol van het Organisatiecomité?

Het Organisatiecomité:

- bepaalt het te bespreken thema
- bepaalt de vragen en bijkomende vragen, die door de jury moeten worden beantwoord (maximaal zes vragen)
- identificeert alle mogelijke doelstellingen van de richtlijnen
- selecteert de deskundigen, de leden van de jury en van de bibliografiegroep en brengt hen op de hoogte van hun respectievelijke rol
- draagt bij tot het definiëren van een strategie bij het opzoeken van literatuur. Het Organisatiecomité kan een interpretatiemiddel voor de artikels en het bewijsniveau, dat moet worden gebruikt bij het klasseren van artikels en richtlijnen (2-3), voorstellen of opleggen
- beslist welke bijkomende analyses moeten worden uitgevoerd (meta-analyse, analyse van de economische literatuur, van juridische of ethische gegevens)

- definieert de modaliteiten voor het verspreiden van de richtlijnen (welk doelpubliek, welke documenttypes, welke opleidingsvormen? enz.)
- helpt te definiëren welk type van metingen van de invloed voor de richtlijnen zou moeten worden uitgevoerd
- organiseert de vereiste human resources en materiële middelen (secretariaat, documentatiedienst, communicatiedienst, ateliers, computeruitrusting, enz.)
- organiseert het publieke debat.

3. De Jury

a. Wie?

In principe bestaat de jury uit 8 tot 16 leden die gekozen worden uit de volgende personen:

- geneesheren met verschillende beroepspraktijktypes (privé of openbaar, ziekenhuis of niet-ziekenhuis, universitair of niet-universitair) en die tot verschillende, bij het thema betrokken disciplines behoren
- onderzoekers, in het bijzonder onderzoekers in de klinische geneeskunde
- niet-geneeskundigen die professioneel in de gezondheidssector werkzaam zijn met verschillende beroepspraktijktypes
- methodologen
- vertegenwoordigers uit het ethische, economische of wetgevende domein
- vertegenwoordigers van het algemene publiek (patiëntenverenigingen of consumentengroepen) of van de media.

De leden van het Evaluatiecomité krijgen de mogelijkheid om juryleden voor te stellen volgens de volgende verdeling:

- 6 artsen
- 2 vertegenwoordigers van de verzekeringsinstellingen
- 2 apothekers
- 2 verplegers
- 1 vertegenwoordiger van de patiëntenverenigingen.

Het is uiteindelijk het Organisatiecomité die de jury samenstelt.

Het Organisatiecomité moet ervoor zorgen dat de juryleden:

- ervaring hebben met het werken in groep
- geen enkel persoonlijk voordeel van welke aard ook kunnen halen uit hun deelname aan de conferentie en geen financiële belangen hebben die het verloop zouden kunnen beïnvloeden (belangenconflict)
- niet staan op de lijst van de deskundigen die voor de conferentie zijn aangeduid
- geen in het openbaar bekend en geëngageerd standpunt hebben ingenomen over het thema van de conferentie
- geen leden van het Organisatiecomité (met uitzondering van de voorzitter van de jury) of van het Evaluatiecomité zijn.

Bovendien is er van de juryleden discretie vereist tijdens hun deelname aan het verloop van de consensusvergadering. Zij mogen de voorbereidende teksten, die zij voor de openbare vergadering ontvangen, en de tekst van de richtlijnen, vooraleer zij openbaar worden gemaakt, niet bekend maken (vertrouwelijkheidsclausule).

b. De Voorzitter van de jury

De voorzitter van de jury wordt door het Organisatiecomité benoemd.
De voorzitter coördineert de jury.

PROFIEL

De menselijke en wetenschappelijke kwaliteiten van de voorzitter moeten erkend zijn en hij moet een goed gekende personaliteit uit de medische wereld zijn of een professioneel beoefenaar die rechtstreeks bij het thema betrokken is. Hij/zij moet ervaring hebben in het voorzitten van openbare wetenschappelijke vergaderingen en over de vereiste kwaliteiten beschikken om een groep te leiden.

Volledig betrokken moet hij/zij belangstelling hebben voor zowel de evaluatie als het thema van de conferentie. Hij kan enige kennis hebben van het domein waarop het thema van de conferentie betrekking heeft, maar moet niet rechtstreeks betrokken zijn bij een onderzoeksdomein dat door de conferentie bevoorrecht zou kunnen worden.

Zoals de andere leden van de jury moet de voorzitter over het thema van de conferentie geen in het openbaar bekend en gengageerd standpunt hebben ingenomen. Evenmin mag hij een financieel of professioneel belang hebben bij het thema van de conferentie of bij de deelname aan de conferentie (belangenconflict).

c. Welke is de rol van de jury?

De voornaamste functie van de jury is het leveren van een consensustekst - de besluiten en richtlijnen. Deze tekst moet elke vraag op precieze wijze beantwoorden. De jury draagt de rechtstreekse en volledige verantwoordelijkheid voor de inhoud en kwaliteit van de geproduceerde teksten.

Tijdens de voorbereidende vergadering voor de consensusvergadering stelt de jury de procedures op, die de groep voor, tijdens en na de openbare vergadering zal gebruiken:

- **Voor de openbare vergadering** werkt elk jurylid individueel met de teksten die werden uitgewerkt door de bibliografiegroep en de deskundigen. Het Organisatiecomité bezorgt de teksten aan de juryleden.

De juryleden worden uitgenodigd op een contactvergadering om hen in te lichten over de algemene principes van een consensusvergadering en hun rol daarin.

- **Tijdens de openbare vergadering** zit de voorzitter van de jury alle zittingen voor. Hij/zij coördineert de voorstellingen door de deskundigen en hij zit de discussie met de jury en het aanwezige publiek voor, terwijl hij voor het bespreken van de meest controversiële kwesties volop tijd geeft. Gewoonlijk is de tijd voor discussie minstens gelijk aan de tijd besteed aan de voorstellingen.

De deskundigen en juryleden zijn bij de presentaties aanwezig en zij nemen deel aan de discussie met het publiek. De jury verzamelt alle informatiegegevens, die worden bezorgd door de deskundigen en het publiek. Tijdens het debat noteert de jury zowel de verschillende punten van overeenstemming en niet-overeenstemming als andere kwesties, zoals de voornaamste lacunes in de huidige kennis, aangezien dit onderzoeksonderwerpen zou kunnen opleveren.

- **Bij de vergadering “achter gesloten deuren”** produceert de jury een tekst die met de geformuleerde vragen rekening houdt. Deze tekst bestaat uit de besluiten en richtlijnen van de conferentie. Soms wordt hij de “korte tekst” genoemd. De jury schrijft ook een andere tekst, de “lange tekst”, die de informatie samenvat waarop de jury zijn antwoorden heeft gebaseerd. De “korte tekst” en de “lange tekst” worden soms tot een enkele tekst gecombineerd. De tijd, die aan de jury geven wordt om die teksten te schrijven is beperkt (twee dagen op het einde van de openbare vergadering); het werk is intensief.
- **Aan het einde van de conferentie** wordt de tekst van de richtlijnen bekend gemaakt.

4. De bibliografiegroep

De taak van de bibliografiegroep is objectief analyseren van de literatuur, zonder de resultaten te interpreteren.

De bibliografiegroep omvat 4-6 leden: ervaren schrijvers die een opleiding hebben gehad inzake het analyseren van de medische literatuur en van op evidentie gebaseerde geneeskunde. Ze worden gekozen door het Organisatiecomité.

In het algemeen wordt elk lid van de bibliografiegroep gevraagd de literatuur omtrent een van de vragen op de conferentie zo volledig mogelijk te analyseren. De overzichtsdocumenten worden dan ter herlezing aan het Organisatiecomité voorgelegd. Ze worden minstens twee maanden voor de openbare vergadering ter beschikking van de jury gesteld en ter informatie eveneens naar de deskundigen verzonden. Het analyserende werk, dat op de principes van de literatuuranalyse is gebaseerd (4-16), maakt het mogelijk het niveau van het wetenschappelijk bewijs dat door de literatuur wordt aangebracht te onderkennen.

5. De deskundigen

a. Wie zijn de deskundigen?

Zij worden geselecteerd door het Organisatiecomité.

Zij moeten in het domein van het conferentiethema een bijzondere bekwaamheid bezitten, geruggensteund door werk en recente publicaties.

Zij kunnen ook afkomstig zijn van buiten de wetenschappelijke en medische wereld.

- De groep deskundigen moet het spectrum en de diversiteit van de gekende opinies terzake weerspiegelen.

b. Welke rol spelen de deskundigen?

Elke deskundige moet een tekst produceren die de informatie verzamelt om een specifieke vraag, geformuleerd door het Organisatiecomité, te beantwoorden.

Die tekst wordt uitgewerkt op basis van eigen ervaringen en van de literatuur.

De teksten moeten minstens een maand voor het openbare debat naar het Organisatiecomité worden teruggestuurd. Het Organisatiecomité verspreidt ze dan onder de juryleden.

De deskundigen stellen hun werk voor tijdens de openbare vergadering en zetten volgens hun opvattingen en overtuigingen hun interpretatie uiteen.

- De teksten, die werden geproduceerd door de bibliografiegroep, geven een eerste analyse van de gegevens in de literatuur. De teksten van de deskundigen vullen ze aan door een interpretatie te geven van de gegevens, die voortkomt uit praktijk en ervaring

III. De richtlijnen schrijven, verdelen en hun impact meten

1. Het schrijven van de richtlijnen

a. Inhoud van de richtlijnen

Aan het einde van de consensusvergadering schrijft de jury de richtlijnen in antwoord op de gestelde vragen. De consensus weerspiegelt het akkoord, dat werd bereikt door de jury, eenmaal het zijn besluiten en richtlijnen produceert. Het akkoord is niet ipso facto het standpunt van de meerderheid van zij die aan de openbare zitting deelnemen (17-19).

b. Kwaliteitscriteria voor de richtlijnen

De besluiten en richtlijnen moeten:

- algemeenheden vermijden
- in korte, eenvoudige zinnen geschreven zijn
- duidelijk, beknopt, precies, specifiek en goed samengevat zijn
- praktisch zijn, gericht op klinische toepassingen.

c. Bewijsniveau voor de richtlijnen

De jury is nodig om samen te vatten en, tot in een bepaalde mate, om een aanzienlijke hoeveelheid wetenschappelijke kennis te evalueren. Niet al het werk dat ten grondslag ligt aan die kennis is van dezelfde kwaliteit. Elke beschikbare wetenschappelijke informatie kan worden geassocieerd met een specifiek bewijsniveau (4-16).

2. Het verspreiden van de richtlijnen

Het verspreiden van de richtlijnen behoort tot de specificaties van elke consensusvergadering.

Het communicatieplan is een belangrijk onderdeel van de specificaties van een consensusvergadering. Een accurate identificatie van de doelstellingen en hun verwachtingen is belangrijk. Het is ook belangrijk de initiatieven tot communicatie te vermenigvuldigen en voor de verschillende doelgroepen aangepaste boodschappen te ontwikkelen.

De richtlijnen, die voor het publiek beschikbare documenten worden, worden onmiddellijk en zo ruim mogelijk verspreid. De ontvangers ervan zijn zij die professioneel in de gezondheidssector werken en bij het thema betrokken zijn, "relaisbestemmingen" (instituten, wetenschappelijke verenigingen, beroepsorganisaties, organisaties voor beginnende of voortgezette medische opleiding, patiëntenverenigingen, enz.) en eveneens de media, die geïnteresseerd zijn om verslag te geven van de conferentie en de richtlijnen zowel aan het medisch korps als aan het brede publiek mede te delen. De wetenschappelijke impact van de conferentieteksten neemt toe wanneer deze in een aantal gespecialiseerde bladen in extenso worden gepubliceerd.

3. Het meten van de impact van de richtlijnen

Een centrale bekommernis van de verschillende actoren die bij de consensusvergadering betrokken zijn (de promotoren, het Organisatiecomité) bestaat erin de impact van de opgestelde richtlijnen te meten.

Op het moment dat de richtlijnen worden verspreid is het te laat om metingen van de impact in te stellen, aangezien het essentieel is een referentiemeting te hebben vooraleer het proces van verspreiding start. Het Organisatiecomité moet maw. een impactmetingsstrategie onmiddellijk bij het begin van het proces bepalen.

Om professionele onderzoeken uit te voeren is het vaak noodzakelijk specialisten te vragen.

Verschillende dimensies moeten worden ontleed - in het bijzonder wijzigingen van de beroepspraktijk.

Een instrument dat ter beschikking staat om de impact van de consensusvergadering te meten is Farmanet. Daarnaast kan bijkomende informatie van de voorschrijvers worden bekomen via vragenlijsten (al dan niet via een steekproef).

IV. Referenties

Deze lijst is overgenomen uit "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270**: 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271**: 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273**: 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medicine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Méthodologie

L'arrêté royal du 6 décembre 1994 portant création d'un **Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments** stipule dans son article 3 que le Comité a pour mission d'organiser périodiquement et au moins deux fois par an, des réunions de consensus. Ces réunions de consensus sont destinées à évaluer la pratique médicale en matière de médicaments dans un secteur déterminé et à formuler les recommandations à l'usage de tous les médecins prescripteurs.

Le 27 avril 2000, le Comité d'évaluation a décidé d'organiser les réunions de consensus en suivant la méthodologie décrite ci-après. Cette méthodologie est en grande partie basée sur le texte "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

I. Introduction

Une conférence de consensus est une méthode visant à élaborer des directives médicales et professionnelles qui ont pour but de définir une position consensuelle dans une controverse relative à une procédure médicale, l'objectif final étant d'améliorer la qualité des soins de santé.

Dans la méthode de conférence de consensus, un jury élabore ses directives après une présentation publique des rapports d'experts qui résument les connaissances disponibles (voir figure). La session publique est une conférence scientifique (un niveau de preuve scientifique est établi pour chacune des réponses) et un débat démocratique au cours duquel chaque participant (les experts et le public) a l'occasion d'exprimer son point de vue. Finalement, l'intervention d'un jury donne un caractère partiellement judiciaire à la séance. Le jury qui est multidisciplinaire et multi-professionnel élabore les directives à huis clos, de la manière la plus indépendante et objective possible :

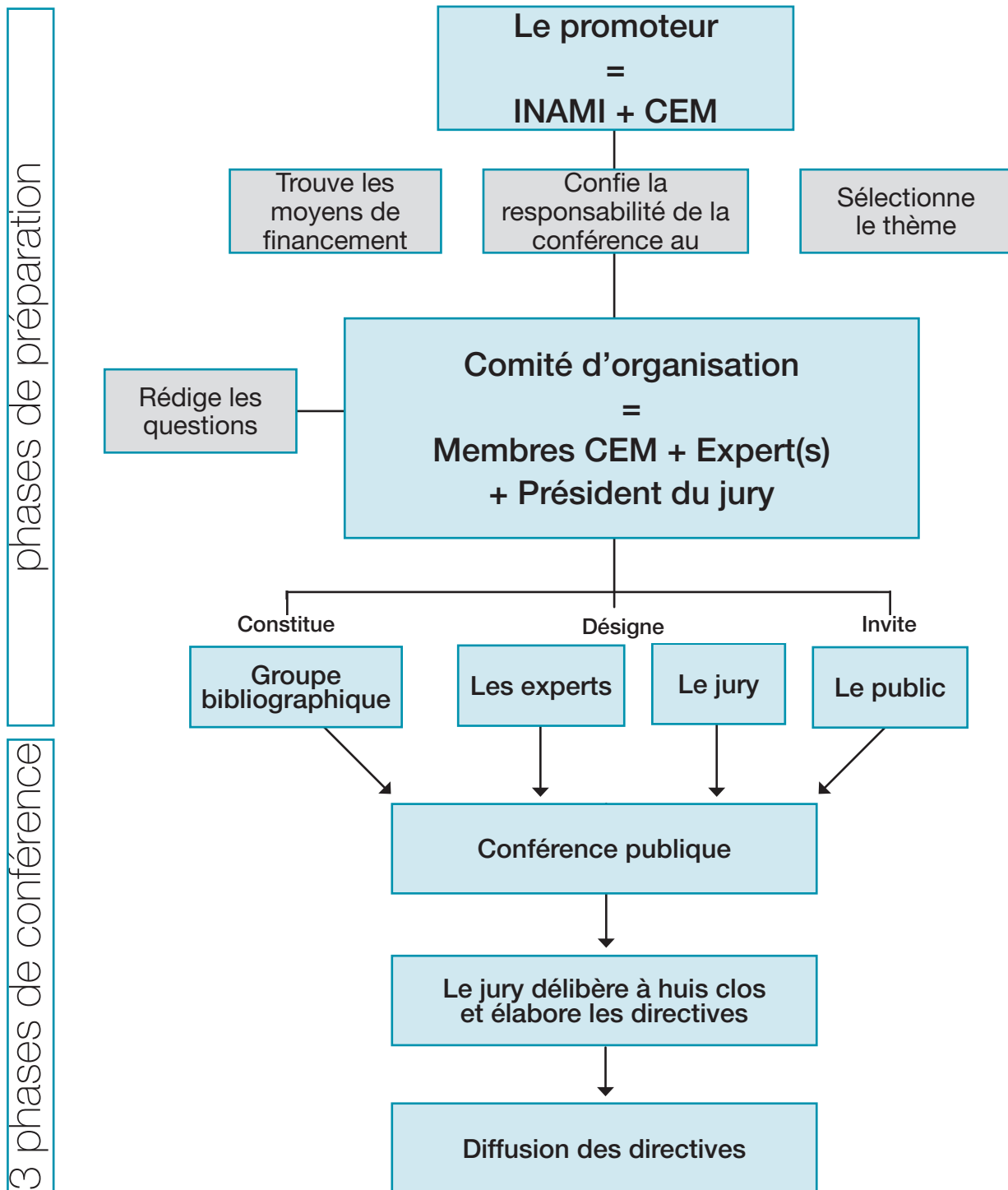
- en opérant une distinction entre ce qui constitue une preuve scientifique
- ce qui est admis
- ce qui est la pratique courante (1).

Ces directives ne sont plus contestées par la suite.

La méthode de "conférence de consensus" est particulièrement appropriée lorsque:

- le thème à traiter est un thème limité qui peut être scindé en quatre à six questions précises. Dans un pareil cas, les directives peuvent être élaborées dans la période limitée (24-48 heures) dont dispose le jury à la fin du débat public
- le thème à traiter est controversé, ce qui requiert un débat public concernant les différences d'opinion parmi les professionnels et la définition d'une position claire par la communauté professionnelle
- la controverse provient de données disponibles qui sont soit contradictoires, soit partiales et insuffisantes et lorsqu'il est impossible d'effectuer des études complémentaires (pour des raisons techniques, éthiques ou par manque de temps).

Organisation d'une conférence de consensus



II. Qui est concerné?

1. Le promoteur

a. Qui est le promoteur?

L'INAMI fait fonction de promoteur et, à cet effet, il est assisté du Comité d'évaluation entre autre en ce qui concerne le choix du sujet et la fixation des objectifs.

b. Quel est le rôle du promoteur?

- Le promoteur prend l'initiative, choisit le thème et fixe les objectifs.
- Le promoteur fournit les moyens financiers nécessaires pour élaborer les directives, pour les diffuser et mesurer leur impact. Le promoteur fixe le calendrier et en particulier les délais de publication des directives. Le Promoteur donne ensuite carte blanche au Comité d'organisation de sorte qu'il puisse agir en toute indépendance.

2. Le Comité d'organisation

a. Qu'est-ce que le Comité d'organisation?

Le Comité se constitue de 5 à 10 membres y compris au moins un méthodologiste.

Le Comité est totalement indépendant du promoteur.

Les membres du Comité ne participent pas aux travaux du jury.

En raison de sa nomination, le président du jury devient membre du Comité d'organisation.

Un Président est désigné pour organiser et coordonner les réunions.

Pour chaque réunion de consensus, le Comité d'évaluation déléguera un certain nombre de membres pour siéger au sein du Comité d'organisation. Un ou plusieurs experts qui ne font pas partie du Comité d'évaluation seront également invités à faire partie du Comité d'organisation.

b. Quel est le rôle du Comité d'organisation?

Le Comité d'organisation :

- définit le thème qui doit être discuté
- définit les questions générales et subsidiaires auxquelles le jury doit répondre (un maximum de six questions)
- identifie tous les objectifs possibles des directives
- choisit les experts, les membres du jury et les membres du groupe bibliographique et les informe de leur rôle respectif
- contribue à la définition d'une stratégie de recherche de la littérature. Le Comité d'organisation peut proposer ou imposer un outil d'interprétation pour les articles et le niveau de preuve à utiliser dans le classement des articles et des directives (2-3)
- décide quelles analyses complémentaires doivent être effectuées (méta-analyse, analyse de la littérature économique, analyse des données juridiques ou éthiques).

- définit les modalités de diffusion des directives (quels objectifs? quels types de documents? quelles approches de formation? Etc.)
- aide à définir quel type de mesures draconiennes devraient être réalisées pour les directives
- organise les ressources humaines et matérielles requises (secrétariat, service de documentation, service de communication, ateliers, matériel informatique etc.).
- organise le débat public

3. Le jury

a. De qui est-il composé?

Le jury se compose en principe de 8 à 16 membres, qui sont choisis parmi les personnes suivantes :

- des médecins ayant différents types de pratique professionnelle (privée ou publique, en hôpital ou non, universitaire ou non universitaire) et qui appartiennent à différentes disciplines concernées par le thème
- des chercheurs, notamment des chercheurs cliniciens
- des professionnels de santé non médecins avec différents types de pratique professionnelle
- des méthodologistes
- des représentants des domaines éthique, économique ou législatif
- des représentants du public (associations de malades ou associations de consommateurs) ou des représentants des médias.

Les membres du Comité d'évaluation ont la possibilité de proposer des membres du jury selon la répartition suivante :

- 6 médecins
- 2 représentants des organismes assureurs
- 2 pharmaciens
- 2 infirmiers
- un représentant des associations de patients.

C'est finalement le Comité d'organisation qui compose le jury.

Le Comité d'organisation doit s'assurer que les membres du jury :

- ont l'expérience du travail en groupe
- ne peuvent pas tirer d'avantages personnels de leur participation à la conférence ni avoir d'intérêts financiers qui pourraient influencer le processus (conflit d'intérêt)
- ne figurent pas sur la liste des experts désignés pour la conférence
- ne doivent pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence
- ne sont pas membres du Comité d'organisation (à l'exception du président du jury) ou du Comité d'Évaluation.

En plus, la discrétion des membres du jury est requise en ce qui concerne leur participation au processus de la conférence de consensus. Ils doivent s'engager à ne pas divulguer les textes préparatoires qu'ils reçoivent avant la réunion publique, ni le texte des directives avant qu'elles ne soient rendues publiques (cas de confidentialité).

b. Le Président du jury

Le président du jury est nommé par la Comité d'organisation.
Le président coordonne le jury.

PROFIL

Le président doit être reconnu pour ses qualités humaines et scientifiques. Il doit s'agir d'une personnalité du monde médical ou d'un professionnel directement concerné par le thème. Il/elle doit avoir une expérience de la présidence de réunions scientifiques publiques et les qualités nécessaires à l'animation d'un groupe.

Entièrement impliqué(e), il/elle doit être intéressé(e) par l'évaluation et par le thème de la conférence. Il peut prendre connaissance du domaine concerné par le thème de la conférence mais il ne doit pas être directement impliqué dans un domaine de recherche susceptible d'être promu par la conférence.

Tout comme les autres membres du jury, le président ne doit pas avoir pris de position publique notoire et engagée sur le sujet traité par la conférence. De même, il ne doit pas avoir d'intérêt financier ou professionnel vis-à-vis du thème de la conférence ou en rapport avec sa participation à la conférence (conflit d'intérêt).

c. Quel est le rôle du jury?

La fonction principale du jury est de fournir à l'issue de la conférence un texte consensuel - les conclusions et directives de la conférence. Ce texte doit comporter une réponse précise à chacune des questions. Le jury seul est directement responsable de la teneur et de la qualité des textes.

Au cours de la réunion préparatoire de la conférence de consensus, le jury fixe les modalités de travail que suivra le groupe avant, pendant et après la réunion publique :

- **Avant la conférence publique**, chaque membre du jury travaille de façon individuelle sur les textes élaborés par le groupe bibliographique et les experts. Le Comité d'organisation transmet les textes aux membres du jury.

Les membres du jury sont invités à une réunion de contact pour les informer des principes généraux au sujet d'une réunion de consensus et leur rôle à apporter à celle-ci.

- Le président du jury préside toutes les sessions **pendant la conférence publique**. Il/elle coordonne les présentations des experts et les prises de parole des membres du jury et du public présent, en laissant, au besoin, une large part aux débats portant sur les points les plus controversés. Le temps de la discussion est généralement égal au temps imparti aux présentations.

Les experts et les membres du jury sont présents durant l'ensemble des présentations et participent à la discussion des interventions avec le public. Le jury recueille l'ensemble des éléments d'information fournis par les experts et le public. Durant le débat, le jury répertorie les points d'accord et de désaccord ainsi que d'autres éléments comme les principales lacunes dans les connaissances qui pourraient susciter des thèmes de recherche.

- **Lors de la session de "travail à huis clos"**, le jury procède à la rédaction d'un texte qui traite des questions formulées. Ce texte comprend les conclusions et les directives de la conférence, parfois intitulées "texte court". Le jury rédige aussi un autre texte, généralement appelé "texte long", qui résume les informations sur lesquelles le jury a basé ses réponses. Le "texte court" et le "texte long" sont souvent combinés en un seul texte. Le temps qui est imparti au jury pour rédiger ces textes est limité (deux jours à l'issue de la conférence publique); le travail est intensif.
- **A l'issue de la conférence**, le texte des directives est rendu public.

4. Le groupe bibliographique

La tâche du groupe bibliographique est de fournir une analyse objective de la littérature sans interpréter les résultats.

Le groupe se compose de 4 à 6 membres: ils doivent être des rédacteurs qualifiés, formés pour l'analyse de la littérature médicale et la médecine basée sur des preuves. Ils sont choisis par le Comité d'organisation

En général, chaque membre du groupe bibliographique doit pouvoir effectuer une analyse aussi exhaustive que possible de la littérature sur l'une des questions de la conférence. Les documents sommaires sont ensuite transmis au Comité d'organisation pour relecture et mis à la disposition du jury au moins deux mois avant la réunion publique. Ils sont aussi envoyés aux experts à titre d'information. Le travail analytique se base sur des principes d'analyse de littérature (4-16) et permet d'identifier le niveau de preuve scientifique fourni par la littérature.

5. Les experts

a. Qui sont les experts?

Ils sont choisis par le Comité d'organisation.

Ils doivent avoir une compétence particulière dans le domaine du thème de la conférence, attestée par un travail ou des publications récentes.

Le Comité d'organisation peut faire appel à des experts faisant autorité en dehors du monde scientifique et médical.

→ Les experts doivent refléter l'éventail et la diversité des opinions connues sur le sujet.

b. Quel rôle jouent les experts?

Chaque expert doit fournir un texte qui rassemble les informations nécessaires pour répondre à une question précise formulée par le Comité d'organisation.

Ce texte est issu de leur expérience personnelle et de la littérature.

Les textes doivent être renvoyés au Comité d'organisation au moins un mois avant le débat public. Ensuite, le Comité d'organisation les distribue aux membres du jury.

Les experts présentent leur travail en séance publique et expliquent leur interprétation en fonction de leurs affirmations et convictions.

→ Les textes produits par le groupe bibliographique fournissent une première analyse des données dans la littérature. Les textes des experts les complètent en fournissant une interprétation des données fondée sur la pratique et l'expérience.

III. Rédiger, distribuer et mesurer l'impact des directives

1. Rédiger les directives

a. Contenu des directives

A l'issue de la conférence de consensus, le jury rédige les directives en réponse aux questions avancées. Le consensus reflète l'accord réalisé par le jury, obtenu lorsqu'il produit ses conclusions et ses directives. L'accord n'est pas ipso facto le point de vue de la majorité de ceux qui ont pris part à la séance publique (17-19).

b. Critères de qualité des directives

Les conclusions et les directives doivent :

- éviter les généralités
- être rédigées sous forme de phrases courtes, simples
- être claires, concises, précises, spécifiques et bien résumées
- être pratiques, directes à l'égard des implications cliniques.

c. Niveau de preuve des directives

Le jury est requis pour résumer et, dans une certaine mesure, évaluer un nombre considérable de connaissances scientifiques. Tous les travaux à la base de ces connaissances ne sont pas de même qualité. Chaque information scientifique disponible peut être associée à un niveau de preuve particulier (4-16).

2. Diffuser les directives

La diffusion des directives fait partie des caractéristiques de toute conférence de consensus.

Le plan de communication est une composante majeure des caractéristiques d'une conférence de consensus. L'identification exacte des objectifs et de leurs attentes est primordiale. Il importe aussi de multiplier les initiatives de communication et de développer des messages adaptés aux différents groupes-cibles.

Les directives qui deviennent des documents publiquement disponibles sont diffusées immédiatement et à grande échelle. Les destinataires sont des professionnels de la santé concernés par le thème, "des cibles-relais" (institutions, sociétés scientifiques, associations professionnelles, institutions de formation médicale continue ou initiale, associations de patients, etc) et des médias intéressés par le compte-rendu de la conférence et par la communication des directives à la profession médicale et au public. L'impact scientifique des textes de la conférence augmente lorsqu'ils sont publiés in extenso dans un certain nombre de revues spécialisées.

3. Mesurer l'impact des directives

Un souci principal des différents acteurs concernés par la conférence de consensus (Promoteur, Comité d'organisation) consiste à mesurer l'impact des directives.

Il est trop tard pour commencer à mettre en œuvre les mesures d'impact au moment où les directives sont diffusées étant donné qu'il est essentiel d'avoir une mesure de référence avant le début du processus de diffusion. En d'autres termes, le Comité d'organisation se doit de définir une stratégie visant à mesurer l'impact juste avant le début du processus.

Il est souvent nécessaire de faire appel à des spécialistes pour mener des études professionnelles.

Plusieurs dimensions différentes doivent être analysées - en particulier les modifications apportées à la pratique professionnelle.

