

# **Consensusvergadering**

14 mei 2009

**Juryrapport**  
Volledige (lange) tekst

## **Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardio- vasculaire aandoeningen**

## **Promotor**

Mevrouw L. ONKELINX, Minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid

en

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

*Voorzitter:* M. VERMEYLEN

*Vice-voorzitter:* G. VERPOOTEN

*Secretaris:* H. BEYERS

*Leden:* M. BAUVAL, G. BEUKEN, J. BOCKAERT, S. BOULANGER, A. BOURDA, D. BROECKX, P. CHEVALIER, M.-H. CORNELY, J. CREPLET, Ch. de GALOCSY, J. DE HOON, M. DE ROECK, Ph. EHLINGER, J. GERARD, F. JACOBS, P. LACOR, A. LECROART, C. LUCET, H. PROESMANS, F. PROFILI, G. PUTZEYS, J.-Y. REGINSTER, G. SCHRAEPEN, W. SCHROOYEN, N. SCHUHMANN, C. SMETS, F. SUMKAY, C. VAN DEN BREMT, R. VANDER STICHELE, O. VAN DE VLOED, P. VAN DURME, P. VAN HOORDE, B. VAN ROMPAEY, J. VOISEY, D. ZAMUROVIC.

## **Organisatiecomité:**

Voorzitter: P. CHEVALIER

Secretaris: H. BEYERS (RIZIV)

Deskundigen: C. BROHET, J. VAN CLEEMPUT

Vertegenwoordigers Bibliografiegroep: G. DE BACKER, T. DE BACKER, B. VANDER STICHELE

Vertegenwoordiger Jury: P. DE CORT

Leden CEG: F. SUMKAY, G. VERPOOTEN, J. VOISEY

RIZIV: A. DE SWAEF

## **Bibliografiegroep:**

Dienst Cardiologie  
Universitair Ziekenhuis Gent

## **Praktische voorbereiding**

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

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

# Consensusvergadering

14 mei 2009

## Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen

### Juryrapport Volledige (lange) tekst

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

Het systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (uitgevoerd door de Dienst Cardiologie van het Universitair Ziekenhuis Gent), de teksten van de deskundigen en eventuele bijkomende exemplaren van het juryrapport kunnen worden aangevraagd bij Herman Beyers, RIZIV, Tervurenlaan 211, 1150 Brussel (fax 02/739 77 11, e-mail [herman.beyers@riziv.fgov.be](mailto:herman.beyers@riziv.fgov.be)). Het juryrapport kan ook worden geconsulteerd op de RIZIV-website ([www.riziv.fgov.be](http://www.riziv.fgov.be): "Geneesmiddelen en andere..." – "Consensusvergaderingen": <http://www.riziv.fgov.be/drug/nl/statistics-scientific-information/consensus/index.htm> ).

## **Samenstelling van de jury**

### *Vertegenwoordigers artsen*

Paul De Cort (huisarts) Voorzitter  
Doris Demoor (specialist)  
Geert Goderis (huisarts)  
Jean Laperche (huisarts)  
Thierry Muller (specialist)  
Michel Vanhalewyn (huisarts) Vice-voorzitter

### *Vertegenwoordigers verzekeringsinstellingen*

Heidi Goethals  
Gustaaf Nelis

### *Vertegenwoordigers apothekers*

Marleen Haems  
Olivier Jullion

### *Vertegenwoordiger paramedici*

Theo Claes  
Fabienne Nivaille

### *Vertegenwoordiger publiek*

Diana Danneels

### *Secretariaat tijdens de juryvergaderingen*

Herman Beyers (RIZIV)  
André De Swaef (RIZIV)

# Inleiding

Op donderdag 14 mei 2009 organiseerde het RIZIV een consensusconferentie over het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen.

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 is de eenentwintigste in de reeks en handelt over "Het doelmatig gebruik van geneesmiddelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen".

De cardiovasculaire aandoeningen blijven de voornaamste doodsoorzaak in België, met een cijfer van 40.000 overlijdens in 1993, maar dat cijfer is sindsdien geleidelijk aan het dalen. Overlijdens als gevolg van een cardiovasculaire aandoening doen zich meer voor bij mannen dan bij vrouwen tot de leeftijd van 60 jaar, maar na de leeftijd van 60 jaar evenaart en overschrijdt het sterftecijfer van de vrouwen dat van de mannen. Volgens de gezondheidsenquête die in 2004 in België is uitgevoerd, verklaart 19% van de mannelijke bevolking van 65-plussers dat ze in de laatste 12 maanden een hartinfarct of een andere ernstige hartaandoening hebben gehad. Als gevolg van de vergrijzing van de bevolking neemt het aantal personen met een hartinsufficiëntie die vaak aan een coronaire ischemie is te wijten en bij ongeveer 4% van de bevolking voorkomt, constant toe en dat eerder bij vrouwen dan bij mannen.

Om het cardiovasculaire risico te evalueren, zijn er risicofactoren bepaald en zijn er verschillende methodes voorgesteld om dat risico te kwantificeren; een systematisch onderzoek heeft 110 risicofactoren aan het licht gebracht. Deze consensusvergadering moet onder meer de beste score bepalen die in België kan worden toegepast.

Ongeacht of een cardiovasculair risico wordt vastgesteld of niet, wat zijn de beste manieren om cardiovasculaire aandoeningen te voorkomen? Deze consensusdag zal een zo uitgebreid thema niet kunnen aansnijden en de opdracht van de CEG is beperkt, zoals eerder vermeld. Het thema wordt dus beperkt tot de geneesmiddelen waarvan het gebruik doelmatig kan zijn voor de cardiovasculaire preventie (primair, secundair, tertiair) door het belang (efficiëntie, veiligheid) van die geneesmiddelen tegenover elkaar, maar ook ten opzichte van andere behandelingen, af te wegen.

Sommige onderwerpen zijn vrijwillig van deze dag uitgesloten. De vragen die tijdens een vorige consensusvergadering over de hypolipemiërende geneesmiddelen zijn aangesneden, worden niet meer herhaald. Dat geldt ook voor de vragen over de behandeling van de arteriële hypertensie en de hartinsufficiëntie die tijdens de vorige consensusvergaderingen, meer bepaald tijdens de uiteenzettingen over de angiotensine conversie-enzymen (ACE)-remmers en de sartanen, zijn besproken. Ook het acuut coronair syndroom en de plaatsing van endoprothesen worden buiten beschouwing gelaten, omdat aan die onderwerpen een volledige consensusvergadering kan worden gewijd.

Rekening houdende met dat voorbehoud heeft het organiserend comité de volgende zaken in het programma opgenomen: de bloedplaatjesaggregatieremmers, de ACE-remmers en de sartanen, de medicamenteuze hulp bij rookverslaving, de nieuwigheden voor de hypolipemiërende middelen, de medicamenteuze hulp bij gewichtsverlies, de omega 3, de antioxidanten, het foliumzuur.

Tijdens die consensusvergadering zullen medicamenteuze cijfergegevens worden voorgesteld. Daarvan kunnen we er nu al enkele vermelden op het niveau van het aantal patiënten dat in 2007 een terugbetaling heeft genoten: 1.023.000 voor de statines, 1.114.000 voor een bètablokker, 549.900 voor een ACE-remmer, 230.000 voor een sartaan (+ 130.000 voor de associatie van een sartaan + diureticum en + 23.000 voor een sartaan alleen en een associatie met een sartaan). Voor de aspirine, die pas sinds februari 2008 wordt terugbetaald, voorziet de evaluatie, rekening houdende met een groeiritme in de loop der maanden, een totaal van 40.000 personen voor 2008. Als die cijfers in perspectief worden geplaatst, biedt dit stof tot nadenken.

## 1. Methodologie van de consensusvergadering

De methodologie gebruikt voor deze conferentie volgt de aanbevelingen van het Franse NAAGE (Nationaal Agentschap voor Accreditatie en GezondheidsEvaluatie<sup>1</sup>).

1. De **promotor** is het RIZIV en de conferentie is georganiseerd door het “Comité voor de evaluatie van de medische praktijk inzake geneesmiddelen”. Dit organisme beslist over de keuze van het onderwerp en bepaalt de te bereiken doelen.
2. Het **organisatiecomité** is opgericht door het RIZIV op initiatief van het Comité onder 1. Het specificeert de te bespreken thema's, en stelt de leden aan van respectievelijk de bibliografische groep, de groep deskundigen, en de jury.
3. De **bibliografiegroep** heeft een overzicht van de literatuur gemaakt, op basis van publicaties die hun wetenschappelijke waarde bewezen hebben. De literatuurgegevens worden gewogen naar niveau van zekerheid, volgens de principes van EBM.
4. De **deskundigen** hebben, ieder rond een specifieke topic, een uiteenzetting voorbereid en gepresenteerd op de conferentie op 31 mei 2007. Een synthesesetext hiervan werd ter beschikking gesteld.
5. De **jury** heeft deelgenomen aan de conferentie en is nadien in discussie samengekomen om de conclusies in het hiernavolgende rapport op te stellen. Deze discussies vonden plaats in een zeer constructieve sfeer en leidden tot een gemeenschappelijk standpunt verwoord in deze consensustekst. Het doel was een synthese te maken van de wetenschappelijke gegevens die openbaar werden gemaakt door de bibliografie groep en de deskundigen, en een antwoord te formuleren op de vooraf vastgestelde vragen.

---

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

## **2. GRADE:**

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

### **Niveaus van bewijskracht, toegekend aan conclusies**

#### **A. High quality of evidence**

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

#### **B. Moderate quality of evidence**

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

#### **C. Low quality of evidence**

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

### **Graad van aanbeveling**

#### **1. Sterke aanbeveling**

De voordelen van een bepaalde interventie of actie overtreffen duidelijk de nadelen of risico's. De aanbeveling is gebaseerd op voldoende wetenschappelijk bewijs van goede kwaliteit (RCT's, meta-analyse).

#### **2. Zwakke aanbeveling**

Er is een evenwicht tussen de voordelen en de nadelen of risico's van een bepaalde interventie of actie. De aanbeveling is gebaseerd op minder wetenschappelijk bewijs en/of van minder kwaliteit (minder goede RCT's of meta-analyse, review, beschrijvend onderzoek).



### 3. Overzicht vragen

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

Zijn van die consensus uitgesloten

- de behandelingen in het kader van het acuut coronair syndroom en van de plaatsing van een endoprothese (stent)
- voor de statines en de fibraten, de vragen die zijn gesteld tijdens de vorige consensus van het RIZIV
- voor de ACE-remmers en de sartanen: de behandeling van arteriële hypertensie en hartfalen als doel van de behandeling.

Opmerking

- Indicaties in primaire cardiovasculaire preventie = in afwezigheid van een cardiovasculair voorval
- Indicaties in secundaire cardiovasculaire preventie = antecedent en/of aanwezigheid van een cardiovasculair voorval.

#### 0. Cardiovasculaire risicoscore

Welke risicoscore moet er worden gebruikt?

#### 1. Bloedplaatjesanti-aggregantia

##### 1.1. aspirine

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties (anti-aggregantia en anticoagulantia) worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

##### 1.2. ticlopidine

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties (anti-aggregantia en anticoagulantia) worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

##### 1.3. clopidogrel

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties (anti-aggregantia en anticoagulantia) worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

##### 1.4. dipyridamol

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties (anti-aggregantia en anticoagulantia) worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

## 2. ACE-remmers en sartanen

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

## 3. Hulp bij het stoppen met roken

- doeltreffendheid en veiligheid van de geneesmiddelen
- plaats van de geneesmiddelen in de behandeling

## 4. Hypolipemiërende middelen

### 4.1. ezetimibe

- welke zijn de bewijzen voor de doeltreffendheid / veiligheid van ezetimibe op het vlak van de cardiovasculaire preventie

### 4.2. statines

- welke zijn de bewijzen voor de doeltreffendheid / veiligheid van de statines in geval van hartfalen, nierinsufficiëntie op het vlak van de cardiovasculaire preventie
- relatief belang van hogere dosissen statines bij de cardiovasculaire preventie

### 4.3. fibraten

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

### 4.4. nicotinezuur + laropirant

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

## 5. Hulp bij gewichtsverlies

- doeltreffendheid en veiligheid van sibutramine op het vlak van de cardiovasculaire preventie
- doeltreffendheid en veiligheid van orlistat op het vlak van cardiovasculaire preventie

## 6. Omega 3

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

## 7. Antioxidanten

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

## 8. Foliumzuur

in primaire preventie en in secundaire preventie

- welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?
- in welke dosis?
- welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

#### 4. Lijst van gebruikte afkortingen

ACE	AngiotensineConversie Enzym
ALA	Alfa-linoleenzuur
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BMS	Bare Metal Stent
CK	Creatinekinase
CVA	Cerebrovasculair accident
CV	Cardiovasculair
DHA	Docosahexaeenzuur
dL	Deciliter
EBM	Evidence Based Medecine
EMEA	Europees Geneesmiddelen Agentschap
EPA	Eicosapentaeenzuur
g	Gram
HDL	High Density Lipoproteins
kcal	Kilo Calorie
LDL	Low Density Lipoproteins
mg	Milligram
MI	Myocardinfarct (hartinfarct)
mmHg	Millimeter kwikdruk
mmol	Millimol
NNT	Number Needed to Treat
NSTEMI	Niet ST-segment-elevatie myocardinfarct (Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction)
PUFA	Poly Unsaturated Fatty Acids
RCT	Randomized Controlled Trial
RIZIV	Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering
STEMI	ST-segment-elevatie myocardinfarct (ST-Segment Elevation Myocardial Infarction)
TIA	Transient Ischemic Attack

## 5. Overzicht van de specialiteiten

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

## 6. Definities

### *Incidentie:*<sup>2</sup>

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

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

Het *incidentiecijfer* wordt berekend door het aantal nieuwe zieken in een bepaalde periode te delen door de "populatie at risk". De "populatie at risk" wordt bepaald door het totaal tijdseenheden dat alle personen in het onderzoek het risico liepen om de ziekte te ontwikkelen, bijv. per 1000 patiëntjaren.

---

<sup>2</sup> Bron: van Driel M. Minerva Verklarende woordenlijst voor Evidence-Based Medicine. 2001

# Besluiten

De jury komt, na studie van het literatuuroverzicht, het aanhoren van de uiteenzettingen van de deskundigen op de consensusvergadering van 14 mei 2009 en na beraadslaging, tot de volgende besluiten:

## 0. Cardiovasculaire risicoscore

### 0.1. Wat is de waarde van de verschillende modellen voor het evalueren van het cardiovasculaire risico?

Sinds vele jaren werden verschillende voorstellen voor het evalueren van het risico gedaan met als doel dat beter te kunnen inschatten. Deze aanpak laat toe om de grootte van het risico beter in te schatten en dus de behandeling te kunnen starten of te intensiveren.

### 0.2. Welke zijn de recente aanbevelingen inzake het gebruik van deze modellen?

De richtlijnen gaan ervan uit dat voor hoogrisicopatiënten geen evaluatie van het risico nodig is omdat voor hen een onmiddellijke en maximale behandeling toch al zal worden ingesteld.

Hoogrisicopatiënten zijn :

- patiënten met een persoonlijke voorgeschiedenis van cardiovasculaire aandoeningen
- asymptomatische patiënten die lijden aan:
  - type 1 diabetes met microalbuminurie of type 2 diabetes
  - hypercholesterolemie >320 mg/dL of LDL > 240 mg/dL
  - arteriële hypertensie > 180/110 mmHg

Deze groep vormt in de populatie maar een kleine groep. De meeste nieuwe gevallen worden gevormd door een grotere groep personen die ogenschijnlijk gezond en asymptomatisch zijn. Voor hen wordt in ons land de SCORE-tabel, aangepast aan de Belgische bevolking, gebruikt.

De Belgische SCORE-tabel heeft als voordeel dat hij gevalideerd werd en op een specifieke manier risicopersonen kan opsporen. Hierbij gelden wel enkele opmerkingen:

- Er bestaan andere risicofactoren die niet inbegrepen zijn en die een betere opsporing van het risico zouden toelaten vooral bij jongere personen: familiale antecedenten met een familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige cardiologische aandoeningen, personen met een lage HDL-cholesterolwaarde en/of hypertriglyceridemie, abdominale obesitas, een zittend leven, sociaal-economisch milieu, enkel-arm index <0,9 enz. Deze factoren worden beschouwd als 'Qualifiers'. Zonder dat ze in cijfers kunnen worden uitgedrukt, vormen ze toch fundamentele elementen bij de evaluatie van het persoonlijk risico. Zo zetten we het 'binaire' denken opzij en integreren we de risiconoties in het leven de patiënt.

- Het relatieve risico door het risico van de patiënt een tiental jaren of meer verder te projecteren dan zijn huidige leeftijd, laat niet toe om het individuele risico volledig correct in te schatten omdat de schatting gebaseerd is op een evaluatie van de huidige bevolking.
- Met de SCORE-tabel kan het risico voor allochtone personen van de eerste generatie niet worden ingeschat.
- Het cruciale afkappunt voor de therapeutische beslissing van 5%, 10%, 15% is onderwerp van discussie want hierover bestaan geen prospectieve studies terwijl er toch grote economische implicaties mee gepaard gaan.
- Bejaarde personen die volgens de SCORE-tabel immers allemaal, zonder enige uitzondering, hoogerisicopersonen zijn, zouden dus moeten onderworpen worden aan een maximale behandeling, vermits de niet beïnvloedbare factor 'leeftijd' in de evaluatie doorslaggevend is.
- Eén van de beperkingen van de SCORE-tabel is dat een absoluut risico wordt weergegeven van mortaliteit en niet van morbiditeit. Een van de voorgestelde, maar niet bewezen manieren om de eventuele niet-fatale cardiovasculaire voorvallen te schatten is het mortaliteitsrisico te vermenigvuldigen met drie.
- Tenslotte moet verder gewerkt worden aan de wetenschappelijke onderbouw van dit instrument door middel van prospectieve studies die de correlaties met mortaliteit en morbiditeit aantonen.

# 1. Bloedplaatjesanti-aggregantia

## 1.1. Aspirine

### 1.1.1. Primaire preventie

Voor aspirine is er uitgebreide evidentie beschikbaar versus placebo, zowel bij laag risico als bij hoog risico patiënten. De werkzaamheid en vooral de balans tussen werkzaamheid en bijwerkingen zijn evenwel verschillend in deze twee groepen patiënten.

Het is belangrijk te benadrukken dat in de studies inzake primaire preventie ook patiënten met een zwak risico en met een leeftijd die meestal onder 70 jaar lag, waren opgenomen (Patrono 2005).

Andere studies zijn dus nodig om de voordelen van primaire preventie met aspirine bij personen met een hoger risico en ouder dan 70 jaar, af te bakenen.

