



# Hypercholestérolémie en prévention primaire

NOVEMBRE 2013

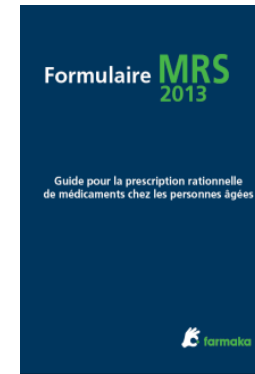
## Visiteurs médicaux indépendants

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

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

Revue systématique de la littérature scientifique  
Réunion de consensus INAMI

## Formulaire MRS Formul R/ info

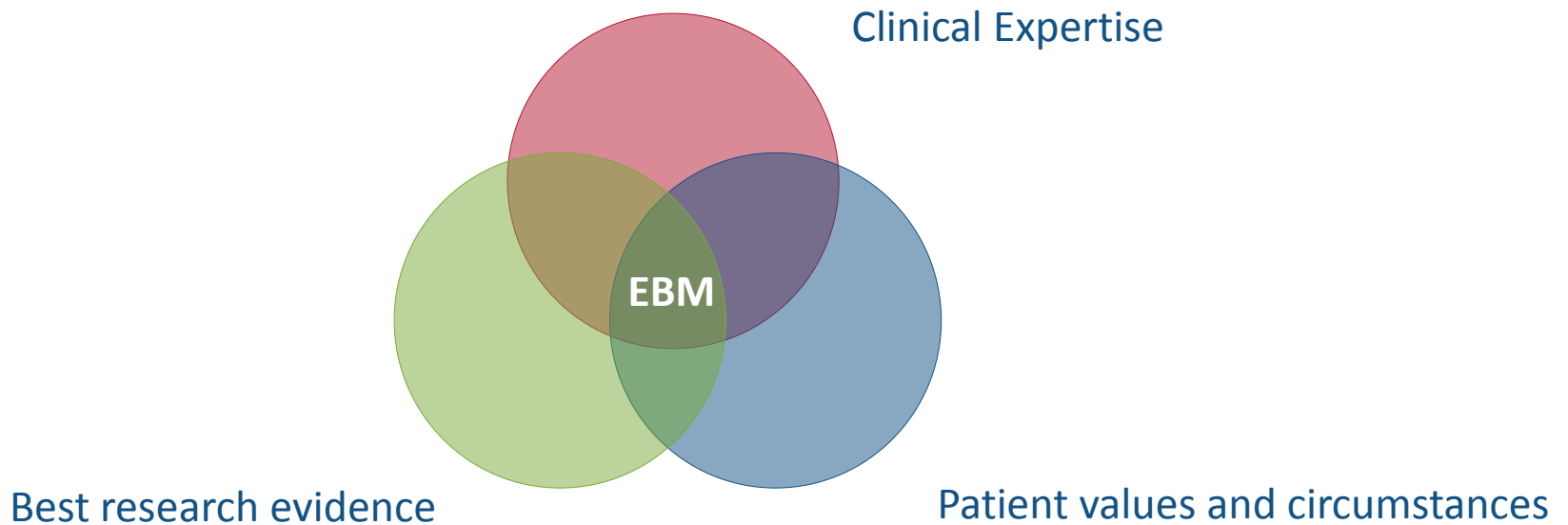


## Fiche de Transparence CBIP



# EBM

## Evidence Based Medicine



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

# Introduction

## Choix

- Demande des généralistes dans le cadre de ce projet
- Intérêt des patients
- Statines fréquemment prescrites

## Contenu

- Prévention primaire
- Risque cardio-vasculaire global
- Options médicamenteuses principalement

## But

- Balance bénéfiques / risques
- Interactif

# Méthodologie

- Cochrane library + Clinical Evidence
- Revues affiliées à l'ISDB
- Cinq dernières années des six grandes revues (NEJM, Lancet, JAMA, BMJ, An. Int. Med., Arch. Int. Med.)
- Cinq dernières années de revues donnant des commentaires critiques sur les résultats des études (Folia Pharmacotherapeutica, Evidence Based Medicine, ACP Journal Club, Minerva, ...)
- Contrôle des infos via des guides de pratique clinique (belges et européens)
- Avis d'experts belges

# Table des matières

Evaluation du risque cardio-vasculaire global

Quelles interventions ? Chez qui ? Pour quoi ?