Pharmanet est un instrument disponible pour mesurer l'impact de la réunion de consensus. En outre, des informations supplémentaires sur les prescripteurs peuvent être obtenues à l'aide de questionnaires (par voie de sondage ou non).

IV. Références

La présente liste est tirée de "Symposium - A methodology for consensus conferences (A. Durocher, F. Carpentier, P. Dosquet)".

1. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. Les conférences de consensus. Base méthodologique pour leur réalisation en France. Paris : ANDEM, 1997.
2. SACKETT D.L. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest*, 1989, **95** (Suppl. 2) : 2S-4S.
3. GUYATT G.H., SACKETT D.L., SINCLAIR J.C., HAYWARD R., COOK D.J., COOK R.J. Users' guides to the medical literature. IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*, 1995, **274** : 1800-4.
4. OXMAN A.D., SACKETT D.L., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. I. How to get started. *JAMA*, 1993, **270** : 2093-5.
5. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results to the study valid ? *JAMA*, 1993, **270** : 2598-601.
6. GUYATT G.H., SACKETT D.L., COOK D.J. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 59-63.
7. JAESCHKE R., GUYATT G., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1994, **271** : 389-91.
8. JAESCHKE R., GUYATT G.H., SACKETT D.L. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1994, **271** : 703-7.
9. LEVINE M., WALTER S., LEE H., HAINES T., HOLBROOK A., MOYER V. Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. *JAMA*, 1994, **271** : 1615-9.
10. LAUPACIS A., WELLS G., RICHARDSON S., TUGWELL P. Users' guides to the medical literature. V. How to use an article about prognosis. *JAMA*, 1994, **272** : 234-7.
11. OXMAN A.D., COOK D.J., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA*, 1994, **272** : 1367-71.
12. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. A. Are the results of the study valid ? *JAMA*, 1995, **273** : 1292-5.
13. RICHARDSON W.S., DETSKY A.S. Users' guides to the medical literature. VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients ? *JAMA*, 1995, **273** : 1610-3.
14. HAYWARD R.S.A., WILSON M.C., TUNIS S.R., BASS E.B., GUYATT G. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. A. Are the recommendations valid ? *JAMA*, 1995, **274** : 570-4.
15. WILSON M.C., HAYWARD R.S.A., TUNIS S.R., BASS E.B. Users' guides to the medical literature. VIII. How to use clinical practice guidelines. B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients ? *JAMA*, 1995, **274** : 1630-2.
16. NAYLOR C.D., GUYATT G.H. Users' guides to the medical literature. X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services. *JAMA*, 1996, **275** : 554-8.
17. BRENNAN T.A. Practice guidelines and malpractice litigation : collision or cohesion ? *J. Polit. Policy Law*, 1991, **16** : 67-85.
18. Institute of Medecine, Council on Health Care Technology. Improving consensus for health technology assessment : an international perspective. Washington : National Academy Press, 1990 : 163P.
19. DROUIN P. Consensus ? Vous avez dit consensus ? A propos de la conférence de consensus : cholestérol sanguin, alimentation et risque coronarien : la population française est-elle protégée ou menacée ? *Diab. Métab.*, 1990, **16** : 341-3.

Wetenschappelijk programma



Programme scientifique

Wetenschappelijk programma

08u30	Onthaal
09u15	Inleiding Dr. Michel Vermeylen, Voorzitter van het Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen
09u20	Toespraak Dr. Arié Kupperberg, vertegenwoordigt Mevrouw Laurette Onkelinx, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid
09u25	Methodologie van de consensusvergaderingen Prof. Guy Hans , UA - Voorzitter van het Organisatiecomité
09u35	Methodologie van het bibliografisch onderzoek en kritische bedenkingen Apr. Catherine De Monie, Bibliografiegroep (*)
09u50	Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen Prof. Marc Van de Castele, Dienst voor geneeskundige verzorging RIZIV

Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren

10u05	Commentaar van de deskundige Prof. Michel Langlois, AZ Sint-Jan Brugge
--------------	--

10u25	Discussie
--------------	------------------

Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische bevolking

10u40	Commentaar van de deskundige Prof. Ernst Rietzschel, UGent
--------------	--

11u00	Discussie
--------------	------------------

11u15	Pauze
--------------	--------------

Werkzaamheid van hypolipemiërende geneesmiddelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen

11u35 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Catherine Veys, Bibliografiegroep (*)

11u55 Commentaar van de deskundige
Prof. Erik Muls, KULeuven

12u25 Discussie

12u40 Lunch

Neveneffecten van hypolipemiërende geneesmiddelen op korte en lange termijn

13u30 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Catherine Veys, Bibliografiegroep (*)

13u45 Commentaar van de deskundige
Prof. Jean-Luc Balligand, UCL

14u05 Discussie

Behandeling van dyslipidemieën in specifieke subgroepen

14u20 Samenvatting van het bibliografisch onderzoek
Dr. Liesbeth Christiaens, Bibliografiegroep (*)

14u35 Commentaar van de deskundige
Prof. André Scheen, ULg

14u55 Discussie

15u10 Pauze

Praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik

15u30 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Dr. Gerben Vandermeiren, Bibliografiegroep (*)

15u50 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Guy De Backer , UGent

Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling

16u15 **Samenvatting van het bibliografisch onderzoek**
Apr. Isabelle De Ruyck, Bibliografiegroep (*)

16u25 **Commentaar van de deskundige**
Prof. Veerle Foulon, KUL

16u45 **Discussie over de praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik en de opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling**

17u15 **Einde**

18u30 **Vergadering van de jury**

* Bibliografiegroep: vzw Farmaka asbl + Leescomité (Dirk Devroey (VUB), Gilles Henrard (ULg), Thibault Richard (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Programme scientifique

08h30	Accueil
09h15	Introduction Dr Michel Vermeylen, Président du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
09h20	Allocution Dr Arié Kupperberg, représentant Mme Laurette Onkelinx, Ministre des Affaires sociales et de la Santé publique
09h25	Méthodologie des réunions de consensus Prof. Guy Hans, UA - Président du Comité d'organisation
09h35	Méthodologie de la recherche bibliographique et réflexions critiques Pharm. Catherine De Monie, Groupe bibliographique (*)
09h50	Chiffres de délivrance des hypolipémiants Prof. Marc Van de Casteele, Service des soins de santé INAMI

L'importance des dyslipidémies comme facteur de risque cardiovasculaire

10h05	Commentaires de l'expert Prof. Michel Langlois, AZ Sint-Jan Brugge
10h25	Discussion

Prévalence actuelle des dyslipidémies dans la population belge

10h40	Commentaires de l'expert Prof. Ernst Rietzschel, UGent
11h00	Discussion
11h15	Pause

Efficacité des médicaments hypolipidémiants dans la prévention des affections cardiovasculaires

11h35 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Catherine Veys, Groupe bibliographique (*)

11h55 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Erik Muls, KULeuven

12h25 [Discussion](#)

12h40 **Lunch**

Effets indésirables des médicaments hypolipidémiants à court et à long terme

13h30 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Catherine Veys, Groupe bibliographique (*)

13h45 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. Jean-Luc Balligand, UCL

14h05 [Discussion](#)

Traitement des dyslipidémies dans des sous-groupes spécifiques

14h20 [Résumé de la recherche bibliographique](#)
Dr Liesbeth Christiaens, Groupe bibliographique (*)

14h35 [Commentaires de l'expert](#)
Prof. André Scheen, ULg

14h55 [Discussion](#)

15h10 **Pause**

Recommandations pour une utilisation rationnelle dans la pratique

15h30 **Résumé de la recherche bibliographique**
Dr. Gerben Vandermeiren, Groupe bibliographique (*)

15h50 **Commentaires de l'expert**
Prof. Guy De Backer, UGent

Surveillance d'un traitement hypolipidémiant

16h15 **Résumé de la recherche bibliographique**
Pharm. Isabelle De Ruyck, Groupe bibliographique (*)

16h25 **Commentaires de l'expert**
Prof. Veerle Foulon, KUL

16h45 Discussion concernant les recommandations pour une utilisation rationnelle des hypolipidémiants dans la pratique et la surveillance d'un traitement hypolipidémiant

17h15 **Fin**

18h30 Réunion du jury

* Groupe bibliographique : vzw Farmaka asbl + Comité de lecture (Dirk Devroey (VUB), Gilles Henrard (ULg), Thibault Richard (CHU Charleroi), Johan Wens (UA))

Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen



Chiffres de délivrance des hypolipidémiantes

Prof. Marc Van de Castele

Cijfers over het gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen

Marc Van de Castele MD PhD

Directie Farmaceutisch Beleid RIZIV

Inleiding

In dit korte bestek kunnen we enkel de hoofdlijnen geven over de RIZIV-uitgaven van de hypolipidemica. Deze farmacologische klasse vormt de belangrijkste geneesmiddelenklasse in termen van RIZIV-uitgaven in de publieke apotheken van dit land. Voor méér data over hypolipidemica, in het bijzonder over de evolutie van dagdossissen (volgens de WHO-definitie) verwijzen we naar het Morse-rapport 2012 van het Verzekeringscomité.

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

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

Aantallen patiënten

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

Type hypolipidemicum ¹	Leeftijdscategorie (jaar)	aantal patiënten (N)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – Aug 2013
Statines	0 - 40	/	27.650	28.370	/
	41 - 60	/	396.690	406.391	/
	61 - 80	/	774.383	800.750	/
	> 80	/	183.476	200.723	/
statines:		705.993	1.382.199	1.436.234	1.439.955
Fibraten	0 - 40	/	4.650	4.671	/
	41 - 60	/	44.400	45.848	/
	61 - 80	/	69.092	69.234	/
	> 80	/	18.174	18.576	/
fibraten:		157.833	136.316	138.329	135.967
Anionen- uitwisselaars colestipol & colestyramine	0 - 40	/	389	404	/
	41 - 60	/	1.148	1.162	/
	61 - 80	/	1.439	1.471	/
	> 80	/	379	399	/
anionenuitwisselaars:		2.922	3.355	3.436	3.565
Nicotinezuur- derivaat	0 - 40	/	9	6	/
	41 - 60	/	75	74	/
	61 - 80	/	112	107	/
	> 80	/	14	13	/
acipimox		341	210	200	198
Remmer van intestinale cholesterol- resorptie	0 - 40	/	581	638	/
	41 - 60	/	10.173	10.769	/
	61 - 80	/	21.162	23.024	/
	> 80	/	2.584	3.111	/
ezetimibe		5.131	34.500	37.542	39.004
ezetimibe+ simvastatine (vast)	0 - 40	0	446	462	/
	41 - 60	0	8.709	9.463	/
	61 - 80	0	14.427	16.619	/
	> 80	0	1.585	2.036	/
ezetimibe+simvastatine (vast)		0	25.167	28.580	29.804
Alle hypolipidemica	0 - 40	/	31.956	32.655	/
	41 - 60	/	435.602	445.699	/
	61 - 80	/	843.789	870.763	/
	> 80	/	202.184	220.092	/
Totaal van alle hypolipidemica		812.003	1.513.531	1.569.209	1.573.029

¹ Gebruikte ATC-codes: statines C10AA; fibraten C10AB; anionenuitwisselaars C10AC; nicotinezuur-derivaten C10AD; ezetimibe C10AX; de vaste associatie ezetimibe plus statine C10BA; alle hypolipidemica C10.

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

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

molecule ²	Aantal patiënten (N)				
	2004		2011	2012	Sept 2012 - aug2013
simvastatine	305.775		707.587	714.462	692.535
pravastatine	107.888		117.986	114.281	109.099
fluvastatine	26.762		14.637	13.497	12.695
atorvastatine	260.380		298.208	346.353	373.659
rosuvastatine	49.556		287.070	299.350	300.361
STATINES	705.993		1.382.199	1.436.234	1.439.955
bezafibraat	4.749		1.197	1.071	962
fenofibraat	111.260		125.109	128.118	126.442
ciprofibraat	43.052		10.439	9.516	8.876
FIBRATEN	157.833		136.316	138.329	135.967

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

In de volgende Tabel geven we co-medicatie van de patiënten behandeld met statines. We nemen dezen met als co-medicatie³ insuline/insuline-analogen; de orale antidiabetica ± incretinomimetica; cardiovasculaire dosis van acetylsalicylzuur; de indicator Cardiale medicatie zoals bepaald door het Comité voor de evaluatie van de Medische Praktijk inzake Geneesmiddelen⁴; de combinatie anti-diabeticum⁵ (welke ook) plus de indicator Cardiale medicatie. De laatste kolom geeft de proportie patiënten aan, in %, ten opzichte van alle statine-behandelde patiënten. Het gaat telkens om het jaar Sept 2012 – Aug 2013.

² De volgende ATC-codes werden gebruikt: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bezafibraat C10AB02; fenofibraat C10AB05; ciprofibraat C10AB08.

³ De volgende ATC-codes werden gebruikt: insuline/insuline analogen A10A; orale antidiabetica ± incretinomimetica A10B; cardiovasculaire dosis van acetylsalicylzuur B01AC06.

⁴ Indicator voor Cardiale medicatie = alle cardiale geneesmiddelen met ATC-code C met exclusie van hypolipidemia (C10) en dit voor minstens 250 dagdoses per jaar. Nota n° 935 van de Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen

⁵ De volgende ATC-code werd gebruikt: antidiabetica A10.

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

alle patiënten met statines = 100 %

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

RIZIV-uitgaven voor hypolipidemica

Type hypolipidemicum ⁶	Leeftijdscategorie (jaar)	RIZIV-uitgaven (EURO)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – Aug 2013
Statines	0 - 40	3.595.947	3.367.998	2.892.402	/
	41 - 60	58.074.228	64.600.755	54.956.585	/
	61 - 80	113.372.134	138.134.840	116.904.569	/
	> 80	12.365.710	29.586.700	26.383.405	/
statines:		187.408.019	235.690.293	201.136.962	165.206.141
Fibraten	0 - 40	116.294	135.386	137.091	/
	41 - 60	2.209.729	1.703.095	1.766.953	/
	61 - 80	1.058.122	3.109.397	3.099.885	/
	> 80	1.286.439	901.783	910.815	/
fibraten:		10.670.585	5.849.661	5.914.744	5.828.873
Anionen- uitwisselaars colestipol & colestyramine	0 - 40	35.859	34.722	38.639	/
	41 - 60	128.509	122.803	129.526	/
	61 - 80	193.977	160.347	171.350	/
	> 80	39.170	43.974	48.280	/
anionenuitwisselaars:		397.515	361.846	387.795	396.993
Nicotinezuur- derivaat	0 - 40	1.071	467	270	/
	41 - 60	18.929	7.498	7.542	/
	61 - 80	20.719	11.698	12.498	/
	> 80	1.989	1.263	1.064	/
acipimox		42.708	20.926	21.374	20.138
Remmer van intestinale cholesterol- resorptie	0 - 40	35.034	189.728	205.756	/
	41 - 60	382.167	3.787.877	3.941.116	/
	61 - 80	560.237	8.225.846	8.952.071	/
	> 80	29.267	1.018.377	1.206.160	/
ezetimibe		1.006.705	13.221.828	14.305.103	14.953.726
ezetimibe+ simvastatine (vast)	0 - 40	0	194.561	204.910	/
	41 - 60	0	1.345.408	4.788.093	/
	61 - 80	0	7.640.034	8.898.879	/
	> 80	0	817.946	1.064.282	/
ezetimibe+simvastatine (vast)		0	12.997.948	14.956.164	15.806.270
Alle hypolipidemica	0 - 40	3.784.204	3.922.862	3.479.068	/
	41 - 60	60.813.562	74.567.436	65.589.815	/
	61 - 80	121.205.190	157.282.161	138.039.253	/
	> 80	13.722.575	32.370.044	29.614.007	/
Totale kost van de hypolipidemica		199.525.532	268.142.503	236.722.142	202.212.142

⁶ Gebruikte ATC-codes: statines C10AA; fibraten C10AB; anionenuitwisselaars C10AC; nicotinezuur-derivaten C10AD; ezetimibe C10AX; de vaste associatie ezetimibe plus statine C10BA; alle hypolipidemica C10.

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

molecule ⁷	RIZIV-uitgaven (EURO)				
	2004		2011	2012	Sept 2012 - aug2013
simvastatine	48.722.711		33.742.785	33.115.799	31.277.809
pravastatine	38.315.720		11.153.132	10.372.582	9.725.007
fluvastatine	4.914.364		2.387.737	1.812.783	1.193.787
atorvastatine	85.915.273		116.290.538	79.504.803	47.322.659
rosuvastatine	9.539.951		72.116.101	76.330.994	75.686.879
STATINES	187.408.019		235.690.293	201.136.962	165.206.141
bezafibraat	209.606		78.392	69.453	62.637
fenofibraat	7.008.111		5.036.667	5.174.380	5.138.531
ciprofibraat	3.452.868		734.602	670.910	627.705
FIBRATEN	10.670.585		5.849.661	5.914.744	5.828.873

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

Voor de fibraten is het zo dat het veel gebruikte fenofibraat (blz 3) eveneens de meeste uitgaven binnen de fibraten genereert.

⁷ De volgende ATC-codes werden gebruikt: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bezafibraat C10AB02; fenofibraat C10AB05; ciprofibraat C10AB08.

Uitlichting van één bijzondere groep: familiale hypercholesterolemie (vergoedbare farmaca cat. A)

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

molecul ⁸	Aantal patiënten (N)	RIZIV-uitgaven (EURO)
simvastatine	1.277	71.324
pravastatine	642	103.121
fluvastatine	168	19.762
atorvastatine	3.673	932.568
rosuvastatine	3.773	1.477.059
ezetimibe	4.244	1.672.602
ezetimibe plus simvastatine (vast)	2.622	1.333.364
TOTAAL	14.633	5.609.801

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

Referenties

Verzekeringscomité 2014. Rapport Monitoring of Significant Expenses in Pharmaceuticals 2012; hoofdstuk Lipidenverlagende middelen en combinatiepreparaten.

Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010. Aanbevelingen over het gebruik en het voorschrijven van statines, Belgisch Staatsblad 20.8.2010, Editie 3, pp 54472-54475.

Ledford H. Cholesterol limits lose their lustre: revised guidelines for heart health are set to move away from target-based approach. Nature 2013;494:410-411.

Farmaka vzw. Geneesmiddelenbrief: statines voor iedereen, ook voor bejaarden? Jaargang 2014;21:1-8.

⁸ Gebuikte ATC-codes: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; ezetimibe C10AX09; vaste associatie ezetimibe plus simvastatine C10BA02.

Chiffres de délivrance des hypolipémiants

Marc Van de Castele MD PhD

Direction Politique Pharmaceutique INAMI

Introduction

Dans ce court exposé, nous ne pouvons fournir que les grandes lignes sur les dépenses par l'INAMI des médicaments hypolipémiants. En termes de dépenses pharmaceutiques INAMI dans les officines publiques du pays, cette classe pharmacologique est la plus importante de toutes. Pour ceux qui voudraient obtenir plus de chiffres sur les hypolipémiants, en particulier des chiffres sur l'évaluation des doses journalières (telles que définies par l'Organisation Mondiale de la Santé), nous faisons référence au rapport Morse 2012 du Comité de l'Assurance.

La source des données du remboursement présentées ci-dessous est la banque de données Pharmanet, regroupant les spécialités pharmaceutiques remboursées dans les officines publiques du pays; les nombres de patients fournis (données anonymisées) portent chaque fois sur des patients uniques, ce qui évite de double comptage. Dès qu'un patient reçoit 1 conditionnement remboursé au cours de l'année, il est compté comme 1 patient unique.

L'abréviation ATC veut dire : Anatomique-Thérapeutique-Chimique et provient de l'Organisation Mondiale de la Santé afin de pouvoir classifier tous les principes actifs en pharmacologie.

Nombre de patients

Dans le Tableau ci-dessous, le nombre de patients est donné par type d'hypolipidémiant pour les années 2004, 2011, 2012, ainsi que l'année septembre 2012-août 2013. Pour les années 2011 et 2012, nous disposons d'une répartition selon l'âge. Une remarque sur les médicaments de type résine échangeuse d'anions : le nombre de patients inclut également les patients qui sont traités pour une diarrhée par malabsorption des sels biliaires et ceux traités pour un prurit consécutif à un ictère par cholestase.

Type d'hypolipidémiant ¹	Tranches d'âge (ans)	Nombre de patients (N)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – août 2013
Statines	0 - 40	/	27.650	28.370	/
	41 - 60	/	396.690	406.391	/
	61 - 80	/	774.383	800.750	/
	> 80	/	183.476	200.723	/
statines:		705.993	1.382.199	1.436.234	1.439.955
Fibrates	0 - 40	/	4.650	4.671	/
	41 - 60	/	44.400	45.848	/
	61 - 80	/	69.092	69.234	/
	> 80	/	18.174	18.576	/
fibrates:		157.833	136.316	138.329	135.967
Résines échangeuses d'anions colestipol & colestyramine	0 - 40	/	389	404	/
	41 - 60	/	1.148	1.162	/
	61 - 80	/	1.439	1.471	/
	> 80	/	379	399	/
Résines échangeuses d'anions:		2.922	3.355	3.436	3.565
Apparenté à l'acide nicotinique	0 - 40	/	9	6	/
	41 - 60	/	75	74	/
	61 - 80	/	112	107	/
	> 80	/	14	13	/
acipimox		341	210	200	198
Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	0 - 40	/	581	638	/
	41 - 60	/	10.173	10.769	/
	61 - 80	/	21.162	23.024	/
	> 80	/	2.584	3.111	/
ézétimibe		5.131	34.500	37.542	39.004
ézétimibe+ simvastatine (fixe)	0 - 40	0	446	462	/
	41 - 60	0	8.709	9.463	/
	61 - 80	0	14.427	16.619	/
	> 80	0	1.585	2.036	/
ézétimibe+simvastatine (fixe)		0	25.167	28.580	29.804

¹ Codes ATC utilisés: statines C10AA; fibrates C10AB; résines échangeuses d'anions C10AC; apparentés à l'acide nicotinique C10AD; ézétimibe C10AX; l'association fixe d'ézétimibe et d'une statine C10BA; tous les hypolipidémians C10.

Type d'hypolipidémiant	Tranches d'âge (ans)	Nombre de patients (N)				
		2004		2011	2012	Sept 2012 – août 2013
Tous les hypolipidémiants	0 - 40	/		31.956	32.655	/
	41 - 60	/		435.602	445.699	/
	61 - 80	/		843.789	870.763	/
	> 80	/		202.184	220.092	/
Nombre total de patients sous hypolipidémiant		812.003		1.513.531	1.569.209	1.573.029

Le nombre total porte sur des patients uniques de la banque de données. Les différents nombres de patients par type de médicament ne peuvent pas être additionnés, car ceci mènerait à de doubles comptages.

En particulier pour les statines et les fibrates, les nombres de patients par molécule individuelle sont les suivants :

molécule ²	Nombre de patients (N)				
	2004		2011	2012	Sept 2012 – août 2013
simvastatine	305.775		707.587	714.462	692.535
pravastatine	107.888		117.986	114.281	109.099
fluvastatine	26.762		14.637	13.497	12.695
atorvastatine	260.380		298.208	346.353	373.659
rosuvastatine	49.556		287.070	299.350	300.361
STATINES	705.993		1.382.199	1.436.234	1.439.955
bézafigrate	4.749		1.197	1.071	962
fénofibrate	111.260		125.109	128.118	126.442
ciprofibrate	43.052		10.439	9.516	8.876
FIBRATES	157.833		136.316	138.329	135.967

Les patients traités par simvastatine représentent le plus grand groupe dans l'ensemble des patients belges sous statines, aussi bien récemment qu'il y a 10 ans. Pour les fibrates, le fénofibrate reste le plus utilisé.

Le Tableau suivant contient les données de patients traités par statines et leur co-médication. La co-médication³ considérée est l'insuline/analogue d'insuline ; les antidiabétiques oraux ± incrétinomimétiques ; l'acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire ; l'indicateur Médication cardiaque⁴ tel qu'établi par le Comité de l'évaluation de la Pratique Médicale en termes de

² Codes ATC utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bézafigrate C10AB02; fénofibrate C10AB05; ciprofibrate C10AB08.

³ Codes ATC utilisés : insuline/analogue d'insuline A10A ; antidiabétiques oraux ± incrétinomimétiques A10B ; acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire B01AC06.

⁴ Indicateur pour Médication cardiaque = tous les médicaments cardiaques portant le code ATC C en excluant les hypolipidémiants (C10) et qui ont été administrés pendant au moins 250 jours par an. Note N) 935 de la Commission de Remboursement des Médicaments.

Médicaments ; la combinaison de n'importe quel antidiabétique⁵ avec l'indicateur Médication cardiaque. La dernière colonne donne la proportion de patients, exprimée en %, par rapport à l'ensemble des patients traités par statines. La période concernée est chaque fois l'année septembre 2012 – août 2013.

Statine	+ type de co-médication	Nombre de patients (N)	
simvastatine	+ insuline	41.851	
	+ antidiabétique oral	145.619	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	246.892	
	+ indicateur Médication cardiaque	406.562	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	119.228	
pravastatine	+ insuline	5.885	
	+ antidiabétique oral	21.057	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	36.420	
	+ indicateur Médication cardiaque	65.400	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	17.952	
fluvastatine	+ insuline	552	
	+ antidiabétique oral	2.368	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	4.196	
	+ indicateur Médication cardiaque	8.047	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	2.057	
atorvastatine	+ insuline	23.877	
	+ antidiabétique oral	80.185	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	140.998	
	+ indicateur Médication cardiaque	224.157	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	68.499	
rosuvastatine	+ insuline	18.435	
	+ antidiabétique oral	67.599	
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	107.482	
	+ indicateur Médication cardiaque	175.107	
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	55.742	
Toutes les statines	+ insuline	86.417	6 %
	+ antidiabétique oral	304.964	21 %
	+ acide acétylsalicylique à dose cardiovasculaire	514.961	36 %
	+ indicateur Médication cardiaque	849.613	59 %
	+ antidiabétique + indicateur Médication cardiaque	253.315	18 %

100 % = tous les patients sous statines

La co-médication telle que recherchée et fournie dans la 2ème colonne, est en relation avec la prévention cardiovasculaire primaire ou secondaire. En faisant ceci, nous avons pu caractériser 59 % des patients au maximum. Une recherche ultérieure et plus en détail des données Pharmanet peut s'imposer lorsqu'une caractérisation plus affinée des patients sous statines est requise.

⁵ Code ATC utilisé : antidiabétiques quelle que soit la molécule A10.

Dépenses INAMI pour les hypolipémiants

Type d'hypolipémiant ⁶	Tranches d'âge (ans)	Dépenses INAMI (EURO)			
		2004	2011	2012	Sept 2012 – août 2013
Statines	0 - 40	3.595.947	3.367.998	2.892.402	/
	41 - 60	58.074.228	64.600.755	54.956.585	/
	61 - 80	113.372.134	138.134.840	116.904.569	/
	> 80	12.365.710	29.586.700	26.383.405	/
statines:		187.408.019	235.690.293	201.136.962	165.206.141
Fibrates	0 - 40	116.294	135.386	137.091	/
	41 - 60	2.209.729	1.703.095	1.766.953	/
	61 - 80	1.058.122	3.109.397	3.099.885	/
	> 80	1.286.439	901.783	910.815	/
fibrates:		10.670.585	5.849.661	5.914.744	5.828.873
Résines échangeuses d'anions colestipol & colestyramine	0 - 40	35.859	34.722	38.639	/
	41 - 60	128.509	122.803	129.526	/
	61 - 80	193.977	160.347	171.350	/
	> 80	39.170	43.974	48.280	/
résines échangeuses d'anions:		397.515	361.846	387.795	396.993
Apparenté à l'acide nicotinique	0 - 40	1.071	467	270	/
	41 - 60	18.929	7.498	7.542	/
	61 - 80	20.719	11.698	12.498	/
	> 80	1.989	1.263	1.064	/
acipimox		42.708	20.926	21.374	20.138
Inhibiteur de l'absorption intestinale du cholestérol	0 - 40	35.034	189.728	205.756	/
	41 - 60	382.167	3.787.877	3.941.116	/
	61 - 80	560.237	8.225.846	8.952.071	/
	> 80	29.267	1.018.377	1.206.160	/
ézétimibe		1.006.705	13.221.828	14.305.103	14.953.726
ézétimibe+ simvastatine (fixe)	0 - 40	0	194.561	204.910	/
	41 - 60	0	1.345.408	4.788.093	/
	61 - 80	0	7.640.034	8.898.879	/
	> 80	0	817.946	1.064.282	/
ézétimibe+simvastatine (fixe)		0	12.997.948	14.956.164	15.806.270
Tous les hypolipémiants	0 - 40	3.784.204	3.922.862	3.479.068	/
	41 - 60	60.813.562	74.567.436	65.589.815	/
	61 - 80	121.205.190	157.282.161	138.039.253	/
	> 80	13.722.575	32.370.044	29.614.007	/
Coût total des hypolipémiants		199.525.532	268.142.503	236.722.142	202.212.142

⁶ Codes ATC utilisés: statines C10AA; fibrates C10AB; résines échangeuses d'anions C10AC; apparenté à l'acide nicotinique C10AD; ézétimibe C10AX; l'association fixe d'ézétimibe+simvastatine C10BA; tous les hypolipémiants C10.

En particulier pour les statines et fibrates, les dépenses INAMI par molécule s'élevèrent ainsi :

molécule ⁷	Dépenses INAMI (EURO)				
	2004		2011	2012	Sept 2012 – août 2013
simvastatine	48.722.711		33.742.785	33.115.799	31.277.809
pravastatine	38.315.720		11.153.132	10.372.582	9.725.007
fluvastatine	4.914.364		2.387.737	1.812.783	1.193.787
atorvastatine	85.915.273		116.290.538	79.504.803	47.322.659
rosuvastatine	9.539.951		72.116.101	76.330.994	75.686.879
STATINES	187.408.019		235.690.293	201.136.962	165.206.141
bézafibrate	209.606		78.392	69.453	62.637
fénofibrate	7.008.111		5.036.667	5.174.380	5.138.531
ciprofibrate	3.452.868		734.602	670.910	627.705
FIBRATES	10.670.585		5.849.661	5.914.744	5.828.873

De ce Tableau, il ressort que la rosuvastatine engendre le plus de dépenses INAMI parmi les statines. La rosuvastatine est la seule statine qui n'a pas de génériques. La statine la plus utilisée en Belgique, à savoir la simvastatine, se trouve seulement à la 3^{ème} place des dépenses. Il y a environ deux fois plus de patients sous simvastatine que sous rosuvastatine ou atorvastatine (page 3) ; en ce qui concerne les dépenses INAMI, il s'avère que les factures récentes pour la rosuvastatine et l'atorvastatine sont respectivement plus deux fois et moins de deux fois le coût de simvastatine.