De doeltreffendheid van aspirine bij de primaire preventie hangt dus duidelijk af van het cardiovasculaire risico. Wanneer aspirine gedurende 5 jaar wordt genomen door 1000 patiënten met een zwak risico van niet-fataal coronair cardiovasculair accident (jaarlijks risico van 0,2%) verhindert het 1 tot 4 hartinfarcten. Dit voordeel wordt verkregen ten koste van 0 tot 2 hemorragische cerebrovasculaire accidenten en 2 tot 4 ernstige gastrointestinale bloedingen (verhouding voordeel/bijwerking 0,75). Wanneer het gaat om patiënten die een hoger risico van coronaire accidenten vertonen (5% tijdens een periode van 5 jaar, dit is een jaarrisico van 10%), voorkomt langdurige behandeling met aspirine 6 tot 20 coronaire accidenten ten koste van dezelfde complicaties (dit is een verhouding voordeel/bijwerking dat tussen 3 en 5 ligt). Met andere woorden, het aantal patiënten dat gedurende 5 jaar moet worden behandeld om een infarct te voorkomen zonder een episode van ernstige bloeding te veroorzaken, is dus 256 wanneer het jaarrisico van infarct 0,5%/jaar bedraagt, 88 wanneer dat risico 1%/jaar is en 53 wanneer het risico 1,5%/jaar bedraagt.

De risicoëvaluatietabellen die werden gebruikt, zijn gebaseerd op de gegevens van Framingham in de Verenigde Staten en van SCORE in Europa (Anderson 1991, Conroy 2003). Primaire preventie wordt aanbevolen voor mannen bij wie het cardiovasculaire risico op 10 jaar, berekend met een van de modellen van Framingham, meer dan 10 % bedraagt en voor vrouwen bij wie het risico hoger dan 15 % is (Greving 2008). Op basis van de gegevens van SCORE is het voorschrijven van een behandeling met aspirine als primaire preventie gerechtvaardigd wanneer het risico van cardiovasculair overlijden op 10 jaar op basis van deze berekeningen meer dan 5% bedraagt. Wanneer risicofactoren aanwezig zijn die in de SCORE-tabel niet zijn opgenomen, zou dit risico echter nog hoger kunnen zijn.

#### 1.1.1.1. Vrouwen

Een geslachtsspecifieke meta-analyse omtrent aspirine voor primaire preventie van cardiovasculaire events in vrouwen en mannen (Berger 2006) toonde aan dat zowel voor vrouwen als voor mannen aspirine het gecombineerde eindpunt van cardiovasculaire events deed dalen tengevolge een vermindering van het risico op cerebrovasculair accident (CVA) bij de vrouw en het risico op hartinfarct in mannen. In beide geslachten deed aspirine het risico op bloedingen in vergelijkbare mate toenemen. Dit bloedingsrisico was vergelijkbaar met deze van de cardiovasculaire winst. Het risico van gastrointestinale bloedingen waarvoor een transfusie nodig is, was hoger met aspirine dan met placebo (127 versus 91).

Een cost-effectiveness meta-analyse (Greving 2008) omtrent aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen in subgroepen volgens leeftijd, geslacht en cardiovasculair risico toonde aan dat aspirine in primaire preventie kosten-effectief is voor mannen met een 10-jaar



cardiovasculair risico, berekend met één van de Framingham modellen, van >10% en voor vrouwen met een risico van >15%.

## **Opmerking**

### **Identificatie van cardiovasculaire risicofactoren met de score van Framingham**

De follow-up van de Kaukasische populatie van Framingham liet toe om de meeste cardiovasculaire risicofactoren te identificeren: arteriële hypertensie, hyperlipidemie, roken, een zittend leven, leeftijd, geslacht en psychosociale factoren.

#### **1.1.1.2. Diabetes**

Twee recente RCT's omtrent aspirine in primaire preventie bij patiënten met diabetes tonen geen voordeel aan van aspirine in de primaire preventie van cardiovasculaire events of mortaliteit.

De eerste recente placebo-gecontroleerde RCT, dubbelblind en 2 x 2 factorial design (POPADAD trial; Belch 2008), onderzocht de effecten van aspirine (100 mg) en/of antioxidantia tegenover placebo, op het voorkomen van cardiovasculaire aandoeningen bij diabetici met asymptomatisch perifeer vaatlijden (enkel-arm-Index < 0,99) maar zonder symptomatische cardiovasculaire ziekte en toonde aan dat aspirine of antioxidantia geen voordeel opleverden voor de primaire preventie van cardiovasculaire ziekten en mortaliteit.

De tweede recente gerandomiseerde, open-label, blinde studie (JPAD trial, Ogawa 2008), onderzocht de effecten van lage dosis aspirine (81 of 100 mg/dag) op het voorkomen van atherosclerotische events in patiënten met type 2 diabetes. Ook deze studie in diabetici toonde aan dat lage dosis aspirine in primaire preventie het risico op cardiovasculaire events niet deed dalen.

Volwassen personen met type 2 diabetes worden beschouwd als een specifieke subcategorie van personen met een verhoogd cardiovasculair risico, ook in afwezigheid van een gedocumenteerde cardiovasculaire pathologie. In tegenstelling tot de algemene populatie waar de efficaciteit van aspirine in de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen wel is aangetoond, schijnt dit bij diabetespatiënten minder het geval te zijn.

Uit een recente Belgische studie bleek dat 42% van de bestudeerde proefpersonen beroep deden op een behandeling met antiaggregantia op basis van aspirine (Hermans 2007).

Hoewel de doeltreffendheid hiervan inzake preventie van cardiovasculaire accidenten aangetoond werd in de globale populatie, lijkt dit minder duidelijk te zijn bij diabetici. De recente studie POPADAD geeft trouwens geen bewijs van het voordeel van de toediening van aspirine en/of antioxidantia bij primaire preventie van cardiovasculaire accidenten of overlijden in een populatie van diabetici die leden aan asymptomatische arteritis van de onderste ledematen zonder een andere cardiovasculaire pathologie. (Belch 2008). Een andere gerandomiseerde studie toonde geen voordelen aan van primaire preventie door een lichte dosis aspirine (81-100 mg/dag) bij patiënten met type 2 diabetes (Ogawa 2008).

Een andere studie leek te wijzen op een geringer effect bij diabetici dan voor andere cardiovasculaire risicofactoren, hetgeen de verhouding voordeel/risico ongunstig maakt. (Ogawa 2008)

## **Jury**

Conclusie:

- Primaire preventie bij patiënten met laag of matig cardiovasculair risico en bij diabetes type 2: er is geen bewijs voor de doeltreffendheid van aspirine (Graad van aanbeveling 1).
- Primaire preventie bij patiënten met hoog cardiovasculair risico (Score > 5% voor mannen, > 10% voor vrouwen): lage dosis aspirine (85 tot 100 mg) te overwegen maar het bloedingsrisico is hier vergelijkbaar met de eventuele cardiovasculaire winst.

## 1.1.2. Secundaire preventie

### 1.1.2.1. Antwoord van de literatuurgroep

De adviezen van alle belangrijke richtlijnen, van de Cochrane reviews, van andere meta-analyses en van recente RCT's wijzen in dezelfde richting:

aspirine 75 à 150 mg per dag is de eerste keuze antiplaatjesbehandeling in secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten.

### 1.1.2.2. Mening van de expert

De voordelen van aspirine bij secundaire preventie bij patiënten met een symptomatische atherotrombose in de hersenen, het hart of de onderste ledematen, staan vast. Indien toegediend gedurende 29 maanden aan 1000 patiënten met een voorgeschiedenis van hartinfarct voorkomt aspirine 36 vasculaire accidenten (d.w.z. 15 accidenten per jaar), voornamelijk nieuwe niet-fatale infarcten (Ibanez 2006) en overlijdens door vasculaire oorzaken. De behandeling van 1000 patiënten met cerebrovasculaire antecedenten tijdens bijna twee jaar laat toe om 36 vasculaire accidenten te voorkomen, voornamelijk recidieven van CVA (Hongo 2002) en niet-fatale hartinfarcten (Roncaglioni 2001). Bij andere hoogrisicopatiënten (stabiele angor, antecedenten van angioplastiek of overbrugging, perifere arteritis, hemodialyse, diabetes, atheromatose van de carotiden) wordt het gebruik van aspirine geassocieerd met gelijkaardige voordelen, d.w.z. de preventie van 22 accidenten op 1000 gedurende 2 jaar behandelde patiënten.

Deze anti-thrombotische voordelen moeten geïnterpreteerd worden terwijl rekening wordt gehouden met de secundaire, zeer goed gekende, effecten van aspirine (bloedingen in de bovenste helft van het spijsverteringsstelsel, hersenbloeding). Men schat dat 1 tot 2 patiënten op 1000 die gedurende een jaar worden behandeld een ernstige gastrointestinale bloeding krijgen (Mitchell 1993). Het risico van een cerebrovasculair accident is geringer want dit treft 1 patiënt op 10000 patiënten die gedurende 3 jaar worden behandeld. (Freedman 2006).

Aspirine wordt te weinig gebruikt bij secundaire preventie. Men schat dat 50% van de in aanmerking komende patiënten in de USA er een beroep op doen (Stafford 2000). Een ruimer en gepaster gebruik van aspirine bij secundaire preventie zou elk jaar 100.000 vasculaire accidenten in de USA kunnen voorkomen.

### 1.1.2.3. Jury

In secundaire preventie (cerebrovasculair, coronair en perifeer lijden) is aspirine noodzakelijk. Het reële bloedingsrisico weegt niet op tegen de cardiovasculaire winst. (Graad van aanbeveling 1)

## 1.1.3. Welke geneesmiddelenassociaties (antiaggregantia en anticoagulantia) worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

### Aspirine + Clopidogrel

#### 1.1.3.1. Antwoord van de literatuurgroep

*Volgens de richtlijnen*

Volgens de Europese richtlijnen is clopidogrel 75 mg/dag aangewezen in combinatie met aspirine, bij een acuut coronair syndroom (onstabiele angina, NSTEMI, STEMI), waarbij clopidogrel gedurende 9 à 12 maanden gegeven wordt. De combinatie aspirine en clopidogrel wordt niet routinematig aanbevolen bij chronisch stabiel atherosclerotisch lijden.

De Amerikaanse richtlijnen adviseren clopidogrel 75 mg/dag in combinatie met aspirine gedurende 12 maanden bij patiënten met acuut coronair syndroom of een percutane coronaire behandeling met stentplaatsing ( $\geq 1$  maand voor Bare Metal Stent (BMS),  $\geq 3$  m voor sirolimus stent en  $\geq 6$  maanden voor paclitaxel stent).

De Engelse richtlijnen bevelen clopidogrel aan, tesamen met lage dosis aspirine in de aanpak van non-ST-segment-elevatie acute coronaire syndromen in personen met een matig tot hoog risico voor hartinfarct of dood. De behandeling clopidogrel + aspirine dient 12 maanden verdergezet te worden na de meest recente episode van non-ST-segment-elevatie acuut coronair syndroom en deze combinatie is niet aanbevolen voor langer dan 12 maanden na de acute fase. Bij STEMI dient de combinatie aspirine en clopidogrel gedurende 4 weken verder gezet te worden, daarna alleen aspirine. In feite is de optimale duur van de combinatie aspirine en clopidogrel bij ST-segment-elevatie hartinfarct niet gekend.

Als de patiënt niet in de acute fase is behandeld met aspirine en clopidogrel, dan dient deze combinatie niet routinematig gestart te worden.

*Volgens de Cochrane review (Keller 2007)*

In de Cochrane review omtrent clopidogrel plus aspirine versus aspirine alleen ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen worden twee trials weerhouden (CHARISMA (Bhatt 2006) en CURE (Fox 2004)) en wordt geconcludeerd dat de combinatie clopidogrel plus aspirine geassocieerd is met een reductie in cardiovasculaire events vergeleken met aspirine alleen in patiënten met met non-ST-segment-elevatie acuut coronair syndroom.

Bij patiënten met hoog risico voor cardiovasculaire events maar die zich niet acuut presenteren, is er slechts zwakke evidentie van voordeel en de nadelen doen bijna elk bekomen voordeel teniet.

*Verdere informatie*

Een meta-analyse (Bowry 2008) betreffende de werkzaamheid en veiligheid van clopidogrel plus aspirine vergeleken met aspirine alleen voor de preventie van vasculaire events concludeerde dat aspirine plus clopidogrel de kans op cardiovasculaire events significant reduceerde in patiënten met acuut coronair syndroom of dezen die een Percutane Transluminale Coronaire Angioplastiek (PTCA) ondergaan, echter wel met een significant verhoogd bloedingsrisico.

De CAPRIE-studie (CAPRIE 1996) welke clopidogrel versus aspirine vergelijkt bij patiënten met risico voor ischemische events, toonde voor clopidogrel een milde relatieve risico reductie van 8,7% voor het gecombineerd eindpunt van CVA, hartinfarct en vasculaire dood.

De CHARISMA-studie (Bhatt 2006) welke clopidogrel + aspirine versus aspirine alleen voor de preventie van atherothrombotische events vergelijkt, toonde dat de combinatie clopidogrel + aspirine niet significant effectiever was dan aspirine alleen in de reductie van hartinfarct, CVA en dood van cardiovasculaire oorsprong.

### **1.1.3.2. Jury**

Voor een combinatietherapie van aspirine + clopidogrel bestaat enkel een cardiovasculair voordeel bij patiënten die recent een acuut coronair syndroom (zonder ST-elevatie) doormaakten en na angioplastie (Graad van aanbeveling 1).

## 1.2. Ticlopidine

### 1.2.1. Primaire preventie

Geen indicatie bij primaire preventie. (Graad van aanbeveling 1)

### 1.2.2. Secundaire preventie

De meeste praktijkrichtlijnen nemen ticlopidine niet meer op in hun aanbevelingen.

Vergeleken met aspirine is ticlopidine lichtjes doeltreffender in het kader van secundaire preventie van CVA en Transient Ischemic Attack (TIA) evenals voor het verzekeren van de doorgankelijkheid op lange termijn van veneuze bypass bij patiënten met arteriële insufficiëntie van de onderste ledematen (Gent 1989).

Er bestaat een risico op neutropenie en trombocytopenische purpura en een mogelijkheid van diarree en huidrash.

### Jury

Ticlopidine heeft geen plaats in de primaire of secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten. (Graad van aanbeveling 1)

## 1.3. Clopidogrel

### 1.3.1. Primaire preventie

Geen indicatie bij primaire preventie, tenzij gedocumenteerde allergie en intolerantie tegen aspirine.

### 1.3.2. Secundaire preventie als monotherapie

De doeltreffendheid en de tolerantie van clopidogrel in secundaire preventie werden vergeleken met die van aspirine in het kader van de CAPRIE-studie waarin 1918 patiënten ingeschreven waren met een voorgeschiedenis van hartinfarct, CVA of perifeer vaatlijden van de onderste ledematen (CAPRIE 1996). Dit komt neer op een reductie van het jaarlijks cardiovasculaire risico met een behandeling op basis van clopidogrel in plaats van met aspirine met 0,51 % (5,32% versus 5,83%) of een NNT van 200 per jaar.

Deze studie toonde aan dat, in vergelijking met aspirine, clopidogrel de jaarlijkse incidentie van ernstige vasculaire accidenten (overlijden door vasculaire oorzaken, hartinfarct, CVA) vermindert. Clopidogrel veroorzaakt minder misselijkheid, braken en gastrointestinale bloedingen in vergelijking met aspirine, maar meer bijwerkingen ter hoogte van de huid (rash) en meer diarree.

Resistentie tegen clopidogrel lijkt meer voor te komen dan resistentie tegen aspirine en kan worden verklaard door genetische factoren die steeds beter geïdentificeerd worden. (Hulot 2006)

### 1.3.3. Secundaire preventie met combinatietherapie

Het voordeel van de combinatie aspirine en clopidogrel bij patiënten met een coronaire aandoening zonder verhoging van het ST-segment werd aangetoond. Bij patiënten met een hoog risico op cardiovasculair accident buiten acute accidenten, zijn de voordelen van combinatietherapie eerder gering en bijna gelijk aan het risico op belangrijke bloedingen (Squizzato 2007)

Het onderwerp van resistentie tegen aspirine roept meerdere vragen op:

De noodzaak van consensus over de definitie van resistentie en van de test die moet worden gebruikt om die te herkennen, het belang van de klinische betekenis ervan en tenslotte de bepaling van de beste therapeutische houding (zoals eventuele verandering van dosis, combinatie of verandering van werkzame bestanddelen).

Resistentie tegen clopidogrel lijkt meer voor te komen dan resistentie tegen aspirine en kan worden verklaard door genetische factoren die steeds beter geïdentificeerd worden.

Het is momenteel niet gerechtvaardigd om in de dagelijkse praktijk resistentie tegen antiaggregantia op te sporen. Het is echter niet uitgesloten dat in de toekomst bij sommige indicaties en met sommige antiaggregantia de doeltreffendheid zal moeten bewaakt worden en de resistente patiënten zullen kunnen geïdentificeerd worden door een farmacogenetische studie.

## **Jury**

Situaties die het voorschrijven van clopidogrel rechtvaardigen zijn, volgens de gegevens uit de literatuur beperkt tot het coronaire syndroom zonder verhoging van het ST-segment (Graad van aanbeveling 1).

Het is belangrijk om de indicatie en terugbetaling van het product in overweging te nemen bij coronaire endoprothesen, wat echter niet binnen het kader van deze consensus valt.

Ondanks het statistisch voordeel van clopidogrel versus aspirine in de CAPRIE studie zijn deze uitkomsten klinisch niet relevant en kan aspirine in de secundaire preventie niet vervangen worden.

Clopidogrel is hier een tweede-lijns-geneesmiddel en een mogelijk alternatief in geval van aspirine-allergie of -intolerantie.

In deze context zijn de huidige voorschriften voor clopidogrel in België dikwijls overbodig.

## **1.4. Dipyridamol**

### **1.4.1. Primaire preventie**

Er is geen indicatie bij primaire preventie.

### **1.4.2. Secundaire preventie**

#### **Doeltreffendheid en veiligheid van de combinatie aspirine en dipyridamol**

Een indicatie is waarschijnlijk de secundaire preventie van cerebrovasculaire accidenten. Voor deze indicatie werd aangetoond, in het kader van de de ESPS-2 (Diener 1996) en ESPRIT (Halkes 2006) studies dat de combinatie van aspirine en een product met vertraagde afgifte van dipyridamol geassocieerd wordt met een vermindering van de recidieven van CVA hoger dan die bekomen door elk van deze geneesmiddelen afzonderlijk of door placebo.(ESPRIT Study Group)

## **Jury**

Sommige studies benadrukken het voordeel van de combinatie maar andere vinden ze dan weer niet gunstig.