Interventions non-médicamenteuses

Statines

Efficacité

Sécurité

Laquelle choisir ? Quelle stratégie ?

Propositions belges

Autres propositions thérapeutiques

Annexe

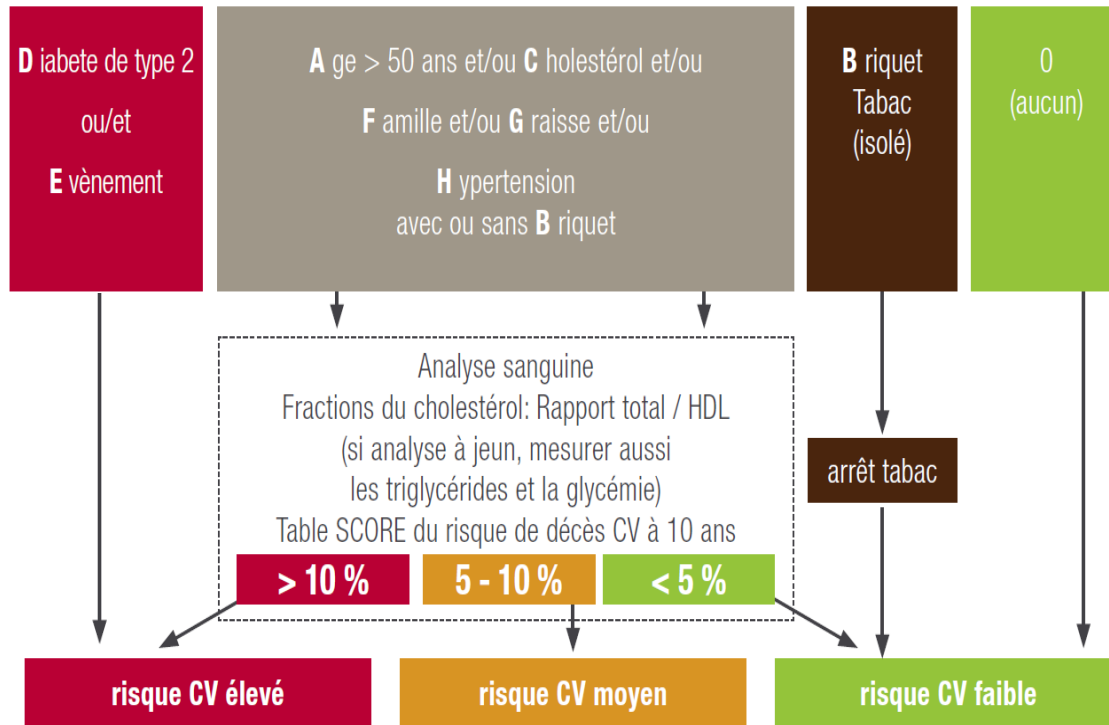
# Evaluation du risque cardio-vasculaire global

= Première étape

**FEMME**

Pression artérielle systolique (mmHg)	Non-fumeuse				Fumeuse				Âge
	<175	≥175	≥225	≥275	<175	≥175	≥225	≥275	
≥170	8	10	13	16	16	20	24	30	≥68 ans
≥150	6	7	9	11	12	14	18	22	≥63 ans
≥130	4	5	6	8	8	10	13	15	≥58 ans
<130	3	3	4	5	6	7	9	11	≥53 ans
≥170	5	6	8	9	10	12	15	18	≥48 ans
≥150	3	4	5	7	7	8	10	13	≥43 ans
≥130	2	3	4	5	5	6	7	9	≥38 ans
<130	2	2	3	3	3	4	5	6	≥33 ans
≥170	3	4	4	6	6	7	9	11	≥28 ans
≥150	2	2	3	4	6	5	6	8	≥23 ans
≥130	1	2	2	3	3	3	4	5	≥18 ans
<130	1	1	1	2	2	2	3	4	≥13 ans
≥170	2	2	3	3	3	4	5	7	≥8 ans
≥150	1	1	2	2	2	3	4	5	≥3 ans
≥130	1	1	1	2	2	2	3	3	≥0 ans
<130	1	1	1	1	1	1	2	2	
≥170	1	1	2	2	2	2	3	4	
≥150	1	1	1	1	1	2	2	3	
≥130	0	1	1	1	1	1	2	2	
<130	0	0	1	1	1	1	1	1	
≥170	0	0	1	1	1	1	1	1	
≥150	0	0	0	0	1	1	1	1	
≥130	0	0	0	0	0	0	1	1	
<130	0	0	0	0	0	0	0	0	