En ce qui concerne les fibrates, le fénofibrate, qui est le fibrate le plus utilisé (page 3) engendre la facture la plus élevée dans le groupe des fibrates.

⁷ Les codes ATC suivants ont été utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; bézafibrate C10AB02; fénofibrate C10AB05; ciprofibrate C10AB08.

Un groupe de patients en point de mire : l'hypercholestérolémie familiale (hypolipidémiants remboursables en cat. A)

En partant des chiffres précédents, nous présentons dans cette dernière partie, un groupe de patients plus particulier. Il s'agit de l'hypercholestérolémie familiale, et les données sont fournies pour l'année septembre 2012 – août 2013. Le Tableau suivant donne le nombre de patients et les dépenses INAMI pour eux. Rappelons que leurs hypolipidémiants sont remboursables en catégorie A, c'ad sans quote-part pour le patient.

molécule ⁸	Nombre de patients (N)	Dépenses INAMI (EURO)
simvastatine	1.277	71.324
pravastatine	642	103.121
fluvastatine	168	19.762
atorvastatine	3.673	932.568
rosuvastatine	3.773	1.477.059
ézétimibe	4.244	1.672.602
ézétimibe+simvastatine (fixe)	2.622	1.333.364
AU TOTAL	14.633	5.609.801

Rappelons que le nombre total de patients contient les patients uniques qui reçoivent un remboursement en cat. A d'un hypolipidémiant, et le nombre total n'est donc pas l'addition des nombres de patients pour les différentes molécules du Tableau.

Références

Verzekeringscomité 2014. Rapport Monitoring of Significant Expenses in Pharmaceuticals 2012; hoofdstuk Lipidenverlagende middelen en combinatiepreparaten.

Commissie Tegemoetkoming Geneesmiddelen 2010. Aanbevelingen over het gebruik en het voorschrijven van statines, Belgisch Staatsblad 20.8.2010, Editie 3, pp 54472-54475.

Ledford H. Cholesterol limits lose their lustre: revised guidelines for heart health are set to move away from target-based approach. Nature 2013;494:410-411.

Farmaka vzw. Geneesmiddelenbrief: statines voor iedereen, ook voor bejaarden? Jaargang 2014;21:1-8.

⁸ Codes ATC utilisés: simvastatine C10AA01; pravastatine C10AA03; fluvastatine C10AA04; atorvastatine C10AA05; rosuvastatine C10AA07; ézétimibe C10AX09; l'association fixe ézétimibe plus simvastatine C10BA02.

Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren



L'importance des dyslipidémies comme facteur de risque cardiovasculaire

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Michel Langlois, AZ Sint-Jan Brugge

Het belang van dyslipidemieën als cardiovasculaire risicofactoren

Question – Vraag 1

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 lipidenparameters (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?

Prof. Dr. Michel Langlois MD, PhD

Klinisch bioloog
Dienst Laboratoriumgeneeskunde
AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV

Gastprofessor
Universiteit Gent
Faculteit Geneeskunde en Gezondheidswetenschappen
vakgroep Inwendige Ziekten – dienst hart- en vaatziekten

Voorzitter
Belgian Atherosclerosis Society/Belgian Lipid Club (BAS/BLC)

Voorzitter
Koninklijke Belgische Vereniging voor Klinische Chemie

AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV
Ruddershove 10
B-8000 Brugge, Belgium
Tel. 050 452729
Fax 050 452619
e-mail: michel.langlois@azsintjan.be

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

1.1 Wat zijn lipoproteïnen?

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

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

1.2 Wat is dyslipidemie?

Dyslipidemie omvat een breed spectrum van stoornissen in het lipidenmetabolisme, die resulteren in gewijzigde functies en/of concentraties van de plasma lipoproteïnen. Dyslipidemie op zichzelf of via interactie met andere cardiovasculaire (CV) risicofactoren bevordert de ontwikkeling van slagaderverkalking (atherosclerose). Naast hypercholesterolemie (verhoogde LDL fractie) zijn ook een aantal andere fenotypes van dyslipidemie geassocieerd met vroegtijdige ontwikkeling van atherosclerose en CV ziekte (1). Dyslipidemieën kunnen gerelateerd zijn aan andere ziekten (secundaire dyslipidemieën) of het gevolg zijn van de interactie tussen een genetische voorbeschiktheid met levensstijl- en omgevingsfactoren.

1.3 Totaal cholesterol (TC)

TC is een kwantitatieve maat van de hoeveelheid cholesterol aanwezig in alle lipoproteïnen fracties. De grootste hoeveelheid cholesterol in het bloed (ong. 80%) zit in LDL. De cholesterol opname in de perifere cellen wordt geregeld via LDL-receptoren op de celmembranen, die interageren met apoB op het LDL partikel. Cholesterol is een essentiële metabole bouwsteen en startpunt voor de synthese van steroïdhormonen, vitamine D en galzuren. Therapeutische cholesterolverlaging, zelfs door de meest krachtige hypolipemiërende farmaca, brengt de cholesterol-dependente vitale functies echter niet in gevaar.

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

In de klinische praktijk maakt TC geen goed onderscheid tussen personen met hoog of laag risico voor het ontwikkelen van coronair hartlijden. Om die reden wordt de multifactoriële benadering zoals het SCORE model aanbevolen voor het inschatten van het risico (2). Op populatieniveau daarentegen zijn de concentraties van TC en LDL-C krachtige predictoren van coronair hartlijden. Een 10% toename van TC (20 à 30 mg/dL) is geassocieerd met een toename in incidentie van coronair hartlijden van ~20%, wat duidt op de omvang van het volksgezondheidsprobleem gerelateerd aan hyperlipidemie. Daarentegen resulteert een reductie van LDL-C van 40 mg/dL in een ~20% reductie van coronaire hartaandoeningen (3).

Deze associatie wordt sterk gemoduleerd door andere risicofactoren zoals leeftijd, geslacht, roken, hypertensie, diabetes, en laag HDL-cholesterol. Nochtans is coronair hartlijden onvermijdbaar bij onbehandelde patiënten met ernstige aangeboren vormen van Familiale Hypercholesterolemie (FH), zelfs in afwezigheid van andere risicofactoren. FH illustreert duidelijk het gevaar van

hypercholesterolemie in de klinische praktijk; de ontdekking van de genetische grondslag (LDL-receptor) gaf aanleiding tot de Nobelprijs voor Geneeskunde in 1985 (Brown en Goldstein).

Serum concentraties van TC en LDL-C zijn de sleutelementen bij de preventie van dyslipidemie-gerelateerde CV ziekten, vooral omdat ze kunnen gemodificeerd worden door levensstijl aanpassingen en farmacologische interventie. Tal van epidemiologische studies, alsook gerandomiseerde interventionele trials met angiografische of klinische eindpunten, leveren het overtuigende bewijs dat reductie van TC en LDL-C de primaire target moet zijn in zowel primaire als secundaire preventie van atherosclerotisch cardiovasculair lijden (2).

1.4 LDL-cholesterol (LDL-C)

LDL wordt gevormd in de bloedcirculatie uit triglyceriden-rijke VLDL partikels geproduceerd door de lever. Er is een duidelijk direct verband tussen de serum LDL-C concentratie en de incidentie van coronair hartlijden. De Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) meta-analysen van grote trials met statines bevestigen de dosis-afhankelijke CV ziekte reductie door LDL-C verlaging (3).

Opgelet, bij elke graad van hypercholesterolemie is er een brede variatie in de incidentie en expressie van CV ziekte: dit kan verklaard worden door modificaties van het LDL partikel, want de atherogeniteit wordt niet alleen bepaald door hun concentratie maar ook hun afmetingen, densiteit en andere fysicochemische aspecten. Personen kunnen exact dezelfde LDL-C concentratie hebben, doch significant verschillen in CV risico. Het bestaan van fysicochemisch verschillende "subklassen" van LDL kan bijdragen tot deze observatie. "LDL" is niet één partikel maar wel een heterogene groep van partikels (subklassen) die verschillen in afmeting, densiteit, chemische samenstelling en associatie met atherosclerose. Fysicochemisch worden LDL partikels geklasseerd in drie majeure densiteitsklassen: Grote LDL (LDL1 en LDL2), intermediaire LDL (LDL3) en kleine, dense LDL (LDL4 tot LDL7) (1). Twee LDL fenotypes worden onderscheiden: "fenotype A", met een lipoproteïnen profiel van vnl. grote LDL subfracties (LDL1, LDL2) en "fenotype B", met predominante aanwezigheid van kleine, dense LDL subfracties (LDL4, ...) (1). Enkele prospectieve studies toonden een associatie tussen fenotype B en een hoger CV risico, evenwel niet steeds onafhankelijk in multivariate analyses (1). Kleine, dense LDL partikels kunnen gemakkelijker doorheen de arteriële vaatwand binnendringen in de subendotheliale ruimte, en zijn veel gevoeliger voor oxidatieve, pro-atherogene modificaties van het partikel (1). Een persoon met normale TC en LDL-C concentratie doch met predominante aanwezig van kleine, dense LDL (fenotype B) kan dus een hoger CV risico hebben, dat mogelijk niet wordt gedetecteerd met SCORE. De diagnostische meerwaarde van de (technisch omslachtige en dure) fenotypering van LDL subklassen bovenop de klassieke LDL-C bepaling voor het beter identificeren van hoog-risico personen moet echter nog bevestigd worden.

1.5 HDL-cholesterol (HDL-C)

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

Net zoals LDL omvat de "HDL" fractie een familie van partikels die verschillen in densiteit, afmeting, vorm, lipiden- en apolipoproteïnen samenstelling. Klassiek worden drie subklassen onderscheiden: pre β -HDL, HDL2 en HDL3, doch gespecialiseerde analytische technieken toonden veel meer subpopulaties (1).

Gedurende vele jaren werd de klaarblijkelijk cardioprotectieve rol van HDL toegeschreven aan het "reverse cholesterol transport" dat beschouwd werd als éénrichtingsverkeer van het perifere cholesterol terug naar de lever. Moderne inzichten ondersteunen eerder het concept van HDL metabolisme als een "cyclisch" proces, aangedreven door apolipoproteïne A1 (apoA1). ApoA1 stuurt de assemblage en remodellering van de HDL partikels. De HDL cyclus start met een vrije circulerende apoA1 molecule die cholesterol opneemt uit perifere cellen (lipidatie van apoA1), waarbij pre β HDL

(voorloper HDL) wordt gevormd die dan verder uitrijpt tot HDL2 en HDL3 partikels. ApoA1 dat loskomt van grote HDLs gedurende de remodelering kan dan opnieuw cholesterol opnemen uit de cellen, waarbij nieuwe pre- β HDL partikels worden gevormd en de cyclus herbegint (1).

Vele factoren hebben een impact op de HDL apoA-I cyclus en de serum HDL-C concentratie, zoals levensstijl (roken, sedentaire levensstijl), obesitas, type 2 diabetes, inflammatoire ziekten, en genetische factoren. Laag HDL-C is zeer frequent geassocieerd met hypertriglyceridemie en atherogene dyslipidemie. Een verhoogd aantal TG-rijke lipoproteïnen (VLDL) resulteert in een daling van de totale HDL-C concentratie; dit gebeurt via versterkte transfer van cholesteryl esters van HDL2 naar VLDL (met uitwisseling van TG) door het cholesteryl ester transfer proteïne (CETP) op HDL2 (5). Waarschijnlijk is HDL dus geen directe risico-«factor» (zoals LDL) maar wel een risico-«merker» geassocieerd met atherogene dyslipidemie.

1.6 Triglyceriden (TG)

TG worden gebruikt als energiebron in weefsels en als energiedepot in vetweefsel. In nuchtere condities zijn TG vnl. aanwezig in VLDL en hun remnants, postprandiaal in chylomicronen en hun remnants. De rol van TG als een causale, onafhankelijke merker van CV risico is het onderwerp van debat en blijft controversieel, alhoewel recente meta-analysen en Mendeliaanse randomisatie studies de rol van TG-rijke lipoproteïnen als risico-«factor» voor CV ziekte sterk ondersteunen (5,6). De associatie van hypertriglyceridemie met risico voor atherosclerose en CV ziekte is niet zo sterk als die voor hypercholesterolemie. Het risico is duidelijker geassocieerd met matige (200-500 mg/dL) dan met ernstige hypertriglyceridemie (>500 mg/dL); dit komt omdat matige hypertriglyceridemie gekenmerkt wordt door accumulatie in plasma van atherogene kleine VLDL en remnant partikels, en gerelateerd is aan lage concentraties van HDL, terwijl de ernstige vorm meestal veroorzaakt wordt door grote VLDLs en chylomicronen die niet atherogeen zijn maar wel pancreatitis kunnen veroorzaken (5).

Alhoewel TG een minder sterke risicofactor is dan TC, geeft de bepaling essentiële bijkomende informatie bij de risico-inschatting en bij de metabole achtergrond van de dyslipidemie. Hypertriglyceridemie gecombineerd met lage HDL-C en een overmaat van kleine, dense LDL partikels wordt gedefinieerd als “**atherogene dyslipidemie**” of “lipidentriade”, vaak geassocieerd met normaal LDL-C (en dus mogelijks onderschatting van het CV risico) (1).

Matige hypertriglyceridemie is sterk geassocieerd met type 2 diabetes en het **metabool syndroom** die de ontwikkeling van vroegtijdig CV lijden bevorderen (5). Het “metabool syndroom” beschrijft de clustering van cardiovasculaire risicofactoren samen met centrale (abdominale) obesitas en/of insulineresistentie – hypertensie, laag HDL-C, hypertriglyceridemie en gestoorde nuchtere glycemie. Het syndroom identificeert personen met verhoogd risico op CV ziekte en type 2 diabetes. Dit betekent dat, als één component van het syndroom wordt gedetecteerd, een systematische opsporing van de andere componenten noodzakelijk is, gevolgd door preventief management van al deze risicofactoren. Andere – minder specifieke – kenmerken van het metabool syndroom zijn hyperuricemie, microalbuminurie, een prothrombotische toestand (hypercoagulabiliteit) en een pro-inflammatoire toestand (hs-CRP).

1.7 Non-HDL-cholesterol

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

Guidelines stellen non-HDL-C reductie voor als **secundaire target** van therapie wanneer de gewenste streefwaarde van LDL-C werd bereikt maar de TG hoog blijven, ≥ 200 mg/dL, om rekening te houden met het atherogene potentieel van alle lipoproteïnen (2). Bij patiënten met lagere TG wordt LDL-C alleen als een voldoende therapeutische target beschouwd (2).

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

Non-HDL-C geeft een betere risico inschatting dan LDL-C bij hypertriglyceridemie gecombineerd met diabetes, metabool syndroom of chronisch nierlijden en er is een directe, consistente relatie tussen non-HDL-C verlaging en CV risico reductie. Dit wordt bevestigd door de resultaten van meta-analyses van grote gerandomiseerde trials o.m. met statines en fibraten waarin non-HDL-C significant sterker geassocieerd is met het risico op ernstige CV voorvallen dan LDL-C (7,8).

1.8 Apolipoproteïne B (apoB)

ApoB is de belangrijkste proteïnecomponent van de atherogene lipoproteïnen LDL, IDL, en VLDL. Omdat er constant één apoB molecule per partikel aanwezig is, biedt de apoB concentratie een directe en kwantitatieve maat van het totale AANTAL van deze atherogene lipoproteïnen in plasma, ongeacht hun afmeting en cholesterol-inhoud (1). De ontwikkeling van atherosclerose is meer gerelateerd aan het aantal apoB-dragende partikels dan aan de cholesterol inhoud van de partikels. LDL-C reflecteert niet accuraat het aantal LDL partikels omdat de cholesterol:triglyceride verhouding in de partikels sterk kan variëren tussen personen; het CV risico kan dus onderschat worden op basis van “normale” LDL-C waarden bij personen met veel cholesterol-arme, kleine LDL partikels die in de arteriële intima kunnen binnendringen (LDL fenotype B).

ApoB concentraties >1.20 g/L zijn geassocieerd met verhoogd CV risico. De klinische prognostische waarde van apoB tests blijkt superieur, of tenminste evenwaardig, aan die van LDL-C en non-HDL-C in het voorspellen van CV risico in een aantal epidemiologische studies, vooral bij patiënten met laag of normaal LDL-C (9). ApoB waarden onder hypolipemiërende behandeling voegen prognostische informatie toe aan LDL-C en zelfs non-HDL-C waarden in een aantal primaire en secundaire preventie trials (10). Door het toenemende besef van “residuele risico” van patiënten onder statine-behandeling groeide de interesse voor het klinisch gebruik van apoB als een secundaire target van therapie. Een groot aantal behandelde patiënten die hun LDL-C en zelfs non-HDL-C streefwaarden bereiken niet hun apoB target zonder meer agressieve therapie (1). De kosten-efficiëntie van apoB testen bovenop LDL-C of non-HDL-C voor het verbeteren van de predictie van therapeutisch succes moet echter nog bevestigd worden. De meeste literatuurdata voor apoB zijn afkomstig van post-hoc analyses van gerandomiseerde statine trials met LDL-C als primaire target. Ondanks veelbelovende data uit een recente meta-analyse (10), is er op dit moment onvoldoende consistente evidentie uit andere meta-analyses dat statine-geïnduceerde apoB reductie significant meer CV ziekten kan voorkomen bovenop LDL-C of non-HDL-C gerichte therapie (8,11).

1.9 Apolipoproteïne A1 (apoA1)

ApoA1 is het belangrijkste apoproteïne op HDL en speelt een centrale rol bij de cholesterol efflux uit de perifere cellen. Lage concentraties van apoA1 (< 1.20 g/L) zijn, zoals laag HDL-C, duidelijk geassocieerd met hoger CV risico (1). In een aantal epidemiologische studies blijkt echter dat apoA1 testen geen prognostische meerwaarde bieden t.o.v. HDL-C voor de predictie van CV risico (1). Net als voor apoB zijn laboratoriumtesten voor apoA1 niet overal beschikbaar voor de behandelende artsen, en dus niet aanbevolen in de huidige richtlijnen voor CV risico-inschatting.

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

2.1. Welk score model gebruiken?

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

De Task Force van de European Society of Cardiology (ESC) en European Atherosclerosis Society (EAS), en voor België de Belgian Atherosclerosis Society/Lipid Club (BAS/BLC), ondersteunen het gebruik van het SCORE systeem in Europese populaties. SCORE is gebaseerd op grote, representatieve data sets van 12 Europese cohortstudies met 205178 patiënten en 7934 CV doden, en werd extern gevalideerd in aparte, onafhankelijke cohorten (2). In tegenstelling tot Framingham en andere modellen die het globaal risico van fatale en niet-fatale CV ziekte berekenen, geeft het SCORE systeem een inschatting van het 10-j. risico op fatale CV ziekte alleen. Vandaar de lagere score-waarden vb. 5% (SCORE) versus 20% (Framingham) voor hoog-risico. Diabetes mellitus is niet opgenomen als risicofactor in SCORE, maar de guidelines beschouwen diabetes als het hoogste risico equivalent (2). Het systeem laat toe om laag-risico of hoog-risico SCORE tabellen te gebruiken die kunnen aangepast worden volgens actuele trends in CV mortaliteit in de verschillende Europese landen. Het gebruik van de laag-risico SCORE tabel is aanbevolen voor o.m. België, Frankrijk en Luxemburg. Een aantal landen waaronder ook België hebben een hercalibratie van de SCORE tabel uitgevoerd volgens nationale statistieken van mortaliteit en prevalentie van majeure risicofactoren (beschikbaar via <http://www.lipidclub.be/>).

2.2 Hoe het CV risico inschatten?

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

Zeer hoog risico:

- Patiënten met klinisch overte of gedocumenteerde atherosclerotische CV aandoening, type 2 diabetes, gecompliceerde type 1 diabetes (vb. microalbuminurie) en matig tot ernstig chronisch nierlijden (GFR<60ml/min/1.73m²)
- SCORE ≥10 %

Hoog risico:

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

Matig risico:

- SCORE 1 % tot < 5 %
- Dit risico kan worden gemoduleerd door HDL-C (zie 2.3)

Laag risico:

SCORE < 1 %.

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

- Sedentaire of obese personen, vooral die met centrale obesitas of metabool syndroom.
- Personen met laag HDL-C, < 40 mg/dL bij mannen en < 45 mg/dL bij vrouwen. Het incalculeren van HDL-multiplicatoren van SCORE wordt aanbevolen (zie 2.3).
- Personen met nuchtere TG >150 mg/dL.
- Asymptomatische personen met preklinische evidentie van atherosclerose, bv. op vasculaire echografie van de halsslagader (toegenomen intima-media dikte, plaque).
- Personen met verminderde nierfunctie.
- Familiaal voorkomen van vroegtijdig CV lijden (mannen <50 j., vrouwen <60 j.); dit verhoogt het risico **x 2.0** bij mannen en **x 1.7** bij vrouwen.
- Personen met hyperhomocysteinemie (> 15 $\mu\text{mol/L}$) of hoog Lp(a) (zie 2.10).
- Personen met normaal LDL-C doch met hoge apoB concentratie > 1.20 g/L (fenotype B).
- Personen met subklinische inflammatie, vb. aangetoond via hoog-sensitieve C-reactief proteïne (hs-CRP) bepaling (3-10 mg/L), vooral die met metabool syndroom.
- Personen van **lage sociale klasse**. Het belang van sociale klasse in de opbouw van het totale CV risico werd goed aangetoond in het ASSIGN risicomodel dat in Schotland werd uitgewerkt; daarin werd een indicator van "sociale achterstelling" ingebracht die los van alle andere factoren belangrijk lijkt te zijn. Sociale achterstelling vormt de aanzet tot vele andere risicofactoren. In de praktijk komt het er op neer om in lagere sociale klassen het totale risico nog wat hoger in te schatten dan wat SCORE of een ander model zou aangeven.

Het rekening houden met extra risicofactoren of -multiplicatoren (vb. HDL-C) kan nuttig zijn bij mensen die op basis van SCORE een "matig risico" score waarde hebben die net onder de kritische waarde van hoog-risico (5%) ligt, vb. 4%, vooral die personen met weinig lichaamsbeweging, obesitas en/of lage sociale klasse. Omgekeerd kan het risico lager zijn dan vermeld staat bij personen met zeer hoge HDL-C concentraties of een familiale voorgeschiedenis van lange levensduur. De uiteindelijke risico inschatting blijft echter de rol van de arts. SCORE moet beschouwd worden als een leidraad om artsen te helpen bij de planning van preventieve strategieën met hun patiënten, het management van totaal risico i.p.v. de individuele risicofactoren. Risicoscores moeten bij elke patiënt geïnterpreteerd worden in zijn unieke context van onderliggende risicofactoren, levensstijl, familiale voorgeschiedenis, socio-economische status en psychosociale risicofactoren.

2.3 Wanneer en hoe het dyslipidemie-gerelateerde risico bepalen?

Indicaties voor laboratoriumbepaling van het lipidenprofiel zijn: diabetes type 2, klinisch overte CV aandoening, hypertensie, roken, BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ of buikomtrek >94 cm (man) >80 (vrouw), familiaal voorkomen van dyslipidemie en/of vroegtijdige CV ziekte, chronische nierziekte, auto-immuunziekte en gezonde mannen >40j. en vrouwen >50j..

Aanbevolen lipidentesten voor risico-inschatting zijn TC, LDL-C, HDL-C en TG, terwijl preventieve en therapeutische keuzes grotendeels gebaseerd zijn op SCORE en LDL-C concentraties (2).

TC alleen is niet voldoende. Bij personen met hoog HDL-C kan TC misleidend zijn; daarom moeten zowel HDL-C als LDL-C concentraties gemeten worden voor een adequate risico-inschatting. Tot 2011 waren alternatieve SCORE tabellen met TC/HDL-C ratio beschikbaar. De 2011 ESC-EAS guidelines houden rekening met HDL-C als SCORE-modificerende factor door publicatie van 4 aparte SCORE tabellen met 4 verschillende concentraties van HDL-C (2). Het effect van HDL-C op SCORE kan ook worden berekend door gebruik te maken van HDL- en geslacht-specifieke **multiplicatoren** van SCORE volgens Descamps et al. (12) (TABEL 1):

TABEL 1: SCORE multiplicatoren in functie van HDL-C en geslacht, toe te passen op de voor België gecalibreerde SCORE-tabel:

Vrouw:

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

Man:

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

2.4 Wanneer en welke bijkomende testen aanvragen?

Secundaire dyslipidemie en (bij hoge TG) **metabool syndroom** moeten steeds uitgesloten worden. Naast een goede (familiale) anamnese en klinisch onderzoek zijn laboratoriumtesten voor ureum, creatinine, thyroïd-stimulerend hormoon (TSH), glucose, serum proteïnen elektroforese (voor uitsluiten van monoclonale paraproteïnes), bilirubine, lever enzymen, albumine en een urine analyse van proteïnurie (nefrotisch syndroom) en glucosurie zinvol voor het opsporen van secundaire oorzaken van hyperlipidemie.

Familiale lipidentest voor FH is aanbevolen bij gevallen met zeer hoog TC (>310 mg/dL) en LDL-C >200 mg/dL (>135 mg/dL bij kinderen) (13). Familieleden van patiënten met vroegtijdig CV lijden en kinderen van families met aangeboren dyslipidemieën zoals FH hebben een hoog risico voor het ontwikkelen van CV ziekte en moeten onderzocht worden voor alle risicofactoren inclusief apoB en Lp(a) (zie 2.10).

Bij familiaal voorkomen van gecombineerde dyslipidemie (hoge TC en TG) is FCH (Familial Combined Hyperlipidemia) een vaak onderschatte onderliggende aandoening (geschatte prevalentie: 1% van de bevolking). FCH wordt gekenmerkt door een overproductie van apoB-dragende partikels en wordt het meest accuraat gediagnosticeerd met een lipidenprofiel dat TG en apoB testen includeert (1,5).

2.5 Zijn lipidentesten betrouwbaar en gestandaardiseerd in de laboratoria?

De bepalingen van TC en TG zijn relatief eenvoudig en accuraat omdat daarbij de totale hoeveelheden cholesterol en triglyceriden, van alle lipoproteïnen in het plasma, chemisch wordt gekwantificeerd. Problemen ontstaan bij het analytisch afscheiden van de lipoproteïnen partikels en fracties voor hun selectieve kwantificatie. De referentiemethoden voor het kwantificeren van LDL-C en HDL-C zijn gebaseerd op ultracentrifugatie (voor het afscheiden van VLDL en chylomicronen) en chemische precipitatie (voor het neerslaan van LDL), gevolgd door eenvoudige cholesterolbepaling in

de overblijvende serumfracties. Moderne geautomatiseerde laboratoria gebruiken nu “homogene” methoden die sinds de jaren '90 commercieel beschikbaar zijn voor directe bepalingen van LDL-C en HDL-C, zonder de nood tot (tijdrovende en dure) ultracentrifugatie en precipitatie technieken.

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

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

De slechte betrouwbaarheid van directe “homogene” methoden heeft verband met de heterogeniteit van de LDL en HDL subklassen die verschillen in afmetingen, densiteit, vorm, lipiden- en apolipoproteïnen-compositie en dit maakt de ontwikkeling van specifieke, selectieve meetmethoden moeilijk. Methoden gebaseerd op verschillende procedés kunnen bepaalde subklassen van LDL of HDL goed of minder goed isoleren en kwantificeren, afhankelijk van de meetprocedure en de gebruikte chemische reagentia (1). Belangrijke fouten in HDL-C en LDL-C metingen, en dramatische afwijkingen (>15%) van de referentiemethode, werden gedocumenteerd in sera van patiënten met hypertriglyceridemie, dyslipidemie of ziekten met gewijzigde lipoproteïnen compositie en remodelering zoals diabetes en chronische nierinsufficiëntie (14). Deze fouten geven aanleiding tot discrepanties in CV risico classificaties, afhankelijk van welke methode gebruikt wordt voor de testen in het laboratorium. Reeds bij matige hypertriglyceridemie (200-400 mg/dL) resulteren 20 à 35% van LDL-C testen in misclassificaties t.o.v. het CV risico geassocieerd met de “echte” LDL-C waarde van de referentiemethode (14). Simulatiestudies met HDL-multiplicatoren van SCORE tonen aan dat na herhalen van HDL-C testen met (een) andere methode(n), personen kunnen veranderen van risico categorie, zoals van matig tot hoog risico, of vice versa, in dyslipidemische sera (15).

Besluit:

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

2.6 Biologische variatie

Biologische variabiliteit moet in rekening gebracht worden bij de toepassing van lipidentesten voor CV risicoklassificatie. De intra-individuele biologische variabiliteit van lipiden – TC (7%), TG (24%), HDL-C (8%) en LDL-C (8%) – draagt in belangrijke mate bij tot de totale variabiliteit van serum lipidentesten. Om deze reden is het lipidenprofiel van de patiënt nooit betrouwbaar op basis van één enkele bepaling.

Voor het minimaliseren van de variatie-effecten zijn minstens 2 seriële bloedafnames, 1 week apart, noodzakelijk; men gebruikt dan de gemiddelde lipidenwaarde. Bijkomende bloedafnames worden

aanbevolen bij zeer hoge variatie tussen de twee resultaten. Patiënten moeten gedurende 2 weken vóór bloedafname hun gebruikelijke voedingspatroon en stabiel gewicht behouden, en zware fysieke inspanningen vermijden. Lipidentesten mogen niet uitgevoerd worden binnen de 8 à 12 weken na acuut myocardiinfarct, trauma, chirurgie, acute infectie, inflammatoire ziekte of zwangerschap. De bloedafname moet gestandaardiseerd gebeuren (12u nuchter, in zittende positie).