Secundaire preventie van CVA kan worden weerhouden als indicatie voor het voorschrijven van dipyridamol gecombineerd met aspirine (Graad van aanbeveling 2); een probleem blijft de gepaste dosis van aspirine in de gecommmercialiseerde vaste combinaties.

## 2. ACE-remmers en sartanen

### 2.1. Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van doeltreffendheid/veiligheid?

ACE-remmers en sartanen werden vooral uitgetest in populaties met essentiële hypertensie waarbij een deel van de patiënten in meer of mindere mate reeds cardiovasculaire orgaanschade hadden opgelopen of co-morbiditeit of hartfalen vertoonden. Meer recent werden ook prospectieve studies opgezet bij patiënten met een specifiek risicoprofiel zoals diabetes, nierlijden, coronair lijden, cerebrovasculair en perifeer vaatlijden, waarbij telkens hypertensie geen essentieel inclusiecriteria was, met het doel de werkzaamheid van ACE-remmers en sartanen aan te tonen als algemene cardioprotectieve moleculen.

#### 2.1.1. Literatuuronderzoek

##### 2.1.1.1. Volgens de richtlijnen

*Fourth Joint European Societies' Task Force*

In de 4th TF worden ACE-remmers (als algemene cardioprotectieve therapie en partieel los van de indicatie hypertensie) als gunstig beschouwd bij verschillende indicaties.

Klassiek worden ACE-remmers aanbevolen bij patiënten met symptomen en tekens van hartfalen of linkerkamerdisfunctie van om het even welke oorzaak. ACE-remmers reduceren hierbij risico op sterfte, herinfarct en progressie tot persistent hartfalen.

Meer recent werd de indicatie (mede door de EUROPA trial) uitgebreid tot stabiele angina omdat hierbij ook het risico op hartinfarct en cardiovasculaire mortaliteit gereduceerd wordt.

Ook bij andere zelfs asymptomatische hoog-risico patiënten zonder hartfalen maar niet in de exclusieve context van hypertensie zoals deze uit de HOPE trial (vasculaire patiënten) en de PROGRESS trial (cerebrovasculaire aandoeningen), werden ACE-remmers eventueel in combinatie met andere drugs met succes uitgetest.

Deze richtlijnen adviseren om bij diabetespatiënten, mits contra-indicaties, ACE-remmers aan te wenden om enerzijds de bloeddruk te verminderen tot onder de streefwaarde (130/80 mmHg) en anderzijds de nefropathie bij diabetes type 1 en eventueel ook bij type 2, te behandelen.

Sartanen hebben dezelfde indicaties als ACE-remmers maar worden aanbevolen bij patiënten die ACE-remmers niet tolereren.

*ATP III-richtlijnen*

Er zijn geen specifieke preventierichtlijnen.

*SIGN-richtlijnen*

Er zijn geen specifieke preventierichtlijnen.

### *NICE-richtlijnen*

De NICE-richtlijnen voorzien ook ACE-remmers en sartanen bij hartfalen en type 2 diabetes maar verder ook nog bij nierlijden (NICE Guidelines for Chronic Kidney Disease 2008): namelijk bij niet-diabetisch chronisch nierlijden met hoge bloeddruk en albumine tot creatinine ratio van minstens 30 mg/mmol.

### *NHG-richtlijnen*

Volgens de NHG wordt de prognose verbeterd met ACE-remmers bij patiënten na coronaire revascularisatie (door percutane coronaire interventie of coronaire chirurgie), na een hartinfarct en bij patiënten met hartfalen op basis van coronaire hartziekten. Behandeling met ACE-remmers bij deze patiënten is ook geïndiceerd als de bloeddruk normaal is. Indien ACE-remmers niet worden verdragen, kan bij patiënten met hartfalen een sartaan worden voorgeschreven. Er zijn echter geen onderzoeken bekend over de waarde van sartanen bij patiënten met hart- en vaatziekten zonder hartfalen of verhoogde bloeddruk.

#### **2.1.1.2. Volgens de RCT's**

De **HOPE**-studie (Yusuf 2000) randomiseerde hoogrisicopatiënten van meer dan 55 jaar met klinisch bewezen atheromatose (coronair, cerebrovasculair of perifere arterieel) of diabetes mellitus met een bijkomende risicofactor (arteriële hypertensie, hypercholesterolemie, laag HDL-cholesterol, roken of microalbuminurie) naar een behandeling met ramipril 10 mg per dag of placebo voor een periode van gemiddeld 4,5 jaar. Het primaire samengestelde eindpunt was acuut hartinfarct, CVA of cardiovasculair overlijden. In de groep patiënten behandeld met ramipril was er een 22% reductie van het primaire eindpunt vergeleken met de placebogroep ( $p > 0,001$ ), evenals een sterk significante afname van cardiovasculair overlijden, CVA, hartinfarct, totale mortaliteit en nieuwe episodes van hartfalen.

In de **MICRO-HOPE** (HOPE Investigators 2000) bij diabetes reduceerde ramipril de gecombineerde uitkomstparameter van hartinfarct, beroerte en cardiovasculair overlijden significant.

In een andere studie (**DIABHYCAR**, Marre 2004) met lage dosis ramipril (1,25 mg/dag) bij type 2 diabetes met albuminurie/proteïnurie was er geen effect op de cardiovasculaire en renale uitkomsten.

Behandeling met fosinopril in **PREVEND IT** (Asselbergs 2004) bij microalbuminurie vertoonde een trend in de reductie van cardiovasculaire eindpunten.

In de recentere **DREAM**-trial (Bosch 2006) bij gestoorde glucose-tolerantie of gestoorde nuchtere glycemie had hoge dosis ramipril (tot 15 mg) geen effect op de sterfte of op de incidentie van diabetes.

De vaste combinatie perindopril plus indapamide bij patiënten na beroerte (**PROGRESS** 2001) reduceerde recidief van een beroerte en cardiovasculaire events onafhankelijk van de bloeddruk.

De behandeling met de vaste combinatie perindopril plus indapamide bij type 2 diabetes (**ADVANCE**-studie, Patel 2007) resulteerde in een significante vermindering van o.a. totale en cardiovasculaire sterfte.

In de **EUROPA**-studie (Fox 2003) werd vanaf het derde behandelingsjaar een significante afname vastgesteld van het samengesteld eindpunt cardiovasculaire sterfte, hartinfarct of reanimatie na hartstilstand bij patiënten met atherosclerose en bewaarde linkerventrikelfunctie wanneer zij behandeld werden met perindopril 8 mg vergeleken met placebo. Men moet meer dan vier jaar aan 54 hoogrisicopatiënten perindopril (8 mg) toevoegen bovenop de gewone medicatie om bij één van hen één event te vermijden.

Dit contrasteerde met de **QUIET**-studie (Pitt 2001) met quinapril die bij ischemisch hartlijden zonder linkerkamerdysfunctie geen effect op harde eindpunten kon aantonen.

De later gepubliceerde **PEACE**-trial (Braunwald 2004) met trandolapril bij stabiel coronair lijden zonder linkerkamerdisfunctie kon eveneens geen effect meer aantonen op harde eindpunten.

In de **CAMELOT**-trial (Nissen 2004) bij coronair lijden, kon men in secundaire analyses, voor enalapril versus placebo een niet-significante reductie van cardiovasculaire events aantonen maar niet versus amlodipine.

Na de publicatie van de resultaten van de HOPE-studie, stelde zich de vraag of een behandeling met een sartaan even effectief was voor preventie van cardiovasculaire complicaties bij patiënten met een hoog risico en daarnaast of een combinatie van een ACE-remmer met een sartaan geen beter resultaat zou geven dan behandeling met één van de twee geneesmiddelen afzonderlijk. Om hierop te antwoorden, werd het **ONTARGET** (Yusuf 2008/1) programma gestart. Het ONTARGET programma bestond uit 2 parallele studies: "The ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint" (ONTARGET) trial en "The Telmisartan Randomised Assessment Study in aCE-iNtolerant subjects with cardiovascular Disease" (**TRANSCEND**, Yusuf 2008/2).

De voornaamste doelstelling van ONTARGET was te bepalen of een combinatie van telmisartan 80 mg/dag met ramipril 10 mg/dag een groter effect zou hebben op het samengesteld eindpunt van cardiovasculair overlijden, hartinfarct, CVA of hospitalisatie voor congestief hartfalen (CHF) dan ramipril in monotherapie en of telmisartan 80 mg/dag even effectief is (d.w.z. niet inferieur is) als ramipril 10 mg/dag.

De primaire doelstelling van TRANSCEND was om na te kijken of een behandeling met telmisartan 80 mg/dag een beter resultaat heeft als placebo bij patiënten intolerant voor ACE-remmers.

De resultaten van de ONTARGET-studie waren duidelijk: een behandeling met telmisartan 80 mg/dag mag als equivalent beschouwd worden aan een behandeling met ramipril 10 mg/dag voor bescherming tegen cardiovasculair overlijden, hartinfarct, CVA en hospitalisatie voor congestief hartfalen. De combinatietherapie gaf geen hogere protectie dan een behandeling met ramipril alleen, maar ging gepaard met een significant hoger aantal neveneffecten en een trend naar een hogere mortaliteit.

De resultaten van TRANSCEND waren minder duidelijk. Telmisartan had geen invloed op het primaire samengestelde eindpunt. Het voornaamste secundaire eindpunt, identiek aan dat van de HOPE studie, d.w.z. zonder hospitalisatie voor nieuwe episodes van hartfalen, was duidelijk lager bij de groep patiënten behandeld met telmisartan (384; 13%) dan in de placebogroep (440; 14,8%, relatieve risicoreductie 13%, p=0,048, zonder correctie; p=0,068 na correctie voor de verscheidenheid in de vergelijkingen).

Telmisartan 80 mg versus placebo in de context van secundaire preventie binnen de 3 maanden na een ischemisch cerebrovasculair accident (**PRoFESS**, Yusuf 2008/3) vertoonde ook geen vermindering van majeure cardiovasculaire events of van recidief van een beroerte.

### 2.1.2. Deskundige

De resultaten van TRANSCEND en PRoFESS lijken veel minder duidelijk dan deze vroeger vastgesteld in de HOPE of EUROPA studies. Hiervoor suggereert hij verschillende verklaringen:

- 1) selectie van de patiënten met een duidelijk verschillend risicoprofiel,
- 2) aantal patiënten,
- 3) duur van de follow-up,
- 4) een verschillende behandelingsstrategie, nl. een betere behandeling met antihypertensiva, cholesterolverlagende geneesmiddelen en antitrombotica.



Bijgevolg, als men abstractie maakt van de onvolkomenheden in de methodologie, een te klein aantal patiënten in TRANSCEND en een te korte follow up in PRoFESS, lijken de resultaten van deze studies, deze van HOPE en EUROPA eerder te bevestigen.

Hierbij stelt zich natuurlijk de vraag of men mag spreken van een klasse-effect of niet. Vermits er maar één studie werd uitgevoerd met een sartaan en verschillende studies met andere ACE-remmers in de secundaire preventie geen enkel verschil konden aantonen met placebo, lijkt het aangewezen enkel ramipril, perindopril of telmisartan in de gebruikte dosis voor te schrijven voor preventie van cardiovasculaire complicaties bij hoogrisicopatiënten.

### 2.1.3. Jury

Er bestaat mogelijk een supplementair positief effect op cardiovasculaire bescherming op langere termijn als hoogrisico patiënten (bewezen atherosclerose, >55 jaar met diabetes mellitus én een bijkomende risicofactor) behandeld worden met een ACE-remmer (positieve studies met ramipril en perindopril). (Graad van aanbeveling 2) In geval van intolerantie van de ACE-remmers kan een sartaan (telmisartan) overwogen worden. Er weze tevens opgemerkt dat dit beperkt klinisch effect zich pas manifesteert na meerdere jaren supplementaire behandeling en dat de clinicus daarom steeds voor de individuele patiënt moet afwegen of deze polyfarmacie wel altijd verantwoord is.

Men stelt vast dat in de meeste preventiestudies met ACE-remmers en sartanen een hoog aantal hypertensieve patiënten geïnccludeerd werden: HOPE 46 %, EUROPA 27 %, ONTARGET 68 %, TRANSCEND 76 % en PROFESS 74 %.

ACE-remmers kunnen mogelijk bij patiënten met een hoog coronair risicoprofiel een supplementaire vermindering teweegbrengen van ernstige cardiovasculaire complicaties (positieve studies met ramipril en perindopril).

In geval van intolerantie voor ACE-remmers, kan een sartaan voorgeschreven worden (positieve studie met telmisartan). (Graad van aanbeveling 2)

## 2.2. In welke dosis?

### Jury

De gebruikte dosissen in de studies.

Voor de producten die hierboven werden besproken, zijn de effectieve dosissen die in de studies werden gebruikt :

- ramipril 10 mg
- perindopril 8 mg
- telmisartan 80 mg.

## 2.3. Welke geneesmiddelenassociaties?

### Jury

Er bestaat geen evidentie die enig voordeel aantoont van een combinatietherapie van ACE-remmers en sartanen.

## 3. Hulp bij het stoppen met roken

De jury waardeert het advies van de groep die de literatuurreview deed. In het eerste deel hernemen wij hun conclusies.

### 3.1. Inleiding

Alle belangrijke richtlijnen benadrukken het algemene belang van een rookstop voor een vermindering van het cardiovasculaire risico.

Om te stoppen met roken zijn farmacologische en niet-farmacologische middelen belangrijk. Gezien het belangrijke karakter van de gewenning aan het roken (zowel psychologische als fysiologisch) is het vaak nodig en ook ten zeerste aanbevolen om een beroep te doen op farmacologische producten.

Voor farmacologische maatregelen wordt de opzoeking beperkt tot producten die op de Belgische markt beschikbaar zijn, nl.:

- nicotinesubstitutietherapie in de vorm van een patch, kauwgom, tabletten, inhalers (de neusspray is in België niet meer beschikbaar).
- antidepressiva, nl. bupropion en nortriptyline (dat niet geregistreerd is als geneesmiddel om te stoppen met roken).
- varenicline.

Men hield voornamelijk rekening met gerandomiseerde klinische studies met een follow-up van minstens zes tot twaalf maanden, en met een volledige ontwenning als resultaat (gemeten met CO-bepaling).

Een transparantiefiche van het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), met update in 2008, werd aan dit onderwerp gewijd, en was grotendeels gebaseerd op een rapport van het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) uit 2004.

### 3.2. Doeltreffendheid en veiligheid van de geneesmiddelen

#### 3.2.1. Nicotinesubstitutietherapie

De geneesmiddelen van de substitutietherapie verschaffen nicotine, maar het doel is om, minstens gedeeltelijk, de nicotine te vervangen die uit sigaretten wordt gehaald, en zo de ernst van de onthoudingsverschijnselen van nicotine te verminderen. De nicotinesubstitutietherapie is in België vrij verkrijgbaar onder verschillende vormen : patch, kauwgom, inhaler, zuigtabletten.

##### 3.2.1.1. Doeltreffendheid

###### 3.2.1.1.1. In vergelijking met placebo

Alle praktische richtlijnen bevelen unaniem het gebruik aan van de nicotinesubstitutietherapie als doeltreffend middel om te stoppen met roken, en dit in al zijn vormen (NICE 2007, US 2008, New Zealand 2007, Scotland 2007).

Een meta-analyse toont een hoger percentage onthouding aan van 50-70% dan met placebo (Stead 2005). Deze toegevoegde waarde wordt vastgesteld onafhankelijk van de duur van de behandeling, het behandelingskader en de intensiteit van de bijkomende ondersteuning.

In een meta-analyse werd aangetoond dat de doeltreffendheid op relatief lange termijn (2 - 8 jaar na aanvang van de behandeling) behouden blijft in vergelijking met placebo (12,2 % van de patiënten die de nicotinesubstitutietherapie kregen, waren niet opnieuw begonnen met roken in vergelijking met 7% van de groep die het placebo kreeg). (Etter 2006)

De doeltreffendheid van de nicotinesubstitutietherapie wordt zowel vastgesteld bij depressieve rokers als bij niet-depressieve rokers. (Kinnunen 2008)

Het routinematig gebruik hiervan gedurende minstens 8 weken is aangeraden. Hoge doses voor de patches (> 25 mg) en een verlengd gebruik (> 14 weken) hadden geen toegevoegde waarde in vergelijking met de standaarddoses en standaardduur. Een langdurig gebruik van de kauwgom (52 weken) verhoogde (net zoals de standaardduur) de onthouding met 50%. De moeilijkheid om te stoppen en de mate van gewenning aan de nicotine bepalen het al dan niet gebruiken van deze producten. De keuze van product wordt bepaald door de kenmerken van de roker. Een combinatie van nicotinesubstitutietherapieën kan de onthouding versterken.

#### **3.2.1.1.2. In vergelijking met andere producten**

Er is een studie met nortriptyline (Prochazka 2004) die geen verschil aantoot. Deze studie heeft methodologische beperkingen.

Met varenicline waren er tot voor kort geen vergelijkende studies. Een recente gerandomiseerde klinische studie met open protocol heeft (net) aangetoond dat er geen significant verschil is qua mate van onthouding na 1 jaar (Aubin 2008).

#### **3.2.1.1.3. Gecombineerd**

Er zijn twee studies die het effect evalueren van het toevoegen van nortriptyline aan een nicotinesubstitutietherapie: een studie toont een hogere onthouding aan (Prochazka 2004), een andere studie deed dit niet (Aveyard 2008).

#### **3.2.1.2. Veiligheid**

De nicotinesubstitutietherapie kan gebruikt worden bij patiënten die cardiovasculaire aandoeningen vertonen, hoewel voorzichtigheid geboden is bij het gebruik ervan bij patiënten met een recente hartaandoening (< 2 weken), bij zwangere vrouwen, bij vrouwen die borstvoeding geven en bij jongeren (12-18 jaar), hoewel de risico's van de nicotinesubstitutietherapie niet opwegen tegen de risico's van het roken. Sommige praktische richtlijnen nemen een minder gereserveerde houding aan bij deze subpopulaties. De Schotse richtlijnen bevelen de nicotinesubstitutietherapie aan zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de borstvoedingsperiode (indien de vrouw er niet in slaagt om uit eigen beweging te stoppen), maar het gaat dan om een nicotinesubstitutietherapie bij tussenpozen. De Schotse richtlijnen keuren ook het gebruik ervan bij jongeren (12-18 jaar) goed.

### **3.2.2. Antidepressiva (bupropion en nortriptyline)**

In ons land is alleen bupropion geresgistreerd als geneesmiddel voor rookstop. Deze twee geneesmiddelen worden op voorschrift afgeleverd.