Cholestérol total (mg/dl)



ABCDEFGG

USAGE SCORE  
DECONSEILLÉE

AGE

INAMI

DOMUS MEDICA

ESC/EAS

# Quelles interventions ? Chez qui ? Pour quoi ?

Cibler surtout les personnes les plus à risque

- **Interventions non-médicamenteuses** à proposer à toute personne
- **Statines**
  - Pas d'usage systématique chez les personnes à moindre risque : bénéfice absolu limité
  - Valeurs proposées comme seuils de traitement (5% ou 10% selon SCORE)
    - Consensuelles (pas de RCT's, continuum de risque)
    - Choix de société (coût, ...)
  - Tenir compte de l'ensemble des facteurs de risque et de protection
  - Jugement clinique
- **Autres interventions** : hypertension, diabète, ...



EVALUATION  
GLOBALE

AGE

But : ↘ morbi-mortalité

Médicalisation d'une population saine



# Interventions non-médicamenteuses

A proposer à toute personne

↳ morbi-mortalité cardio-vasculaire

- **Sevrage tabagique**
- **Activité physique modérée** : minimum 2,5 h/sem
- **Habitudes alimentaires**

SEVRAGE  
TABAGIQUE

EXERCICES  
PHYSIQUES

HABITUDES  
ALIMENTAIRES

# Statines – Efficacité en prévention primaire

- ↳ morbidité cardiovasculaire
- ↳ mortalité (majorité des données)

	N	n	Mortalité de toute origine OR ou RR (IC À 95%)	Événements CV majeurs OR ou RR (IC À 95%)	Accidents coronariens majeurs OR ou RR (IC À 95 %)	Événements cérébrovasculaires majeurs OR ou RR (IC À 95 %)
Brugts 2009	10	70388	<b>0,88 (0,81-0,96)</b>	-	<b>0,70 (0,61-0,81)</b>	<b>0,81 (0,71-0,93)</b>
Ray 2010	11	65229	0,91 (0,83-1,01)	-	-	-
Tonelli 2011	29	80711	<b>0,90 (0,84-0,97)</b>	-	<b>0,63 (0,50-0,79)</b>	<b>0,83 (0,74-0,93)</b>
CTT 2012	13	70025	<b>0,91 (0,85-0,97)</b>	<b>0,75 (0,70-0,80)</b>	<b>0,71 (0,65-0,77)</b>	-
Taylor 2013	13	56934	<b>0,86 (0,79-0,94)</b>	<b>0,75 (0,70-0,81)</b>	<b>0,73 (0,67-0,80)</b>	<b>0,78 (0,68-0,89)</b>

Population hétérogène - Majorité sans antécédents CV personnels

Majorité des études sponsorisées par l'industrie pharmaceutique

**Plus le risque de départ est élevé, plus le bénéfice absolu est grand**  
**Risque faible : bénéfice absolu limité**

TAYLOR  
DETAILS

# Statines – Sécurité

Toujours évaluer la balance bénéfique/risque,  
surtout si risque cardio-vasculaire modéré à faible

- **Effets indésirables**

- Plaintes musculaires : dose-dépendant
- ↗ enzymes hépatiques : dose-dépendant
- ↗ diabète de type 2
  - Effet de classe ? Effet uniquement lié à statines plus puissantes ?
  - Prévention primaire : évaluer balance bénéfice-risque
  - Prévention secondaire : balance bénéfice-risque favorable

STOP si CPK > 5x limite supérieure

STOP si GPT > 3x limite supérieure

- **Interactions**

- ↗ risque toxicité musculaire
  - Par addition d'effet
  - Via P450 : surtout atorvastatine, fluvastatine, simvastatine
- ↗ INR et risque de saignement sous AVK

EFFETS  
INDESIRABLES

FR MUSCULAIRE

SUIVI ENZYMES

DIABETE

INTERACTIONS

# Statines – Laquelle ? Stratégie ?

Pas de preuve de supériorité d'une statine en critère fort

- **Efficacité** – Etudes comparatives directes
  - Critères forts : données insuffisantes
  - Critères intermédiaires : différences non-pertinentes
- **Sécurité**
  - Plus de recul avec simvastatine
  - Moins de risque d'interaction avec prava- et rosuvastatine