2.7 Primaire therapeutische target: LDL-C

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

LDL-C is de primaire target en wordt gemeten bij aanvang en follow-up van therapie (2). Uit extrapolatie van de beschikbare data van meta-analysen blijkt een absolute LDL-C streefwaarde < 70 mg/dL of een relatieve reductie van minstens 50% het meest efficiënt voor CV risico reductie bij patiënten met zeer hoog risico. Bij hoog-risico personen is de streefwaarde < 100 mg/dL (TABEL 2). Bij matig-risico personen is een streefwaarde < 115 mg/dL te overwegen.

TABEL 2: Primaire (LDL-C) en secundaire therapeutische streefwaarden in functie van SCORE:

SCORE	LDL-C mg/dL (mmol/L)	Non-HDL-C mg/dL (mmol/L)	ApoB mg/dL (g/L)
Zeer hoog risico	< 70 (1.8)	< 100 (2.6)	< 80 (0.8)
Hoog risico	< 100 (2.5)	< 130 (3.3)	< 100 (1.0)

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

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

Net zoals de directe LDL-C test heeft ook de berekende LDL-C zijn beperkingen. De Friedewald formule includeert de IDL en Lp(a) cholesterol componenten en gaat uit van een constante VLDL triglyceriden:cholesterol ratio, een afwezigheid van chylomicronen, en afwezigheid van excessieve hoeveelheden remnant lipoproteïnen. De formule is accuraat in sera met TG < 200 mg/dL, maar de berekening is in toenemende mate inaccuraat bij TG concentraties 200 tot 400 mg/dL. De berekening is ongeldig bij TG > 400 mg/dL en bij niet-nuchtere bloedafname, chylomicronemie of het zeldzame geval van type III dyslipoproteïnemie (VLDL remnants). De fout ontstaat omdat de triglyceride:cholesterol ratio in TG-rijke lipoproteïnen (VLDL en chylomicronen) progressief toeneemt naarmate de hypertriglyceridemie ernstiger wordt, en de formule zou dan VLDL cholesterol (=TG/5) overschatten en dus LDL-C onderschatten (1).

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

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

2.8 Secundaire therapeutische target: Non-HDL-C of apoB ?

2.8.1 Non-HDL-C

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

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

Fouten bij HDL-C metingen kunnen de berekening van non-HDL-C beïnvloeden. Daarom moeten niet alleen LDL-C maar ook non-HDL-C waarden voorzichtig geïnterpreteerd worden bij hypertriglyceridemie. Nochtans vertonen non-HDL-C berekeningen een veel betere concordantie met de CDC referentiemethode dan LDL-C (gemeten of berekend), met slechts 5 à 10% CV risico misclassificaties op basis van non-HDL-C versus 20 à 35% op basis van LDL-C in dyslipidemische sera (14). In een meta-analyse van grote gerandomiseerde statine trials blijkt dat non-HDL-C significant sterker geassocieerd is met het risico op ernstige CV voorvallen dan LDL-C en apoB (8).

2.8.2 ApoB

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

- patiënten die hun primaire LDL-C target behaald hebben doch nog steeds “atherogene dyslipidemie” vertonen (laag HDL, hoge TG), waarbij verhoogde apoB (>1.20 g/L) een overmaat van kleine, cholesterol-arme LDL partikels reflecteert;
- patiënten met ernstige hypertriglyceridemie waarbij laboratoriumfouten kunnen resulteren in inaccurate LDL-C en non-HDL-C bepalingen.

Vanuit laboratorium-specialistisch standpunt zijn de methoden voor apoB (en apoA1) superieur aan die van traditionele LDL en HDL bepalingen (1). ApoB is zoals apoA1 een duidelijk gedefinieerd, eenvoudig te kwantificeren proteïne (in tegenstelling tot de complexe lipoproteïnen partikels). De bepaling kan worden gestandaardiseerd over alle laboratoria wereldwijd omwille van de beschikbaarheid van internationale WHO referentie materialen en methoden. De meetresultaten zijn daardoor accuraat en reproduceerbaar. De kostprijs van één enkele merker (apoB) is vergelijkbaar met de kost van het traditioneel lipidenprofiel met vier merkers (TC, TG, HDL-C, LDL-C). Dus, hoewel het volledige lipidenprofiel essentieel blijft voor de initiële diagnose en risicostratificatie, kan de follow-up van dyslipidemische patiënten eenvoudiger en goedkoper wanneer enkel apoB zou gemeten worden. Een klinisch nadeel is het gebrek aan voldoende consistente evidentie van de meerwaarde van apoB t.o.v. LDL-C, of van apoB t.o.v. non-HDL-C, uit meta-analysen van gerandomiseerde trials (8-11). Een praktisch nadeel is dat apoB en apoA1 testen niet in alle klinische laboratoria beschikbaar zijn, wegens inconsistent terugbetalingsbeleid over verschillende landen heen. In de Belgische nomenclatuur voor klinische biologie worden apoB en apoA1 testen terugbetaald door het RIZIV/INAMI, maar niet in combinatie met LDL-C en HDL-C (cumulregel). In talrijke andere landen is het niet realistisch om apolipoproteïnen te testen wegens gebrek aan terugbetaling; in die landen is eenvoudige berekening van non-HDL-C een kosteloos en haalbaar alternatief voor apoB als secundaire target.

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

2.9 Hypertriglyceridemie

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

- Bij de aanpak van randverhoogde TG, 150-199 mg/dL (“milde hypertriglyceridemie”), moet de prioriteit gaan naar **aanpassingen van de levensstijl**.
- Bij “matige hypertriglyceridemie”, 200-499 mg/dL, moeten **non-HDL-C of apoB** beschouwd worden als **secundaire target** van therapie na LDL-C. Naast levensstijl modificatie kan ook farmacologische interventie overwogen worden om de non-HDL-C of apoB streefwaarden te bereiken bij hoog-risico patiënten, door starten of intensifiëren van statine therapie of door combinatie met andere farmaca vb. fibraten (2).
- Bij “ernstige hypertriglyceridemie” ≥ 500 mg/dL is het initiële doel de **preventie van pancreatitis** door reductie van TG, dringend bij waarden >1000 mg/dL !
- Secundaire oorzaken van hypertriglyceridemie en het **metabool syndroom** moeten steeds opgespoord en/of uitgesloten worden. Patiënten met nuchtere TG >2000 mg/dl hebben bijna steeds een secundaire én een genetische oorzaak van dyslipoproteïnemie (1,5).

2.10 Lipoproteïne (a)

Lp(a) is een cholesterol-rijk LDL partikel met één apoB molecule waarop een bijkomend proteïne, apolipoproteïne(a), gebonden is (16). Apolipoproteïne(a) bevat “kringle”-achtige moleculaire structuren die sterke homologie met plasminogeen vertonen. Het kringle 4 type 2 is aanwezig in multipele herhaalde kopieën variërend tussen 2 to >40 afhankelijk van de genetische apo(a) isovorm (16).

Hoge Lp(a) concentraties zijn aangeboren en identificeren personen met een genetische predispositie voor atherothrombotische CV ziekte (16), vooral wanneer LDL-C en Lp(a) samen verhoogd zijn. Dit sterk synergistisch effect tussen LDL-C en Lp(a) is een argument voor het aanbevelen van Lp(a) testen bij matig-risico patiënten met verhoogd LDL-C; het risico kan hoger zijn dan initieel bevonden met SCORE bij personen met hoog Lp(a). Het is aanbevolen om Lp(a) te testen bij personen met vroegtijdige CV aandoening, bij matig-risico personen met familiaal voorkomen van vroegtijdige CV aandoening en/of hoog Lp(a), of bij terugkerende CV aandoening onder statine therapie (16). Bij patiënten met verhoogd Lp(a) moet dan een meer intensieve LDL-C gerichte therapie overwogen worden. Als een secundaire prioriteit na LDL-C reductie wordt een streefwaarde voor Lp(a) <50 mg/dL aanbevolen (16).

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

Referenties

1. Langlois MR. Laboratory approaches for predicting and managing the risk of cardiovascular disease: postanalytical opportunities of lipid and lipoprotein testing. Clin Chem Lab Med 2012;50:1169-81.
2. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Atherosclerosis 2011;217: 3–46.
3. Cholesterol Treatment Trialists’ (CTT) Collaboration. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-81.

4. Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M, et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012;380:572-80.
5. Miller M, Stone J, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:2292-333.
6. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration. Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. *Lancet* 2010;375:1634-9.
7. Robinson JG, Wang S, Smith BJ, et al. Meta-analysis of the relationship between non-high-density lipoprotein cholesterol reduction and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:316-22.
8. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012;307:1302-9.
9. Sniderman AD, Williams K, Contois JH, et al. A meta-analysis of low-density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein cholesterol, and apolipoprotein B as markers of cardiovascular risk. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4:337-45.
10. Thanassoulis G, Williams K, Ye K, et al. Relations of change in plasma levels of LDL-C, non-HDL-C and apoB with risk reduction from statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *J Am Heart Assoc* 2014;3:e000759.
11. Robinson JG, Wang S, Jacobson TA. Meta-analysis of comparison of effectiveness of lowering apolipoprotein B versus low-density lipoprotein cholesterol and non high-density lipoprotein cholesterol for cardiovascular risk reduction in randomized trials. *Am J Cardiol* 2012;110:1468-76.
12. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, et al. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis* 2012;222:564-6.
13. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. *Eur Heart J* 2013;34:3478-90.
14. van Deventer HE, Miller WG, Myers GL, et al. Non-HDL-cholesterol shows improved accuracy for cardiovascular risk score classification compared to direct or calculated LDL cholesterol in a dyslipidemic population. *Clin Chem* 2011;57:490-501.
15. Langlois MR, Descamps OS, van der Laarse A, et al. Clinical impact of direct HDLc and LDLc method bias in hypertriglyceridemia. A simulation study of the EAS-EFLM Collaborative Project Group. *Atherosclerosis* 2014;233:83-90.
16. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, et al. Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010;31:2844-53.

Afkortingen:

ACC, American College of Cardiology
 AHA, American Heart Association
 BLC, Belgian Lipid Club
 CDC, Centers for Disease Control and Prevention
 CRMLN, Cholesterol Reference Method Laboratory Network
 EAS, European Atherosclerosis Society
 ESC, European Society of Cardiology
 FH, familiale hypercholesterolemie
 FCH, "familial combined hyperlipidemia"
 SCORE, Systematic COronary Risk Evaluation

Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische bevolking



Prévalence actuelle des dyslipidémies dans la population belge

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Ernst Rietzschel, UGent

THE RATIONAL USE OF LIPID LOWERING DRUGS

Consensus conference

May 22nd 2014, Auditorium Lippens (Royal Library) Brussels

Chapter title:

Current prevalence of dyslipidaemia in the Belgian population.

Huidige prevalentie van dyslipidemieën in de Belgische Bevolking.

Prévalence actuelle de dyslipidémies dans la population Belge.

prof. dr. Ernst Rietzschel, Ghent University, Dept. Internal Medicine (Cardiology)

Contents:

1. Operational definition of dyslipidaemia
2. Data sources
3. Measured data (epidemiological surveys): Asklepios & MONICA
 - 3.1. *ASKLEPIOS description*
 - 3.2. *MONICA Ghent 2009 description*
 - 3.3. *ASKLEPIOS & MONICA Ghent basic descriptives*
 - 3.4. *ASKLEPIOS & MONICA Ghent cholesterol levels (analysis restricted to subjects not taking lipid-lowering drugs)*
 - 3.5. *Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels.*
 - 3.5.1. *Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels (analysis stratified by sex).*
 - 3.5.2. *Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels (analysis stratified by risk levels).*
4. Self-reported data (questionnaire data): Scientific Institute of Public Health (WIV-ISP) Health Interview Survey (HIS) 2008.
 - 4.1. *Background information on the Health Interview Survey (HIS).*
 - 4.2. *Results from the 2008 Health Interview Survey (HIS).*
 - 4.3. *Comments on and interpretation of the data.*
 - 4.4. *Comparison of questionnaire data with measured data.*
5. Familial Hypercholesterolaemia (FH)
 - 5.1. *Background*
 - 5.2. *Belgian Data*
 - 5.3. *Recommendation*
6. Synopsis
7. References

1. Operational definition of dyslipidaemia

As this is a consensus document on the use of lipid-lowering drugs, it seems logical to use an operational definition of dyslipidaemia, which is similar in definition and cut-offs to the definition used in deciding therapeutic options.

Therefore, the definition used here is based on the latest European guidelines on dyslipidaemia and prevention.^{1,2}

In these current guidelines LDL-cholesterol (low-density lipoprotein) is used as primary lipid abnormality to define dyslipidaemia, and/or to advise lifestyle or drug interventions. Therefore the lipid classification we used is primarily LDL-cholesterol based.

Based upon these most current guidelines, subjects are deemed to have “elevated cholesterol” in the following conditions:

LDL-cholesterol levels **>115 mg/dl** in low and moderate risk subjects.

- Moderate risk is defined by a calculated SCORE $\geq 1\%$ and $< 5\%$ for 10 year risk of fatal cardiovascular disease (CVD).
- Low risk is defined by a calculated SCORE $< 1\%$ for 10 year risk of fatal CVD.
- Together these two categories represent the majority of the population.

LDL-cholesterol levels **>100 mg/dl** in high risk subjects.

- Subjects with any of the following:
- Markedly elevated single risk factors such as familial dyslipidaemias (LDL > 200 mg/dl) and severe hypertension (BP $> 180/110$ mmHg).
- Type 2 diabetes < 40 yrs and NO other risk factors
- A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $< 10\%$ for 10 year risk of fatal CVD.

LDL-cholesterol levels **>70 mg/dl*** in very high risk subjects.

- Subjects with any of the following:
- Documented CVD (i.e., this represents the category of secondary prevention).
- Patients with type 2 diabetes, aged > 40 yrs and at least one other CV risk factor & patients with type 1 diabetes with target organ damage (such as microalbuminuria).
- Patients with moderate to severe CKD (chronic kidney disease; glomerular filtration rate (GFR) < 60 ml/min/1.73 m²).
- A calculated 10 year SCORE risk $> 10\%$.

* in very high risk subjects an alternate target is a $> 50\%$ LDL-cholesterol reduction from baseline if < 70 mg/dl can not be reached.

2. Data sources

Using this operational definition of "elevated cholesterol", it becomes immediately obvious that data sources have to be thoroughly phenotyped. Merely having LDL-cholesterol data available is not enough to decide which subjects or which proportion of the population have/has an elevated cholesterol level.

Thus, besides lipid levels, the data available should include:

- the necessary data to calculate SCORE
 - age
 - sex
 - blood pressures and use of antihypertensive drugs
 - smoking habits.
- Diabetic status
- Presence of renal disease (eGFR), including microalbuminuria.
- Previous medical history focused on CVD.
- Use of lipid-altering drugs.

Furthermore, as highlighted in the title the data should be contemporary, reflecting current prevalences.

3. Measured data (epidemiological surveys): Asklepios & MONICA Ghent 2009

3.1 ASKLEPIOS description

The Asklepios study is a longitudinal population study focusing on the interplay between ageing, cardiovascular haemodynamics and (preclinical) cardiovascular disease. Baseline data were obtained between 2002 and 2004 in 2524 subjects middle-aged subjects (age 35 to 55 at the moment of inclusion), free from overt cardiovascular disease at study initiation, randomly sampled from the twinned Belgian communities of Erpe-Mere and Nieuwerkerken.

The subjects were extensively phenotyped including questionnaire data, echocardiography, vascular echography, arterial tonometry, and biochemistry (including inflammatory biomarkers, DNA and telomere biology and biobanking).

The response rate was 38.3% (36.4% for men; 40.4% for women).

3.2 MONICA Ghent 2009 description

Surveys of the CVD risk factor profile of the general population. MONICA Ghent surveys men and women, aged 25-64 years old, from the city of Ghent. The data used are from the 4th repeat survey from 2009 (previous surveys were: 1985-1987, 1987-1990 and 1990-1992)

It is a random sample from the population register of city of Ghent (01/01/2008); n=2200; age 25-64 years old; stratified by gender and by age (per 10 y). Data collection included a self-administered survey (with questions addressing awareness and/or treatment for hypercholesterolemia) as well a bio-clinical examination at the MONICA site (UZ Gent).

The response rate was 40.8%

3.3 ASKLEPIOS & MONICA Ghent basic descriptives

Data are available for 2524 subjects of the ASKLEPIOS study and for 830 subjects of the MONICA Ghent study. In ASKLEPIOS, all subjects were fasting, whilst in the MONICA Ghent cohort approximately 72% of subjects were fasting (608/845).

	ASKLEPIOS	MONICA Ghent	MONICA Ghent (fasting blood sample)
N	2524	845	608
Age (mean; years)	46 ± 6	47 ± 11	48 ± 11
Age (range; years)	31 - 60	25 - 65	25 - 65
Sex (% female)	51.5%	52.3%	53.0%
Total cholesterol (mg/dl)	217 ± 37	204 ± 39	205 ± 39
HDL-cholesterol (mg/dl)	64 ± 17	63 ± 18	63 ± 18
Triglycerides (mg/dl)	91 (65 – 131)	92 (67 – 130)	88 (65 – 127)
LDL-cholesterol	131 ± 34	120 ± 36	122 ± 36
Use of lipid-lowering drugs (%)	6.3%	10.9%	10.5%
BMI (kg/m ²)	25.7 ± 4.3	25.6 ± 4.6	25.6 ± 4.5
Waist Circumference (cm)	87 ± 13	88 ± 13	88 ± 13
Glycemia (mg/dl)	91 ± 12	87 ± 14	87 ± 11
Diabetes (%)	1.6	3.8	3.0
Prior CV events (%)	0 (by design)	3.2%	3.0
Blood pressure (mmHg)	127/80	127/78	128/79
SCORE Belgium (%)	0.56 (0.29 – 1.06)	0.30 (0.12 – 1.13)	0.32 (0.13 – 1.11)
SCORE > 5%	0.5	7.0	7.2
High-risk subjects			
- very high risk (%)	2.2	6.7	5.8
- high risk (%)	3.9	7.1	8.1
- moderate / low risk (%)	93.9	86.2	86.2

Data are mean ± standard deviation or median (interquartile range) for non-normally distributed data)

Overall, the ASKLEPIOS and MONICA Ghent data are quite comparable. The main differences relate to age, risk distribution and LDL-cholesterol levels.

ASKLEPIOS is a population of 35 to 55-year-old subjects with a very limited number of subjects below 35 or above 55 years. Subjects in MONICA were evenly distributed from 25 to 65 years old. Specifically because of this inclusion subjects above 55 years, the MONICA cohort represents a sample at a higher risk (3.8% diabetes versus 1.6%; 3.2% prior CV events versus none in ASKLEPIOS). This higher risk of the MONICA cohort is clearly visible in the last line of the table, where 13.8% of MONICA subjects were classified as “High risk” or “Very high risk” compared to 6.1% of subjects in ASKLEPIOS.

Finally there is a somewhat lower LDL level in the MONICA subjects. Although there is more extensive use of lipid-lowering drugs in this cohort, the differences in LDL-cholesterol cannot solely be attributed to this (based on multivariate modeling; data not shown). In multivariate model taking account of age differences, sex, BMI, background risk, use of lipid-lowering drugs, only part of the differences in LDL-cholesterol could be attributed to differences in age, sex or BMI. However, an approximately 9 mg/dl LDL-cholesterol difference remained.

3.4 ASKLEPIOS & MONICA Ghent cholesterol levels (analysis restricted to subjects not taking lipid-lowering drugs)

Overall, the average LDL-cholesterol of our untreated population between 25 and 65 years was 130 ± 35 mg/dl (ASKLEPIOS 131 ± 34 mg/dl; MONICA Ghent 123 ± 36 mg/dl).

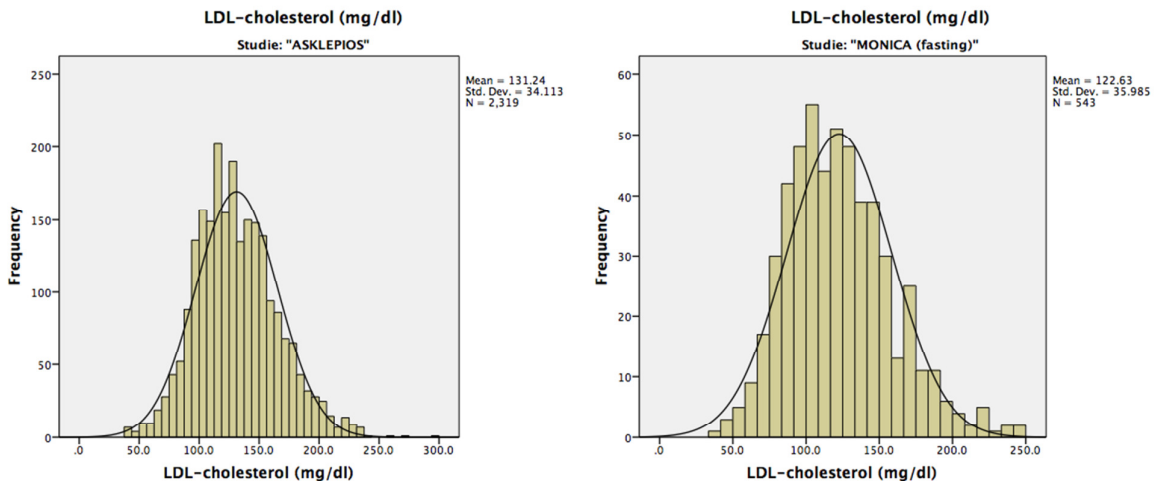
Both population histograms are included below.

Purely based on these histogram data, without taking into account the effective risk of the population, it can be ascertained that:

- The LDL cholesterol target for moderate risk subjects (<115 mg/dl) is met by 35.5% of subjects (33.2% in ASKLEPIOS; 44.9% in MONICA)
- The LDL cholesterol target for high risk subjects (<100 mg/dl) is met by 19.3% of subjects (17.1% in ASKLEPIOS; 28.5% in MONICA)
- The LDL cholesterol target for very high risk subjects (<70 mg/dl) is met by 2.8% of subjects (2.4% in ASKLEPIOS; 4.6% in MONICA)

It is noteworthy that in this population sample, 3% of subjects (3% in ASKLEPIOS; 2.8% in MONICA Ghent) had LDL-cholesterol levels > 200 mg/dl, a cut-off frequently used to classify familial hypercholesterolaemia!

Interpretation: based on the highest LDL target achievement (for moderate risk subjects), at least two thirds of the population (64.5%) have elevated LDL-cholesterol levels. This rough figure is an underestimation (see 3.5), as it does not take into account those people already taking lipid-lowering drugs (an additional 5 to 10% of the population), and the proportion of subjects which would be reclassified as having elevated LDL-cholesterol, when their risk profile would be taken into account (e.g. less than 5% of very high risk subjects have native LDL-cholesterol levels below their recommended targets).



3.5 Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels.

Compiling the data, taking into account the risk factor profile population, with their respective cut-offs, in an analysis restricted to subjects not taking lipid-lowering drugs, **64.2%** have an elevated LDL-cholesterol above the recommended target at their risk level.

If the analysis includes subjects taking lipid lowering drugs (and it is reasonable to suppose that the subjects indeed had elevated LDL-cholesterol levels): **66.7%** have an elevated LDL-cholesterol above the recommended target at their risk level.

3.5.1 Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels (analysis stratified by sex).

If the analysis is repeated stratified by sex, it is clear that men have on average somewhat higher LDL-cholesterol levels.

Approximately 60% of women have an elevated LDL-cholesterol (58.5% when the analysis restricted to subjects not taking lipid-lowering drugs; 60.8% when these subjects are included).

Approximately 70+% of men have an elevated LDL-cholesterol (70.2% when the analysis restricted to subjects not taking lipid-lowering drugs; 73.1% when these subjects are included).

3.5.2 Proportion of the population with elevated LDL-cholesterol levels (analysis stratified by risk levels).

In low to moderate risk subjects

- 61.8% of subjects have elevated LDL-cholesterol levels > 115 mg/dl (64.4% if subjects taking lipid-lowering drugs; are included).
- 6.1% of this population was taking a lipid-lowering drug at the time of survey.
- Of those taking a lipid-lowering drug, 57.1% did not reach their target LDL-cholesterol level.

In high-risk subjects

- 94.6% of subjects have elevated LDL-cholesterol levels (95.9% if subjects taking lipid-lowering drugs; are included).
- 12.9% of this population was taking a lipid-lowering drug at the time of survey.
- Of those taking a lipid-lowering drug, 89.5% did not reach their target LDL-cholesterol level.

In very high-risk subjects

- 90.0% of subjects have elevated LDL-cholesterol levels (93.3% if subjects taking lipid-lowering drugs; are included).
- 31.1% of this population was taking a lipid-lowering drug at the time of survey.
- Of those taking a lipid-lowering drug, 89.3% did not reach their target LDL-cholesterol level**.
- If this analysis is restricted to subjects with diabetes or previous cardiovascular disease, these numbers are only marginally different: 35.6% of this population was taking a lipid-lowering drug and only 11% reached their LDL target.

Some notes on target attainment in subjects taking lipid-lowering drugs: there is certainly a potential for underestimation of what we are truly achieving. First, these analyses are conducted in a small number of subjects (very high risk & treated), so there is certainly the potential for inaccuracy. It would be safer to base data on what is achieved in secondary prevention on ongoing excellent European datasets (EUROASPIRE). Secondly, and importantly, at the time of the ASKLEPIOS survey the LDL targets were not as strict as the current targets for very high risk subjects and the definition of very high risk less expansive (CKD was not yet a criterion to define very high risk).

Furthermore, in our analyses for example diabetics also include newly diagnosed diabetics at the time of the examination. Since this was not previously known, it seems likely that these subjects would not yet be treated. With regards to the presence of previous cardiovascular disease (data from MONICA), these data are the questionnaire based, so there is a potential that subjects might declare themselves as having CVD, although this might not be the case, and thus that they are correctly not receiving drug therapy.

In secondary prevention, excellent data from the EUROASPIRE surveys in coronary heart disease subjects (CHD) suggest that 40-50% of CHD subjects fail to reach the prior LDL cholesterol targets of 100 mg/dl.³

In the most current survey (EUROASPIRE IV*; unpublished) the proportion of patients on lipid-lowering drugs who met the LDL cholesterol target (<70 mg/dl) increased, however, 75.3% of patients still did not reach the current target.

**A final caveat: in very high risk subjects an alternate target is a > 50% LDL-cholesterol reduction from baseline if < 70 mg/dl can not be reached. However, testing this target is very difficult as it necessitates reliable pre-treatment data, which is rarely available. As such this target was intentionally left out of these analyses.

Still, even with these (small) caveats mind, it seems likely that there is substantial underdetection and undertreatment in all risk categories of elevated LDL-cholesterol in our Belgian population.

* <http://www.escardio.org/about/press/press-releases/esc13-amsterdam/Pages/adverse-lifestyle-trends-counter-improvements-CV-risk-factor-management.aspx>

4. Self-reported data (questionnaire data): Scientific Institute of Public Health (WIV-ISP) Health Interview Survey (HIS) 2008.

4.1 Background information on the Health Interview Survey (HIS).

Data, information & reports can be accessed at : <https://his.wiv-isp.be/SitePages/Home.aspx>

The Health Interview Survey (HIS) is one of Belgium's leading health surveys. The first HIS in Belgium took place in 1997 and the last in 2008. There is currently a new survey ongoing, but these data are not yet available.

The HIS is a cross-sectional household interview survey repeated every 3 to 5 years. The target population of the survey covers all individuals residing in Belgium at the time of data collection with no restrictions regarding nationality or age. The most comprehensive sampling framework for reaching this population is the National Population Register. Individuals not recorded in the National Register, such as the homeless or illegal immigrants, are therefore excluded from the survey.

The basic sample size is 10,000 effective interviews. This fixed number of individuals is divided between the regions: 3,500 in the Flanders, 3,500 in Wallonia (including 300 in the German-speaking community) and 3,000 in Brussels. These numbers are, in principle, sufficient to enable accurate estimates at both the national and regional levels.

The sampling scheme of the households and respondents of the survey is a combination of several sampling techniques: stratification, systematic sampling and clustering. The 2008 survey included an additional sample of 1,250 elderly people representative of the 75-and-older age group, in order to obtain a more precise picture of the health of the elderly. Therefore the total sample size for the 2008 survey is 11,250 individuals.

Participation in the HIS is not compulsory, so households may refuse to participate. The participation rate is calculated as the proportion of participating households among those that could be contacted. For 2008, this rate was 55% (5,809 / (5,809 + 4,746)).

4.2 Results from the 2008 Health Interview Survey (HIS).

4.2.1 Percentage of the population (aged 15 years and over) that had a blood cholesterol measurement in the past 5 years. Data from all age groups, both genders, all regions.

Age group	Gender	Flemish Region		Brussels Region		Walloon Region	
		%	N	%	N	%	N
15-24	Men	10.5	154	24.2	98	12.8	141
	Women	17.2	150	19.8	109	23.6	141
	Total	13.7	304	21.9	207	18.5	282
25-34	Men	40.7	146	40.3	165	31.5	126
	Women	53.6	172	51.2	186	47.7	168
	Total	47.6	318	45.7	351	40.4	294
35-44	Men	55.6	217	58.1	135	57.3	187
	Women	60.0	205	65.9	177	59.9	228
	Total	57.8	422	62.2	312	58.7	415
45-54	Men	76.3	219	71.1	123	75.1	192
	Women	79.4	243	79.9	122	78.9	221
	Total	78.0	462	75.6	245	77.1	413
55-64	Men	87.6	240	85.2	122	89.5	190
	Women	82.0	223	91.3	131	82.5	217
	Total	84.8	463	88.5	253	85.9	407
65-74	Men	89.0	152	86.8	53	87.5	115
	Women	94.4	162	86.2	78	94.1	131
	Total	91.8	314	86.4	131	91.2	246
75+	Men	85.9	188	86.9	97	88.5	139
	Women	86.6	291	88.9	171	93.3	248
	Total	86.3	479	88.2	268	91.4	387
Total	Total	65.6	2762	62.9	1767	65.4	2444

4.2.2 Percentage of the population (aged 15 years and over with blood cholesterol already measured) and that received a notification that their blood cholesterol was too high. Data from all age groups, both genders, all regions.