De vermoedelijke werking van antidepressiva berust op een blokkeren van de neuronale re-uptake van dopamine en van noradrenaline en op het blokkeren van de acetylcholinerge nicotinereceptoren.

Depressie is geen criterium voor gebruik van deze middelen. De producten zijn werkzaam, onafhankelijk van hun antidepressieve werking.

### **3.2.2.1. Doeltreffendheid**

#### **3.2.2.1.1. In vergelijking met placebo**

Het gebruik van deze twee geneesmiddelen wordt aanbevolen door alle richtlijnen op basis van de beschikbare bewijzen. De Cochrane Review verzamelde 31 studies voor bupropion en 4 voor nortriptyline. (Hughes 2007)

De twee antidepressiva hebben hun doeltreffendheid op het vlak van onthouding bij rookstop aangetoond. In vergelijking met placebo is er bijna een verdubbeling van de kans op onthouding. De NNT is 10 voor bupropion en 9 voor nortriptyline.

Het gebruik van bupropion bij adolescenten vertoont slechts een kortstondig effect met een minder sterke onthouding dan bij volwassenen en een snel hervallen na het einde van de behandeling.

#### **3.2.2.1.2. In vergelijking met andere producten**

Vergelijking met de nicotinesubstitutietherapie werd reeds gedaan (zie hierboven).

Een studie vergelijkt het effect van bupropion en van nortriptyline en vindt geen verschil op gebied van doeltreffendheid. Er moet zeker meer onderzoek worden uitgevoerd op dat vlak.

Vergelijking met varenicline zal later worden gemaakt.

#### **3.2.2.1.3. Gecombineerd**

De beschikbare studies (Schmitz 2007, McCarthy 2008) stellen geen grotere doeltreffendheid vast voor de combinatie bupropion + counseling in vergelijking met alleen bupropion, en evenmin voor de toevoeging van cognitieve gedragstherapie voor depressie. Er zijn twee studies (Prochazka 2004, Aveyard 2008) die het effect beoordelen van de toevoeging van nortriptyline aan de nicotinesubstitutietherapie : een studie stelt een grotere onthouding vast, de andere studie doet dit niet.

Combinaties van antidepressiva met varenicline werden niet getest.

### **3.2.2.2. Veiligheid**

Voor bupropion zijn de bijwerkingen onder meer slaperigheid (30 à 40 %) en epilepsie-aanvallen (1 op 1.000). De gegevens van geneesmiddelenbewaking met betrekking tot bupropion voor de periode 2000-2004 hadden als meest voorkomende bijwerkingen psychiatrische problemen, zelfmoordneigingen, tachycardie, convulsies en aanvallen van dyspneu. Verschillende gevallen van acute pancreatitis werden eveneens vermeld. Met het risico van ernstige bijwerkingen moet rekening worden gehouden in verhouding tot de doeltreffendheid van de rookstop.

Voor nortriptyline zijn er de klassieke bijwerkingen van tricyclische antidepressiva (zie het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium). Nortriptyline veroorzaakt soms ook angst, agitatie en slaperigheid.

Bij zwangerschap is het gebruik van deze geneesmiddelen gecontra-indiceerd.

Ze kunnen worden gebruikt bij patiënten met een stabiele cardiovasculaire en respiratoire aandoening.

### **3.2.3. Varenicline**

Varenicline is het meest recente farmacologische product voor rookstop, goedgekeurd door de FDA in 2006.

Het is een partiële nicotine-receptoragonist en antagonist, en vermindert enerzijds de ernst van de onthoudingsverschijnselen en anderzijds de voordelige, euforiserende effecten van nicotine.

Varenicline is een geneesmiddel dat geen nicotine bevat. De aanbevolen dosis bedraagt 1 tot 2 mg per dag.

Het geneesmiddel is alleen verkrijgbaar op voorschrift.

### **3.2.3.1. Doeltreffendheid**

#### **3.2.3.1.1. In vergelijking met placebo**

Dit product wordt aanbevolen in de praktische richtlijnen van de Verenigde Staten en Nieuw-Zeeland.

De Cochrane Review raamt dat een dosis van 2 mg/dag de kans op onthouding op lange termijn verdrievoudigt, terwijl een dosis van 1 mg/dag de kans op onthouding verdubbelt vergeleken met placebo (Cahill 2007).

Een recente studie toonde aan dat een flexibele en zelfgeregelde dosis (0,5 mg – 2 mg/dag) goed werd verdragen, met een hogere doeltreffendheid vergeleken met placebo op gebied van rookstop. (Niaura 2008)

#### **3.2.3.1.2. In vergelijking met andere producten**

Een open studie toonde een beperkte toegevoegde waarde aan voor varenicline vergeleken met de nicotinesubstitutietherapie (nicotinepatch). (Aubin 2008)

In de Cochrane Review werd de toegevoegde waarde van varenicline (Cahill 2007) in vergelijking met bupropion eveneens aangetoond, op basis van de resultaten van drie studies. Met varenicline trad meer misselijkheid op.

#### **3.2.3.1.3. Gecombineerd**

Tot op heden werd er nog geen studie uitgevoerd om het effect van de combinatie van varenicline en nicotinesubstitutietherapie aan te tonen.

### **3.2.3.2. Veiligheid**

De belangrijkste bijwerking van varenicline is misselijkheid, meestal matig en van beperkte duur. Het mogelijke verband met ernstige bijwerkingen zoals depressieve toestand, agitatie en zelfmoordneigingen, werden bestudeerd. In 2008 voegde de FDA een waarschuwing toe en raadde aan om de nodige voorzichtigheid aan de dag te leggen in geval van een psychiatrische aandoening in de voorgeschiedenis en beveelt ook aan om aandacht te hebben voor de stemmingswisselingen tijdens het gebruik van deze geneesmiddelen.

Gebruik is gecontra-indiceerd in geval van zwangerschap of nierinsufficiëntie.

Voorzichtigheid is aangeraden bij adolescenten en patiënten met cardiovasculaire problemen.

Er zijn nog vragen inzake veiligheid van dit product op lange termijn op cardiaal gebied en op psychiatrisch vlak.

In het algemeen is er een gebrek aan onafhankelijk onderzoek voor wat betreft de werkzaamheid en veiligheid op lange termijn in patiëntengroepen met specifieke co-morbiditeit en risicoprofielen en ontbreekt er (dubbel blind) vergelijkend onderzoek versus andere rookstopmiddelen.

### **Opmerking : Recente meta-analyses van geneesmiddelen voor rookstop.**

Een eerste meta-analyse (Eisenberg 2008) bevestigt de doeltreffendheid van de nicotinesubstitutietherapie, bupropion en varenicline in vergelijking met placebo.

Een tweede meta-analyse (Wu 2006) doet dit eveneens en stelt een zekere hiërarchie op voor wat betreft doeltreffendheid (nicotinesubstitutietherapie < bupropion < varenicline).

Een derde meta-analyse (Shah 2008) verzamelt 5 studies met combinaties van nicotinesubstitutietherapie met andere producten met een licht voordeel voor de combinatietherapie. De waarde van dergelijke vergelijking blijft echter twijfelachtig.

### **3.3. Plaats van de geneesmiddelen in de behandeling**

Alle geneesmiddelen die het stoppen met roken vergemakkelijken zijn vooral nuttig bij gemotiveerde patiënten.

Voor alle rokers moet men eerst de motivatie voor verandering helpen identificeren en laten groeien, bijvoorbeeld door motiveringsgesprekken. Vervolgens eventueel medicamenteuze hulp voorzien.

Begeleiding van de roker onderhouden door motiveringsgesprekken tijdens en na het voorschrijven van medicatie.

De jury is van oordeel dat de voorkeursmedicatie nog steeds de nicotinesubstitutiemiddelen blijven (Graad van aanbeveling 1). Varenicline is doeltreffend; alle bijwerkingen van dit product zijn op dit moment echter nog niet bekend, vooral wat betreft cardiale en psychische effecten. Nortriptyline zou vaker kunnen gebruikt worden. Het is bijzonder goedkoop - dus financieel erg toegankelijk - , significant doeltreffend en de bijwerkingen zijn goed bekend, gelijk aan de meeste tricyclische middelen. Voorzichtig met bupropion omwille van de bijwerkingen.

### **3.4. Aanbevelingen van de jury**

Nicotinesubstituten, de voorkeursmedicatie voor rookstop, zouden moeten kunnen genieten van een financieel gunstiger bereikbaarheid mits een gepaste begeleiding.

In de toekomst zullen in elk geval ook de resultaten van niet-medicamenteuze behandelingen in overweging moeten worden genomen.

## 4. Hypolipemiërende middelen

### 4.1. Ezetimibe

#### 4.1.1. Literatuur

##### Richtlijnen

De richtlijnen voorzien weinig specifieke indicaties voor ezetimibe (gecombineerd met statine).

De **NICE**-richtlijnen weerhouden primaire hypercholesterolemie en de **SIGN**-richtlijnen weerhouden intolerantie op hoge-dosis statine.

Deze terughoudendheid in de richtlijnen wijst op een tekort aan resultaten van RCT's met harde endpoints.

##### Bewijs

In monotherapie: geen gegevens.

In bi-therapie met simvastatine: Er is één grote RCT (Rossebø 2008) bij 1873 patiënten met aorta stenose. Ezetimibe in combinatie met simvastatine reduceerde het primaire eindpunt niet, maar wel het aantal ischemische cardiovasculaire events, maar met een safety issue voor kanker. Een safety analyse van alle beschikbare data (Peto 2008) wees echter niet op verhoogd kankerrisico. Er zijn twee grote RCT's lopende (SHARP, IMPROVE-IT) die meer duidelijkheid zullen moeten brengen.

#### 4.1.2. Deskundige

Vergeleken met placebo reduceert ezetimibe monotherapie het LDL-cholesterol gehalte met 18,6% (Pandor 2008). De tolerantie van ezetimibe monotherapie is goed en het veiligheidsprofiel op korte termijn is vergelijkbaar met placebo (Pandor 2008). Er zijn nog geen resultaten bekend van studies met harde klinische eindpunten (Pandor 2008, Mitka 2009, Dembowski 2009). Er zijn meer gegevens nodig over veiligheid op lange termijn. Het is nu dus nog niet mogelijk de doeltreffendheid en veiligheid van ezetimibe op het vlak van cardiovasculaire preventie precies in te schatten.

#### 4.1.3. Jury

Het is nu nog niet mogelijk de doeltreffendheid en veiligheid van ezetimibe op het vlak van cardiovasculaire preventie precies in te schatten. Er is op dit ogenblik dus geen evidentie wat betreft het nut en de meerwaarde van dit product. Het gebruik als tweede of derde keuze bij intolerantie voor statines of in combinatie met statines zijn een mogelijke optie, maar vatbaar voor discussie. De resultaten van de trials die nu nog lopen (IMPROVE-IT) zullen wellicht meer duidelijkheid brengen.

## 4.2. Nicotinezuur

### 4.2.1. Literatuur

#### Volgens de richtlijnen

De richtlijnen zijn zeer uiteenlopend inzake het gebruik van nicotinezuur.

De **NICE**-richtlijnen stellen voor nicotinezuur niet te gebruiken in primaire preventie, ook niet de combinatie met een statine. In secundaire preventie kan het gebruikt worden bij cardiovasculaire patiënten die geen statines tolereren. **ATP III** stelt voor nicotinezuur te gebruiken in monotherapie bij hoog-risico personen met atherogene dislipemie zonder substantiële LDL-cholesterol toename of in combinatietherapie in hoog-risico personen met atherogene dislipemie met verhoogd LDL-cholesterol, maar waarschuwt ook voor de risico's. De **SIGN**-richtlijnen raden nicotinezuur aan bij hypertriglyceridemie en/of laag HDL-cholesterol. De **4th Joint European Societies' TF** geeft geen specifieke aanbeveling.

#### Volgens verdere informatie in meta-analyses

De meta-analyses van Bucher (Bucher 1999) en Studer (Studer 2005) konden geen effect aantonen op totale en cardiovasculaire sterfte.

De meta-analyses van Birjmohun (Birjmohun 2005) en Gould (Gould 2007) vonden te weinig uitkomstdata om te concluderen.

#### Volgens de grote klinische studies

Er zijn weinig grote RCT's beschikbaar.

Initieel was de CDP-trial (CDP 1975) negatief voor het primair eindpunt maar een latere post-hoc analyse (Canner 1986) vond een laattijdig voordeel voor niacine op mortaliteit. De Stockholm IHD studie (Carlson 1988) was niet blind maar suggereerde positieve effecten evenwel in combinatie met clofibrat (niet meer op de markt). De HATS (Brown 2001) en AFREGS (Whitney 2005) studies zijn klein, betroffen combinaties van geneesmiddelen en hadden geen harde eindpunten als primaire doelstellingen. Er zijn twee grote RCT's (AIM-HIGH en HPS2-THRIVE) lopende in secundaire preventie waarbij niacine betrokken is.

### 4.2.2. Deskundige

#### Nicotinezuur + laropirant in primaire en secundaire preventie

##### 4.2.2.1. Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?

In het Coronary Drug Project (CDP 1975) (1119 mannen; secundaire preventie) is er met nicotinezuur versus placebo een significante daling van niet-fataal hartinfarct (-27%) na 6,2 jaren. Er is geen significant effect op coronaire sterfte of op totale mortaliteit. Negen jaren na het einde van de studie is er een significante daling van coronaire sterfte (-12%) en van totale mortaliteit (-11%). Op die basis wordt in diverse aanbevelingen vermeld dat nicotinezuur kan worden gebruikt bij hoog-risico patiënten en/of in secundaire preventie.

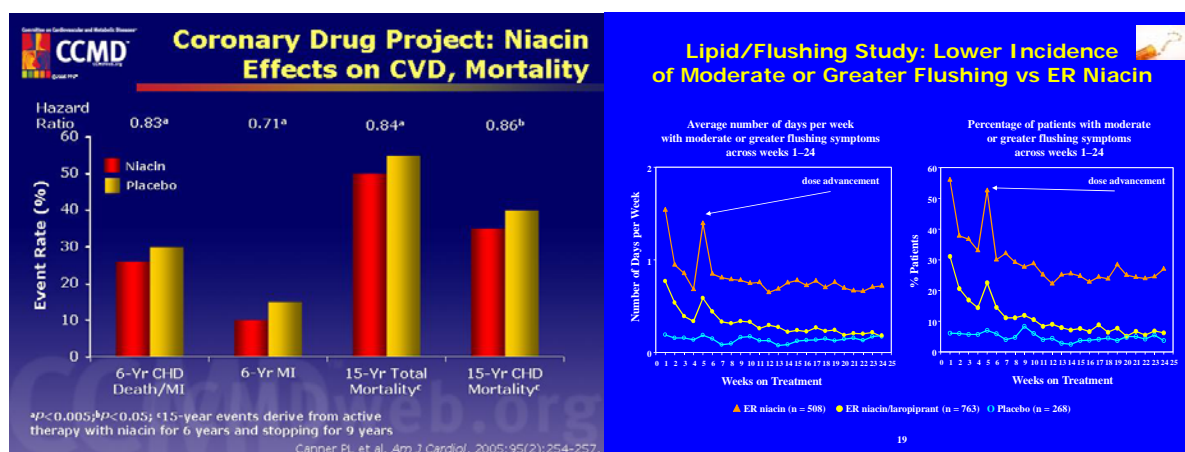


#### 4.2.2.2. In welke dosis?

Tot 3 gram nicotinezuur/dag. Het klinisch gebruik van nicotinezuur wordt beperkt door het frequent voorkomen van flushing. Toevoeging van laropiprant reduceert deze nevenwerking sterk (Maccubbin 2008, Kamanna 2008).

#### 4.2.2.3. Welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen af afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

Nicotinezuur kan worden gecombineerd met een statine. De doeltreffendheid van deze potentieel interessante combinatie is slechts in kleinere studies geëvalueerd. (Brown 2001) De lopende AIM-HIGH-studie (secundaire preventie; nicotinezuur + simvastatine v. simvastatine; einde 2011) en de HPS-THRIVE-studie (hoog-risico patiënten; nicotinezuur 2 g/dag + laropiprant 40 mg/dag v. placebo; einde 2013) zullen toelaten de doeltreffendheid van nicotinezuur in monotherapie en in combinatie met statine beter te omschrijven.



#### 4.2.3. Jury

De discussie rond dit product is in feite zonder grond vermits het product niet meer beschikbaar is in België. Verder is er weinig en tegenstrijdige evidentie over de werking ervan.

In monotherapie: een significante daling van niet-fataal hartinfarct (-27%) na 6,2 jaren. Er is geen significant effect op coronaire sterfte of op totale mortaliteit.

In combinatietherapie: potentieel interessante combinatie met statines, maar er zijn onvoldoende gegevens om dit nu al vast te stellen.

De resultaten van lopende studies kunnen in de toekomst eventueel uitsluitsel geven.

### 4.3. Statines bij patiënten met hartfalen

#### 4.3.1. Literatuur

##### Volgens de richtlijnen

Er zijn geen specifieke richtlijnen voor statines bij hartfalen. Uiteraard blijven de bestaande richtlijnen voor statines in secundaire preventie geldig.

## Volgens de grote klinische studies

In de twee grote RCT's (CORONA (Kjekshus 2007), GISSI-HF (Gissi-HF Investigators 2008)) bij hartfalen werd geen significant resultaat waargenomen wat betreft het primair eindpunt. De CORONA-studie bestudeerde ischemisch hartfalen en kon enkel een reductie van cardiovasculaire hospitalisaties aantonen. De GISSI-HF-studie bestudeerde ook niet-ischemisch hartfalen. Er was geen gunstig effect van de toevoeging van statines op de uitkomst en dit onafhankelijk van de oorzaak van het hartfalen. Sommige meta-analyses die ook patiënten met hartfalen uit vroegere trials includeerden, kwamen tot andere conclusies. Bijvoorbeeld, in de meta-analyses van Ramasubbu (Ramasubbu 2008) wordt een hoog significante reductie van mortaliteit van 26% gerapporteerd voor zowel ischemische als niet-ischemische etiologie van het hartfalen.

### 4.3.2. Deskundige

Of een behandeling met statines doeltreffend en veilig is in geval van hartfalen, adviseren de deskundigen dat dit geen indicatie is op zich. Prospectieve RCT's (CORONA, GISSI-HF) kunnen het nut van een behandeling bij patiënten met symptomatisch hartfalen NYHA II tot IV, ongeacht de etiologie, niet behouden. Als er een andere strikte indicatie bestaat voor een statine behandeling, moet dit natuurlijk zo snel mogelijk gebeuren en als iemand met hartfalen al een statinebehandeling krijgt omdat er eerder indicaties bestonden, moet deze worden verder gezet.