! INR avec toutes les statines

- **Fire and forget ou Treat to target ?**
  - Pas d'RCT comparative
  - Majorité des études à dose fixe

EQUIVALENCE

FIRE and FORGET  
TREAT to TARGET

# Statines – Propositions belges

	Indication R/ statine	Choix	Stratégie
<b>INAMI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chol tot <math>\geq 190</math> ou LDL <math>\geq 115</math> mg/dl ET</li> <li>• SCORE <math>\geq 5\%</math></li> </ul>	Simvastatine Pravastatine	Treat to target <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chol tot <math>&lt; 190</math> mg/dl</li> <li>• Chol LDL <math>&lt; 115</math> mg/dl</li> </ul>
<b>SSMG</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Si SCORE <math>\geq 5\%</math> : envisager R/ en fonction de FR supplémentaire</li> </ul>	-	'Fire and forget' <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chol tot <math>&lt; 175</math> (155) mg/dl</li> <li>• Chol LDL <math>&lt; 100</math> (80) mg/dl</li> </ul>
<b>Domus Medica</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SCORE <math>\geq 10\%</math></li> <li>• Si SCORE <math>\geq 5\%</math> : envisager R/ en fonction de FR supplémentaire</li> </ul>	Simvastatine 40mg Pravastatine 40mg	'Fire and forget' <ul style="list-style-type: none"> <li>• Chol tot <math>&lt; 190</math> mg/dl</li> <li>• Chol LDL <math>&lt; 115</math> mg/dl</li> </ul>

ESC/EAS

# Autres propositions thérapeutiques ?



## Médicaments

Fibrates

Place pas claire

Ezétimibe

Place pas claire

Acide nicotinique

Non recommandé

Résines échangeuses d'anions

Place pas claire

## Compléments alimentaires

Phytostérols

Place pas claire  
Pas d'utilisation systématique

Acides gras oméga 3

Place pas claire

Levure de riz rouge

Place pas claire  
Si indication R/ médicamenteux : préférer une statine enregistrée

# Pour conclure

L'hypercholestérolémie n'est pas une maladie  
mais un facteur de risque cardio-vasculaire

## Evaluation du risque cardiovasculaire global

- Seuils d'intervention : consensus
- Interventions non-médicamenteuses
- Prise en charge de tous les facteurs de risque

## Statines

- Efficaces en prévention primaire

Plus le risque de départ est élevé, plus le bénéfice absolu est important,  
plus la balance bénéfice/risques est favorable