Age group	Gender	Flemish Region		Brussels Region		Walloon Region	
		%	N	%	N	%	N
15-24	Men	7.1	19	37.7	24	29.4	19
	Women	15.3	29	28.7	27	30.4	38
	Total	12.1	48	33.1	51	30.0	57
25-34	Men	13.0	62	30.0	72	36.4	43
	Women	21.6	92	14.6	100	24.8	90
	Total	17.9	154	21.6	172	28.8	133
35-44	Men	35.4	128	30.1	80	47.4	115
	Women	18.9	131	25.5	118	28.1	150
	Total	26.9	259	27.5	198	36.7	265
45-54	Men	52.0	174	44.6	91	44.3	152
	Women	37.0	194	38.4	103	39.7	181
	Total	43.9	368	41.3	194	41.8	333
55-64	Men	60.5	214	56.0	102	63.4	170
	Women	50.6	193	53.4	120	48.4	186
	Total	55.6	407	54.5	222	56.0	356
65-74	Men	55.8	142	66.2	46	52.6	103
	Women	56.8	153	72.3	70	48.8	119
	Total	56.3	295	69.6	116	50.4	222
75+	Men	55.3	166	47.4	85	43.4	127
	Women	57.7	253	47.3	149	45.5	229
	Total	56.7	419	47.3	234	44.7	356
Total	Total	43.5	1950	41.0	1187	43.9	1722

4.3 Comments on and interpretation of the data:

- Results in the lower age ranges should be interpreted with care because of the low number of subjects in each category.
- Of the population aged 15 or older, around 65% had their blood cholesterol checked in the past five years. This overall average masks 2 patterns: in the age group below 35 years, less than half of the population had a cholesterol check in the last five years, whilst these percentages are far higher in and above middle age. If the analysis is restricted to subject above 45 years of age, then around 80 to 85% of subjects would have had their blood cholesterol checked the past five years.
- Of the population in which cholesterol was measured, **43%** reported that they were notified that their blood cholesterol was too high. Again, there is an age trend: around 25% of subjects below the age of 35 years were notified that their

- blood cholesterol was too high, this increased to more than 50% of those above 45 years.
- Regional differences were small.
 - Blood cholesterol levels were measured more often among women (67.5%) than men (62.5%); but women were notified of high cholesterol levels (after testing) less often than men (39.5% versus 48%, respectively). These differences became smaller above the age of 65 years.
 - People with a higher educational level had higher coverage for hypercholesterolemia screening than people with a lower educational level (data not shown).
 - This coverage proportion increased significantly from 1997 to 2008 (from 56% to 65%). The percentage of people notified that their cholesterol was too high also increased during the same period from 34% in 1997 to 43% in 2008 (data not shown).

4.4 Comparison of questionnaire data with measured data.

Interestingly, in MONICA Ghent, the respondents were asked the question whether they were ever told that they had an elevated cholesterol level. 32.9% of subjects responded positively, whilst the true prevalence of elevated LDL cholesterol was nearly double when using measured data.

Furthermore, in ASKLEPIOS, the treating primary care physician of the subjects were asked whether the subject was diagnosed with an elevated cholesterol level. In 44.9% of cases the subject was identified as having an elevated cholesterol level, whilst the true prevalence was closer to 66.7%

Interpretation : questionnaire data clearly underestimates the prevalence of elevated cholesterol levels in the community. True (measured) prevalence data are nearly 100% higher than data ascertained directly from subjects via questionnaire, and nearly 50% higher than data gathered from the treating primary care physician of the subjects. Although in the latter case, I expect that current awareness among primary care physician will be clearly higher than at the time of the survey in 2002-2004.

5. Familial Hypercholesterolemia (FH)

5.1 Background

Familial hypercholesterolaemia (FH) is a common genetic cause of premature CVD with an up to 13-fold increased risk of CHD, due to lifelong elevated plasma LDL-cholesterol levels. There are 2 forms: the very common (1/200 to 1/500) heterozygous FH with total cholesterol levels of 310 – 580 mg/dl. And the rare (1/1 000 000) homozygous FH with total cholesterol levels of 460 – 1160 mg/dl.

If left untreated, men and women with heterozygous FH typically develop CHD before age 55 and 60, respectively, while the much rarer homozygotes typically develop CVD very early in life and if untreated die before age 20.

However, once diagnosed, heterozygotes can readily be treated with cholesterol-lowering medication to attenuate development of atherosclerosis and to prevent CVD.

It is thus crucial that these individuals be detected in the population. Of the theoretical (lower) estimated prevalence of 1/500 for heterozygous FH, 1% are diagnosed in most countries. Based on prevalences between 1/500 and 1/200, between 14 and 34 million individuals worldwide have FH.

5.2 Belgian Data

Based on the theoretical (lower) estimated prevalence of 1/500 for heterozygous FH, 4% are diagnosed in Belgium (see fig below).^{4, 5}

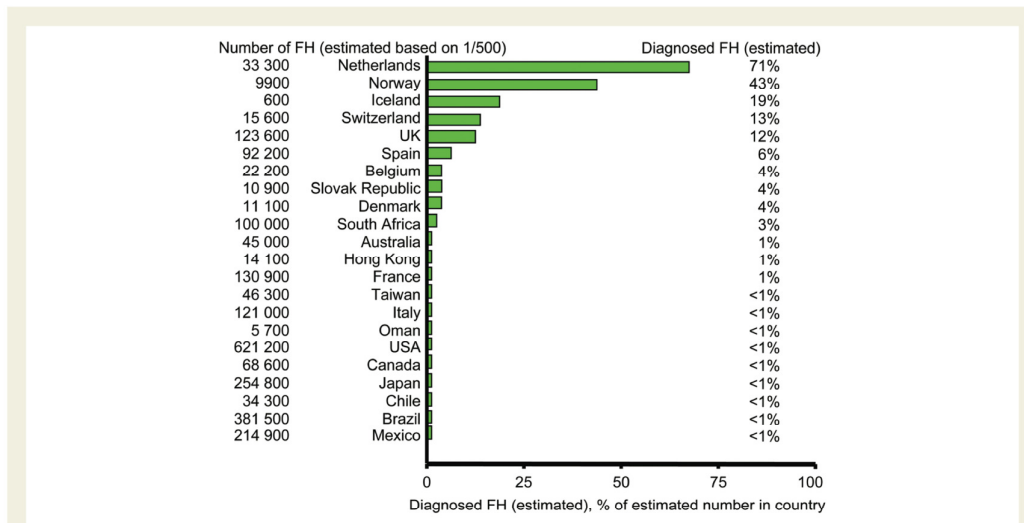


Figure 1 Estimated per cent of individuals diagnosed with familial hypercholesterolaemia in different countries/territories, as a fraction of those theoretically predicted based on a frequency of 1/500 in the general population. As most countries do not have valid nationwide registries for familial hypercholesterolaemia, several values in this figure represent informed estimates from clinicians/scientists with recognized expertise in and knowledge of familial hypercholesterolaemia in their respective countries. Numbers were provided by Michael Livingston, Steve E. Humphries (UK), Olivier S. Descamps (Belgium).

5.3 Recommendation

Owing to severe underdiagnosis and undertreatment of FH, there is an urgent worldwide need for diagnostic screening together with early and aggressive treatment of this extremely high-risk condition.

It is recommended that children, adults, and families should be screened for FH if a person or family member presents with FH, a plasma cholesterol level in an adult >310 mg/dl or a child >230 mg/dl, premature CHD, tendon xanthomas, or sudden premature cardiac death. This is referred to as cascade screening, where identification of 1 affected individual should trigger screening of all relatives.

6. Synopsis

- i. As this is a consensus document on the use of lipid-lowering drugs, it seems logical to use an LDL-centric operational definition of dyslipidaemia, which is similar in definition and cut-offs to the definition used in deciding therapeutic options: i.e. LDL-cholesterol levels >115 mg/dl in low and moderate risk subjects, >100 mg/dl in high risk subjects and >70 mg/dl in very high risk subjects.
- ii. Using well-phenotyped population-representative data in more than 3300 subjects between 25 and 65 years, 66.7% of the population have an elevated LDL-cholesterol above the recommended target at their risk level.
- iii. High & very high risk subjects have elevated LDL cholesterol levels in >90% of cases, with only a minority (<1 in 3) being treated (in our dataset) and a very small percentage of those treated reaching their target levels: around 10-11% in our dataset (a likely underestimation as discussed in the text); less than 25% in the most current EUROASPIRE data.
- iv. It seems likely that there is substantial underdetection and undertreatment in all risk categories of elevated LDL-cholesterol in our Belgian population.
- v. Questionnaire data (such as those from the Health Interview Survey) have the advantage of sampling the entire population, but these questionnaire data very likely substantially underestimate the true prevalence of elevated cholesterol levels.
- vi. Owing to severe underdiagnosis and undertreatment of familial hypercholesterolemia (FH), there is an urgent worldwide need for diagnostic screening together with early and aggressive treatment of this extremely high-risk condition. It is recommended that all family members should be screened for FH if a person or family member presents with FH. This is referred to as cascade screening, where identification of 1 affected individual should trigger screening of all relatives.

7. References

1. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, Agewall S, Alegria E, Chapman MJ, Durrington P, Erdine S, Halcox J, Hobbs R, Kjekshus J, Filardi PP, Riccardi G, Storey RF, Wood D, Bax J, Vahanian A, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kearney P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vardas P, Widimsky P, Windecker S, Berkenboom G, De Graaf J, Descamps O, Gotcheva N, Griffith K, Guida GF, Gulec S, Henkin Y, Huber K, Kesaniemi YA, Lekakis J, Manolis AJ, Marques-Vidal P, Masana L, McMurray J, Mendes M, Pagava Z, Pedersen T, Prescott E, Rato Q, Rosano G, Sans S, Stalenhoef A, Tokgozoglul, Viigimaa M, Wittekoek ME, Zamorano JL. Esc/eas guidelines for the management of dyslipidaemias: The task force for the management of dyslipidaemias of the european society of cardiology (esc) and the european atherosclerosis society (eas). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-1818
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benlian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Op Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F, Cooney MT, Bax J, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Popescu BA, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Aboyans V, Ezquerra EA, Baigent C, Brotons C, Burell G, Ceriello A, De Sutter J, Deckers J, Del Prato S, Diener HC, Fitzsimons D, Fras Z, Hambrecht R, Jankowski P, Keil U, Kirby M, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, McMurray J, Pajak A, Parkhomenko A, Rallidis L, Rigo F, Rocha E, Ruilope LM, van der Velde E, Vanuzzo D, Viigimaa M, Volpe M, Wiklund O, Wolpert C. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * developed with the special contribution of the european association for cardiovascular prevention & rehabilitation (eacpr). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-1701
3. Kotseva K, Wood D, De Backer G, De Bacquer D, Pyorala K, Keil U, Group ES. Cardiovascular prevention guidelines in daily practice: A comparison of euroaspire i, ii, and iii surveys in eight european countries. *Lancet*. 2009;373:929-940
4. Descamps OS, Tenoutasse S, Stephenne X, Gies I, Beauloye V, Lebrethon MC, De Beaufort C, De Waele K, Scheen A, Rietzschel E, Mangano A, Panier JP, Ducobu J, Langlois M, Balligand JL, Legat P, Blaton V, Muls E, Van Gaal L, Sokal E, Rومان R, Carpentier Y, De Backer G, Heller FR. Management of familial hypercholesterolemia in children and young adults: Consensus paper developed by a panel of lipidologists, cardiologists, paediatricians, nutritionists, gastroenterologists, general practitioners and a patient organization. *Atherosclerosis*. 2011;218:272-280
5. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, Wiklund O, Hegele RA, Raal FJ, Defesche JC, Wiegman A, Santos RD, Watts GF, Parhofer KG, Kees Hovingh G, Kovanen PT, Boileau C, Averna M, Borén J, Bruckert E, Catapano AL, Kuivenhoven JA, Pajukanta P, Ray K, Stalenhoef AFH, Stroes E, Taskinen M-R, Tybjærg-Hansen A, Panel ftEASC. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: Guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus statement of the european atherosclerosis society. *Eur Heart J*. 2013

Werkzaamheid van hypolipemiërende geneesmiddelen in de preventie van cardiovasculaire aandoeningen



Efficacité des médicaments hypolipidémiants dans la prévention des affections cardiovasculaires

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Erik Muls, KULeuven

Geen tekst beschikbaar - Pas de texte disponible

Effets indésirables des médicaments hypolipémiants à court et à long terme



Neveneffecten van hypolipemiërende geneesmiddelen op korte en lange termijn

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. Jean-Luc Balligand, UCL

EFFETS INDESIRABLES DES STATINES ET AUTRES HYPOLIPIDEMIANTS

Prof. Jean-Luc BALLIGAND

Pôle de Pharmacologie et Thérapeutique
Département de Médecine Interne
Institut de Recherche Expérimentale et Clinique
et Cliniques Universitaires Saint-Luc
Université Catholique de Louvain
Professeur de Médecine et Pharmacologie,
Directeur du Pôle

Question du Jury:

Sécurité des statines et d'autres hypolipémiants en prévention cardiovasculaire:

1. 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...).
2. quel est le monitoring adéquat d'un traitement par statines dans le cadre d'une surveillance des effets indésirables potentiels ?
3. quels sont les alertes devant conduire à l'arrêt d'une statine et/ou de toute statine et comment les prendre en charge ?
4. 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,...)

Reponses au Jury (J-L Balligand)

1. effets indésirables avec les statines

1.1 remarques préliminaires

Le résumé bibliographique a établi une liste représentative des effets secondaires le plus souvent rapportés dans les études cliniques, qu'elles soient observationnelles ou RCT. Un caveat important mérite d'être rappelé d'emblée : les études observationnelles sont d'une qualité très inégale, tant dans le design que dans la collecte des données (effets indésirables peu catégorisés, self-reporting imprécis...), et sujettes à de nombreux effets confondants (associations circonstanciels, surtout en cas de design rétrospectif) ; les RCT sont plus rigoureuses quant au design, mais cela ne préjuge pas de la qualité du reporting des effets secondaires, qui peut être médiocre ; de plus, la durée du follow-up varie grandement d'une étude à l'autre, ce qui, pour les études les plus courtes, peut sous-estimer l'incidence d'événements qui ne s'installent que lentement dans le temps (incidence de diabète, par exemple). Les RCT sont aussi souvent précédées d'une période de « run-in » au cours de laquelle on a soin d'exclure tout sujet qui présenterait une sensibilité accrue à un effet secondaire, ce qui entraîne une sous-estimation par un biais de sélection. Enfin, l'étude bibliographique fait état de nombreuses meta-analyses qui, par leur principe, ont tendance à « gommer » l'hétérogénéité des données par la combinaison de résultats d'études aux designs différents, follow-ups variables et qualité de reporting inégale.

Pour ces raisons, il est important de confronter les données telles qu'elles ressortent des études publiées à l'expérience sur le terrain, en conditions « real life », où les patients sont traités sans les garde-fous et la surveillance rapprochée typique des essais cliniques ; le recensement des effets secondaires « post-marketing » d'un médicament peut à ce titre donner un éclairage intéressant ; malheureusement, c'est à nouveau sans garantir une qualité uniforme de la collecte des données.

Pour les raisons mentionnées ci-dessus, on remarquera que la « qualité de la preuve » concernant l'association entre utilisation des statines et effets secondaires est, au mieux, « médiocre » et souvent impossible à évaluer. Une étude récente parue dans le European Journal of Preventive Cardiology (1) met d'ailleurs sérieusement en doute l'association causale entre statines et certains effets secondaires recensés dans la plupart des mêmes études cliniques (que la présente recherche bibliographique) en calculant un indice de causalité ; c'est une approche intéressante, même si cet indice n'est pas lui-même exempt de biais.

1.2 ces réserves étant faites, on peut certainement retenir que les effets secondaires le plus souvent observés chez les patients traités avec des statines sont :

1.2.1-effets musculaires squelettiques : allant de la « myopathie », à la « myosite », jusqu'à la « rhabdomyolyse »

1.2.2-élévation des enzymes hépatiques (essentiellement transaminases)

1.2.3 -altérations (au long cours) du contrôle glycémique, avec augmentation de l'incidence de nouveaux cas de diabète sucré.

Ces trois premières rubriques sont celles pour lesquelles il existe la preuve la plus fiable et/ou qui se recoupent le mieux avec l'expérience de terrain. Quant à établir un chiffre d'incidence, on doit à nouveau émettre les réserves suivantes :

1.2.1 effets musculaires squelettiques : la fréquence varie largement entre les trois rubriques ; la rhabdomyolyse est la forme la plus rare, mais de définition cliniquement sans ambiguïté : il s'agit d'une destruction musculaire massive, accompagnée de phénomènes inflammatoires locaux et systémiques, avec douleur et impotence fonctionnelle importante, pouvant évoluer jusqu'au décès du patient. L'incidence est très rare sur base des RCT (mais avec le biais de sélection sus-mentionné); on peut l'estimer à moins de 0,1%.

La myosite peut être définie comme une inflammation aseptique du muscle squelettique, avec histologie positive (lyse des myocytes avec infiltrat de cellules inflammatoires), de gravité (notamment clinique) nettement moindre que la rhabdomyolyse, avec élévation des enzymes plasmatiques d'origine musculaire (creatine phosphokinase, GOT, LDH); dans la plupart des études, le niveau de ces enzymes est généralement prohibitif au-delà de 10X la valeur normale supérieure. On peut en estimer la fréquence à 0,5%.

La myopathie est un symptôme avant tout clinique, qui se traduit par des douleurs musculaires avec faible impotence fonctionnelle ; elle n'est pas nécessairement accompagnée par une élévation des enzymes musculaires ; elle traduit néanmoins une réelle toxicité musculaire, car quelques études biopsiques systématiques ont révélé une lyse des myocytes (2; 3). C'est un symptôme peu spécifique, qui impose un diagnostic différentiel attentif. Ceci explique probablement en partie son incidence plus élevée, 2-10%.

Pour toutes ces atteintes musculaires, y compris devant une élévation simple des enzymes, il faut exclure une cause spécifique (autre que la prise d'hypolipémiants) avant d'incriminer le médicament ; en particulier, une hypothyroïdie, des traumatismes musculaires (depuis la pratique sportive intensive jusqu'à un crush syndrome), myosites infectieuses ou inflammatoires comme la dermatopolymyosite. Anamnèse et examen clinique complets sont de mise ; si l'atteinte clinique n'est pas inquiétante, il est utile de répéter le dosage enzymatique (sans arrêter le médicament) pour exclure une autre cause réversible ; de même, en cas de doute, on peut arrêter temporairement le médicament, revoir le patient (pour vérifier si les symptômes ont disparu) et tenter une « re-challenge » qui, en cas de récurrence des symptômes, augmenterait la probabilité de causalité.

Il est aussi important de dépister les conditions qui prédisposent à la toxicité musculaire, en particulier, l'âge, l'insuffisance rénale, la présence d'une cholestase hépatique (la majorité des statines étant excrétées dans la bile), ou d'une myopathie pré-existante (voir les causes citées ci-dessus, auxquelles il faut ajouter les rares mitochondriopathies d'origine génétique, généralement associées à une intolérance à l'effort), et la polymédication.

La prise concomitante d'autres médicaments peut favoriser la survenue de toxicité musculaire pour au moins 2 raisons : soit ces médicaments ont par eux-mêmes une toxicité pour le muscle, qui s'ajoute à celle des hypolipémiants ; soit ils potentialisent la toxicité des hypolipémiants par interaction pharmacocinétique, c'est-à-dire qu'ils interfèrent avec la métabolisation ou biodisponibilité des hypolipémiants et entraînent une augmentation de leur concentration plasmatique et/ou musculaire. Même si, intuitivement, on aurait tendance à penser que la toxicité augmente en proportion de la concentration plasmatique des statines, de telles corrélations linéaires n'ont jamais été démontrées dans les grandes cohortes cliniques, soit parce que trop difficilement mesurable, ou parce que le mécanisme de toxicité est plus complexe et probablement multi-factoriel. Néanmoins, l'expérience de terrain montre que l'incidence de toxicité augmente avec la dose de statine utilisée et que dans ce cas la réduction de la dose augmente la tolérance. Ceci a conduit à une recommandation par la FDA de limitation de dose d'utilisation de la simvastatine, qui ne devrait pas dépasser 40mg/j (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>)

Les interactions pharmacocinétiques varient d'une statine à l'autre en fonction de leur voie de métabolisation par les isoformes spécifiques du cytochrome P450 hépatique ; l'isoforme 3A4 est impliqué dans la métabolisation de la simvastatine et atorvastatine ; la pravastatine est peu

métabolisée; l'isoforme 2C9 métabolise la fluvastatine et la rosuvastatine, de même que le 2C8 (même si au total, la rosuvastatine reste peu métabolisée par le foie). Par conséquent, les médicaments qui utilisent ou inhibent ces isoformes peuvent augmenter la concentration plasmatique et la toxicité des statines correspondantes (pour une liste des médicaments provoquant ces interactions, voir www.cbip.be). Il existe d'autres interactions sur la P-glycoprotéine ou la fixation à l'albumine, qui peuvent augmenter la biodisponibilité des statines. Enfin, il ne faut pas négliger la possibilité de certains médicaments d'interférer avec le transporteur hépatocytaire de certaines statines ; en effet, si ce transporteur est inhibé, la concentration plasmatique et la captation musculaire de la statine va augmenter, ainsi que son potentiel de toxicité.

Les études pharmacogénétiques, identifiant les polymorphismes associés à des phénotypes de métaboliseurs « lents » hépatiques pourront aider à identifier les sujets à risque pour certaines statines et aider le clinicien à adapter la dose de statine a priori pour éviter la toxicité et augmenter la tolérance. Des travaux commencent à proposer des algorithmes basés sur les données génétiques (4).

Il existe un polymorphisme particulier, à prévalence particulièrement élevée chez les asiatiques, qui constitue un risque élevé de toxicité : celui de *SLCO1B1*, qui code pour un transporteur hépatique d'acides organiques impliqué dans la captation hépatocytaire des statines ; les porteurs du polymorphisme associé au transporteur déficient ont une haute propension à développer des myopathies aux statines, comme cela a été identifié dans une GWAS (5).

Il est utile de rappeler que le mécanisme cellulaire de toxicité des statines est toujours discuté. En inhibant la voie de synthèse du mévalonate, les statines inhibent non seulement la synthèse de cholestérol, mais aussi d'autres lipides intermédiaires impliqués dans de multiples voies de signalisation cellulaire, notamment dans la synthèse de Coenzyme Q, un co-facteur important du complexe I de la chaîne de phosphorylation mitochondriale. Le déficit en Co-Q peut entraîner une dysfonction mitochondriale avec production de radicaux libres oxygénés toxiques. Cependant, aucune étude contrôlée de supplémentation en Co-Q n'a montré de façon convaincante une prévention efficace de la toxicité aux statines. Ceci suggère soit que la prise orale de Co-Q (aux doses testées) ne corrige pas efficacement la déplétion mitochondriale, soit que ce mécanisme n'est pas primordial dans la toxicité des statines.

1.2.2 altération des enzymes hépatiques : à nouveau, il faut insister sur la difficulté à identifier, dans les études cliniques, la causalité propre des hypolipémiants, étant donné la fréquente comorbidité qui peut entraîner une altération hépatique chez les patients dyslipidémiques ; c'est le cas, par exemple, de cholestase et/ou cytolysse hépatique pouvant survenir sur stéatose hépatique chez les patients avec syndrome métabolique, ou lithiase biliaire ; de même, on doit tenir compte de la prise concomitante d'autres médicaments qui peuvent entraîner une toxicité par eux-mêmes, ou potentialiser celle des hypolipémiants par interactions, comme décrit pour l'atteinte musculaire. Avec ces réserves en tête, on peut estimer l'incidence d'altérations enzymatiques hépatiques (aminotransférases) sous statines à 0,5-3%. A nouveau, l'expérience suggère un effet de dose. La toxicité s'établit généralement dans les 3 premiers mois de traitement.

Même si l'observation d'une élévation des enzymes hépatiques supérieure à 3X vns impose la prudence voire le retrait du médicament, la poursuite du traitement par statine se justifie chez les patients avec élévation modérée (<3X vns), car des études de suivi ont montré que les patients sous statines voient leur biologie hépatique s'améliorer, tandis que les patients non traités voient leurs enzymes s'élever progressivement, à cause de la dyslipidémie persistante (e.a. en cas de syndrome métabolique).

Au total, l'incidence de toxicité hépatique grave reste faible sous statine, et n'est pas différente de l'incidence dans la population générale; sur cette base, la FDA américaine ne recommande plus de mesurer systématiquement les enzymes hépatiques lors de la surveillance d'un traitement par statines, mais uniquement en cas de suspicion clinique de toxicité.

1.2.3 Altération du contrôle glycémique et incidence de nouveaux cas de diabète. Cette complication est confirmée sur base de données cliniques solides sur un grand nombre de patients traités (par ex, JUPITER, 6). Les résultats de méta-analyses montrent un risque accru avec traitement par statine intensif plutôt que modéré. Cependant, le chiffre estimé d'incidence de nouveaux cas de diabète sucré

de novo reste faible (1 cas additionnel de diabète pour 500 patients traités par statine à haute plutôt que moyenne dose), de sorte que le NNH rapporté au NNT, surtout chez les patients à haut risque cardiovasculaire établit une balance « risque/bénéfice » qui est nettement en faveur du maintien du traitement, même si les recommandations d'usage sont de mise pour éviter les facteurs d'aggravation de l'intolérance glucidique (régime, correction de l'obésité abdominale).

Il est important de rappeler ici que cet effet « diabétogène » n'est absolument pas une contre-indication à traiter par statine les patients déjà porteurs d'un diabète (type I ou type II), qui sont de facto à haut risque vasculaire et doivent bénéficier de l'effet thérapeutique bien établi des statines dans ce groupe.

Le mécanisme de toxicité reste un sujet débattu ; un lien avec la toxicité musculaire, qui serait à l'origine d'une insulino-résistance périphérique pourrait être évoqué, aboutissant à l'épuisement pancréatique et à l'insulinopénie. Un tel mécanisme serait en accord avec la lente chronologie de l'établissement de la complication diabétique sous statine, qui plaide aussi contre une toxicité aiguë, directe du médicament sur la cellule beta-pancréatique.

1.2.4 autres complications rapportées mais peu/pas établies :

Dysfonction rénale : les statines peuvent provoquer une protéinurie par inhibition de la réabsorption tubulaire, mais celle-ci semble bénigne. La causalité des statines dans les rares cas d'insuffisance rénale grave est douteuse, compte tenu d'autres néphrotoxiques potentiellement impliqués dans les cas rapportés.

Cataracte oculaire : il y a des données contradictoires sur l'association entre cette complication et la prise de statine ; les études pré-cliniques (animales) ont suggéré cette toxicité mais avec des doses de statines bien plus hautes que celles utilisées chez l'homme.

Neuropathie : quelques études suggèrent cette association, mais la causalité n'est pas établie.

Troubles comportementaux : des descriptions de cas ont suggéré des pertes de mémoire ou irritabilité accrue réversibles à l'arrêt des statines, avec une apparente propension à développer ces complications avec les statines plus lipophiles (qui passeraient mieux la barrière hémato-encéphalique, bien que ceci n'ait jamais été mesuré). On rencontre effectivement de tels événements en pratique clinique courante. La revue des RCT et des études observationnelles ne confirme pas dans les chiffres une dégradation cognitive avec les statines, mais vu la difficulté de quantifier une telle complication, la qualité du reporting est faible. A l'inverse, d'autres études suggèrent un effet protecteur des statines vis-à-vis des démences, une entité neurologique également hétérogène, où la composante vasculaire pourrait certainement bénéficier de l'effet thérapeutique des statines.

Cancer : toutes les méta-analyses des RCT ne montrent aucun effet des statines sur l'incidence ou la mortalité par cancer ; ceci est valable pour les études de follow-up à plus de 10 ans des études 4S, WOSCOPS et HPS. A l'inverse, une étude pré-clinique récente apporte un argument mécanistique en faveur d'un effet protecteur des statines sur la progression du cancer du sein, par la réduction du 27-hydroxycholestérol (7). Le bénéfice clinique n'a cependant pas encore été confirmé par RCT.

2. Monitoring thérapeutique

-avant prescription d'une statine : dépistage des patients à risque de toxicité musculaire (cfr supra) ; anamnèse complète de co-morbidité ; anamnèse médicamenteuse et dépistage des interactions potentielles (cfr supra) ; dosage de base des enzymes hépatiques et musculaires ; il est utile de disposer d'une mesure précédente de la fonction rénale et d'une analyse urinaire (protéinurie), et d'un dosage de TSH (dépistage d'hypothyroïdie).

-4-6 semaines après initiation du traitement : vérification de l'efficacité sur le lipidogramme ; en absence de symptômes suggérant un effet secondaire, la mesure systématique des enzymes hépatiques et musculaire ne se justifie pas.

-après équilibrage du traitement : mesure des enzymes hépatiques / 6 mois ; en cas de suspicion clinique d'hépatotoxicité, mesures plus rapprochées ; en cas de suspicion de myopathie/myosite, mesure des enzymes musculaires.

Cas particuliers :

-insuffisance rénale chronique: impose une réduction des doses de statines, sauf pour atorvastatine et fluvastatine qui sont moins influencées ; sur base de l'étude CARE, la pravastatine est une alternative raisonnable chez ces patients

-élévation des enzymes hépatiques (aminotransférases) : en cas de maladie avec cytolyse ou cholestase hépatique progressive, les statines sont généralement contre-indiquées ; s'il y a indication imposée par un très haut risque cardiovasculaire, la pravastatine est préférable, car moins métabolisée ; en cas d'élévation enzymatique modérée (<3X vns), généralement associée à une stéatose hépatique (dans le cadre de syndrome métabolique), des études contre placebo n'ont pas montré d'aggravation ou d'incidence accrue d'hépatotoxicité sous statine ; celles-ci peuvent donc être utilisées avec monitoring enzymatique régulier (par ex, /3 mois).