### 4.3.3. Jury

We stellen een zekere tegenstelling vast tussen de richtlijnen uit de literatuurstudie enerzijds en de evidentie en de mening van de deskundige anderzijds. De richtlijnen stellen dat het al dan niet toedienen (dus ook het initiëren) van statines afhankelijk is van het geëvalueerde risico. De evidentie toont eerder aan dat het opstarten van statines bij patiënten met hartfalen geen reductie van cardiovasculaire morbiditeit geeft. De reductie van het aantal hospitalisaties voor cardiovasculair motief bij patiënten met een ischemisch hartfalen kan eventueel een indicatie zijn om bij deze groep van patiënten toch statine op te starten. Dus, hartfalen op zich is zeker geen indicatie voor behandeling met statine. (Graad van aanbeveling 2) Een eventuele indicatie berustte op een vroeger reeds vastgesteld hoog absoluut cardiovasculair risico.

## 4.4. Hoge dosis versus lage dosis statines

### 4.4.1. Literatuur

#### Volgens de richtlijnen

De **SIGN**-richtlijnen raden aan, na informatie over benefit-risk verhouding, te overwegen om alle patiënten met symptomatische atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen te behandelen met een meer intensieve statinetherapie. De **NICE**-richtlijnen stellen dat men niet routinematig geïntensifieerde statinetherapie dient aan te bieden in primaire preventie. In primaire preventie kan men starten met 40 mg simvastatine. Bij het acuut coronair syndroom dient wel een geïntensifieerde dosis gebruikt te worden. Ook in secundaire preventie kan gestart worden met 40 mg simvastatine maar dat kan opgedreven worden indien de streefwaarden niet behaald worden. Er kunnen ook alternatieve statines gebruikt worden maar steeds in overleg met de patiënt. De **NHG**-richtlijnen stellen dat behandeling met een hoge dosis atorvastatine uitsluitend geadviseerd wordt bij patiënten met hart- en vaatziekten en een aanzienlijk verhoogd risico. De **andere richtlijnen** blijven op de vlakte.

## Volgens verdere informatie uit andere meta-analyses

Een recente meta-analyse (Josan 2008) (n=29.395, follow-up 1-4,9 jaar) bestudeert het effect van verschillende dosissen van statines bij patiënten met coronair lijden. Men behoudt 7 RCT's (TNT, IDEAL, A to Z, PROVE-IT, VASCULAR BASIS, REVERSAL, SAGE) die gegevens verzamelden betreffende cardiovasculaire eventen en totale sterfte. Bij de patiënten met een chronische coronaire ziekte stelde men een statistisch significante vermindering vast van het risico op hartinfarct en beroerte maar niet op totale sterfte. In de subgroep met patiënten die leden aan een acuut coronair syndroom was er wel een reductie van de totale sterfte. Bij de intensieve behandeling met statines was er een significante reductie van het LDL-cholesterol met 0,72 mmol/L. Effecten op klinische eindpunten worden samengevat in tabel 1 en gegevens over tolerantie en veiligheid in tabel 2.

Deze gunstige klinische uitkomstmaten konden bevestigd worden in de meta-analyse van Afilalo (Afilalo 2007). Vroegere meta-analyses van de 4 grote RCT's (Cannon 2006) konden ook reeds een reductie van niet-fatale cardiovasculaire events aantonen maar niet van sterfte met geïntensifieerde statinetherapie. Statistici betogen echter dat voor een echte analyse op sterfte met voldoende kracht men de komst van de lopende SEARCH-trial zal moeten afwachten.

**Tabel 1: Effecten op klinische eindpunten**

**4.2.3. Less vs more intensive statin therapy: a meta-analysis**  
**n=7 RCT; 29395 patients**  
**-30 mg/dl LDLc; ± 50% LDLc < 77mg/dl**

	Acute coronary syndrome	Chronic CAD
All cause death	<u>0.75 (0.61-0.93)</u>	0.96 (0.80-1.14)
MI + coronary death	<u>0.84 (0.72-0.97)</u>	<u>0.83 (0.75-0.92)</u>
Stroke	0.91 (0.61-1.35)	<u>0.81 (0.69-0.95)</u>

CMAJ 2008;178:576-584

**Tabel 2: Tolerantie en veiligheid**

### **4.2.3. Less vs more intensive statin therapy : adverse events**

Event	% of patients	Odds ratio (95% CI)
Adverse event with drug discontinuation	7.8 vs 5.3	1.34 (0.98 – 1.83)
Aminotransferase elevation (> 3 x ULN)	1.5 vs 0.4	4.14 (2.30 – 7.44)
Myalgia	3.3 vs 2.8	1.26 (0.98 – 1.63)
Myopathy (myalgia + CK increase)	2.2 vs 1.8	1.91 (0.11 – 32.13)
Rhabdomyolysis	0.05 vs 0.04	0.97 (0.29 – 3.24)

Totale sterfte (- 25%) en niet-fataal hartinfarct plus coronaire sterfte (- 16%) zijn significant gedaald na acuut coronair syndroom, en niet-fataal hartinfarct plus coronaire sterfte (- 17%) en beroerte (- 19%) zijn significant gereduceerd bij personen met chronische ischemische hartziekte. Stijging van aminotransferasen (> 3 maal bovengrens van het normale) komt significant meer voor in de intensiever behandelde groep samen met een verhoogde trend op het voorkomen van rhabdomyolysis en een 10-voudige verhoging van de creatinekinase (CK).

#### **4.4.3. Jury**

Eerst een vraag: wat is het belang van het opdrijven van een statine? Een verhoogd effect van een hogere dosis statine op het klinisch eindpunt, namelijk de reductie van het cardiovasculaire risico of een substantiële verlaging van de LDL-cholesterol, met de hoop dat dit zich in een gunstig klinisch effect vertaalt? Met andere woorden, moeten we het nastreven van specifieke doelstellingen voor LDL-cholesterol vooropstellen en het intensifiëren van de behandeling afhankelijk maken van het al dan niet bereiken van deze doelstellingen, of moeten we gewoon de hoogst verdragen dosis aan statine toedienen? En wat is dan deze laagste en veiligste ondergrens van LDL-cholesterol?

De consensusvergadering geeft geen antwoord op deze vraag.

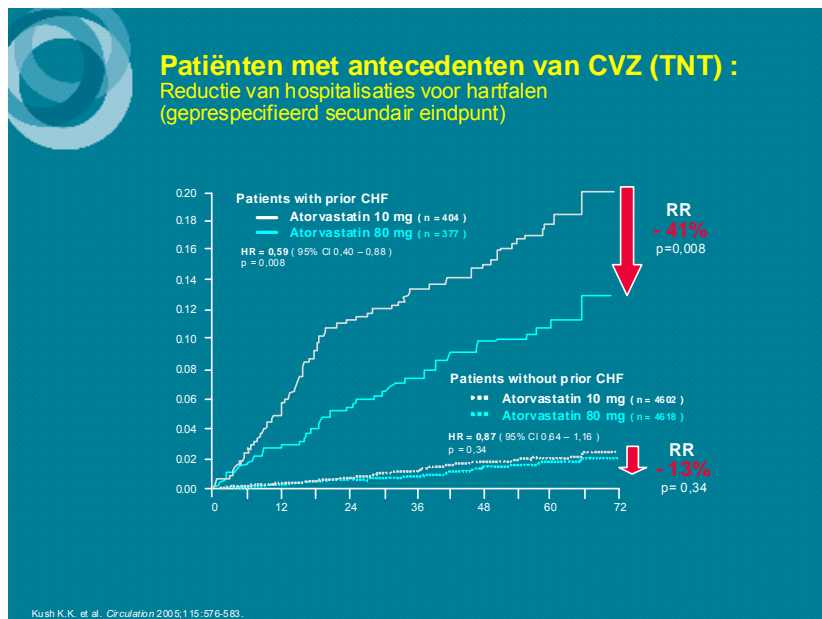
De jury concludeert dat het daarom voorlopig veiliger is te kijken naar de klinische eindpunten en deze af te wegen tegen de te verwachten effecten, de kosten (belangrijke meerkost (verdubbeling?) door hogere dosissen), het verhoogde risico op nevenwerkingen en drop out.

In primaire preventie: er zijn geen aanwijzingen om routinematig geïntensifieerde statinetherapie aan te bieden in primaire preventie. (Graad van aanbeveling 1)

In secundaire preventie:

- Bij patiënten die lijden aan een acuut of chronisch coronair syndroom kan een geïntensifieerde dosis statines overwogen worden rekening houdend met mogelijke verhoging van bijwerkingen en kosten. (Graad van aanbeveling 2)

- Er wordt gestart met een normale dosis van statines maar deze kan, in functie van de tolerantie, opgedreven worden indien de streefwaarden niet behaald worden. (Graad van aanbeveling 2)



## 4.5. Statines bij patiënten met nierfalen

### 4.5.1. Literatuur

#### Volgens de richtlijnen

Er zijn geen specifieke preventierichtlijnen voor statines bij nierlijden.

#### Volgens de Cochrane Library

Er is een Cochrane meta-analyse van Navaneethan (Navaneethan 2004) over statines bij dialysepatiënten maar die was niet conclusief voor harde eindpunten. Dezelfde groep plant Cochrane meta-analyses bij patiënten met chronisch nierlijden niet aan de dialyse en bij transplantpatiënten.

#### Volgens verdere informatie uit andere meta-analyses

De recente meta-analyse van Strippoli (Strippoli 2008) deelde eveneens de patiënten op in 3 groepen: nierfalen pre-dialyse, dialyse en niertransplantatie. In pre-dialysepatiënten reduceerden statines de totale en cardiovasculaire mortaliteit en een combinatie van alle cardiovasculaire events. Bij dialysepatiënten was er enkel een significante reductie van een combinatie van alle cardiovasculaire events. Bij transplantpatiënten was er geen significant effect op mortaliteit en de combinatie van alle cardiovasculaire events; er dient echter opgemerkt dat de significantie soms slechts nipt verloren ging. De belangrijke bijdragende trials in pre-dialyse waren subgroepen van het PPP (Pravastatin Pooling Project), van HPS en van PREVENI. In haemodialyse was dat de 4D-trial en bij niertransplantatie de ALERT-studie.

Holdaas et al. verrichtten een meta-analyse (Holdaas 2007) over fluvastatine bij matige tot ernstige nierinsufficiëntie. Zij documenteerden een significante reductie van de combinatie cardiale sterfte en niet-fatale hartinfarcten.

Er werden vervolgens ook subgroepen van patiënten met nierfalen uit de grote trials bekeken. De subgroep met milde nierinsufficiëntie uit de CARE-trial (Tonelli 2003) toonde met pravastatine een daling aan van de coronaire events en de revascularizaties alsook borderline resultaten voor beroerte. Het PPP (Tonelli 2005) (pooling van de 3 grote RCT's met pravastatine) had een belangrijke subgroep met (soms mild) chronisch nierlijden (22,8%). In deze groep reduceerde pravastatine significant het aantal cardiovasculaire events en zelfs de totale sterfte (borderline significant). Een verdere subgroepanalyse van patiënten met diabetes en met chronisch nierlijden in PPP suggereerde eveneens een gunstig effect voor pravastatine. In PREVEND IT (Asselbergs 2004) bij microalbuminurie, een subgroep van de PREVEND-trial, faalde pravastatine in het reduceren van cardiovasculaire events. Recent berekende Harper et al (Harper 2008) een NNT van 9 voor simvastatine behandeling van de subgroep van nierlijden uit het HPS-project om een event (fatale of niet-fatale vasculaire events) te voorkomen.

Er zijn twee grote RCT's lopende: de AURORA-trial bij dialyse patiënten en de SHARP-trial bij nierlijden waaronder een derde dialysepatiënten.

#### 4.5.2. Deskundige

Behandeling met statines is veilig bij personen met nierinsufficiëntie, in het bijzonder voor wat betreft majeure nevenwerkingen zoals hepatotoxiciteit en rhabdomyolyse (Strippoli 2008).

Uit de meta-analyse van Strippoli et al. (Strippoli 2008) blijkt dat er enkel een bescherming van statines bestaat voor zowel cardiovasculaire events en sterfte als totale sterfte bij personen in het pre-dialyse stadium. Dit is niet meer het geval voor de transplantpatiënten en evenmin voor de dialyse groep. Ook in de 4D-trial (Wanner 2005; atorvastatine bij patiënten met type 2 diabetes in dialyse) is er (ook) met atorvastatine geen significante reductie van het primair eindpunt (cardiovasculaire sterfte + niet-fataal hartinfarct + niet-fatale beroerte).

#### 4.5.3. Jury

De jury raadt aan om statines te gebruiken bij alle patiënten met een hoog cardiovasculair risico (zie eerder), dus ook bij patiënten met nierinsufficiëntie. (Graad van aanbeveling 2)

De studies illustreren dat men zo vroeg mogelijk moet starten met statines bij de patiënt met nierinsufficiëntie, want in het dialyse en transplant stadium bekomt men geen effect meer: men komt te laat. Een eventueel vroeger gestarte statinetherapie mag zeker verder gegeven worden. Er bestaat geen verhoogde kans op nevenwerkingen.

### 4.6. Fibraten

#### 4.6.1. Literatuur

##### Volgens de richtlijnen

De **4th Joint European Societies' Task force** geeft geen specifieke aanbevelingen maar merkt op dat gezien de evidentie sterker is voor statines dan voor fibraten in monotherapie, fibraten niet als eerstelijns kunnen aanbevolen worden, maar kunnen overwogen worden bij blijvend lage HDL-waarden. Volgens de **ATP III**-richtlijnen reduceren fibraten matig het risico op coronair lijden, en mogelijks ook beroerte in secundaire preventie. ATP III stelt dat fibraten kunnen gecombineerd worden met andere lipiden verlagende moleculen om de gecombineerde hyperlipemie aan te pakken maar dat er geen uitkomstdata zijn om dit te ondersteunen. Algemeen beveelt ATP III fibraten aan bij personen met zeer hoge triglyceriden om acute pancreatitis te vermijden of ook bij

disbetalipoproteïnemie. Fibraten zijn een optie bij bestaande coronair lijden met laag LDL-cholesterol en een atherogene dislipidemie. De combinatie van fibraten met een statine kan bij personen met hoge LDL waarden en een atherogene dislipidemie. De **NICE**-richtlijnen stellen duidelijk dat fibraten geen plaats hebben in primaire preventie tenzij bij tolerantieproblemen met statines. In secundaire preventie geldt hetzelfde. In de **SIGN**-richtlijnen is er plaats voor fibraten bij hypertriglyceridemie en/of laag HDL-cholesterol. Bij gecombineerde hyperlipidemie kan men een fibraat met een statine combineren.

### **Verdere informatie in andere meta-analyses**

De meta-analyses van fibraten kunnen beïnvloed zijn door molecules die niet (meer) op de Belgische markt zijn zoals clofibrataat of gemfibrozil. Deze molecules en hun RCT's (CDP, WHO studie, Helsinki Heart Study, VA-HIT, LOCAT) worden dan ook niet verder besproken tenzij ze integraal deel uitmaken van een meta-analyse. De recente meta-analyse van Preiss et al. (Preiss 2009) vindt na uitsluiten van de clofibrataat-trials geen effect van fibraten op totale en cardiale sterfte, maar een gunstig effect op niet-fataal hartinfarct. Het vroegere probleem met clofibrataat van niet-cardiale oversterfte is niet meer aan de orde na exclusie van deze studies. De grote meta-analyse van Saha et al. (Saha 2007) van 10 RCT's deed al diezelfde oefening maar kon na uitsluiten van clofibrataat (maar met gemfibrozil erin) niet aantonen dat fibraten de totale en cardiovasculaire mortaliteit gunstig beïnvloeden. Er was wel ook geen negatief effect meer op de niet-cardiale sterfte. In de analyse met clofibrataat erbij was er wel een gunstig effect op niet-fataal hartinfarct. Ook Studer et al. (Studer 2005) konden geen effect op totale en cardiale mortaliteit aantonen in hun meta-analyse van 17 RCT's. De oudere meta-analyse van Birjmohun (Birjmohun 2005) die alle RCT's poolde, kon wel een reductie van coronaire events aantonen met een NNT van 33 (20-100) maar niet van andere eindpunten. In de meta-analyse van fibraten bij diabetes type 2 (Alleman 2006) was er ook een significante vermindering van coronaire events.

### **Volgens de grote klinische studies**

De belangrijke RCT's zijn BIP (Goldenberg 2008), LEADER (Meade 2002), SENDCAP (Elkeles 1998) en BECAIT (Ericsson 1996) voor bezafibrataat en DIAS (DIAS Investigators 2001) en FIELD (Keech 2005) voor fenofibrataat. Sommige RCT's hadden geen harde eindpunten als primaire doelstelling. Voor ciprofibrataat zijn er geen grote RCT's gebeurd. BECAIT en SENDCAP zijn kleine studies met te weinig kracht die toch een positieve uitkomst genereerden. De BIP-trial toonde aan dat bezafibrataat bij patiënten met coronaire ziekte het primair eindpunt van fataal of niet-fataal infarct of plotse dood niet significant verminderde. Een reëvaluatie (Goldenberg 2008) suggereerde toch een zekere cardiovasculaire protectie maar de conclusie was onduidelijk door ongebalanceerde introductie van statines in de trial. De DIAS-trial met fenofibrataat had geen hard eindpunt als primaire uitkomstvariabele en was daarom minder interessant. De FIELD-trial met fenofibrataat in type 2 diabetes haalde ook het primaire eindpunt niet maar reduceerde wel het totaal aantal cardiovasculaire events. Er was geen effect op sterfte. Er is nog een grote trial lopende met fenofibrataat: de ACCORD-trial.

## **4.6.2. Deskundige**

### **4.6.2.1. Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?**

De meta-analyse van Saha et al. (Saha 2007) (10 studies; 36.489 patiënten; primaire en/of secundaire cardiovasculaire preventie) heeft de doeltreffendheid van fibraten geëvalueerd op totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, niet-cardiovasculaire sterfte, fataal hartinfarct, niet-fataal hartinfarct en beroerte (tabel 5). Niet-fataal hartinfarct is significant (-22%) gedaald, en niet-cardiovasculaire sterfte is significant gestegen (+16%). Na uitsluiting van twee clofibrataatstudies is er nog steeds een significante daling van niet-fataal hartinfarct (-25%) en is de 8% toename van niet-cardiovasculaire sterfte niet langer significant. Monotherapie met fibraten heeft geen significante invloed op de andere klinische eindpunten. Er is geen effect op incidentie van kanker of op met kanker gerelateerde sterfte.