Faible risque : bénéfice absolu limité, évaluer la balance bénéfice/risque

- Choix d'une statine : pas suffisamment de données en critère fort



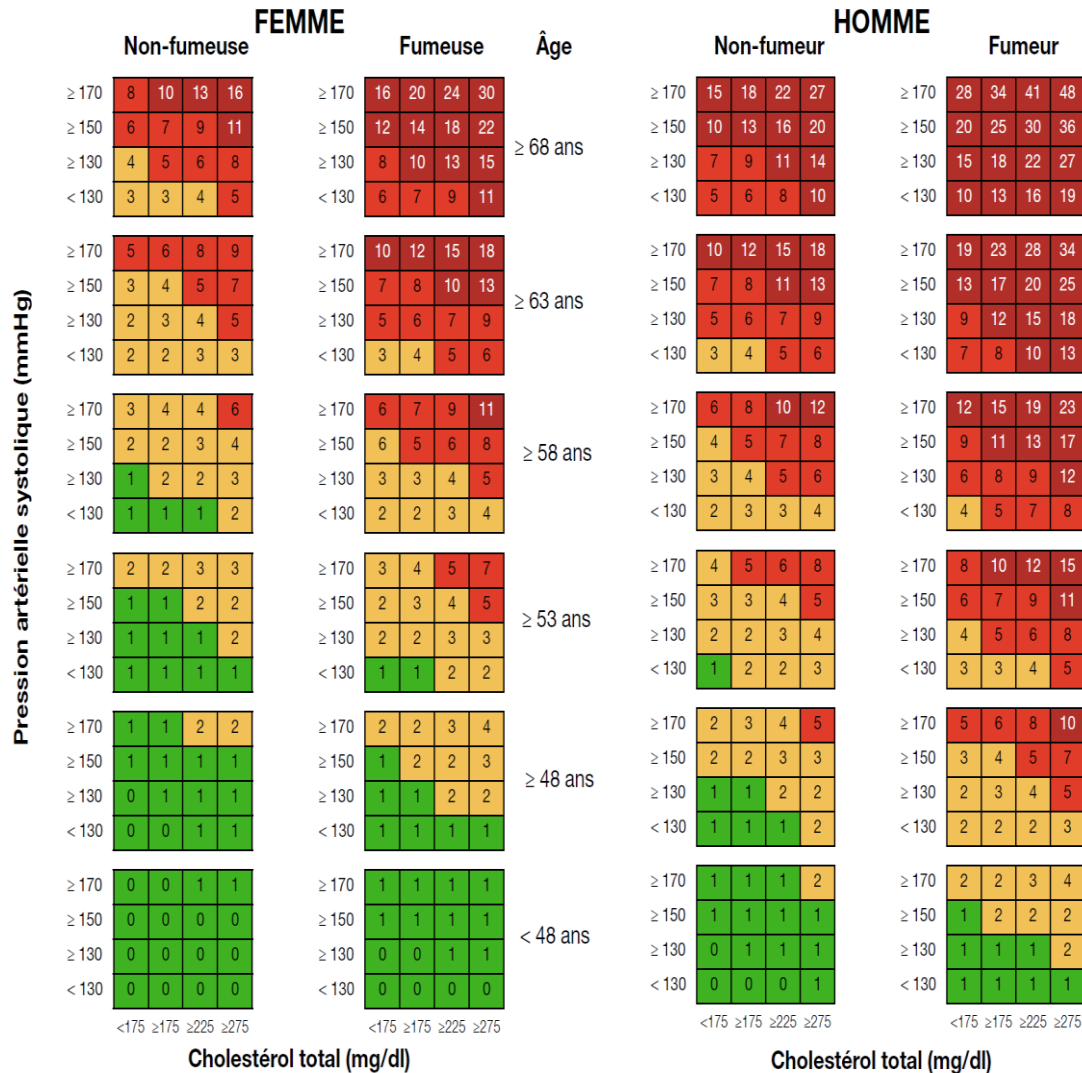
# Annexe



# Annexe – Table des matières

Recommandations	Risque CV global	Non-médicamenteux	Autres propositions
SSMG	SCORE	Sevrage tabagique	Fibrates
Evaluation	INAMI – Chol tot	Exercices physiques	Ezétimibe
Risque élevé	Domus - Ratio	Habitudes alimentaires	Ac nicotinique
Risque modéré	HDL	Régime méditerranéen	Résines
Risque faible	Déconseillé	<b>Statines</b>	Phytostérols
INAMI	Risque/protection	Efficacité (Taylor)	Oméga 3
Domus Medica	HDL	Equivalences de doses	Levure de riz rouge
Evaluation	Hyperchol. familiale	Effets indésirables	
Stratégies	Age	Toxicité musculaire	
ESC		Suivi enzymatique	
Stratégies		Diabète de type 2	
Cibles		Interactions	
HDL		TT ou FF	<b>Références</b>