-il est utile de rappeler aux femmes en âge de procréer qu'en cas de grossesse, la prise de statine doit être interrompue (avant procréation si grossesse programmée, ou dès le diagnostic de grossesse, si non programmée), en raison d'un risque (probablement faible) de foetopathie pendant le premier trimestre.

3. Signes d'alerte et prise en charge

3.1 -Toxicité musculaire : douleurs musculaires avec impotence fonctionnelle grave et/ou élévation des CPK > 10X vns imposent arrêt de la médication ; une hydratation adéquate est recommandée pour faciliter l'élimination de myoglobine (prévention de dégâts tubulaires).

Attitude : dépister causes sous-jacentes (vide supra) et les traiter, s'il échec (par exemple, corriger une déficience combinée en vitamine D, ou hypothyroïdie) ; s'il s'agit d'une forme moins grave de myopathie, la réduction de la dose ou le passage à une dose 1jour/2 peut améliorer la tolérance ; en cas d'échec, l'essai prudent d'une autre statine, en particulier pravastatine ou fluvastatine (pour lesquelles les cas de myopathie sont plus rares dans les diverses études) peut résoudre le problème. Comme dit plus haut, il n'existe pas encore d'étude convaincante d'efficacité de la supplémentation en Co-Q pour prévenir la myopathie aux statines.

3.2-Toxicité hépatique : une élévation progressive des enzymes hépatiques jusqu'à >3X vns doit faire re-considérer l'indication de la statine ; une cholestase importante impose l'arrêt.

Attitude : exclure une maladie hépatique sous-jacente (hépatite virale, toxicité d'autres médicaments...) ; en cas de régression de la cytolyse après arrêt, après correction éventuelle des autres causes, il est raisonnable d'essayer de ré-introduire une statine moins métabolisée (pravastatine, par ex) sous surveillance enzymatique. Abstention absolue d'alcool et autres hépatotoxiques.

3.3 Pour toute autre complication suspectée : exclure autre cause sous-jacente ; essai de réduction de dose, dosage alterné (1j/2 ou 3), passage à une autre statine sont applicables ; vérifier les interactions médicamenteuses ; si la causalité de la statine est douteuse, on peut essayer un « re-challenge » prudent. En cas d'intolérance aux statines à dose efficace, on peut opter pour une dose minimale tolérée, complétée par la prise d'ezetimibe (mais l'efficacité clinique « evidence-based » est beaucoup plus mince que pour les statines à dose pleine en monothérapie). Dans le futur, l'adjonction d'anticorps humanisés anti-PCSK9 en injection pourraient apporter une solution, en fonction des résultats d'études cliniques en cours.

4. Effets indésirables avec les autres hypolipémiants que les statines

4.1-résines (liant les acides biliaires) :

troubles digestifs, avec nausées, crampes abdominales ; interfèrent avec l'absorption digestive de vitamines liposolubles (A,D,E,K), de fer, d'acide folique, avec possibles carences en cas d'usage prolongé ; fixent aussi certains médicaments (digitaliques, anticoagulants coumariniques, statines), qui doivent être pris à distance.

4.2-ezetimibe :

en monothérapie, l'incidence de myopathie ou d'élévation des enzymes hépatiques ne semble pas différente du placebo. En bi-thérapie (avec une statine), l'ezetimibe semble légèrement augmenter l'incidence d'élévation des enzymes hépatiques. Un monitoring plus rapproché est conseillé. Des cas

de rhabdomyolyse ont été rapportés, même en monothérapie, avec une incidence difficile à évaluer (cas rares).

4.3-fibrates :

on considère ici essentiellement le fenofibrate ; il y a un risque faible de myopathie, en monothérapie et en bi-thérapie avec les statines ; les mêmes facteurs de risque et précautions qu'avec les statines sont de mise ; en particulier, le fenofibrate peut interférer avec le métabolisme des médicaments par le CYP 3A4, ce qui affecte les statines comme l'atorvastatine et la simvastatine, moins la pravastatine et la fluvastatine (qui seraient préférables en association) ; le fenofibrate potentialise l'effet des anticoagulants coumariniques ; la toxicité hépatique est faible, il y a un risque (faible) de provoquer des pancréatites. L'utilisation des fibrates augmente la créatininémie, mais sans que ceci soit attribuable à une dégradation de la fonction rénale. Néanmoins, la dose de fenofibrate doit être diminuée en cas d'insuffisance rénale.

5. Références

1. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prev Cardiol.* 2014 Apr;21(4):464-74
2. Phillips PS1, Haas RH, Bannykh S. et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-5
3. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia *J Pathol.* 2006;210(1):94-102
4. DeGorter MK, Tirona RG, Schwarz UI et al. Clinical and pharmacogenetic predictors of circulating atorvastatin and rosuvastatin concentrations in routine clinical care. *Circ Cardiovasc Genet.* 2013 Aug;6(4):400-8
5. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. SEARCH collaborative group. *N Engl J Med.* 2008;359(8):789
6. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG et al. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet.* 2012 Aug 11;380(9841):565-71
7. Nelson ER, Wardell SE, Jasper JS et al. 27-Hydroxycholesterol links hypercholesterolemia and breast cancer pathophysiology. *Science.* 2013 Nov 29;342(6162):1094-8

Traitement des dyslipidémies dans des sous-groupes spécifiques



Behandeling van dyslipidemieën in specifieke subgroepen

Commentaires de l'expert / Commentaar van de deskundige
Prof. André Scheen, ULg

Traitements des dyslipidémies dans des sous-groupes spécifiques

Professeur André Scheen

Université de Liège

Chef du Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques

Unité de Pharmacologie clinique

CHU Sart Tilman, Liège

Le traitement des dyslipidémies chez les patients en prévention secondaire ne prête guère à discussion [1]. Même si l'hypercholestérolémie ne représente qu'un facteur de risque parmi d'autres, dont l'importance est variable d'une personne à l'autre, il est admis que le taux de cholestérol LDL doit être abaissé autant que possible (notamment chez le patient coronarien), même s'il n'apparaît pas spécialement élevé au départ. C'est le cas chez tous les patients et davantage encore chez les patients appartenant à des sous-groupes spécifiques, comme les patients diabétiques dont le risque absolu de récurrence d'un accident cardiovasculaire (CV) est encore plus élevé que dans la population non diabétique [2]. En prévention secondaire, il existe un consensus quant à l'intérêt de prescrire une statine permettant d'obtenir une réduction de 50 % de la cholestérolémie initiale (si possible avec une cible inférieure à 70 mg/dl pour le taux de cholestérol LDL). La situation est plus controversée pour la prise en charge des patients dits à risque mais en prévention primaire [3]. Les sociétés européennes de Cardiologie et d'Athérosclérose ont publié des recommandations actualisées en 2012 pour la prise en charge des dyslipidémies [4]. Elles ont fait l'objet d'une analyse synthétique dans un article centré sur la situation belge [5] et d'un article illustré par des cas cliniques exemplatifs [6]. L'American Heart Association et l'American College of Cardiology ont publié récemment leurs propres recommandations [7], qui se différencient sensiblement de leurs « guidelines » antérieures et des dernières recommandations européennes [8]. Une comparaison des recommandations européennes et américaines a été réalisée dans différentes publications récentes [9, 10], y compris par des spécialistes belges en lipidologie [11]. Ces analyses comparatives concluent qu'il est préférable, d'un point de vue pragmatique, de privilégier les recommandations européennes pour nos populations, compte tenu des incertitudes liées aux recommandations américaines.

Questions posées et analyse de la recherche bibliographique

La question 4 posée dans le cadre de cette réunion de consensus concerne l'efficacité et la sécurité des hypolipémiants chez certains sous-groupes de patients et, en particulier, analyser si l'efficacité et la sécurité des statines en termes de prévention d'événements CV

présentent des particularités chez ces patients. Les sous-groupes envisagés initialement étaient au nombre de 4 :

- Patients âgés de plus de 60-65 ans (mais moins de 80 ans) et ceux âgés de plus de 80 ans
- Patients présentant un diabète
- Patients présentant une insuffisance rénale
- Patients présentant une insuffisance hépatique

La recherche bibliographique concernant cette question 4 s'est limitée aux sujets âgés. Pour une raison qui n'apparaît pas clairement, les autres groupes n'ont pas fait l'objet d'une recherche spécifique. C'est particulièrement étonnant pour ce qui concerne les patients diabétiques qui ont pourtant fait l'objet d'une attention particulière dans la littérature scientifique.

La recherche bibliographique proposée se base essentiellement sur deux méta-analyses, une concernant des études réalisées chez des patients âgés (> 65 ans) en prévention secondaire [12] et une réalisée chez des patients âgés (> 65 ans) en prévention primaire [13]. Dans les deux cas de figure, il est reconnu que les données concernant les sujets âgés de plus de 80 ans sont très limitées de telle sorte qu'aucune conclusion ferme ne peut être tirée dans ce sous-groupe spécifique. En prévention secondaire, la recherche bibliographique conclut que les statines prescrites chez des sujets âgés réduisent la mortalité de toute cause (9 études, RR=0,78, intervalle de confiance à 95% ou IC 95% 0,65-0,89, niveau de preuve de grade modéré), la mortalité de cause coronaire (9 études, RR=0,70, IC 95% 0,53-0,83, niveau de preuve de grade modéré), les infarctus non mortels (8 études, RR=0,74, IC 95% 0,60-0,89, niveau de preuve de grade modéré) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) (5 études, RR=0,75, IC 95% 0,56-0,94, niveau de preuve de grade élevé) [12]. En prévention primaire, la recherche bibliographique conclut que les statines prescrites chez des sujets âgés (âge moyen 73 années) ne réduisent pas la mortalité de toute cause (7 études, RR=0,94, IC 95% 0,86-1,04, niveau de preuve de grade élevé) et la mortalité de cause CV (5 études, RR=0,91, IC 95% 0,69-1,20, niveau de preuve de grade élevée), mais diminuent les infarctus du myocarde (5 études, RR=0,61, IC 95% 0,44-0,85, niveau de preuve de grade élevé) et les AVC (5 études, RR=0,76, IC 95% 0,63-0,94, niveau de preuve de grade élevé) [13]. Les conclusions de ces méta-analyses nous semblent valides. Seul le niveau de preuve qualifié de niveau modéré en prévention secondaire (jugement fondé sur des critères méthodologiques stricts) nous semble pouvoir prêter à discussion. Ces résultats seront analysés plus en détail en fin d'article.

Dans la présente mise au point, nous centrerons notre attention sur trois sous-groupes spécifiques, de plus en plus nombreux, les patients diabétiques, les patients insuffisants rénaux et les patients âgés (les patients avec insuffisance hépatique ne seront pas envisagés, en raison de leur plus faible prévalence et du manque de données factuelles les concernant dans la littérature, en particulier aucune méta-analyse disponible). Nous prendrons comme référence essentiellement les recommandations européennes [4]. Selon ces recommandations, les patients diabétiques de type 1 (DT1) avec atteinte d'organe, les patients diabétiques de type 2 (DT2) et les patients avec insuffisance rénale chronique (IRC) de stade modéré à sévère doivent être considérés comme à très haut risque CV, au même titre que les personnes avec antécédents CV ou celles pour lesquelles le calcul du risque selon SCORE est $\geq 10\%$.

Ceci conduit à fixer comme objectif un taux de cholestérol LDL < 70 mg/dl ou au moins une réduction de 50 % si cette valeur cible ne peut être atteinte (niveau de recommandation de classe I, niveau de preuve A), ce qui impose d'optimiser le traitement hypolipidémiant [4].

1) Patients diabétiques

Les patients diabétiques représentent une population dont le risque CV est accru par rapport à la population non diabétique. Les études observationnelles ont montré que le risque relatif est multiplié par environ 2 chez l'homme et par 3 à 4 chez la femme. Par ailleurs, le pronostic après un accident coronarien aigu est moins favorable chez un patient diabétique par comparaison à une personne non diabétique [14].

Dans la population diabétique, il convient de distinguer les patients DT1 et les patients DT2. Les **patients DT1**, les moins nombreux (moins de 10 % de tous les diabétiques, environ 50.000 en Belgique), sont caractérisés par une maladie hyperglycémique relativement pure, sans présence concomitante d'autres facteurs de risque CV. Le profil lipidique d'un patient DT1 bien équilibré est, en général, super-normal. Il est admis que le patient DT1 qui ne présente pas de néphropathie diabétique a un risque CV sensiblement comparable à un patient non diabétique. Par contre, s'il existe une néphropathie diabétique (caractérisée, d'abord, par la présence d'une microalbuminurie puis d'une protéinurie avec chute concomitante du débit de filtration glomérulaire ou GFR), il est reconnu que le risque CV est significativement accru, ce qui fait rentrer alors ces patients DT1 dans la catégorie des patients à risque élevé voir très élevé [4]. Il en résulte un abaissement de la cible en ce qui concerne le taux de cholestérol LDL et une prescription conseillée de statine pour atteindre le niveau optimal. Il faut cependant noter qu'il n'existe aucune étude clinique ayant testé l'efficacité d'un traitement hypolipidémiant, et en particulier d'une statine, dans la population DT1.

Les **patients DT2** sont les plus nombreux (environ 600.000 connus et méconnus en Belgique), mais également les plus à risque de complications CV. En effet, ces patients cumulent, habituellement, plusieurs facteurs de risque regroupés sous le vocable « syndrome métabolique ». Ainsi, 80 % des patients DT2 ont un syndrome métabolique, à savoir au moins deux autres anomalies, en plus de leur hyperglycémie, parmi une obésité abdominale, une hypertension artérielle et une dyslipidémie athérogène (triglycérides élevés, cholestérol HDL abaissé). Dans les recommandations internationales, ces patients sont considérés comme à haut risque ou à très haut risque [4]. La présence d'une néphropathie diabétique accroît encore ce risque CV [15]. Les cliniciens sont plus attentifs à abaisser suffisamment le taux de cholestérol LDL face à un patient DT2 connu que si le DT2 reste méconnu [16]. Néanmoins, les patients DT2 à très haut risque restent insuffisamment traités et n'atteignent pas les valeurs cibles recommandées, comme l'a montré, par exemple, une étude française récente [17].

Pour la plupart, les données relatives aux effets bénéfiques d'un traitement par statine dans la population DT2 proviennent d'analyses de sous-groupes diabétiques enrôlés dans de grandes études de prévention CV, comme la « Heart Protection Study » (HPS) [18]. L'analyse des résultats chez les 5.963 patients DT2 de cet essai contrôlé a montré une réduction

d'environ 25 % des événements CV majeurs (comme dans la population non diabétique) avec la simvastatine 40 mg par rapport à un placebo. Ce bénéfice s'est vérifié dans tous les sous-groupes étudiés, séparés en fonction de la durée du diabète, de la qualité du contrôle glycémique, de la coexistence d'une hypertension artérielle, d'un âge supérieur à 65 ans, d'une cholestérolémie inférieure à 5,0 mmol/L (193 mg/dL) ou encore de l'existence d'un antécédent CV. Une seule étude a été réalisée exclusivement dans une population DT2, l'étude CARDS (« Collaborative Atorvastatin Diabetes Study ») [19]. Cette étude, portant sur 2.838 patients DT2 sans antécédents CV (prévention primaire), a montré, après un suivi médian de 3,9 années (arrêt de l'étude 2 ans plus tôt qu'initialement prévu), une réduction de 37 % des événements CV majeurs (risque relatif ou RR=0,63, IC 95% 0,48-0,83 ; p=0,001) avec un traitement par atorvastatine 10 mg par rapport à un placebo. Cet effet favorable concernait les événements coronariens aigus (-36%), les procédures de revascularisation coronaire (-31%) et les AVC (-48%). La mortalité totale a été réduite de 27 % (RR =0,73, IC 95% 0,52-1,00 ; p=0,059). Traiter 1000 patients DT2 pendant 4 ans par atorvastatine 10 mg aboutirait à éviter 37 événements CV majeurs, sans accroître le risque de manifestations indésirables de façon notable. Une analyse pharmaco-économique, réalisée à partir de ces données et de la situation belge, a montré un impact positif d'un traitement par atorvastatine 10 mg dans la population DT2 [2].

Une méta-analyse a évalué les données de 18.686 personnes diabétiques (1.466 DT1 et 17.220 DT2), comparées à celles de 71.370 personnes non diabétiques dans 14 essais cliniques ayant testé les effets d'une statine par rapport à un placebo [20]. Après un suivi moyen de 4,3 années, une réduction significative de la mortalité toute cause de 9 % pour une diminution de 1 mmol/L de cholestérol LDL a été observée dans la population diabétique (RR=0,91, IC 99% 0,82-1,01; p=0,02), comparable à la réduction de 13% dans la population non diabétique (RR=0,87, IC 99% 0,82-0,92; p<0,0001). Cet effet bénéfique résulte d'une réduction significative de la mortalité CV (RR=0,87, IC 99% 0,76-1,00; p=0,008), sans effet sur la mortalité non CV (RR=0,97, IC 99% 0,82-1,16; p=0,7). Il y a eu une réduction significative de 21% des accidents CV majeurs par diminution de 1 mmol/L du cholestérol LDL chez les personnes diabétiques (RR=0,79, IC 99% 0,72-0,86; p<0,0001), similaire à celle observée dans la population non diabétique (RR=0,79, IC 99% 0,76-0,82; p<0,0001). Dans la population diabétique, le traitement par statine réduit l'incidence des infarctus myocardiques et des décès coronaires (RR=0,78, IC 99% 0,69-0,87; p<0,0001), des procédures de revascularisation coronaire (RR=0,75, IC 99% 0,64-0,88; p<0,0001) et des AVC (RR=0,79, IC 99% 0,67-0,93; p=0,0002). Chez ces sujets diabétiques, le bénéfice relatif apporté par la statine s'est révélé similaire que les patients aient eu ou non un antécédent CV, et indépendamment de leurs caractéristiques à l'inclusion. Après un suivi de 5 années, il y a eu 42 (IC 95% 30-55) événements CV majeurs en moins pour 1.000 patients diabétiques traités par statine. Ces résultats plaident pour un traitement par statine chez tous les patients diabétiques qui sont à haut risque d'événements CV [20]. Comme le risque CV initial est plus élevé chez les patients diabétiques que chez les sujets non diabétiques, la réduction de risque absolu s'avère supérieure dans la population diabétique, ce qui aboutit à une diminution du nombre de sujets à traiter (NNT) pour éviter un événement CV, reflet de la rentabilité globale de l'intervention [2].

Plus récemment, une controverse est apparue avec la suspicion que les statines pourraient augmenter le risque de développer un DT2. Ceci a été confirmé dans une méta-analyse [21] et le risque s'est révélé plus élevé lors d'un traitement par haute dose de statine qu'avec un traitement par statine à dose modérée [22]. Il faut cependant signaler que les statines ne modifient pas le contrôle glycémique des patients DT2, comme montré dans une autre méta-analyse récente [23]. Au vu d'un risque absolu de développer un DT2 faible et apparemment négligeable en regard des bénéfices CV apportés par les statines, l'ensemble de ces données ne doit pas faire modifier l'approche thérapeutique recommandée en pratique clinique [21].

Comme les patients DT2 présentent souvent une dyslipidémie mixte athérogène, caractérisée par une hypertriglycéridémie et un taux de cholestérol HDL abaissé, un traitement par un fibrate (en particulier, le fénofibrate) pourrait s'avérer intéressant dans cette population puisque cette classe pharmacologique cible plus particulièrement ces anomalies du profil lipidique. Hélas, aucun essai clinique contrôlé d'envergure n'a testé l'efficacité du fénofibrate chez des patients DT2 sélectionnés spécifiquement en fonction de leurs anomalies du profil lipidique. Dans une population DT2 tout venant (n=9.795, dont 20-25 % avec antécédents CV), l'étude FIELD n'a pas montré de réduction significative du risque d'événements coronaires (critère d'évaluation primaire), mais bien du risque d'événements CV (retenu seulement comme critère de jugement secondaire). Par ailleurs, dans cette étude, il y a eu un déséquilibre dans la prescription de statine entre le groupe fénofibrate et le groupe placebo, ce qui rend délicate l'interprétation des résultats et les conclusions qui peuvent en être tirées [24]. Dans l'étude ACCORD-LIPID, chez des patients DT2 traités systématiquement par simvastatine, l'ajout du fénofibrate n'a réduit l'incidence d'événements CV que dans un sous-groupe caractérisé par un taux de triglycérides supérieur à 204 mg/dl et un taux de HDL inférieur à 34 mg/dl [25]. Dans une méta-analyse reprenant les études avec les fibrates, une réduction significative des événements coronariens, sans effets sur le risque d'AVC ni sur la mortalité totale ou coronaire, a été rapportée [26]. Dans une autre méta-analyse des essais relatifs aux fibrates dans la prévention des événements CV chez 11.590 patients DT2, les fibrates ont été associés à une réduction de 21 % des infarctus non fatals, mais n'ont pas eu d'effets sur la mortalité coronaire ni sur la mortalité totale [27]. Enfin, les résultats d'un grand essai clinique avec l'acide nicotinique (« niacin »), molécule qui augmente le plus fortement le taux de cholestérol HDL, se sont révélés décevants, malgré une amélioration du profil lipidique, de telle sorte que cette stratégie hypolipidémisante n'est plus prise en considération pour prévenir les maladies CV, en particulier dans la population DT2 [28].

Une autre combinaison possible serait d'associer une statine et de l'ézétimibe chez les patients DT2 à haut risque qui n'atteignent pas la cible en ce qui concerne le taux de cholestérol LDL [29]. On ne dispose cependant pas encore d'études démontrant une réduction des événements CV avec cette combinaison dans la population DT2 (voir l'étude SHARP dans l'insuffisance rénale ci-dessous).

Les recommandations de prise en charge de l'hyperlipidémie chez la personne diabétique sont résumées dans le tableau 1 pour ce qui concerne les sociétés européennes [4] et dans le tableau 2 pour ce qui concerne les sociétés américaines [7]. Il existe quelques

nuances entre les deux recommandations mais, foncièrement, l'approche est assez comparable.

2) Patients insuffisants rénaux

Compte tenu du vieillissement de la population et de la meilleure prise en charge de certaines pathologies aiguës (dont l'infarctus du myocarde), la prévalence des personnes atteintes d'une insuffisance rénale chronique (IRC) est en augmentation. La présence d'une insuffisance rénale, caractérisée par une diminution du débit de filtration glomérulaire (GFR), accroît le risque CV. C'est le cas dans la population diabétique [15], comme déjà discuté, mais aussi quelle que soit l'origine de l'insuffisance rénale.

Les patients avec IRC sont souvent porteurs d'une dyslipidémie complexe, associant une augmentation des taux de triglycérides avec un abaissement du taux de cholestérol HDL, une augmentation des concentrations de cholestérol non-HDL, des apoprotéines B et de la proportion des particules LDL petites et denses. En bref, ce type de dyslipidémie athérogène ressemble à celle présente dans le DT2. Bien que la dyslipidémie soit mixte et complexe, l'objectif prioritaire du traitement reste l'abaissement du taux de cholestérol LDL, avec comme objectif secondaire une diminution du taux de cholestérol non-HDL [4].

Des analyses post-hoc ont montré que les patients avec IRC de stade 2-3 bénéficient d'un traitement par statine [4]. Ainsi, dans le « Pravastatin Pooling Project » (PPP) ayant inclus 19.737 sujets suivis pendant une durée médiane de 64 mois, les patients avec IRC traités par pravastatine ont eu une réduction significative de la mortalité toute cause (RR=0,81, IC 95% 0,73-0,89). Dans la « Heart Protection Study » (HPS), la réduction absolue du risque de mortalité a été de 11 % dans un sous-groupe de patients avec une IRC légère en comparaison à une réduction de 5,4 % dans l'ensemble de la cohorte. Les résultats sont moins évidents dans les stades plus avancés de l'IRC, notamment en raison du plus faible nombre de patients de ce type inclus dans les essais cliniques contrôlés. Deux grandes études observationnelles réalisées chez des patients en hémodialyse n'ont pas montré de réduction significative de la mortalité avec un traitement par statine [4].

L'étude SHARP a été spécifiquement réalisée chez 9.270 patients sans antécédents coronariens mais avec IRC, avant le stade de la dialyse (2/3 des patients) ou déjà en dialyse (1/3 des patients) [30]. Les événements athérosclérotiques majeurs ont été réduits de 17% (RR=0,83, IC 95% 0,74-0,94; p=0,0021) avec un traitement combinant de la simvastatine et de l'ézétimibe. Les événements coronariens (décès et infarctus non mortels) n'ont pas été diminués de façon significative (RR=0,92, 95% CI 0,76-1,11; p=0,37), mais bien les AVC non hémorragiques (RR=0,75, IC 95% 0,60-0,94; p=0,01) et les procédures de revascularisation artérielle (RR=0,79, IC 95% 0,68-0,93; p=0,0036) chez les patients traités par une combinaison simvastatine plus ézétimibe par rapport à ceux recevant un placebo. Dans cette étude, l'analyse par sous-groupe n'a pas montré d'hétérogénéité entre les patients dialysés et non dialysés.

L'efficacité des statines chez sujets insuffisants rénaux a été analysée dans plusieurs méta-analyses récentes, donc certaines de la Cochrane Collaboration aux différents stades de

l'IRC [31]. Elles démontrent une efficacité incontestable d'un traitement par statine chez les patients non dialysés [32], mais plus douteuse chez les patients dialysés, malgré une réduction significative de la cholestérolémie [33], et relativement incertaine chez les patients après transplantation rénale [34]. Les conclusions des méta-analyses peuvent cependant diverger. Ainsi, une autre méta-analyse (indépendante de la Cochrane Collaboration) conclut à une réduction significative du risque d'événements CV majeurs chez les patients avec IRC, y compris chez ceux en dialyse, ce qui plaide en faveur d'un bénéfice de cette combinaison aux différents stades de l'IRC [35].

Les patients avec IRC sont plus fragiles et peuvent présenter davantage de manifestations médicamenteuses indésirables. Les effets indésirables pourraient, en partie, limiter les gains potentiels procurés par les statines chez les sujets avec IRC [36]. Dans l'étude SHARP, les manifestations indésirables ont cependant été très rares. En outre, les patients avec IRC reçoivent, le plus souvent, d'autres médicaments qui peuvent les exposer à diverses interactions médicamenteuses. Les médicaments avec élimination hépatique préférentielle doivent être privilégiés chez les patients avec IRC, mais il faut se méfier des statines métabolisées par le cytochrome 3A4, plus à risque de subir ou d'exercer des interactions médicamenteuses. Les fibrates, éliminés par voie rénale, doivent être évités lorsque la GFR est en-dessous de 50 ml/min/1,73 m² [6]. Néanmoins, une méta-analyse a révélé un effet favorable des fibrates sur le pronostic CV des patients avec IRC et également un effet positif sur certains marqueurs de la néphropathie [37].

L'IRC est considérée comme un « équivalent coronaire ». Il en résulte que les patients avec IRC en prévention primaire doivent recevoir la même attention qu'un patient sans IRC, mais en prévention secondaire. Les recommandations de prise en charge de l'hyperlipidémie chez la personne avec IRC sont résumées dans le tableau 3 [4].

3) Patients âgés

L'amélioration des conditions de vie et des soins médicaux fait en sorte que la population âgée prend une proportion importante et de plus en plus grande dans notre société. Plus de 80% des personnes qui décèdent d'une maladie coronarienne sont âgés de plus de 65 ans. Par ailleurs, deux tiers à trois-quarts des personnes âgées de 65 ans et plus ont soit une maladie coronaire authentifiée, soit des stigmates d'athérosclérose plus ou moins prononcés. Outre l'avancée en âge en tant que telle, le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la prévalence de certaines pathologies considérées comme des facteurs de risque d'affections CV, dont le DT2, l'hypertension artérielle, l'IRC et l'hypercholestérolémie. Environ 25 % des hommes et 42 % des femmes âgés de plus de 65 ans ont un taux de cholestérol total > 240 mg/dl. Les personnes âgées sont donc un groupe à haut risque CV, mais la question peut se poser de l'intérêt de débiter ou de poursuivre un traitement hypolipidémiant chez celles-ci [38]. Diverses études ont démontré que les sujets âgés bénéficient d'une thérapie par statine pour réduire la morbi-mortalité CV [1]. Néanmoins, les données disponibles au delà de 80 ans sont très limitées et c'est le jugement clinique qui doit prévaloir à ce stade.

En prévention primaire, les mesures hygiéno-diététiques classiques doivent être recommandées en première intention. Il n'y a pas de raison évidente de débiter un traitement par statine chez une personne âgée, sous prétexte qu'elle présente une hypercholestérolémie, alors qu'elle n'a présenté aucune complication CV et ne présente aucun signe patent d'athérosclérose. Par contre, en prévention secondaire, les statines ont prouvé leur utilité même dans ce groupe d'âge. Bien que les premiers grands essais « statine » aient inclus relativement peu de patients âgés, les résultats ont été également très favorables dans cette sous-population [1]. La « Scandinavian Simvastatin Survival Study » (4S) a montré que la simvastatine réduit la mortalité totale de 35 % et la mortalité par insuffisance coronaire de 42%, dans les deux sexes et chez des patients âgés de 60 ans et plus suivis pendant 5 ans [39]. L'essai « Cholesterol and Recurrent Events » (CARE) a évalué l'effet de la pravastatine sur les événements coronaires après un infarctus du myocarde. Il a montré une réduction significative des événements coronaires majeurs (-32%), des décès d'origine coronaire (-45%) et des AVC (-40%) chez les personnes âgées. Le nombre de sujets âgés à traiter pendant 5 ans était de 11 pour prévenir un événement coronaire majeur et de 22 pour prévenir un décès d'origine coronaire [40].