Een meta-analyse door dezelfde auteurs van de effecten van fibraten bij patiënten met type 2 diabetes (6 studies; 11.590 patiënten) (Saha 2009) leidt tot identieke conclusies.

Hieruit kan worden besloten dat de doeltreffendheid van fibraten op het vlak van primaire en secundaire cardiovasculaire preventie beperkt is en dat ze uitsluitend met betrekking tot niet-fataal hartinfarct werd gevalideerd. Een vergelijking van de effecten van fibraten (tabel 5) met deze van statines (tabel 6) geeft aan dat de doeltreffendheid van beide klassen geneesmiddelen van een andere grootteorde is: de doeltreffendheid van statines is beduidend groter, ook bij personen met type 2 diabetes. Preiss en Sattar (Preiss 2009) besluiten dan ook terecht: 'the use of fibrate therapy for primary or secondary prevention of CVD (cardiovascular disease) in either non-diabetic or diabetic subjects is not supported by the available evidence'.

De fourth Joint European Societies Task Force on CVD Prevention and Clinical Practice (2007; RL p. 397) geeft ook de voorkeur aan statines. Toch suggereert ze dat fibraten kunnen overwogen worden bij personen met diabetes en persisterend laag HDL. Een recent onderzoek naar de bijdrage van HDL-verhoging via farmacologische interventie (Briel 2009) heeft uitgewezen dat, wanneer wordt rekening gehouden met het effect van concomitante LDL-verlaging, de toename van HDL niet wezenlijk bijdraagt tot de doeltreffendheid van cardiovasculaire preventie. In het bijzonder blijkt dit zo te zijn in studies waarin nicotinezuur of fibraten gecombineerd worden met statines. Fibraten kunnen worden overwogen bij intolerantie voor of contra-indicatie van statines. Een, overigens niet gevalideerde, indicatie voor fibraten die toch door diverse experts wordt aanvaard (Fourth Joint European Societies Task Force on CVD Prevention in Clinical Practice), is preventie van pancreatitis bij personen met ernstige primaire hypertriglyceridemie.

#### **4.6.2.2. In welke dosis?**

Bezafibraat 400-600 mg/dag, fenofibraat 200 mg/dag (Saha 2007).

#### **4.6.2.3. Welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie ?**

Fibraten kunnen worden gecombineerd met LDL-verlagende geneesmiddelen (bijv. statines of ezetimibe) voor correctie van gemengde dyslipidemie. De toegevoegde waarde van het fibraat voor cardiovasculaire preventie is daarbij niet aangetoond.

Zowel statines als fenofibraat verhogen onafhankelijk van elkaar het risico op myopathie en rhabdomyolyse. Bij nierinsufficiëntie wordt dus geadviseerd de dosis van het fibraat te reduceren: met 50% bij GFR (Glomerular Filtration Rate) 60-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>; en met 75% bij GFR 15-59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Een GFR < 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> is een contra-indicatie voor fenofibraat. Bij combinatietherapie statine-fibraat wordt bovendien geadviseerd bij personen met nierinsufficiëntie de maximale dosering van statine te vermijden (Harper 2008).

### **4.6.3. Jury**

#### **In monotherapie**

De doeltreffendheid van fibraten op het vlak van primaire en secundaire cardiovasculaire preventie is beperkt. Ze heeft uitsluitend betrekking op niet-fataal hartinfarct. (Graad van aanbeveling 1) De doeltreffendheid van statines is groter en veel beter gedocumenteerd dan die van fibraten, ook bij personen met type 2 diabetes. Fibraten vormen dus een tweede keuze bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico die intolerant zijn aan statines en/of die tegenaanwijzingen vertonen.

#### **In combinatietherapie**

De toegevoegde waarde voor cardiovasculaire preventie van het fibraat is onvoldoende aangetoond om combinatietherapie aan te raden. (Graad van aanbeveling 1)



**Tabel 3: Doeltreffendheid van intensieve statine behandeling. Odds ratio (95% BI). Josan et al. CMAJ 2008;178:576-584.**

	Acuut coronair Syndroom	Ischemische Hartziekte
Totale mortaliteit	0,75 (0,61-0,93)	0,96 (0,80-1,14)
Niet-fataal hartinfarct + Coronaire mortaliteit	0,84 (0,72-0,97)	0,83 (0,75-0,92)
Beroerte	0,91 (0,61-1,35)	0,81 (0,69-0,95)

**Tabel 4: Tolerantie en veiligheid van intensieve statine behandeling. Odds ratio (95% BI). Josan et al. CMAJ 2008;178:576-584.**

Intensieve versus minder intensieve behandeling

	% patiënten	OR (95% CI)
Nevenwerking met therapiestop	7,8 v. 5,3	1,34 (0,98-1,83)
Stijging aminotransferasen	1,5 v. 0,4	4,14 (2,30-7,44)
Myalgie	3,3 v. 2,8	1,26 (0,98-1,63)
Myopathie (myalgie + stijging CK)	2,2 v. 1,8	1,91 (0,11-32,13)
Rhabdomyolyse	0,05 v. 0,04	0,97(0,29-3,24)

**Tabel 5: Klinische uitkomst van fibratentherapie in meta-analyses, met inbegrip en uitsluiting van 2 clofibrate studies (Saha et al. Am Heart J 2007;154:943-953) en in de FIELD studie (Keech et al. Lancet 2005;366:1849-1861).**

	HR voor 10 placebogecontroleerde RCT's, waaronder 2 clofibrate studies		HR voor 8 placebogecontroleerde RCT's, met uitsluiting van 2 clofibrate studies		FIELD studie	
	(95% BI)	p	(95% BI)	p	(95% BI)	p
n	34 821		21 970		9795	
Mortaliteit door alle oorzaken	1,07 (0,99 – 1,15)	0,08	1,04 (0,94 -1,14)	0,44	1,11 (0,95–1,29)	0,18
Niet-cardiovasculaire mortaliteit	1,16 (1,05 – 1,29)	0,004	1,08 (0,96 – 1,23)	0,20	1,10†	ns*
Cardiovasculaire mortaliteit	0,98 (0,89 – 1,08)	0,68	0,98 (0,85 – 1,12)	0,75	1,11 (0,87-1,41)	0,41
Fataal MI	0,96 (0,71 – 1,29)	0,76	0,96 (0,71 – 1,29)	ns*	1,19 (0,90-1,57)	0,22
Niet-fataal MI	0,78 (0,71 – 0,86)	<0,0001	0,75 (0,67 – 0,85)	<0,0001	0,76 (0,62-0,94)	0,01
Fatale en niet-fatale beroerte	0,96 (0,85 – 1,09)	0,56	0,91 (0,79 – 1,06)	ns*	0,90 (0,73-1,12)	0,36

HR: hazard ratio (relatief risico), BI: betrouwbaarheidsinterval, CV: cardiovasculair, ns\*: niet-significant; p waarden niet beschikbaar, †: berekend op basis van beschikbare gegevens, BIs niet beschikbaar

**Tabel 6: Klinisch voordeel per mmol/L (38.7 mg/dl) reductie in LDL-cholesterol in de Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators meta-analyses of statin therapy (Baigent et al. Lancet 2005;366:1267-1278; Kearney et al. Lancet 2008;371:117-125).**

	HR voor alle proefpersonen (95% BI)		HR voor diabetische proefpersonen (95% BI)	
		p		p
N	90 056		18 686	
Mortaliteit door alle oorzaken	0,88 (0,84 – 0,91)	<0,0001	0,91 (0,82 – 1,01)	0,02
CHZ mortaliteit	0,81 (0,76 – 0,85)	<0,0001	0,87 (0,76 – 1,00)	0,008
Coronary revascularisatie	0,76 (0,73 – 0,80)	<0,0001	0,75 (0,64 – 0,88)	<0,0001
Fatale en niet-fatale beroerte	0,83 (0,78 – 0,88)	<0,0001	0,79 (0,67 – 0,93)	0,0002
MI of CHZ sterfte	0,77 (0,74 – 0,80)	<0,0001	0,78 (0,69 – 0,87)	<0,0001
Groot vasculair accident	0,79 (0,77 – 0,81)	<0,0001	0,79 (0,72 – 0,86)	<0,0001

HR: hazard ratio, BI: betrouwbaarheidsinterval, MI: myocardinfarct (hartinfarct), CHZ: coronaire hartziekte

## 5. Hulp bij gewichtsverlies

De literatuurgroep formuleerde de volgende onderzoeksvraag:

Wat is de werkzaamheid (efficacy) en de veiligheid van geneesmiddelen voor gewichtsreductie bij de preventie van cardiovasculaire ziekte (CVZ)?

Antwoord van de literatuurgroep:

De groep die verantwoordelijk was voor het literatuuronderzoek werd gevraagd enkel op zoek te gaan naar studies met “harde cardiovasculaire end-points”. Bovendien werden enkel geneesmiddelen die in 2009 op de Belgische markt beschikbaar zijn, in aanmerking genomen. Een systematische search naar studies in verband met producten zoals orlistat of sibutramine kon geen RCT's vinden met harde cardiovasculaire end-points.

De SCOUT-trial is een onderzoek dat momenteel loopt bij hoog risico patiënten.

### 5.1. Algemeen

Talrijke epidemiologische studies hebben aangetoond dat obesitas en meer bepaald abdominale obesitas gepaard gaat met een verhoogd metabool en cardiovasculair risico. (Poirier 2006)

Obesitas gaat gepaard met een aanzienlijk toegenomen risico op het metabool syndroom en op diabetes type 2, dit in relatie met een insulineresistentie die op haar beurt voorbeschikt tot cardiovasculaire aandoeningen. (Scheen 1996)

Volgens de deskundige biedt het begrip “metabool syndroom” het voordeel dat het de aandacht trekt op het gelijktijdig bestaan van meerdere afwijkingen die allen bijdragen tot een coronair en cardiovasculair risico. Hij wijst op het belang van diabetes type 2 en noemt dit de “ultieme metabole complicatie” geassocieerd met abdominale obesitas.

De deskundige wijst ook op het belang van abdominale obesitas als onafhankelijke risicofactor. (Després 2001)

Zonder twijfel berust de eerste aanpak van de behandeling van obesitas op hygiëno-diëtetische maatregelen. Nochtans heeft geen enkele studie op basis van zulke maatregelen kunnen aantonen dat obese personen door gewicht te verliezen een verbetering hebben van hun cardiovasculaire prognose. Anderzijds hebben meerdere studies aangetoond dat zelfs een matig gewichtsverlies van 5 tot 10% van het startgewicht volstaat om het metabool risicoprofiel aanzienlijk te verbeteren (Anderson 2001). Een dergelijk gewichtsverlies gaat gepaard met een reductie van het viscerale vetweefsel die tot 30% kan bedragen (Beckman 2002).

De deskundige wijst er op dat het meerdere jaren kan duren vooraleer verbeteringen van het metabole profiel zich vertalen in een significante reductie van het cardiovasculair risico, en dit des te meer indien de obese populatie relatief jong is. De enige studies die een verbetering van de prognose hebben kunnen aantonen, in het bijzonder een reductie van het aantal ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen, waren studies die gewijd waren aan obesitaschirurgie (Adams 2007). Niettegenstaande spectaculaire vermagering was in deze studies een langdurige follow-up (om en bij de 10 jaar) noodzakelijk vooraleer een effect op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit kon aangetoond worden (Adams 2007, Sjöström 2007).

Indien hygiëno-diëtetische maatregelen falen, kan de geneesheer overwegen aan de obese patiënt met risicofactoren geneesmiddelen voor te schrijven die het gewicht helpen verminderen. Het effect van anti-obesitasgeneesmiddelen is meestal eerder beperkt, vaak in de orde grootte van 5 kg. (Padwal 2004, Rucker 2007) De expert wijst erop dat het wegens dit beperkte gewichtsverlies zeer moeilijk zal zijn om met lange termijn studies een positief effect van een farmacologische interventie op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen te bewijzen (studies in bariatrische chirurgie met een

spectaculaire gewichtsreductie hebben immers een tiental jaren nodig om een positief resultaat te tonen) en dat het gevaar bestaat dat men om deze reden het verder onderzoek naar deze geneesmiddelen zal verlaten.

Een systematisch literatuuroverzicht naar geneesmiddelen die het gewicht helpen verminderen, toont geen enkele studie die een positief effect op de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen kan aantonen.

## 5.2. Sibutramine

### Doeltreffendheid en veiligheid van sibutramine op het gebied van cardiovasculaire preventie

Sibutramine (Reductil®) is momenteel het meest voorgeschreven anti-obesitasgeneesmiddel. Het wordt voorgeschreven samen met een calorieënrestrictie van 500-600 kcal/dag ten opzichte van de basisbehoeften. In die omstandigheden is het gemiddelde gewichtsverlies na 1 jaar in het algemeen meer dan 4 tot 5 kg in vergelijking met placebo. Het percentage patiënten die erin slagen 5 tot 10% van hun oorspronkelijk gewicht te verliezen, verdubbelt tot verdrievoudigt. Het effect op het gewicht blijft ook behouden na het eerste jaar, maar verdwijnt bij het stoppen van de behandeling. Het verbetert het lipidenprofiel, met name treedt er een opmerkelijke stijging op van het HDL-cholesterol. (James 2000)

Sibutramine blokkeert de neuronale re-uptake van serotonine en noradrenaline. Het oefent een orthosympathische activiteit uit en veroorzaakt een lichte stijging van de hartfrequentie en verhoging van de bloeddruk. De effecten op glucose- en op insulineconcentratie zijn eerder positief maar, ongetwijfeld ten gevolge van de sympathische activiteit, niet spectaculair.

EMEA heeft de firma gevraagd een grote studie op te zetten om de effecten van deze molecule bij de obese patiënt, a fortiori bij de patiënt met cardiovasculaire risicofactoren, te onderzoeken. Deze SCOUT-trial (« Sibutramine Cardiovascular and Diabetes Outcome Study » (James 2005)) werd uitgevoerd bij ongeveer 10.000 patiënten en de resultaten ervan worden verwacht tegen 2010. De momenteel beschikbare resultaten op korte termijn (na 6 weken) tonen de doeltreffendheid van het product op sommige intermediaire parameters en zijn goede veiligheid.

## 5.3. Orlistat

### Doeltreffendheid en veiligheid van orlistat op het gebied van cardiovasculaire preventie

Orlistat ( Xenical®, Alli ®) is momenteel het andere geneesmiddel dat de officiële indicatie van hulp bij vermagering heeft en dat wordt gebruikt samen met dieetmaatregelen.

Zijn effecten op het lichaamsgewicht zijn van dezelfde grootteorde als die van sibutramine (er zijn echter geen rechtstreeks vergelijkende studies met orlistat ter beschikking).

Orlistat inhibeert de gastro-intestinale lipasen. Hierdoor vermindert de resorptie van de voedingsvetten in het spijsverteringskanaal (grootte-orde van 30%). Door dit werkingsmechanisme zijn er nagenoeg geen systemische nevenwerkingen maar enkel spijsverteringsproblemen. De verminderde resorptie van vetten verklaart ook de daling van de concentraties van het totale plasmacholesterol en van het HDL-cholesterol. (De Belgische studie OBELHYX (Muls 2001) heeft aangetoond dat deze daling 10% groter is dan de daling die men zou verwachten op basis van de gewichtsvermindering.) Bovendien zijn er gunstige effecten op de insulinoresistentie en op de glycemiecontrole.

De langst lopende studie met orlistat, nl. XENDOS (“XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects” (Torgerson 2004)), heeft aangetoond dat toediening van orlistat een weliswaar matige gewichtsreductie meebrengt die echter voldoende is om op significante wijze het risico op het

ontwikkelen van diabetes type 2 te verminderen en om meerdere cardiovasculaire risicofactoren te verbeteren. Deze studie was echter niet ontworpen om de effecten van orlistat op de incidentie van cardiovasculaire risicofactoren te bestuderen. Op dit ogenblik is er ook geen studie met orlistat lopende die dit evaluatiecriterium als objectief heeft.

#### **5.4. Besluit van de jury**

Er zijn geen RCT's met harde cardiovasculaire end-points te vinden. Tot op heden zijn er geen argumenten om een geneesmiddel dat hulp biedt bij gewichtsverlies voor te schrijven met het doel de cardiovasculaire prognose van de obese patiënt te verbeteren. (Graad van aanbeveling 1)

## 6. Omega 3

### 6.1. Inleiding

Bepaalde positieve eigenschappen worden toegeschreven aan omega 3 polyonverzadigde vetzuren nl. anti-inflammatoire, vasodilaterende, anti-arrhythmische en anti-thrombotische.

Er dient echter duidelijk een onderscheid gemaakt te worden tussen de omega 3-vetzuren die aangebracht worden via het dieet en diegene die als supplementen of geneesmiddel onder gecontroleerde dosissen gegeven worden.

### 6.2. Literatuuronderzoek

Het literatuuronderzoek bracht het volgende aan:

#### 6.2.1. Richtlijnen

Volgens de **4th Joint European Societies** kan het eten van “vette vis” en het gebruik van omega 3-vetzuren geassocieerd zijn met een reductie van fatale cardiovasculaire events.

De **ATP III**-richtlijnen erkennen de n-3 vetzuren als een therapeutische optie (in de voeding of als voedingssupplementen); maar ook hier is de evidentie niet sterk. ATP III dringt verder aan op meer gecontroleerde trials met inname van n-3 vetzuren van 1-2 g/dag.

De **NICE**-richtlijnen raden twee porties vis per week aan maar geen supplementen van omega 3-vetzuren in de primaire preventie, ook geen visolie in combinatie met een statine.

De **SIGN**-richtlijnen beperken zich tot dieetadvies (twee porties vis per week), omdat er te veel elkaar tegensprekende data zijn.

Volgens de **NHG** hebben twee trials (BUR 1989 en GISSI 1999) gunstige effecten aangetoond van vis en visolie bij hartpatiënten.

#### 6.2.2. Cochrane

De Cochrane meta-analyse van Hooper (Hooper 2004) over omega 3-vetzuren in de primaire preventie van hartziekten bij mensen met of zonder cardiovasculaire risicofactoren, gaf aan dat het nog niet duidelijk is of dieet rijk aan of aangevuld met omega 3-vetzuren de totale sterfte of een gecombineerd cardiovasculair eindpunt of kanker beïnvloedt. Er is nochtans geen aanleiding om een supplement van omega 3 in de voeding af te raden.

#### 6.2.3. Andere meta-analyses en systematische reviews

Andere meta-analyses en systematische reviews gaven inconsistente resultaten aan wat betreft de effecten op totale mortaliteit of cardiovasculaire events.

#### 6.2.4. Grote klinische studies

Er zijn verschillende grote RCT's gerapporteerd maar zoals hoger vermeld zijn die niet steeds met omega 3 als "geneesmiddel" maar soms ook met voedingsadvies of met margarine.