# SCORE – Belgique – INAMI



Risque à 10 ans de décès cardiovasculaire

≥ 10%

5-9%

2-4%

< 2%

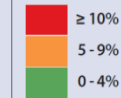
USAGE SCORE  
DECONSEILLE

HDL

# SCORE – Belgique – Ratio

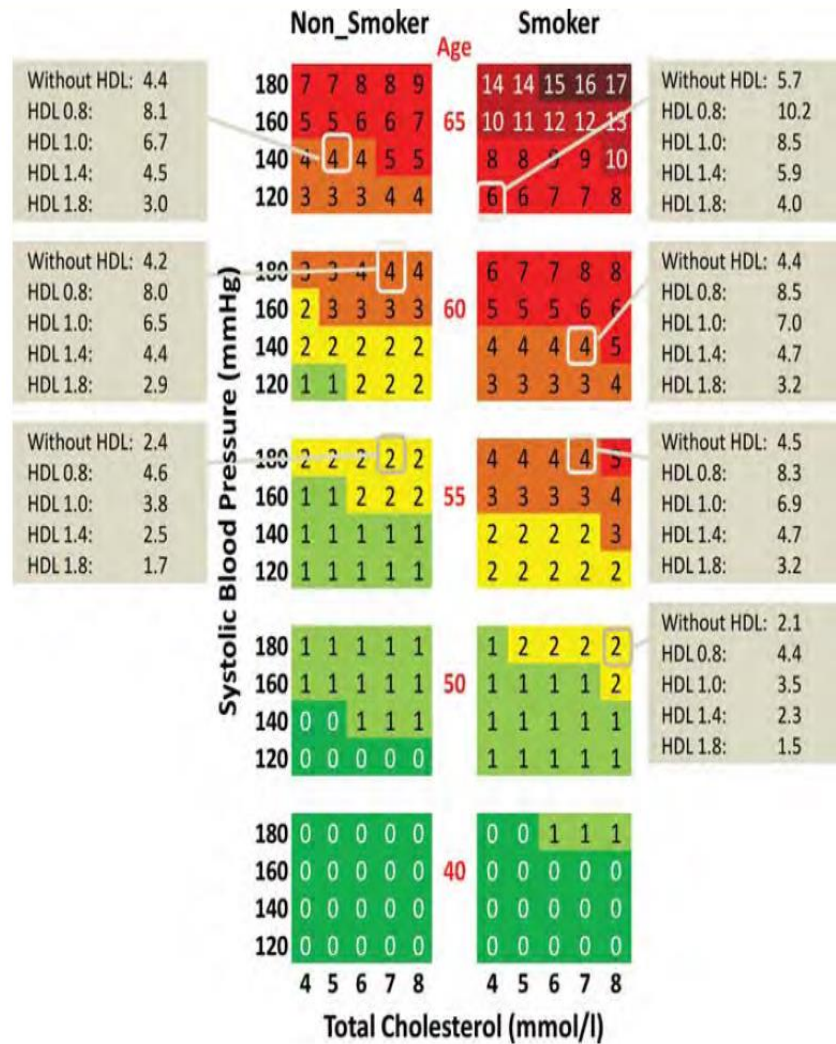
Risicotabel voor sterfte aan hart- en vaatziekte (HVZ) binnen tien jaar  
Score België

Tienjaarsrisico op sterfte aan HVZ



		Vrouwen				Mannen											
		Niet-roker		Roker		Niet-roker		Roker									
Systolische bloeddruk (mmHg)	Leeftijd	Leeftijd								Systolische bloeddruk (mmHg)							
≥ 170	≥ 68 jaar	9	11	14	16	17	21	25	28	18	21	25	28	32	37	42	46
	≥ 63 jaar	6	8	10	12	12	15	18	21	13	16	18	20	24	28	32	36
	≥ 58 jaar	5	6	7	8	9	11	13	15	9	11	13	15	17	21	24	27
	< 130	3	4	5	6	6	8	10	11	7	8	9	11	13	15	17	20
≥ 150	≥ 68 jaar	5	7	8	10	10	13	15	18	11	14	16	18	21	25	28	32
	≥ 63 jaar	4	5	6	7	7	9	11	13	8	10	12	13	15	18	21	24
	≥ 58 jaar	3	3	4	5	5	7	8	9	6	7	8	9	11	13	15	17
	< 130	2	2	3	3	4	5	6	7	4	5	6	7	8	10	11	13
≥ 130	≥ 68 jaar	3	4	5	6	6	8	9	11	7	9	10	11	13	16	19	21
	≥ 63 jaar	2	3	3	4	4	5	7	8	5	6	7	8	10	12	13	15
	≥ 58 jaar	2	2	2	3	3	4	5	5	4	4	5	6	7	8	10	11
	< 130	1	1	2	2	2	3	3	4	3	3	4	4	5	6	7	8
≥ 110	≥ 68 jaar	2	2	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	8	10	12	13
	≥ 63 jaar	1	2	2	2	2	3	4	5	3	4	4	5	6	7	8	10
	≥ 58 jaar	1	1	1	2	2	2	3	3	2	3	3	4	4	5	6	7
	< 130	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	3	3	4	4	5
≥ 90	≥ 68 jaar	1	1	2	2	2	3	3	4	3	3	4	4	5	6	7	8
	≥ 63 jaar	1	1	1	1	1	2	2	3	2	2	3	3	4	4	5	6
	≥ 58 jaar	1	1	1	1	1	1	2	2	1	2	2	2	3	3	4	4
	< 130	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3
≥ 70	≥ 68 jaar	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3
	≥ 63 jaar	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2
	≥ 58 jaar	0	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	2
	< 130	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1

# SCORE – HDL



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

# SCORE

## Utilisation déconseillée chez...

... les personnes dont le risque est probablement supérieur à 10% selon SCORE, çàd