L'étude PROSPER a été spécifiquement conçue pour tester l'efficacité et la sécurité d'une statine dans la population âgée [41]. Elle a recruté 5.804 sujets des deux sexes, âgés de 70-82 années, avec une histoire ou des facteurs de risque CV et une cholestérolémie de départ comprise entre 160 et 270 mg/dl. Après un suivi moyen de 3,2 années, un traitement par pravastatine 40 mg (entraînant une baisse du cholestérol total de 34 %) a réduit le risque du critère composite principal (décès coronaire, infarctus non mortel et AVC) de 15 % (hazard ratio ou HR=0,85, IC 95% 0,74-0,97 ; p=0,014) avec une réduction significative des accidents coronaires (HR=0,81, IC 95% 0,69-0,94 ; p=0,006), mais pas des AVC (sauf les accidents ischémiques transitoires). Par contre, le risque de nouveaux cancers était significativement accru dans le groupe pravastatine par rapport au groupe placebo (HR=1,25, IC 95% 1,04-1,51 ; p=0,020), alors que cette augmentation n'était pas présente dans toutes les autres études avec la pravastatine ou avec les autres statines. La mortalité de cause coronaire a été réduite significativement dans le groupe pravastatine, mais pas la mortalité totale [41]. Ces résultats d'efficacité sur le plan coronarien (réduction significative de la mortalité de cause coronarienne : HR=0,80, IC 95% 0,68-0,95 ; p=0,0091), sans effet significatif sur les AVC ni sur la mortalité totale, ont été confirmés dans une étude d'extension de l'étude PROSPER récemment publiée, allant jusqu'à un suivi de 8,6 années, au cours duquel l'augmentation du taux de cancer n'a pas été retrouvée [42].

Une méta-analyse récente a inclus 8 essais et 24.674 sujets de plus de 65 ans (42,7% femmes; âge moyen 73,0 ± 2,9 années), à haut risque CV mais sans maladie CV établie [13]. Elle a montré qu'un traitement par statine réduit significativement l'incidence des infarctus du myocarde (RR : 0,606 ; IC 95% 0,434-0,847; p=0,003) et des accidents vasculaires thrombotiques (RR: 0,762 ; IC 95% 0,626-0,926; p=0,006), mais sans prolonger significativement la survie à court terme (suivi moyen 3,5 ± 1,5 années) (décès de toute cause : RR: 0,941 ; IC 95% 0,856-1,035; p=0,210 et décès d'origine CV : RR: 0,907 ; IC 95% 0,686-1,199; p=0,493). Aucune différence dans l'incidence de nouveaux cancers n'a été

observée entre le groupe statine et le groupe placebo (RR: 0,989 ; IC 95% 0,851-1,151; $p=0,890$). Cette méta-analyse a été reprise et discutée par le groupe bibliographique.

Une autre méta-analyse s'est consacrée aux études de prévention secondaire chez les sujets âgés [12]. Elle a inclus 9 essais ayant enrôlé 19.569 patients avec un âge allant de 65 à 82 ans. Le taux de mortalité de toute cause a été de 15,6% sous statine et de 18,7% sous placebo. Cette différence absolue correspond à une réduction du risque relatif de 22% sur 5 ans (RR=0,78; IC 95% 0,65-0,89). Par ailleurs, les statines réduisent significativement la mortalité d'origine coronaire (RR=0,70; IC 95% 0,53-0,83), les infarctus non mortels (RR=0,74; IC 95% 0,60-0,89), les procédures de revascularisation (RR=0,70; IC 95% 0,53-0,83) et les AVC (RR=0,75; IC 95% 0,56-0,94). Le nombre de sujets à traiter pour sauver une vie est estimé à 28 (IC 95% 15-56).

Enfin, ces résultats, obtenus dans des essais cliniques contrôlés, ont été confirmés, dans des conditions de vie réelle, dans un registre de patients avec infarctus du myocarde en Suède. Un traitement par statine s'est révélé être associé à une réduction de la mortalité CV chez des patients très âgés, sans augmenter le risque de cancer [43].

La sécurité d'emploi d'une statine chez la personne âgée peut être plus problématique en raison d'une polymédication, susceptible d'accroître le risque d'interactions médicamenteuses, et d'une fragilité accrue, pouvant aggraver les plaintes liées à une myopathie et le risque d'insuffisance rénale en cas de rhabdomyolyse [44]. Il est conseillé de débiter avec une dose plus faible chez le sujet âgé et d'augmenter progressivement la posologie. Un autre problème, non spécifique à la personne âgée mais pouvant être encore plus marqué dans cette tranche d'âge, est le manque d'observance au traitement prescrit, y compris dans les suites d'une manoeuvre de revascularisation coronaire [45]. Rappelons qu'une statine prise de façon trop irrégulière perd son efficacité de prévention CV.

Les recommandations de prise en charge de l'hyperlipidémie chez la personne âgée sont résumées dans le tableau 4 [4].

Conclusion

Alors qu'initialement, c'était surtout les anomalies du profil lipidique qui guidaient le clinicien dans sa décision de traiter la dyslipidémie et dans ses choix médicamenteux, actuellement, c'est avant tout le profil de risque CV du patient qui est pris en considération. Chez les individus avec antécédents CV (prévention secondaire), le risque de récurrence est considéré comme très élevé, de telle sorte que la prescription d'une statine est recommandée de façon systématique et la valeur cible de cholestérol LDL est basse (< 70 mg/dl). Chez les personnes sans antécédents CV (prévention primaire), le niveau de risque doit être calculé selon l'échelle SCORE. Certains sous-groupes spécifiques sont considérés comme à haut ou très haut risque. C'est le cas des patients DT1 avec néphropathie, des patients DT2 et des patients avec IRC. Ces sujets doivent bénéficier aussi, systématiquement, d'une statine, comme l'on montré les résultats favorables de divers essais cliniques contrôlés. L'intérêt d'une combinaison thérapeutique [statine-fénofibrate en cas de dyslipidémie mixte, statine-ézétimibe en cas de non atteinte de la cible de cholestérol LDL avec une statine seule], démontré en termes d'amélioration du profil lipidique, reste encore discuté en termes de

réduction des événements CV, selon les critères de la médecine factuelle. La population âgée est à haut risque d'événements CV et mérite considération pour un éventuel traitement hypolipidémiant. Il faut cependant d'abord insister sur les mesures hygiéno-diététiques, analyser la situation avec un bon sens clinique (y compris d'un point de vue pharmacoéconomique) et prendre en compte le ratio bénéfices/risques individuel (46).

Dualités d'intérêt : Au cours des 3 dernières années, A.J. Scheen a été orateur invité, membre d'un conseil scientifique et/ou investigateur clinicien pour AstraZeneca/BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, NovoNordisk, Sanofi-Aventis et Takeda.

Tableau 1 : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique pour réduire le risque cardiovasculaire (CV) selon les recommandations européennes de 2012 [4].

Recommandations	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Chez tous les patients diabétiques de type 1, en présence d'une microalbuminurie et d'une insuffisance rénale, il est recommandé d'abaisser le cholestérol LDL (d'au moins 30 %), prioritairement à l'aide d'une statine (ou éventuellement d'une combinaison médicamenteuse) et ce, indépendamment de la concentration basale de cholestérol LDL	I	C
Chez les patients diabétiques de type 2 avec antécédent CV ou insuffisance rénale et chez ceux sans problème CV mais âgés de plus de 40 ans et présentant un ou plusieurs facteurs de risque CV ou un marqueur d'atteinte d'un organe cible, l'objectif recommandé est, d'abord, un taux de cholestérol LDL < 70 mg/dL et, ensuite, un taux de cholestérol non- HDL-C <100mg/dL et d'apo B < 80mg/dl	I	B
Chez tous les autres patients diabétiques de type 2, l'objectif primaire est un taux de cholestérol LDL < 100mg/dL. Les cibles secondaires sont un taux de cholestérol non-HDL-C <130 mg/dL et d'apo B <100 mg/dL	I	B

Tableau 2 : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient diabétique (avec un taux de cholestérol LDL entre 70 et 189 mg/dl) pour réduire le risque cardiovasculaire (CV) selon les recommandations américaines de 2013 [7].

Recommandations	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Un traitement par statine d'intensité modérée devrait être initié ou poursuivi chez les patients diabétiques âgés de 40 à 75 ans	I (Forte)	A
Un traitement par statine de haute intensité est indiqué pour les patients diabétiques âgés de 40 à 75 présentant un risque d'accident CV estimé $\geq 7,5\%$ (sauf contre-indication).	IIa (Opinion d'expert)	B
Chez les patients diabétiques âgés de moins de 40 ou plus de 75 ans , il est raisonnable d'évaluer le potentiel de risque CV et de prendre en compte les bénéfices/effets secondaires, les interactions médicamenteuses et les préférences des patients au moment de décider d'initier, poursuivre ou intensifier un traitement par statine.	IIa (Opinion d'expert)	C

Tableau 3 : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient avec insuffisance rénale chronique (IRC) modérée à sévère (stades 2-4, GFR entre 15 et 89 ml/min/1,73 m²) pour réduire le risque cardiovasculaire (CV) selon les recommandations européennes de 2012 [4].

Recommandations	Classe de recommandation	Niveau de preuve
L'IRC est reconnue comme étant un équivalent de risque coronarien ; la réduction du taux de cholestérol LDL est recommandée comme cible primaire du traitement	I	A
L'abaissement du taux de LDL-C réduit le risque CV chez les patients avec IRC et est donc un objectif	IIa	B
Les statines doivent être utilisées pour ralentir la perte de la fonction rénale et donc protéger contre l'IRC terminale nécessitant une dialyse	IIa	C
Puisque les statines ont un effet bénéfique sur un taux de protéinurie pathologique (>300 mg/jour), elles devraient être utilisées chez les patients avec IRC de stade 2-4	IIa	B
En cas d'IRC modérée à sévère, les statines, en monothérapie ou en combinaison avec d'autres médicaments, devraient être utilisées pour atteindre un taux de cholestérol LDL < 70 mg/dL	IIa	C

Tableau 4 : Prise en charge des dyslipidémies chez le patient âgé pour réduire le risque cardiovasculaire (CV) selon les recommandations européennes de 2012 [4].

Recommandations	Classe de recommandation	Niveau de preuve
Un traitement par statine est recommandé pour les patients âgés ayant présenté un événement CV, de la même manière que pour les sujets plus jeunes.	I	B
Comme les sujets âgés présentent souvent des comorbidités et une pharmacocinétique altérée, il est recommandé de commencer la thérapie hypolipémiante à faible dose et de titrer soigneusement pour atteindre les valeurs cibles des lipides (mêmes valeurs que pour les sujets plus jeunes)	I	c
Une thérapie par statine peut être instaurée chez les sujets âgés sans antécédent CV, particulièrement en présence d'au moins un facteur de risque CV en plus de l'âge.	IIb	B

Références

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
2. Annemans L, Marbaix S, Webb K, et al. Cost Effectiveness of Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus A Pharmacoeconomic Analysis of the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study in the Belgian Population. *ClinDrug Investig* 2010;30:133-42.
3. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816.
4. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32:1769-818.
5. Descamps OS, De Backer G, Annemans L, et al. Les nouvelles recommandations Européennes pour le traitement des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012;67:118-27.
6. Descamps OS, Scheen AJ, De Backer G, et al. Comment je traite ... une dyslipidémie en fonction du profil de risque cardiovasculaire. *Rev Med Liège* 2012;67:167-73.
7. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;published on line 2013/11/14;doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
8. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. Treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: synopsis of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guideline. *Ann Intern Med* 2014;160:339-43.
9. Ray KK, Kastelein JJ, Matthijs Boekholdt S, et al. The ACC/AHA 2013 guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular disease risk in adults: the good the bad and the uncertain: a comparison with ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias 2011. *Eur Heart J* 2014;35:960-8.
10. Ginsberg HN. The 2013 ACC/AHA guidelines on the treatment of blood cholesterol: questions, questions, questions. *Circ Res* 2014;114:761-4.
11. Descamps OS, Rietzschel ER, Langlois M, et al. Qu'apportent les nouvelles recommandations américaines sur la prise en charge des dyslipidémies en prévention cardiovasculaire ? Comparaison avec les recommandations européennes et belges. *Louvain Médical* 2014;133:26-35.
12. Afilalo J, Duque G, Steele R, et al. Statins for secondary prevention in elderly patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:37-45.
13. Savarese G, Gotto AM, Jr., Paolillo S, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2090-9.
14. Ryden L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013;34:3035-87.

15. Doggen K, Nobels F, Scheen AJ, et al. Cardiovascular risk factors and complications associated with albuminuria and impaired renal function in insulin-treated diabetes. *J Diabetes Complications* 2013;27:370-5.
16. Brown TM, Tanner RM, Carson AP, et al. Awareness, treatment, and control of LDL cholesterol are lower among U.S. adults with undiagnosed diabetes versus diagnosed diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2734-40.
17. Penfornis A, Baleyrier A, Clavel T, et al. LDL-cholesterol target values and actual values in patients with type 2 diabetes (T2D) uncontrolled on oral antidiabetic monotherapy: the lipid results of the French ESCALADE survey. *Ann Endocrinol (Paris)* 2012;73:503-9.
18. Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
19. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
20. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
21. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
22. Preiss D, Seshasai SR, 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.
23. Zhou Y, Yuan Y, Cai RR, et al. Statin therapy on glycaemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1575-84.
24. Keech A, Simes RJ, Barter P, 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;366:1849-61.
25. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
26. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
27. Saha SA, Arora RR. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus--a pooled meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Int J Cardiol* 2010;141:157-66.
28. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255-67.
29. Scheen AJ, Radermecker RP. Ezétimibe (Ezetrol®) chez le patient diabétique. *Rev Med Liège* 2009;64:606-11.
30. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
31. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, et al. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:263-75.
32. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;published on line 2009/04/17;doi: 10.1002/14651858.CD007784:CD007784.
33. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;9:CD004289.

34. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD005019.
35. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17.
36. Erickson KF, Japa S, Owens DK, et al. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1250-8.
37. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2061-71.
38. Radermecker RP, Lancellotti P. La prévention des maladies cardiovasculaires est-elle encore utile chez la personne âgée ? Focus sur les antiagrégants et les hypolipémiants. *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.
39. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
40. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
41. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
42. Lloyd SM, Stott DJ, de Craen AJ, 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:e72642.
43. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1362-9.
44. Scheen AJ. Pharmacothérapie du sujet âgé : *primum non nocere* ! *Rev Med Liège* 2014;69:sous presse.
45. Kulik A, Shrank WH, Levin R, et al. Adherence to statin therapy in elderly patients after hospitalization for coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2011;107:1409-14.
46. Scheen AJ. Aspects pharmaco-économiques des traitements hypolipémiants. *Rev Med Liège* 1997;52:16-21.

Praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik



Recommandations pour une utilisation
rationnelle dans la pratique

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Guy De Backer, UGent

Praktijrichtlijnen voor een rationeel gebruik

Commentaar

Prof.Dr.G.De Backer

Ere-gewoon hoogleraar, Universiteit Gent

Het gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen heeft tot doel hart- en vaatziekten die veroorzaakt worden door atherosclerose van slagaders, te voorkomen. Preventie van deze cardiovasculaire ziekten (CVZ) is mogelijk maar vergt een multifactoriële aanpak. Essentieel daarbij is het aannemen en aanhouden van bepaalde leefgewoonten zoals afzien van roken van tabak, nemen van voldoende lichaamsbeweging en kiezen voor een gezonde en evenwichtige voeding.

Daarnaast zijn er enkele wijzigbare risicofactoren van belang die verband houden met stofwisseling en biofysische toestanden waaronder de arteriële bloeddruk en merkers van vet- en koolhydratenmetabolisme.

Onder de indicatoren van het vetmetabolisme is het cholesterol gebonden aan de lage-densiteit lipoproteïnen (LDL-C) positief geassocieerd met de incidentie van CVZ met andere woorden hoe hoger het LDL-C gehalte in het bloed hoe hoger het risico op CVZ. Dit is ook zo voor het totaal cholesterolgehalte, voor het niet-HDL-cholesterolgehalte en voor de triglyceriden. Het cholesterol gebonden aan de hoge-densiteit lipoproteïnen (HDL-C) is daarentegen negatief geassocieerd met de incidentie van CVZ met andere woorden hoe hoger het HDL-C hoe minder kans op CVZ.

Preventie van CVZ is mogelijk door een verlaging van het LDL-C, het niet-HDL-C of het totaal cholesterol. Of een verhoging van het HDL-C gepaard gaat met preventie van CVZ is onduidelijk.

Een verlaging van het LDL-C is mogelijk met geneesmiddelen; tot de hypolipemiërende farmaca behoren de statines; ze zijn het meest bestudeerd; ze zijn het meest werkzaam en hebben een behoorlijk veiligheidsprofiel. Andere farmaca zoals fibraten, harsen en ezetimibe hebben invloed op het vetmetabolisme maar het effect op de incidentie van CVZ staat nog ter discussie.

Deze bijdrage tot deze consensusvergadering kadert in de praktijkrichtlijnen voor een rationeel gebruik van hypolipemiërende geneesmiddelen; meer in het bijzonder werd gevraagd volgende juryvragen te behandelen:

- 1) Welke zijn de gevalideerde indicaties voor het starten van een behandeling met statines?
- 2) Welk statine dient hierbij opgestart te worden?
- 3) Is een (tijdelijke of definitieve) stopzetting van een hypolipemiërende behandeling onder bepaalde omstandigheden rationeel?
- 4) Moeten we streven naar specifieke waarden voor de bestanddelen van de lipiden (LDL-C,HDL-C, niet-HDL-C, andere ..)?
- 5) Hoe moeten de monitoring en een eventuele aanpassing van de behandeling (dosis, verandering van geneesmiddel) er uit zien in het kader van de evaluatie van de werkzaamheid van de behandeling?

In het literatuuroverzicht dat over het onderwerp van deze consensusvergadering werd gemaakt worden praktijkrichtlijnen her en der behandeld; hiervan werd gebruik gemaakt voor dit commentaar evenals van twee documenten die recent werden ontwikkeld in het Verenigd Koninkrijk : de Joint British Societies' Consensus Recommendations for the Prevention of Cardiovascular Disease (JBS 3) verschenen in Heart (2014,100,suppl2, ii1-ii67) en een document ontwikkeld op vraag van het National Institute for Health and Care Excellence (NICE) getiteld:

“Lipid Modification.

Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.”

Dit document is op de website van NICE beschikbaar als 'draft for consultation' van stakeholders en zou in de zomer 2014 in zijn finale vorm beschikbaar zijn.

Vraag 1:

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

In de EAS/ESC guidelines van 2011 over de behandeling van dyslipidemieën en in de 2012 guidelines van de 5th Joint European Societies Task force over preventie van CVZ in de klinische praktijk wordt figuur 1 voorgesteld.

Figuur 1 : Interventiestrategieën in functie van het totale CV risico en van het LDL-C gehalte.

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

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

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

In de meer recente aanbevelingen van de American College of Cardiology (ACC) en van de American Heart Association (AHA) van 2013 en in de pas verschenen guidelines van de Joint British Societies (JBS-3) en van de National Clinical Guideline Centre (NICE 2014) worden vergelijkbare maar ook divergente standpunten ingenomen: de gelijkenis bestaat er

in dat ook in deze guidelines wordt aanbevolen een behandeling met statines op te starten afhankelijk van het totale CV risico.

In de Amerikaanse guidelines wordt aanbevolen alle patiënten met gekende CVZ te behandelen met een statine onafhankelijk van hun LDL-C gehalte, ook iedereen met een LDL-C > 190 mg/dL en iedereen met een LDL-C > 70 mg/dL en daarbij ofwel diabetes ofwel een totaal CV risico op een fatale of niet-fatale CVZ van > 7.5%/10 jaar, dit laatste berekend aan de hand van een nieuw risicomodel dat werd ontwikkeld op basis van resultaten uit recente Amerikaanse cohortstudies. Deze grenswaarde om een behandeling met statines te overwegen ligt erg laag en veel lager dan de > 5% kans volgens het SCORE model op een fatale CVZ/10 jaar in de Europese guidelines; > 7.5%/10 jaar met het Amerikaans model zal ergens vergelijkbaar zijn met > 2%/10 jaar met het SCORE model. Het is zelfs zo dat in de ACC/AHA guidelines wordt aanbevolen een behandeling met statines te overwegen als het totale CV risico gemeten met het Amerikaans model > 5%/10 jaar bedraagt.

Met de lat op > 7.5%/10 jaar werd ingeschat dat dit zou meebrengen dat in plaats van 43,2 miljoen Amerikanen van 40-75 jaar te behandelen met statines volgens de oudere ATP III richtlijnen nu 12,8 miljoen Amerikanen meer te behandelen zijn wat neer komt op 48,6% van de totale Amerikaanse bevolking van 40-75 jaar. Op basis van de databank Farmanet werden statines in België in 2012-13 gebruikt door ongeveer 1,47 miljoen personen; in de leeftijdsgroep 40-59 jarigen zou ongeveer 14% statines nemen terwijl dit in de leeftijdsgroep 60-79 jarigen 42% zou bedragen. De implementatie van de ACC/AHA guidelines zou dus betekenen dat veel meer jongere volwassenen (< 60jr) zouden worden aanbevolen statines preventief te gebruiken.

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

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

Statines hebben een preventief nut wat betreft CVZ bij vrijwel iedereen dus ook bij personen met een laag totaal CV risico maar de winst, in absolute aantallen uitgedrukt, zal des te hoger zijn naarmate het totale CV risico hoog is. Neem aan dat we met een statine een relatieve risico reductie bekomen van -30%; toegepast op 10 000 personen met een laag totaal CV risico, bv 1%/10 jaar, verwachten we na 10 jaar zonder statine 100 nieuwe CV zieken; indien die 10 000 personen gedurende 10 jaar een statine nemen dan kunnen we 30 van die 100 voorkomen of omgerekend moeten we 333 personen gedurende 10 jaar behandelen om één CV event te voorkomen. Maar dezelfde behandeling met dezelfde werkzaamheid toegepast op 10 000 personen met hoog CV risico, bv 10%/10 jaar, levert een winst op die heel anders uitvalt: zonder statine verwachten we na 10 jaar 1000 nieuwe CV zieken; indien die 10 000 personen gedurende 10 jaar een statine nemen dan kunnen we 300 van die 1000 voorkomen of omgerekend moeten we slechts 33 personen gedurende 10 jaar behandelen om één CV event te voorkomen. Met dit soort cijfers moet worden rekening gehouden om de keuze te maken vanaf welk cijfer van totaal CV risico men het opstarten

van een behandeling met statines zal overwegen. Hierbij zal de kost meespelen maar evenzeer maatschappelijke aspecten die niet in het minst uitgaan van de patiënt zelf.

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

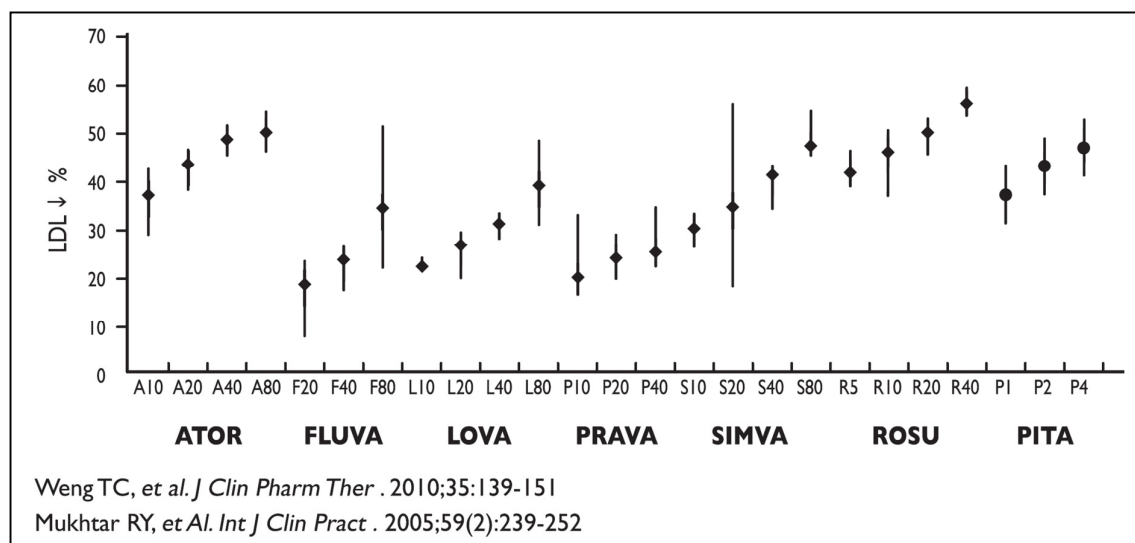
- wordt in alle guidelines aanbevolen de start van behandeling met farmaca afhankelijk te stellen van het totale CV risico; dit ondanks het ontbreken van wetenschappelijke evidentie dat een dergelijke strategie beter zou zijn.
- Statines zijn steeds de eerste keus
- Alle patiënten met gekende CVZ zijn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

Vraag 2 :

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

Statines verschillen van elkaar in diverse opzichten ook wat betreft hun LDL-C verlagend effect. In Figuur 2 wordt een overzicht gegeven van het LDL-C verlagend effect van diverse statines in diverse dosissen.

Figuur 2: Systematisch overzicht en meta-analyse van de therapeutische equivalentie van statines.



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

Welk statine te verkiezen hangt af van het LDL-C niveau dat men wenst te bereiken en van het LDL-C gehalte van waar men vertrekt. Er wordt ook steeds aanbevolen rekening te

houden met het risico op bijwerkingen afhankelijk van leeftijd, co-morbiditeit en interactie met andere farmaca

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

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

In de recente NICE-2014 clinical guideline wordt aanbevolen voor primaire preventie te starten met 20 mg dd atorvastatine en in secundaire preventie met 80 mg dd atorvastatine. Die keuze van atorvastatine heeft alles te maken met lokale gezondheidseconomische overwegingen.

In de EAS/ESC guidelines wordt voorgesteld de keuze afhankelijk te maken van de proportionele reductie in LDL-C die men wenst te bekomen. Dit is afhankelijk van het LDL-C gehalte van waar men vertrekt, van de streefwaarde die men wenst te bereiken en dit is zelf afhankelijk van het totale CV risico; in tabel 1 is deze proportionele reductie voorgesteld; zo zal men bij een patiënt met gekende CVZ een LDL-C < 70 mg/dL willen bereiken of minstens 50% reductie ; als die patiënt vertrekt van een LDL-C van 160 mg/dL dan is een proportionele reductie van 55-60 % nodig en dat kan enkel worden bereikt met atorva 40-80 mg of rosuva 20-40 mg dd (zie figuur 2).

Tabel 1: proportionele reductie van LDL-C nodig om een bepaalde streefwaarde te bereiken in functie van de vertrekwaarde.

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

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

Vraag 3 :

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

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

Vraag 4:

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

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

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

Volgens de Cambridge International dictionary of English is "a target a level or a situation which one intend to achieve" met andere woorden niet enkel een cijfer maar ook een toestand kan het doel zijn. Wat we nastreven met preventie is een reductie van het totale CV risico; een verlaging van het LDL-C is daar een belangrijk onderdeel van; in de US guidelines streeft men naar een reductie van LDL-C van minstens 30 tot 50% met de "moderate intensity statin therapy" en van 50% of meer met de "high-intensity statin therapy". In de Europese guidelines werken we eerder met streefwaarden: we trachten < 70 mg/dL te bereiken bij patiënten met zeer hoog risico of minstens een reductie van 50% van de vertrekwaarde, < 100 mg/dL bij patiënten met hoog risico en < 115 mg/dL bij personen met matig hoog risico. De Amerikaanse guidelines zijn afgestapt van deze meer specifieke cijfers omdat in gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek nooit werd onderzocht of het bereiken van bijvoorbeeld < 70 mg/dL betere resultaten oplevert. Maar in evidence based medicine moet men rekening houden met meer dan met resultaten van RCT's. Werken met streefwaarden kan trouwens erg nuttig zijn in de arts-patiënt communicatie en de compliance met medicatie beïnvloeden.

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

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

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

Vraag 5 :

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

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

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

Volgens de NICE 2014 aanbeveling zou één meting volstaan.

In de Europese guidelines wordt aanbevolen ongeveer 8 weken na aanvang van de behandeling met hypolipemiërende geneesmiddelen het resultaat te evalueren en evenzeer zo na aanpassing van dosering of van het soort farmaca tot het beoogde doel is bereikt.

Eens dit is bereikt wordt aanbevolen eenmaal per jaar de resultaten op te volgen.

In de NICE 2014 guidelines wordt aanbevolen het totaal cholesterol, het HDL-C en het niet-HDL-C te controleren 3 maand na het opstarten van de behandeling; indien de reductie van het niet-HDL-C niet meer dan 40%bedraagt dan moet de compliance worden bevraagd, de

nadruk worden gelegd op voedingsaanpassingen en compliance en eventueel de dosis worden aangepast.

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

Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling



Surveillance d'un traitement hypolipidémiant

Commentaar van de deskundige / Commentaires de l'expert
Prof. Veerle Foulon, KUL

Opvolging van de ingestelde hypolipemiërende behandeling
met bijzondere aandacht voor therapeutietrouw, monitoring
en begeleiding van de patiënt

BIJDRAGE CONSENSUSVERGADERING 22/05/2014
HET RATIONEEL GEBRUIK VAN DE HYPOLIPEMIERENDE GENEESMIDDELEN

Prof. Veerle Foulon

Hoofddocent

Klinische Farmacologie en Farmacotherapie

Departement Farmaceutische en Farmacologische Wetenschappen

KU Leuven

1. Algemene begrippen ivm therapietrouw

Het begrip **therapietrouw** omschrijft men meestal als 'de mate waarin de patiënt gezondheidsadviezen opvolgt'. Dit kan betrekking hebben op het innemen van geneesmiddelen, het volgen van een dieet of het veranderen van levensstijl(1).

Wanneer men het heeft over therapietrouw bij gebruik van geneesmiddelen, bedoelt men 'de mate waarin de patiënt het advies over het gebruik van het geneesmiddel opvolgt'(1). Bij dit gebruik van geneesmiddelen onderscheidt men verschillende fasen, met elk een aantal typische problemen wat therapietrouw betreft (zie figuur 1).