De laatste grote trial (GISSI-HF 2008) toonde een kleine maar significante reductie aan van sterfte en van hospitaalopname voor cardiovasculaire redenen voor een n-3 PUFA (Poly Unsaturated Fatty Acids) van 1g/dag bij patiënten met hartfalen.

In de Japanse open JELIS-trial (Yokoyama 2007) in hypercholesterolemie met 1,8 g/dag EPA (eicosapentaeenzuur) plus statine was er een significante reductie van coronaire events; alhoewel niet van plotse of cardiovasculaire sterfte. In een verdere subanalyse (2008) reduceerde EPA niet de primaire beroerte maar wel het recidief van een beroerte.

De GISSI-PREVENTIONE (GISSI 1999) toonde aan dat supplement met n-3 PUFA het primaire gecombineerde eindpunt en totale en cardiovasculaire sterfte reduceerde. (primaire preventie)

Een aantal studies worden als minder relevant beschouwd alhoewel ze soms partieel gunstige resultaten vermelden: DART (Burr 1989) en DART-II (Burr 2003) (dieet advies), Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril 1994, de Lorgeril 1999) (met ALA (alfa-linoleenzuur) aangerijkte margarine). (secundaire preventie).

De grote RCT OMEGA-studie met supplementen van 1 g omega 3 vetzuren toonde geen effect (niet gepubliceerd). In deze RCT werden 3.851 patiënten 3 tot 14 dagen na een acuut hartinfarct gedurende 1 jaar behandeld met een 1 g omega 3-vetzuur of placebo. Zowel het primaire eindpunt (plotse dood) als alle secundaire eindpunten (totale sterfte, reïnfarct, beroerte, arrhythmieën, hospitalisatie) bleven in beide groepen gelijk.

### 6.3. Deskundige

De deskundige bracht volgende info aan:

De meta-analyses van Hooper 2004 (Hooper 2004) leveren maar weinig resultaat op inzake cardiovasculair risico. De meta-analyse van Bucher et al (Bucher 2002), die zowel rekening houdt met de testen uitgevoerd met alfa-linoleenzuur als met die uitgevoerd met meervoudig onverzadigde langeketen-vetzuren van de omega 3-reeks, vindt een daling van 30% voor plotse dood en van 20% voor totale mortaliteit.

Observationele studies met groepen die tot ongeveer 80.000 personen omvatten en voor een maximale duur van 30 jaar, werden uitgevoerd. Tweederde van de studies gebaseerd op de opvolging van voedingsgewoonten tonen een omgekeerde relatie tussen de consumptie van zeeproducten en het cardiovasculaire risico, en dit des te meer naarmate de duur van de observatie langer is. Er werden dalingen met 50% in het percentage cardiovasculaire mortaliteit vastgesteld (Breslow 2006, Harris 2008, Riediger 2009). Omwille van hun methodologische aard laten deze studies echter niet toe om een causale relatie vast te stellen, noch om een inschatting te maken van het aandeel van de omega 3-vetzuren en van andere voedingsbestanddelen die ze bevatten, en zelfs van de hygiëno-diëtetische gewoonten die samenhangen met de consumptie van deze producten.

Verschiedende grote gecontroleerde enkelblinde studies met telkens minstens 300 proefpersonen en met een follow-up periode van meer dan 1 jaar tonen een duidelijke en significante daling aan van de cardiovasculaire mortaliteit bij secundaire preventie. In de LYON-studie (Lyon Diet Heart Study, een gecontroleerde interventionele studie die, onder andere, een aangerijkte margarine bevatte die dubbelblind werd toegediend (de Lorgeril 1994 en de Lorgeril 1999)) en in de indisch-mediterrane studie (Singh 2002) liet men de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit dalen door het toedienen van producten die waren aangerijkt met alfa-linoleenzuur. Men stelde een daling vast van de algemene mortaliteit, het plotse overlijden en de cardiovasculaire mortaliteit (studie GISSI2 (GISSI 1999)) en een daling van de mortaliteit in de DART-studie (Diet and Reinfarction Trial (Burr 1989)) zonder daling in de incidentie van niet-fatale infarcten tijdens deze twee laatste studies die gebruik maakten van langeketen-vetzuren van de omega 3-reeks of van vette vis.



De interpretatie van de LYON-studie wordt echter bemoeilijkt door het feit dat de diëtische maatregelen leidden tot een diepgaande wijziging van de opname van talrijke nutriënten, zoals blijkt uit de daling van de dagelijkse opname van cholesterol van 210 tot 125 mg/dag. Verrassend genoeg blijkt dat de GISSI-studie, die het grootste aantal proefpersonen bevatte (11.324 personen), een niet volledig strikte methodologie hanteert, want het is een open studie, terwijl ze gemakkelijk dubbelblind kon worden uitgevoerd aangezien het om een supplement ging dat in de vorm van capsule werd toegediend (GISSI 1999). Bovendien is deze GISSI-studie reeds een oudere studie, uitgevoerd bij patiënten die in de meeste gevallen niet konden genieten van de cardiovasculair beschermende geneesmiddelen die nu in secundaire preventie worden aanbevolen (statine, aspirine, bètablokkers,...). Men kan dus niet stellen dat het beschermende effect dat in de GISSI-studie werd gezien ten gevolge van de inname van omega 3-supplementen eveneens zou vastgesteld worden bij coronairlijders die volgens de huidige aanbevelingen worden behandeld. Bovendien lijkt het erop dat de positieve effecten vooral betrekking hebben op plotse overlijdens en maximaal zijn tijdens het eerste jaar volgend op het acute coronaire accident.

Er werden slechts weinig studies uitgevoerd in omstandigheden van primaire preventie voor het vaststellen van het belang van het aanrijken van de voeding met omega 3-vetzuren voor de algemene populatie. Bovendien is het aantal cardiovasculaire voorvallen in deze laagrisicogroep zo beperkt dat het moeilijk is, ja zelfs onmogelijk, om voldoende statistische kracht te krijgen om hieruit definitieve conclusies te trekken. Het is bijgevolg onmogelijk om precieze aanbevelingen te doen voor deze populatie, buiten het respecteren van een evenwichtige en gezonde voeding met een regelmatige inbreng van vette vis (Mead 2006, Harris 2009).

#### 6.4. In welke dosis ?

De aanbevolen opnamewaarden voor omega 3-vetzuren zijn verschillend van het ene land t.o.v. het andere en liggen tussen 0,5 en 2 % van de energetische opname; de aanbevolen opnamewaarden voor ALA liggen tussen 0,6 en 1,2 % van de energetische opname, dat is 1 tot 2 g/dag.

De werkelijke opnamewaarden zijn meestal ontoereikend en een verhoging van de consumptie van voedingsmiddelen die rijk zijn aan omega 3 zou in de meeste gevallen een gunstig effect kunnen hebben. Een manier om dit te bereiken is om één tot twee maal per week vette vis te eten en af en toe zonnebloemolie te vervangen door koolzaadolie.

De meeste interventionele studies werden vaak gerealiseerd met hoge doses van langeketen-vetzuren van de omega 3-reeks, waardoor in het geval van DHA (docosahexaeenzuur) 2 tot 10 maal de aanbevolen dagelijkse opname werd bereikt. De supplementaire doses van alfa-linoleenzuur die werden gebruikt in de Lyon Diet Heart Study en in de studie van Singh waren meer gematigd, rond 1,8 g/dag en overeenstemmend met de voedingsdoses (aanbevolen nutritionele opname van 2 g/dag voor alfa-linoleenzuur voor een volwassen man). Het blijkt dat doses die het dichtst liggen bij de aanbevolen hoeveelheden, biologische effecten kunnen geven die *ex vivo* kunnen worden gemeten tijdens gecontroleerde studies uitgevoerd bij mensen.

In een hoge concentratie zijn EPA en DHA pro-oxidantia in de bloedplaatjes, terwijl ze antioxidantia zijn in lage concentraties. Deze gegevens lijken er op te wijzen dat de farmacologische inbreng niet noodzakelijk onontbeerlijk is (en zelfs zekere schadelijke effecten zou kunnen hebben) en dat gematigde doses zoals die in alledaagse voeding voorkomen reeds een gunstige invloed zouden kunnen uitoefenen.

Rekening houdend met de bijzondere gevoeligheid voor peroxidatieve processen van omega 3-vetzuren (talrijke verzadigingstekorten) en het ontbreken van het nutritioneel belang (zie mogelijke schadelijkheid) van de opname van deze vetzuren in geperoxideerde vorm, moet de maximum toelaatbare inname voor langeketen-meervoudig onverzadigde vetzuren van de omega 3-reeks rond 2,0 g/dag liggen, een drempel die dicht ligt bij de gemiddelden die worden vastgesteld bij populaties die een belangrijke dagelijkse consumptie hebben van zeeproducten.

### In primaire preventie en in secundaire preventie

Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van de doeltreffendheid / veiligheid?

- Algemeen kunnen we zeggen dat er tegenstrijdige gegevens betreffende de effecten van omega 3 op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit beschikbaar zijn.
- Er zijn meer gegevens beschikbaar betreffende omega 3 in het dieet dan omega 3 onder gecontroleerde dosissen en er zijn meer positieve gegevens beschikbaar in secundaire preventie dan primaire preventie. (Graad van aanbeveling 2)
- Een levenshygiëne met een gezonde evenwichtige voeding met inname van omega 3 onder de vorm van vette vis en voedsel rijk aan ALA (bijvoorbeeld veel lijnzaad, walnoten, canola en sojaolie), veel beweging en een mediterraan dieet zijn uiterst belangrijk. (Graad van aanbeveling 2)
- Tot nu toe is er onvoldoende bewijs dat toevoeging van omega 3-vetzuren aan een huidige optimale behandeling van cardiovasculaire aandoeningen een meerwaarde betekent. (Graad van aanbeveling 2)

## 7. Antioxidanten

### 7.1. Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van doeltreffendheid /veiligheid?

Omdat oxidatieve stress als oorzakelijke factor in de pathogenese van atherosclerose goed gedocumenteerd is, zou men kunnen verwachten dat een supplement van anti-oxiderende vitaminen zoals vitamine A, vitamine E en vitamine C zin zouden kunnen hebben.

Epidemiologische studies melden positieve resultaten voor personen die – al dan niet spontaan – reeds een belangrijke hoeveelheid antioxidantia via hun voeding krijgen (Scheen 2000). Een voeding rijk aan antioxidanten, rijk aan fruit en groenten, van het mediterrane type blijft absoluut aan te raden (Mead 2006). Voor supplementen aan antioxidantia is er echter op dit ogenblik nog geen algemeen afdoende bewijs. Studies in dit verband zijn bijzonder complex en nog lopende.

Indien men toch antioxidanten wenst te geven, dan lijken vitamine A en E niet aan te raden omwille van een kleine maar significante verhoging van de mortaliteit (Bjelakovic 2008).

### 7.2. In welke dosis?

Deze vraag is irrelevant aangezien voor een supplement aan antioxidanten momenteel nog onvoldoende wetenschappelijke evidentie bestaat.

### 7.3. Welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

Deze vraag is eveneens irrelevant bij gebrek aan wetenschappelijke evidentie.

## 8. Foliumzuur

### 8.1. Welke indicaties zijn momenteel gevalideerd op basis van doeltreffendheid/veiligheid?

Er is een groeiende belangstelling voor de hygiëno-diëtetische maatregelen als hulpmiddel in het bestrijden van hart- en vaatziekten in de gezondheidssector.

Folaten uit de voeding, evenals foliumzuur uit de voedingssupplementen en verrijkte voeding met folaten, verlagen een te hoog homocysteïnegehalte. Of dit zich ook vertaalt in een verlaagd risico op hart- en vaatziekten wordt momenteel uitvoerig bediscussieerd tussen wetenschappers, zoals blijkt uit de vermelde referenties hieronder besproken.

De vraag moet gesteld worden of het wel nodig dan wel nuttig is om geneesmiddelen die foliumzuur bevatten toe te voegen aan de al bestaande middelen met bewijskracht in het kader van de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen.

Als gevolg van de hoopgevende resultaten van eerder epidemiologisch onderzoek zijn de laatste jaren verschillende gecontroleerde klinische studies met foliumzuur verricht.

Alhoewel een meta-analyse van observationele studies heeft aangetoond dat een vermindering van plasma homocysteïne (tot <3 micromol versus respectievelijk 25%) de kans op ischemische coronaropathie met 16% versus 11% enerzijds en cardiovasculaire aandoeningen anderzijds met 24% versus 19% doet verminderen (Wald 2002, HSC 2002) worden deze gegevens weerlegd door twee RCT's: ARIC (Wierzbicki 2007) en MRFIT (Antoniades 2009).

Interventionele studies (gecontroleerd en gerandomiseerd) hebben geen bewijs aangetoond dat een verlaging van homocysteïne, door toevoeging van foliumzuur en vitamine B, een reductie van de cardiovasculaire mortaliteit alsook de totale mortaliteit zou veroorzaken (VISP (Toole 2004), HOPE (Bonna 2006, NORVIT (Lonn 2006)). Dus is volgens de analyse homocysteïne een "marker" eerder dan een oorzaak van cardiovasculaire aandoeningen en ziekten, en dient het gehalte aan homocysteïne daarom ook niet routinematig te worden gescreend binnen de preventie.

In nog 2 andere interventionele studies (Wierzbicki 2007 en Antoniades 2009) besluiten de auteurs om niet te pleiten voor routinemetingen van homocysteïne noch voor de toevoeging van vitamine-supplementen, waaronder ook foliumzuur, in het kader van de preventie van cardiovasculaire aandoeningen binnen de gewone "gezonde" populatie alsook niet voor personen met een verhoogd risico.

### 8.2. In welke dosis?

Niet relevant.

### 8.3. Welke geneesmiddelenassociaties worden aanbevolen of afgeraden op het vlak van de cardiovasculaire preventie?

Er zijn geen associaties bekend binnen deze context.

## 8.4. Besluit Jury

Zowel in de primaire als secundaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen, heeft het toedienen van foliumzuur tot nu toe geen plaats.

# Algemeen besluit

Vooraf wenst de jury te benadrukken dat deze medicamenteuze maatregelen bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen dikwijls moeten beschouwd worden als alternatief wanneer de niet-medicamenteuze aanpak onvoldoende resultaat oplevert. Duurzame levensstijlaanpassingen zijn primair en hoeven pas medicamenteus ondersteund te worden als dit nodig blijkt. In het algemeen kan men trouwens stellen dat harde bewijzen om medicamenteus te behandelen dikwijls ontbreken (rookstop, vermageren, omega 3 vetzuren).

De jury is van oordeel dat de clinicus rekening moet houden met het globaal cardiovasculair risico van de patiënt en dat hiervoor in België, ondanks enkele beperkingen van het instrument, best gekozen wordt voor de SCORE-tabellen. Daarenboven moet elke fors gestegen geïsoleerde risicofactor en zeker het rookgedrag, gecorrigeerd worden.

Wat zijn verder de belangrijkste conclusies van dit juryrapport en wat is nieuw:

## 1. Gebruik van plaatjes anti-aggregantia

Er is geen bewijs van enig voordeel voor de toediening van **aspirine** in de primaire preventie van personen met een laag of matig cardiovasculair risico, ook niet bij diabetici type 2. Bij personen met een hoog risico is het voordeel van lage dosis aspirine vergelijkbaar met het bloedingrisico. In geval van secundaire preventie is de toediening van (80 tot 100 mg/dag) aspirine noodzakelijk.

Voor **clopidogrel** is er zeker geen plaats in de primaire preventie en ook in de secundaire preventie blijft het een tweede keuze product en mogelijk alternatief in geval van allergie of intolerantie tegen aspirine. In de CAPRIE-studie is er wel een statistisch significant voordeel voor clopidogrel, maar dit is niet klinisch relevant. Veel van de huidige voorschriften voor clopidogrel in België zijn in deze context irrelevant.

De combinatie van **aspirine en clopidogrel** is enkel gedurende het eerste jaar na een acuut coronair sydroom of een angioplastie geïndiceerd.

Voor **ticlopidine** is geen plaats meer in de primaire of secundaire preventie en voor **dipyridamol** blijft het voorschrijven in combinatie met aspirine in geval van secundaire preventie na CVA, een relatieve indicatie.

## 2. ACE-remmers en sartanen als algemene cardioprotectieve moleculen?

Kunnen hoogrisicopatiënten een supplementair voordeel verwachten voor wat hun cardiovasculaire preventie betreft, als ze behandeld worden met een **ACE-remmer**? Alhoewel deze medicatie meestal tot de standaardhandeling bij deze patiënten behoort (diabetes, nierfalen, cerebrovasculair en cardiovasculair lijden, hypertensie), is er mogelijks een klein onafhankelijk supplementair positief effect op cardiovasculaire bescherming op langere termijn (studies verricht met ramipril en perindopril). In geval van intolerantie kan een **sartaan** (telmisartan) overwogen worden.

## 3. Medicamenteuze hulp bij rookstop

De jury wenst vooraf op te merken dat spijtig genoeg elke vergelijking van medicamenteuze middelen voor rookstop met niet-medicamenteuze strategieën ontbreekt.

Voor wat betreft de medicamenteuze aanpak van rookstop zijn alle beschikbare producten werkzaam, maar blijft de **nicotinesubstitutie therapie** de referentie. Voor **varenicline** zijn op dit ogenblik de

cardiale en psychische lange termijneffecten onvoldoende gekend. **Nortriptyline**, alhoewel goedkoop, vertoont de gekende cholinergische nevenwerkingen van de tricyclische antidepressiva en met **bupropion** is eveneens voorzichtigheid geboden gezien de bijwerkingen.

#### 4. Bemerkingen bij de hypolipemiërende middelen

Voor **ezetimibe** ontbreken klinische studies met harde eindpunten en de veiligheid op lange termijn is evenmin gekend. Hun gebruik als tweede of derde keuze bij intolerantie voor statines of in combinatie met statines is een mogelijke optie die ook nog verder moet worden onderzocht.

**Nicotinezuur** is momenteel niet meer beschikbaar in België. Er bestaat trouwens weinig en tegenstrijdige evidentie over de werking van dit product.

Moeten **statines** bij elke patiënt met **hartfalen** worden gegeven? Hartfalen op zich is geen indicatie voor statines, maar het eventueel bestaande hoog absoluut cardiovasculair risico was dit wel. Een bestaande statinebehandeling om die reden kan daarom behouden blijven. Hetzelfde geldt trouwens voor patiënten met **nierinsufficiëntie**. Daarenboven komt men bij deze patiënten te laat als men nog zou opstarten in het dialyse- of transplant stadium van de ziekte.

Betreffende de discussie over **hogere versus lagere dosissen statines** besluit de jury het volgende: in primaire preventie bestaat er geen evidentie voor een geïntensifieerde statinetherapie. In geval van secundaire preventie bij patiënten die lijden aan een acuut of chronisch coronair syndroom kan een geïntensifieerde dosis statine overwogen worden, rekening houdend met de bijwerkingen en de kosten.

De rol van de **fibraten** is beperkt tot een tweede keuze bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico die intolerant zijn aan statine. Ook in combinatietherapie met statine is een toegevoegde waarde van het fibraat onvoldoende aangetoond.

#### 5. Medicamenteuze hulp bij gewichtsverlies

Gewichtsreductie door hygiëno-diëtetische maatregelen of door medicatie is eerder bescheiden en er zijn dus lange termijn studies nodig (minstens 10 jaar) om enig effect op harde cardiovasculaire eindpunten te kunnen aantonen. Deze lange termijn studies voor **sibutramine** en **orlistat** ontbreken. Er zijn dus geen harde bewijzen dat deze middelen doeltreffend zijn voor de cardiovasculaire prognose.

#### 6. Supplementen omega 3, antioxidanten en foliumzuur?

Verschillende studies tonen tegenstrijdige gegevens betreffende de effecten van **omega 3** op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Er zijn meer positieve gegevens beschikbaar over extra inname via de voeding (vette vis, walnoten, sojaolie, mediterraan dieet) dan over extra toegevoegde gecontroleerde dosissen. Er zijn ook meer positieve gegevens beschikbaar in de secundaire preventie dan in de primaire. Globaal is er onvoldoende bewijs dat toevoeging van omega 3-vetzuren aan een huidige optimale behandeling een meerwaarde betekent in het kader van cardiovasculaire preventie. Hetzelfde geldt voor supplementen van **antioxidanten** en **foliumzuur**.

De jury dankt al diegenen die het tot stand komen van deze consensusconferentie en dit juryrapport hebben mogelijk gemaakt. Wij hopen dat hiermee enige duidelijkheid voor de clinicus en zijn patiënt over dit onderwerp is samengebracht. Wij constateren inderdaad voor sommige stellingen het hoogste niveau van bewijskracht maar wijzen ook regelmatig op een opvallend gebrek aan wetenschappelijke evidentie voor meerdere domeinen van de cardiovasculaire preventie.

# Bibliografie

Adams TD, Gress RE, Smith SD, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007; 357: 753-761.

Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart*. 2007 Aug;93(8):914-21.

Allemann S, Diem P, Egger M, Christ ER, Stettler C. Fibrates in the prevention of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(3):617-23.

Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management : effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 4): 326S-34S.

Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991 January;83(1):356-62.

Antoniades C, Antonopoulos AS, Tousoulis D, et al. Homocysteine and coronary atherosclerosis : form folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 6-15.

Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, van Boven AJ, Janssen WM, Voors AA, de Zeeuw D, de Jong PE, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH; Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of foscipril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation*. 2004 Nov 2;110(18):2809-16.

Aubin HJ, Bobak A, Briton JR et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open label trial. *Thorax* 2008;63:717-724.

Aveyard P, Johnson C, Fillingham S. Nortriptyline plus nicotine replacement versus placebo plus nicotine replacement for smoking cessation: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2008, 336, 1223 – 1233.

Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis. *Epidemiology, pathophysiology, and management*. *JAMA* 2002; 287: 2570-2581.

Belch J, MacCuish A, Campbell I, Cobbe S, Taylor R, Prescott R, Lee R, Bancroft J, MacEwan S, Shepherd J, Macfarlane P, Morris A, Jung R, Kelly C, Connacher A, Peden N, Jamieson A, Matthews D, Leese G, McKnight J, O'Brien I, Semple C, Petrie J, Gordon D, Pringle S et al. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840.

Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006 January 18;295(3):306-13.

Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*. 2006;354(16):1706-17.



- Birjmohun RS, Hutten BA, Kastelein JJ, Stroes ES. Efficacy and safety of high-density lipoprotein cholesterol-increasing compounds: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol.* 2005 Jan 18;45(2):185-97.
- Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16 (2): CD007176.
- Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354: 1578-1588.
- Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med.* 2006 Oct 12;355(15):1551-62.
- Bowry AD, Brookhart MA, Choudhry NK. Meta-analysis of the efficacy and safety of clopidogrel plus aspirin as compared to antiplatelet monotherapy for the prevention of vascular events. *Am J Cardiol.* 2008 Apr 1;101(7):960-6.
- Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, Geller NL, Gersh BJ, Hsia J, Pfeffer MA, Rice MM, Rosenberg YD, Rouleau JL; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004 Nov 11;351(20):2058-68.
- Breslow JL. N-3 fatty acids and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2006 ; 83 (Suppl) : 1477S-1482S.
- Briel M, Ferreira-Gonzalez, You JJ, et al. Association between change in high density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease morbidity and mortality: systematic review and meta-regression analysis. *BMJ* 2009;338:b92, doi: 10.1136/bmj.b92 (Published 16 February 2009)
- Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, Dowdy AA, Marino EK, Bolson EL, Alaupovic P, Frohlich J, Albers JJ. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med.* 2001 Nov 29;345(22):1583-92.
- Bucher HC, et al. N-3 polyunsaturated fatty acids in coronary heart disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2002; 112: 298-304.
- Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH. Systematic review on the risk and benefit of different cholesterol-lowering interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999 Feb;19(2):187-95.
- Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD, Fehily AM, Breay P, Ashton T, Zotos PC, Haboubi NA, Elwood PC. Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Feb;57(2):193-200.
- Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF, Rogers S, Holliday RM, Sweetnam PM, Elwood PC, Deadman NM. Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet.* 1989 Sep 30;2(8666):757-61.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1, Art. No: CD006103. DOI: 10.1002/14651858.CD006103.pub2.
- Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol.* 1986 Dec;8(6):1245-55.

Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA, Mega JL, Braunwald E. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Aug 1;48(3):438-45.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;;348(9038):1329-39.

Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand*. 1988;223(5):405-18.

CDP. The Coronary Drug Project Research Group. Clofibrate and Niacin in Coronary Heart Disease. *JAMA* 1975; 231: 360 - 381.

Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De BG, De BD, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003 June;24(11):987-1003.

De Lorgeril M, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994; 343: 1454-1459.

de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999 Feb 16;99(6):779-85.

Dembowski E, Davidson MH. Statin and ezetimibe combination therapy in cardiovascular disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009 Apr;16(2):183-8.

Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity : need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ* 2001; 322: 716-720.

DIAS Investigators. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomised study. *Lancet*. 2001 Mar 24;357(9260):905-10.

Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996 November;143(1-2):1-13.

Eisenberg MJ, Fillion KB, Yavin D et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Canadian Medical Association Journal* 2008; 179: 135-144.

Elkeles RS, Diamond JR, Poulter C, Dhanjil S, Nicolaidis AN, Mahmood S, Richmond W, Mather H, Sharp P, Feher MD. Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. A double-blind placebo-controlled study of bezafibrate: the St. Mary's, Ealing, Northwick Park Diabetes Cardiovascular Disease Prevention (SEND CAP) Study. *Diabetes Care*. 1998 Apr;21(4):641-8.

Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, de Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet*. 1996;347(9005):849-53.

Etter JF, Stapleton JA. Nicotine replacement therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tob Control*. 2006 Aug;15(4):280-5.

Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004 September 7;110(10):1202-8.

Fox KM; EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):782-8.

Freedman JE. The aspirin resistance controversy: clinical entity or platelet heterogeneity? *Circulation* 2006 June 27;113(25):2865-7.

Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ et al. The Canadian American ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-20.

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1223-30

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.

Goldenberg I, Benderly M, Goldbourt U; BIP Study Group. Secondary prevention with bezafibrate therapy for the treatment of dyslipidemia: an extended follow-up of the BIP trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 29;51(4):459-65.

Gould AL, Davies GM, Alemao E, Yin DD, Cook JR. Cholesterol reduction yields clinical benefits: meta-analysis including recent trials. *Clin Ther*. 2007 May;29(5):778-94

Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation* 2008 June 3;117(22):2875-83.

Grupo Italiano per la Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico (GISSI). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction : results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455.

Halkes PH, van GJ, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006 May 20;367(9523):1665-73.

Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jun 24;51(25):2375-84.

Harris WS, et al. Omega-6 fatty acids and risk for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association Nutrition Subcommittee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; Council on Cardiovascular Nursing; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2009; 117: 902-907.

Harris WS, et al. Omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk : Clinical and mechanistic perspectives. *Atherosclerosis* 2008; 197: 12-24.

Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Lancet. 2000 Jan 22;355(9200):253-9.

Hermans, M-P, Amoussou-Guenou, K.D. Utilisation et sous-utilisation de l'aspirine à faible dose dans la prévention cardiovasculaire chez les diabétiques de type 2 : analyse de la cohorte UCL. Louvain Medical 2007;2007(126):179-85.

Holdaas H, Wanner C, Abletshauser C, Gimpelewicz C, Isaacsohn J. The effect of fluvastatin on cardiac outcomes in patients with moderate to severe renal insufficiency: a pooled analysis of double-blind, randomized trials. Int J Cardiol. 2007 Apr 12;117(1):64-74.

Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke : A meta-analysis. JAMA 2002; 288: 2015-2022.

Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. J Am Coll Cardiol 2002 July 17;40(2):231-7.

Hooper L, et al. Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. Cochrane 2004; Cochrane Database Syst Rev 2004 Oct 18;(4):CD003177.

Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (review). Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007 Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD000031.pub3.

Hulot JS, Bura A, Villard E, Azizi M, Remones V, Goyenvallé C, Aiach M, Lechat P, Gaussem P. Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Blood 2006 October 1;108(7):2244-7.

Ibanez L, Vidal X, Vendrell L, Moretti U, Laporte JR. Upper gastrointestinal bleeding associated with antiplatelet drugs. Aliment Pharmacol Ther 2006 January 15;23(2):235-42.

James WPT, Astrup A, Fier N, et al for the STORM Study Group. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss : a randomised trial. Lancet 2000; 356: 2119-2125.

James WPT. The SCOUT study : risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. Eur Heart J 2005; 7 (Suppl L): L44-8.

Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. CMAJ. 2008 Feb 26;178(5):576-84.

Kamanna VS, Vo A, Kashyap ML. Nicotinic acid: recent developments. Curr Opin Cardiol. 2008 Jul;23(4):393-8.

Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, Forder P, Pillai A, Davis T, Glasziou P, Drury P, Kesäniemi YA, Sullivan D, Hunt D, Colman P, d'Emden M, Whiting M, Ehnholm C, Laakso M; FIELD study investigators. 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 Nov 26;366(9500):1849-61.

Keller TT, Squizzato A, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2007;(3):CD005158.

Kinnunen T, Korhonen T, Garvey AJ. Role of nicotine gum and pretreatment depressive symptoms in smoking cessation: twelve-month results of a randomized placebo controlled trial. Authors: Int J Psychiatry Med. 2008;38(3):373-89.

Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarsen A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007 Nov 29;357(22):2248-61.

Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1567-1577.

Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, Sirah W, Betteridge A, Reyes R, Yu Q, Kuznetsova O, Sisk CM, Pasternak RC, Paolini JF. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract*. 2008 Dec;62(12):1959-70.

Marre M, Lievre M, Chatellier G, Mann JF, Passa P, Ménard J; DIABHYCAR Study Investigators. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ*. 2004 Feb 28;328(7438):495.

McCarthy DE, Piasecki TM, Lawrence DL, et al. A randomized controlled clinical trial of bupropion SR and individual smoking cessation counselling. *Nicotine & Tobacco Research Volume 10, Number 4 (April 2008) 717–729*

Mead A, Atkinson G, Albin D, et al. Dietetic guidelines on food and nutrition in the secondary prevention of cardiovascular disease. *J Hum Nutr Diet* 2006; 19: 401-419.

Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J. Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ*. 2002 Nov 16;325(7373):1139.

Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Selectivity of nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1993 December 15;90(24):11693-7.

Mitka M. Amid Lingering Questions, FDA Repeals LDL Cholesterol-Lowering Medication. *JAMA* 2009; 301: 813-5.

Muls E, Kolanowski J, Scheen A, Van Gaal L for the OBELHYX Study Group. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolaemia : a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 1713-1721.

National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Brief interventions and referral for smoking cessation in primary care and other settings, 2007

Navaneethan SD, Shrivastava R. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for dialysis patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004289. DOI: 10.1002/14651858.CD004289.pub2.

New Zealand Smoking Cessation Guidelines (2007)

Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KR, Williams KE, Billing CB Jr. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008 Jul;24(7):1931-41.

Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, et al. for the CAMELOT Investigators. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, November 10, 2004; 292: 2217 - 2225.

Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, Uemura S, Kanauchi M, Doi N, Jinnouchi H, Sugiyama S, Saito Y. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008 November 12;300(18):2134-41.

Padwal R, Li SK, Lau DC. Long-term pharmacotherapy for obesity and overweight. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD004094.

Pandor A, Ara RM, Tumur I, Wilkinson AJ, Paisley S, Duenas A, Durrington PN, Chilcott J. Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*. 2009 May;265(5):568-80

Patel A, ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007 Sep 8;370(9590):829-40.

Patrono C, Garcia Rodriguez LA, Landolfi R, Baigent C. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 2005;353(22):2373-83.

Peto R, Emberson J, Landray M, Baigent C, Collins R, Clare R, Califf R. Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1357-66.

Pitt B, O'Neill B, Feldman R, Ferrari R, Schwartz L, Mudra H, Bass T, Pepine C, Texter M, Haber H, Uprichard A, Cashin-Hemphill L, Lees RS; QUIET Study Group. The QUinapril Ischemic Event Trial (QUIET): evaluation of chronic ACE inhibitor therapy in patients with ischemic heart disease and preserved left ventricular function. *Am J Cardiol*. 2001 May 1;87(9):1058-63.

Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. An update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.

Preiss D, Sattar N. Lipids, lipid modifying agents and cardiovascular risk: a review of the evidence. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jun;70(6):815-28.

Prochazka AV, Kick S, Steinbrunn C et al. A Randomized Trial of Nortriptyline Combined With Transdermal Nicotine for Smoking Cessation. *Arch Intern Med*. 2004;164:2229-2233

PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet*. 2001 Sep 29;358(9287):1033-41.

Ramasubbu K, Estep J, White DL, Deswal A, Mann DL. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 29;51(4):415-26.

Riediger ND, et al. A systematic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J Am Diet Assoc* 2009; 109: 668-679.

Roncaglioni, de GG. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. *Lancet* 2001 January 13;357(9250):89-95.

Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K, et al. Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1343-56.

Rucker D, Padwal R, Li SK, et al. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ* 2007; 335: 1194-1199.

Sadek MM, Haddad T, Haddad H. The role of statins in chronic heart failure. *Curr. Opin. Cardiol.* 2009;24:167-71.

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.* 2009 Feb 16. [Epub ahead of print]

Saha SA, Kizhakepunnur LG, Bahekar A, Arora RR. The role of fibrates in the prevention of cardiovascular disease--a pooled meta-analysis of long-term randomized placebo-controlled clinical trials. *Am Heart J.* 2007 Nov;154(5):943-53.

Scheen AJ. Insulin resistance syndrome and atherosclerotic cardiovascular disease. *Acta Clin Belg* 1996; 51 : 65-69.

Scheen AJ. Vitamines antioxydantes dans la prévention des maladies cardio-vasculaires. 1ère partie : le point sur les études épidémiologiques. *Rev Med Liège* 2000 ; **55** : 11-18.

Schmitz JM, Stotts AL, MooneyME, et al. Bupropion and cognitive-behavioral therapy for smoking cessation in women. *Nicotine & Tobacco Research* Volume 9, Number 6 (June 2007) 699–709.

Scotland Health and ASH Scotland :Smoking Cessation Guidelines (2007)

Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ. Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *Journal of the American Pharmacists Association* 2008; 48: 659-665.

Singh RB, et al. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study) : a randomised single blind trial. *Lancet* 2002; 360: 1455-1461.

Sjöström L, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007; 357: 741-752.

Squizzato A, Keller TT, Middeldorp S. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD005158.

Stafford RS. Aspirin use is low among United States outpatients with coronary artery disease. *Circulation* 2000 March 14;101(10):1097-101.

Stead LF, Lancaster T. Group behaviour therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, Issue 2. DOI:10.1002/14651858.CD001007.pub2.

Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, Perkovic V, Pellegrini F, Nicolucci A, Craig JC. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008 Mar 22;336(7645):645-51.

Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 11;165(7):725-30.

Tonelli M, Keech A, Shepherd J, Sacks F, Tonkin A, Packard C, Pfeffer M, Simes J, Isles C, Furberg C, West M, Craven T, Curhan G. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005 Dec;16(12):3748-54.

Tonelli M, Moyé L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G; Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial Investigators. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 21;138(2):98-104.

Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death : the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 565-575.

Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study. A randomised study of orlistat as an adjunct to lifestyle for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004; 27: 155-161.

US Department of Health and Human Services : Treating Tobacco Use and Dependence, 2008

Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease : Evidence on causality from a meta-analysis. *BMJ* 2002; 325: 1202-1206.

Wanner C, Krane V, März W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, Ritz E; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;21;353(3):238-48.

Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE, Michalek JE, Maranian AM, Kolasa MW, Monick E, Brown BG, Gotto AM Jr. A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med.* 2005 Jan 18;142(2):95-104.

Wierzbicki AS. Homocysteine and cardiovascular disease : a review of the evidence. *Diabetes Vasc Dis Res* 2007; 4: 143-149.

Wu P, Wilson K, Dimoulas P et al. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006, 6, 300 (16p.)

Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, Oikawa S, Sasaki J, Hishida H, Itakura H, Kita T, Kitabatake A, Nakaya N, Sakata T, Shimada K, Shirato K; Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007 Mar 31;369(9567):1090-8.

Yusuf S, Diener HC, Sacco RL, Cotton D, Ounpuu S, Lawton WA, Palesch Y, Martin RH, Albers GW, Bath P, Bornstein N, Chan BP, Chen ST, Cunha L, Dahlöf B, De Keyser J, Donnan GA, Estol C, Gorelick P, Gu V, Hermansson K, Hilbrich L, Kaste M, Lu C, Machnig T, Pais P, Roberts R, Skvortsova V, Teal P, Toni D, VanderMaelen C, Voigt T, Weber M, Yoon BW; PRoFESS Study Group. Telmisartan to prevent recurrent stroke and cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2008 Sep 18;359(12):1225-37. = YUSUF 2008/3.

Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000 Jan 20;342(3):145-53.

Yusuf S, Teo K, Anderson C, Pogue J (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008 Sep 27;372(9644):1174-83. = YUSUF 2008/2

Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk. *N Engl J Med.* 2008; 358:1547-59. = YUSUF 2008/1.