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

In de periode waarin een patiënt een geneesmiddel gebruikt kunnen twee types problemen voorkomen. De patiënt kan **vroegtijdig stoppen** met de behandeling (in het Engels: discontinuation) of kan de behandeling slecht uitvoeren. In het eerste geval beslist de patiënt bijvoorbeeld niet langer door te gaan met een behandeling met antibiotica, of stopt hij, zonder overleg met de arts, met een behandeling met antidepressiva. Dit vroegtijdig stoppen geeft problemen met wat men noemt de 'persistence': de tijd waarin een behandeling zou moeten worden volgehouden, wordt niet gevolgd. Een patiënt is daarentegen 100% persistent als hij de behandelduur exact respecteert(1).

In het tweede geval gaat het bijvoorbeeld om het niet respecteren van het inname-moment, een dag wel en een andere dag geen geneesmiddel nemen,... Dergelijke problemen worden omschreven als problemen met het **uitvoeren van een behandeling**, in het Engels 'execution' of 'implementation'. Afhankelijk van de kenmerken van het geneesmiddel, waaronder de halfwaardetijd, geeft dit meer of minder problemen. Zo is exacte inname van de geneesmiddelen cruciaal bij de behandeling van HIV-AIDS; het minder correct innemen van bijvoorbeeld fluoxetine, dat een zeer lange halfwaardetijd heeft, heeft minder gevolgen. De 'forgiveness' van dit laatste geneesmiddel is groter.

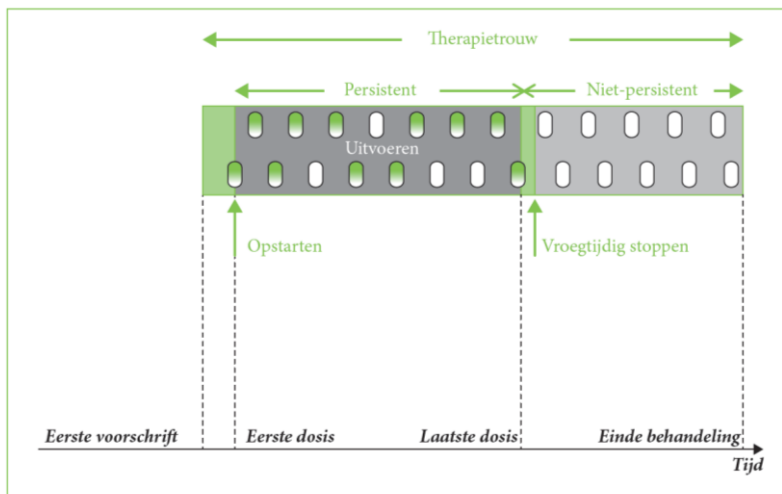
In de literatuur verwijzen de Engelse termen 'compliance' en 'adherence' doorgaans naar de mate waarin een patiënt handelt in overeenstemming met de voorgeschreven dosering en doseerinterval. Zo wordt een patiënt die exact het interval en de dosering van een behandeling respecteert, 100% compliant of adherent genoemd (1). Beide termen, compliance en adherence, worden daarbij door elkaar gebruikt. 'Adherence' zou als term echter minder pejoratief en oordelend klinken(1). 'Adherence' wordt daarnaast ook als algemene term voor therapietrouw gebruikt, en omvat dan zowel problemen met opstarten, volhouden als uitvoeren van de behandeling.

Cijfers voor therapietrouw bij chronische behandelingen liggen **meestal rond de 50%**, onafhankelijk van de aandoening, het behandelplan of de meetmethode(2). Dit is veel lager dan meestal wordt verondersteld of ingeschat door zorgverleners.

Een gebrek aan therapietrouw kan de effectiviteit van een behandeling verminderen, maar kan ook het correct inschatten van deze effectiviteit ondermijnen(3). Als de arts niet op de hoogte is van het feit dat een patiënt een bepaalde behandeling niet volgt zoals voorgeschreven, kan hij onterecht denken dat de progressie van de aandoening of het feit dat bepaalde symptomen niet onder controle zijn, te wijten is aan het geneesmiddel zelf (gebrek aan effectiviteit, te lage dosis), en zal hij deze behandeling wellicht zonder reden veranderen, of een bijkomend geneesmiddel aan de behandeling toevoegen (4).

In de VS wordt de totale kost van een gebrek aan therapietrouw geschat op 300 miljoen dollar per jaar. Therapie-ontrouw kan er immers voor zorgen dat de behandeling ineffectief wordt, met slechte resultaten, complicaties, nevenwerkingen, (her)hospitalisaties, onnodige spoedopnames en zelfs de dood tot gevolg(5). Daarom heeft de WHO aangegeven dat het vergroten van de effectiviteit van

allerlei interventies om therapietrouw te bevorderen wellicht een veel grotere impact zal hebben op de gezondheid van een bevolking, dan eender welke specifieke verbetering van een bepaalde medische behandeling(2).



Figuur 1: Verschillende elementen van therapietrouw (adherence)(6)

2. Therapietrouw bij statinegebruik

2.1 Cijfers

Uit de literatuur blijkt dat 50% of meer van de patiënten die statines gebruiken, met deze behandeling stoppen binnen het jaar na het opstarten er van. Vaak gaat het om een tijdelijke, doch lange, onderbreking (> 90 dagen) (7).

In een studie naar therapietrouw bij secundaire preventie van *coronary artery disease* bleek 71% van de patiënten consistent aspirine te gebruiken, terwijl slechts 46% van de patiënten dat deed voor beta-blokkers, en 44% voor statines. Therapietrouw voor alle drie de geneesmiddelen, was slechts 21% (8).

De resultaten van een recente cohortstudie tonen dat de therapietrouw voor statines vermindert in functie van de behandelduur, en dat het zakken van de therapietrouw onder de 80% geassocieerd is met een significant hoger risico op CV events (9)

In een simulatiestudie (10) werd eerder al aangetoond dat het verhogen van de therapietrouw voor statines met 50% (van 50% naar 75%) twee keer zo veel vroegtijdige overlijdens kan voorkomen dan het aanpassen van de behandeldoelstellingen voor statines van 20% risico op CVD naar 15.5% (10-jaar risico).

2.2 Factoren die therapietrouw beïnvloeden

2.2.1 Vijf dimensies

De literatuur over factoren die therapietrouw beïnvloeden is zeer uitgebreid, en bevat vaak ook tegenstrijdige resultaten. Toch zijn er een aantal factoren die frequent terug komen. De WHO definieerde vijf dimensies, waarvan patiënt-gerelateerde factoren maar één element zijn. Het idee dat enkel patiënten zelf verantwoordelijk zijn voor een gebrek aan therapietrouw is achterhaald, en een ontkenning van de complexiteit aan factoren die het gedrag van mensen beïnvloeden en hen in staat stellen om de behandeling te volgen zoals voorgeschreven (2).

2.2.2 Patiëntgerelateerde factoren

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

Factoren die gelinkt zijn met een beperkte therapietrouw zijn lage *health literacy*, een beperkt begrip van de aandoening, attitude tegenover de effectiviteit van de behandeling, negatieve ervaringen met medicatie, aanwezigheid van psychologische problemen, en cognitieve beperkingen. Alhoewel 'vergeten' een rol blijkt te spelen, zijn de onderliggende factoren die dat vergeten bepalen, veel belangrijker. Het gaat daarbij om een gebrek aan prioriteit stellen wat betreft de medicamenteuze behandeling, door de medicatie herinnerd worden aan de aandoening, zich oud of slecht voelen omwille van het feit medicatie te moeten innemen, of niet graag medicatie innemen (7).

Een belangrijke verklaring voor een lage therapietrouw lijkt te liggen in het twijfelen aan het nut van de behandeling, en het bezorgd zijn over de potentiële nevenwerkingen. Deze afwegingen komen tot uiting in het 'necessity-concerns' framework dat door Horne werd voorgesteld, en dat in belangrijke mate therapietrouw blijkt te bepalen (11). Een recente meta-analyse bevestigde dat hoe groter de perceptie van de noodzaak voor de behandeling, en hoe minder zorgen over de potentiële schadelijke gevolgen, des te beter de therapietrouw voor langdurige medicamenteuze behandelingen (11).

Een mooi voorbeeld daarvan is de onverwacht lage therapietrouw voor statines die gemeten werd bij patiënten die gebruik maakten van margarine, verrijkt met fytoosterolen. Het gebruik van dergelijke margarine, wat zou kunnen beschouwd worden als 'healthy behavior', bleek geen predictor voor therapietrouw, wel in tegendeel. Patiënten die deze margarines gebruikten, gingen er immers van uit dat ze daardoor geen statine meer nodig hadden, wat dus een verkeerde inschatting was van de nood aan medicatie (12; 13).

2.2.3 Therapiegerelateerde factoren

Uit een recent gepubliceerde studie (USAGE), blijkt dat maar liefst 67% van de patiënten die gestopt waren met een behandeling met statines, dit deed omwille van de nevenwerkingen (14). Deze nevenwerkingen werden recent in het Engels beschreven als de vijf 'Ms': *Metabolism* (kans op het ontstaan van diabetes mellitus); *Muscle symptoms* (spierkrampen, spierzwakte, rhabdomyolyse); *Medication interactions* (interacties tussen statines en andere geneesmiddelen, vnl CYP-gerelateerd); *Memory* (geheugenverlies en verwardheid); en *Major organ effects* (leverfunctiestoornissen en acute nierinsufficiëntie) (15).

Ook de complexiteit van het medicatieschema blijkt de therapietrouw negatief te beïnvloeden (7).

2.2.4 Ziekte-gerelateerde factoren

Twee factoren die bijdragen tot de lage therapietrouw bij statines voor de behandeling van dyslipidemie zijn ongetwijfeld het asymptomatische en levenslange karakter van de aandoening (ESC, 2011). Therapietrouw voor statines blijkt hoger bij patiënten die al een voorgeschiedenis hebben van een cardiovasculaire aandoening, en meer dan één risicofactoren hebben (meer dan enkel een verhoogd LDL cholesterol). Co-morbiditeiten zoals diabetes en hypertensie blijken verder de kans op therapietrouw te verhogen (7).

2.2.5 Sociaal-economische factoren

In de hierboven vermeldde USAGE studie, was de kostprijs een belangrijke factor in het bepalen van therapietrouw (14). Ook uit andere studies blijkt hoe hoger het bedrag dat de patiënt zelf moet betalen, hoe lager de therapietrouw (7).

2.2.6 Factoren die te maken hebben met het zorgteam en de zorgorganisatie

Communicatie tussen zorgverlener en patiënt blijkt een belangrijke invloed te hebben op therapietrouw. De USAGE studie toonde aan dat patiënten die hun behandeling met statines hadden stopgezet minder tevreden waren over de informatie die de arts gegeven had, dan patiënten die hun behandeling volhielden (14).

2.3 Therapietrouw verbeteren

2.3.1 Gegevens uit onderzoek

Op basis van een Cochrane review uit 2010 kan geconcludeerd worden dat de interventies die een positief effect hebben op therapietrouw bij statinegebruik, ten minste bestaan uit het ondersteunen en het herinneren van de patiënt (maximale verbetering van de therapietrouw met 24%). Bijkomende patiënteninformatie en –educatie bleek de therapietrouw met 13% te verbeteren; vereenvoudiging van het medicatieschema leidde tot een winst van 11% (16).

Een specifieke vorm van educatie is het expliciteren van de persoonlijke risico's. Zo werd in een studie aangetoond dat het laten zien van de CT-scans met de Calcium-afzettingen in de eigen vaatwand, motiverend was voor therapietrouw (17). Recent werd aangetoond dat ook het testen van en het informeren over de aanwezigheid van een genetische risicofactor (KIF6) een belangrijk effect heeft op therapietrouw. Geteste en geïnformeerde patiënten bleken op zes maanden significant meer therapietrouw dan niet-geteste patiënten, en significant meer patiënten in de interventie-arm hielden de behandeling vol (69,1% versus 53,3%) (18).

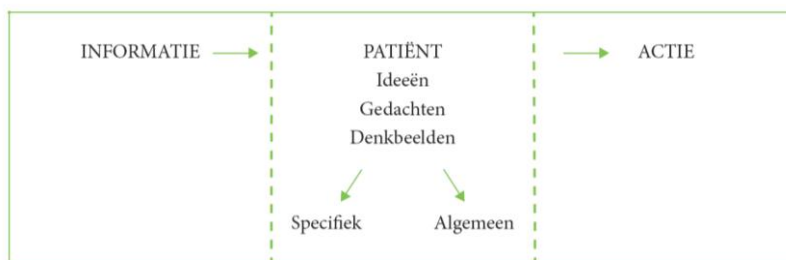
Het betrekken van andere zorgverleners, naast de behandelende arts, is eveneens een strategie om de therapietrouw te verhogen. Een Nederlandse studie toonde aan dat uitgebreide counseling over cardiovasculaire risico's door een verpleegkundige de therapietrouw voor statines kon verbeteren (19). In een andere studie werd ingezet op de rol van de apotheker in de eerste lijn. Er was een duidelijke verbetering in de therapietrouw voor statines en β -blokkers, maar enkel de verbetering voor deze laatste groep van geneesmiddelen was statistisch significant (20).

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

2.3.2 Kernelementen

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

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



Figuur 2: voorstelling van het belang van ideeën, gedachten en denkbeelden van patiënten bij het omzetten van informatie in actie.

2.3.3 In de praktijk

Bij de start van de behandeling is het van belang dat de arts en de patiënt vier topics bespreken (15):

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

In een eigen model, vooral uitgewerkt om de apotheker te ondersteunen bij een eerste uitgifte van een nieuw geneesmiddel voor een chronische aandoening, spreken we eveneens over vier elementen, waarbij de opvattingen en ideeën van de patiënt de basis vormen. Het gaat daarbij over 1) doel en werking van het geneesmiddel; 2) nevenwerkingen; 3) gebruik en 4) therapietrouw (21). We zijn er immers van overtuigd dat al bij het eerste gesprek de basis moet gelegd worden voor therapietrouw.

Het bespreken van het doel en de werking van het geneesmiddel, in aansluiting met de vragen en de verwachtingen van de patiënt, zorgt ervoor dat de patiënt inzicht heeft in het doel en het nut van de behandeling. Dat is een cruciale voorwaarde voor therapietrouw: slechts weinig mensen zullen bereid zijn om een behandeling te volgen waarvan ze het nut niet inzien. Door de bijwerkingen te bespreken, wordt een belangrijke barrière voor therapietrouw weggewerkt. De patiënt die weet welke bijwerkingen hij mag verwachten, zal immers minder snel geneigd zijn om bij nevenwerkingen de behandeling te onderbreken. Toch is het belangrijk om ook buiten deze thema's expliciet stil te staan bij therapietrouw (21).

Een belangrijk element dat vaak vergeten wordt, is het aangeven van de verwachte behandelduur. Nogal wat mensen hebben aanvankelijk niet begrepen dat ze een bepaald geneesmiddel langdurig, soms zelfs levenslang, zullen moeten innemen. Het is ook aangewezen om heel concreet met de patiënt af te spreken wanneer hij vb. terug verwacht voor een controle raadpleging (21).

Een tweede element dat specifiek aan bod mag komen, is het belang van therapietrouw. Je kan dat doen door te wijzen op de positieve effecten van de behandeling, of op de negatieve effecten als de behandeling niet correct wordt uitgevoerd (21).

Een bijkomend aandachtspunt is het advies over wat een patiënt moet doen wanneer hij een dosis vergeet in te nemen. Dat advies zal verschillend zijn naargelang het doel en de werking van het geneesmiddel, maar ook afhankelijk van de farmacokinetiek. Wanneer je dit aspect ter sprake brengt, is het belangrijk om een goed evenwicht te vinden tussen begrip voor de situatie en waarschuwing voor de impact van vergeten dosissen (21).

Kernelement van een **follow-up gesprek** is het vragen van feedback aan de patiënt. Het is daarbij belangrijk om te starten met open vragen, die betrekking hebben op de vier inhoudelijke thema's die bij het opstarten aan bod kwamen (21).

Zo is het belangrijk om aan de patiënt te vragen nogmaals aan te geven wat voor hem het doel van de behandeling is, en welke winst hij er van verwacht. Het is daarnaast even belangrijk om te polsen naar nevenwerkingen, en om deze nevenwerkingen ernstig te nemen (7). Specifiek ivm therapietrouw, probeert de zorgverlener te achterhalen, op een niet-oordelende manier, of er problemen zijn met het correct volgen van de behandeling. Informeer niet alleen naar de mate van therapietrouw, maar ook naar factoren die therapietrouw bevorderen of juist bemoeilijken (21).

Als je vaststelt dat het lastig is voor de patiënt om de medicatie in te nemen zoals voorgeschreven, en dat het daarbij vooral gaat om *praktische problemen*, zoek dan samen naar een oplossing. Een *gebrek aan motivatie* om het geneesmiddel in te nemen, is heel wat moeilijker om aan te pakken. Daarvoor maak je best gebruik van motivationele gesprekstechnieken. Een grondige bespreking van deze technieken valt buiten het doel van deze bijdrage, maar algemeen komt het er op neer dat je zo dicht mogelijk bij de beleving / ervaring van de patiënt blijft, en dat je de patiënt zelf oplossingen laat aanreiken (21).

Algemene tips om therapietrouw te ondersteunen:

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

3. Aandacht voor nevenwerkingen

3.1 Nevenwerkingen

De nevenwerkingen van statines, die best besproken worden met patiënten, kunnen volgens Katz et al best samengevat worden in vijf grote categorieën, in het Engels beschreven als de vijf 'Ms': *Metabolism* (kans op het ontstaan van diabetes mellitus); *Muscle symptoms* (spierkrampen, spierzwakte, rhabdomyolyse); *Medication interactions* (interacties tussen statines en andere geneesmiddelen, vnl CYP-gerelateerd); *Memory* (geheugenverlies en verwardheid); en *Major organ effects* (leverfunctiestoornissen en acute nierinsufficiëntie) (15). Daarnaast zijn er nog heel wat andere nevenwerkingen gerapporteerd, die hier niet verder in detail worden besproken (22).

3.2 Opvolgen van de behandeling

3.2.1 Symptomen thv de spieren

Klachten thv de spieren zijn frequent gerapporteerd bij gebruik van statines, variërend van myalgie over myositis tot rhabdomyolyse. Statine-geïnduceerde rhabdomyolyse is dosis-afhankelijk, met een gerapporteerd risico van 0.04 – 0.2%, en een mortaliteit van 7.8% (0.15 doden per miljoen voorschriften). De minder ernstige myopathieën hebben een gerapporteerde prevalentie van 0.1 – 1%, alhoewel spierklachten in de praktijk veel frequenter lijken voor te komen (5 - 10%) (15; 22).

Het bepalen van Creatine Kinase (CK) spiegels vóór en na opstarten van een behandeling met statines, blijft controversieel. Volgens de meest recente richtlijnen van de Canadese werkgroep rond diagnose, preventie en behandeling van nevenwerkingen van statines, zijn er echter twee redenen om dit tocht te doen: 1) sommige patiënten zijn erg ongerust over de nevenwerkingen van statines, en kunnen gerustgesteld worden door aan te tonen dat er geen afwijkende waarden zijn; 2) het vaststellen van een afwijkende waarde op het moment dat er klachten zijn, zonder dat er kan gerefereerd worden naar een beginwaarde, kan moeilijk beschouwd worden als goede praktijkvoering (22).

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

Volgens Katz et al moet het statine steeds gestopt worden bij matige tot ernstige spierklachten. Het stoppen van de behandeling leidt doorgaans tot een verbetering van de klachten (15).

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

Het overschakelen naar een ander statine blijkt slechts een beperkt effect te hebben op het optreden van myalgie (meeste patiënten ontwikkelen myalgie op meer dan één statine). Fibraten, cholestyramine en ezetimibe blijken bij patiënten die eerder myalgie ontwikkelden bij gebruik van een statine, wel beter verdragen te worden (22). Anderzijds is het zo dat het herstarten van een behandeling met hetzelfde statine als datgene waarop myalgie plaats vond, bij een groot deel patiënten wel zinvol is (22).

3.2.2 Metabolisme

Op basis van de beschikbare gegevens, lijken statines het ontstaan van diabetes in de hand te werken. Men spreekt in dit geval van 'new onset diabetes', of NOD. Het gaat om een klein risico, dat vooral tot uiting komt bij patiënten met bestaande risicofactoren voor diabetes mellitus. Deze nevenwerking weegt echter niet op tegen de grote gezondheidswinst die gemaakt wordt bij het gebruik van statines. Zo bleek uit een analyse van de data uit de JUPITER trial dat statines, zelf bij patiënten met een verhoogd risico op diabetes, 134 cardiovasculaire 'events' konden voorkomen voor elke 54 nieuwe gevallen van diabetes (23).

Bezorgdheden over het ontwikkelen van diabetes type-2 mogen geen reden vormen om statines niet op te starten bij patiënten voor wie ze duidelijke geïndiceerd zijn (22).

3.2.3 Geheugen

De FDA vereist sinds kort dat het risico op geheugenstoornissen vermeld staat op de verpakkingen van alle statines. Nochtans is er geen harde evidentie dat statinegebruik geassocieerd is met geheugenstoornissen (15).

Bij patiënten met verwardheid over geheugenverlies die statines gebruiken, is het dan ook belangrijk om na te gaan wat eventuele andere, bijkomende, oorzaken zijn van deze symptomen (vb. gebruik van andere geneesmiddelen, systemische en neuropsychiatrische oorzaken,...) (15).

3.3.4 Orgaandefecten

Het gebruik van statines wordt frequent geassocieerd met **leverfunctiestoornissen**. Nochtans blijkt uit een heel aantal RCTs dat het risico op een verhoging van de transaminase spiegels erg beperkt is (< 3 %), en niet significant verschilt tussen interventie- en controlegroep. Transaminitis blijkt wel gelinkt met de dosis van het statine, waarbij hogere dosissen een hogere kans geven op het ontstaan er van. Verder is het zo dat verhoogde transaminase spiegels vaak vanzelf weer normaliseren, zonder dat de behandeling moet worden gestopt (22).

Net zoals bij creatine kinase, is het bepalen van transaminases vóór en na opstarten van een behandeling met statines, controversieel. Ook hier kunnen echter dezelfde redenen worden aangehaald om het toch te doen, nl. om de ongerustheid van de patiënt weg te nemen, en om ten minste te beschikken over baselinegegevens wanneer bij klachten verhoogde spiegels worden vastgesteld (22). Dit is ook zo opgenomen in de meeste richtlijnen.

De bezorgheid dat statines mogelijk **acuut nierfalen** kunnen uitlokken, wordt niet ondersteund door grote RCTs (15). Twee recente meta-analyses toonden dat het gebruik van statines geen verslechtering geeft van de symptomen bij patiënten met nierlijden, en zelfs een stabilisatie of lichte verbetering geeft van de nierfunctie (22).

3.3.5 Geneesmiddeleninteracties

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

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

De FDA heeft recent aanbevelingen geformuleerd om de dosis van simvastatine en lovastatine te beperken bij patiënten die tegelijk geneesmiddelen gebruiken die CYP3A4 inhiberen. Het gaat daarbij om verapamil, diltiazem, amlodipine en amiodarone – geneesmiddelen die frequent gebruikt worden in het kader van het beperken van de cardiovasculaire risico's. Daarnaast moet ook opgelet worden bij combinaties met ciclosporine, en bij combinaties met protease inhibitoren (behandeling van HIV) (15).

Verder moet men bedacht zijn op interacties met azoles en met macrolide antibiotica (clarithromycine en erythromycine). Combinaties met deze geneesmiddelen kunnen de spiegels van het statine sterk verhogen, en geven een significant hoger risico op hospitalisatie omwille van rhabdomyolyse (15). Afhankelijk van de context waarin het statine gebruikt wordt, en de voorgestelde duur van de behandeling met het azole of het macrolide antibioticum, kan het aangewezen zijn om het statine voor de duur van de bijkomende behandeling te stoppen, het statine voor de duur van de behandeling te vervangen door een ander statine, of een ander antimycoticum / antibioticum te kiezen (24).

Om dezelfde reden moeten patiënten er op gewezen worden dat het beter is om geen pompelmoessap te drinken gedurende een behandeling met simvastatine of atorvastatine (24).

Fluvastatine wordt gemetaboliseerd door CYP2C9. CYP2C9 wordt net als CYP3A4 geïnduceerd door Sint-Janskruid. Combinatie van Sint-Janskruid met fluvastatine, simvastatine, lovastatine of atorvastatine kan leiden tot een verlaging van de plasmaspiegel van het statine, met kans op een verminderd lipideverlagend effect (24).

Pravastatine en rosuvastatine hebben het gunstigst profiel wat risico op interacties betreft, aangezien ze voornamelijk gemetaboliseerd worden door OATp1B1. Bij combinaties met ciclosporine is er ook hier een stijging van de plasmaspiegel mogelijk (24). Deze interactie treedt ook op met atorvastatine, fluvastatine en simvastatine (24).

3.2 Bespreken van nevenwerkingen

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

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

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

Je kan bijwerkingen actief ter sprake brengen, maar je kan ook inpikken op vragen / zorgen van de patiënt. Benadruk, indien mogelijk, de voordelen van de behandeling en plaats de nevenwerkingen in perspectief. Vermeld enkel de symptomen van de nevenwerkingen (geen syndromen!) en vermijd vaktaal. Geef duidelijk aan hoe de patiënt nevenwerkingen kan vermijden en hoe hij er mee moet omgaan. Maak verder een onderscheid tussen symptomen die weinig zorgen baren, en effecten die contact met de arts noodzakelijk maken (20).

Het is belangrijk om bij een **follow-up gesprek** expliciet stil te staan bij de nevenwerkingen. Ervaren nevenwerkingen vormen immers een potentieel risico op het vroegtijdig stoppen van de behandeling, of het niet correct volgen van het medicatieschema. Omdat patiënten bepaalde symptomen niet altijd als nevenwerking zullen herkennen of benoemen, kan het aangewezen zijn om hier door middel van gesloten vragen expliciet naar te polsen (20).

Het is cruciaal dat zorgverleners de nevenwerkingen die patiënten rapporteren, ernstig nemen. Uit de literatuur blijkt dat dit niet altijd het geval is, en dat er nogal wat artsen zijn die zelfs frequente nevenwerkingen, zoals spierklachten of neurologische klachten, niet altijd linken met het gebruik van een statine (7). Het ontkennen van bepaalde nevenwerkingen door de zorgverlener, kan leiden tot een verlies van vertrouwen in deze zorgverlener, en kan de therapietrouw negatief beïnvloeden.

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

Referenties

Delen van deze tekst zijn gebaseerd op teksten uit het boek 'Farmaceutische zorg voor patiënten met depressie' (Liekens en Foulon, ACCO, 2013)

Andere referenties:

- (1) Cramer J.A., Roy, A., Burrell, A. et al (2008). Medication compliance and persistence: Terminology and definitions. *Value Health*, 11, 44-47.
- (2) WHO (2003). *Adherence to long term therapies: evidence for action*.
- (3) Haynes R.B. , Ackloo E., Sahota N. et al (2008). Interventions for medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
- (4) Ruddy K., Mayer E., Partridge A. (2009). Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *A Cancer Journal for Clinicians*, 59, 56-66.
- (5) Shi I., Liu J., Fonseca V. et al. (2010). Correlation between adherence rates measured by MEMS and self-reported questionnaires: a meta-analysis. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 99.
- (6) Vrijens B., De Geest S., Hughes D. A. et al. (2012). Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 55, 616-627.
- (7) Maningat P., Gordon B.R., Breslow J.L. (2013) How do we improve patient compliance and adherence to long-term statin therapy? *Curr Atheroscler Rep*, 15(1), 291.
- (8) Newby L.K., LaPointe N.M., Chen A.Y. et al. (2006). Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circulation*, 113(2), 203-212.
- (9) Slejko J.F., Ho M., Anderson H.D. et al. (2014). Adherence to statins in primary prevention: yearly adherence changes and outcomes. *J Manag Care Pharm*, 20(1), 51-7.
- (10) Shroufi A., Powles J.W. (2010). Adherence and chemoprevention in major cardiovascular disease: a simulation study of the benefits of additional use of statins. *J Epidemiol Community Health*, 64(2), 109-113.
- (11) Horne R., Chapman S.C., Parham R. et al. (2013). Understanding patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions: a meta-analytic review of the Necessity-Concerns Framework. *PLoS One*, 8(12): e80633.
- (12) Eussen S.R., de Jong N., Rompelberg C.J. (2010). Effects of the use of phytosterol/-stanol-enriched margarines on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 19(12), 1225-32.
- (13) Eussen S.R., Bouvy M.L., Rompelberg C.J. et al. (2011). Influence of the use of functional foods enriched with phytosterols/-stanols on adherence to statin therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 20(8), 830-7.
- (14) Cohen J.D., Brinton E.A., Ito M.K. et al (2012). Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*, 6(3), 208-215.
- (15) Katz D.H., Intwala S.S., Stone N.J. (2014) *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, published online 25 April 2014
- (16) Schedlbauer A., Davies P., Fahey T. (2010). Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* (3).
- (17) Kalia N., Li D., Budoff M. (2012). Statin therapy adherence after visualizing coronary calcium by cardiac computed tomography. *J Am College Cardiol*, 59 (13S1).
- (18) Charland S.L., Agatep B.C., Herrera V. et al. (2013). Providing patients with pharmacogenetic test results affects adherence to statin therapy: results of the Additional KIF6 Risk Offers Better Adherence to Statins (AKROBATS) trial. *Pharmacogenomics J*. doi: 10.1038

- (19) Nieuwkerk P.T., Nierman M.C., Vissers M.N. et al (2012). Intervention to improve adherence to lipid-lowering medication and lipid-levels in patients with an increased cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 110(5), 666-672.
- (20) Calvert S.B., Kramer J.M., Anstrom K.J. et al. (2012). Patient-focused intervention to improve long-term adherence to evidence-based medications: a randomized trial. *Am Heart J* 163(4), 657-665.
- (21) Liekens en Foulon (2013). *Farmaceutische zorg voor patiënten met depressie*.
- (22) Mancini G.B., Tashakkor A.Y., Baker S., et al. (2013). Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol*, 29(12), 1553-68.
- (23) Ridker P.M., Pradhan A., MacFadyen J.G. et al. (2012) Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 380(9841), 565-71.
- (24) Health Base (2013). *Commentaren medicatiebewaking 2013-2014* (ed. 2013-2014)

Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

[Impression](#) : INAMI

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

[Drukwerk](#): RIZIV