### Dans la majorité des recommandations

- Prévention secondaire
- Diabète de type 2 (+ un facteur de risque)
- Hypercholestérolémie familiale

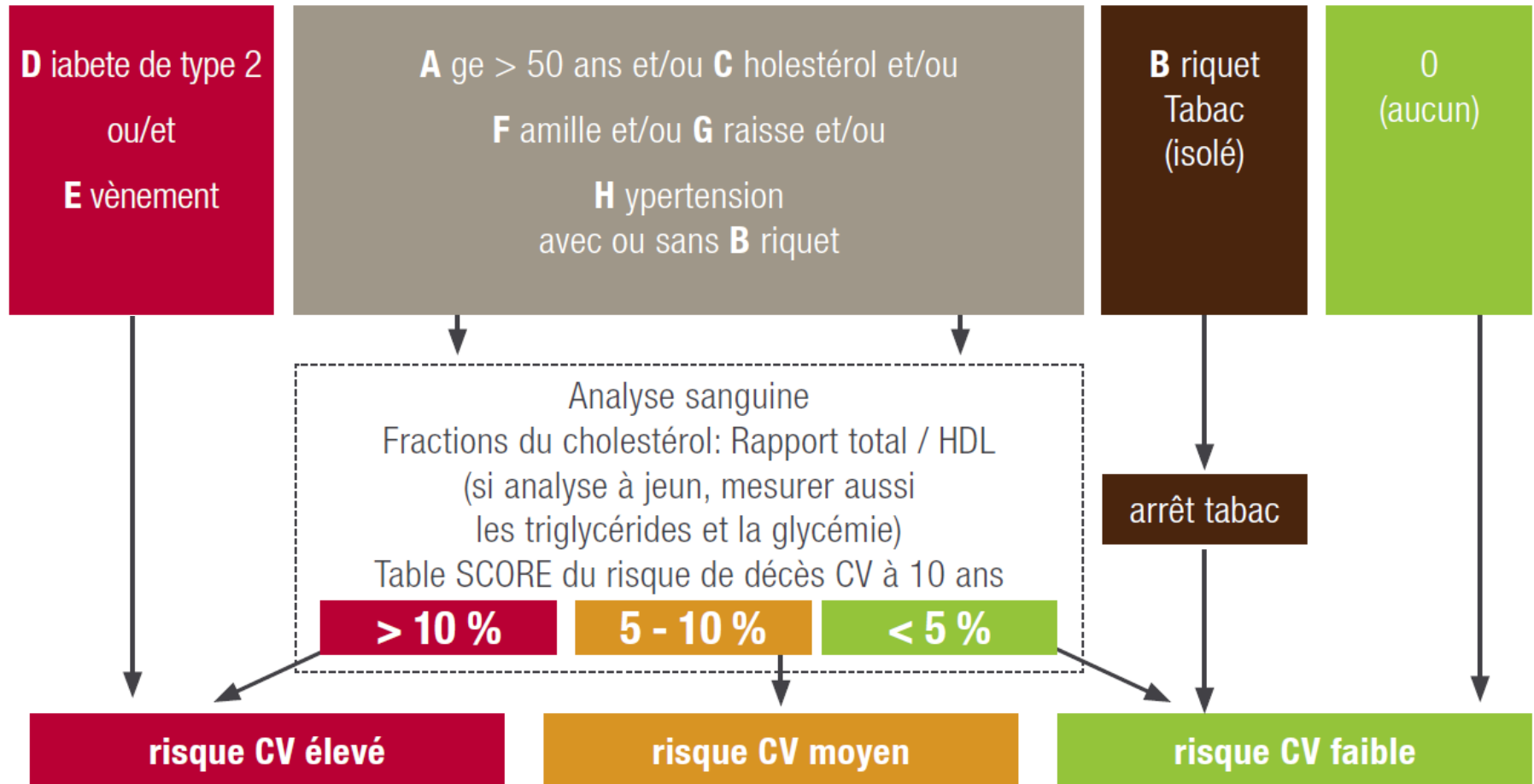
### Selon certaines recommandations

- > 75 ans
- HTA sévère > 19/11
- Insuffisance rénale chronique (DFG < 60 ou 30 ml/min, selon les sources)
- Diabète de type 1 avec atteinte d'un organe cible (ex microalbuminurie)

# Stratégies et cibles thérapeutiques – SSMG

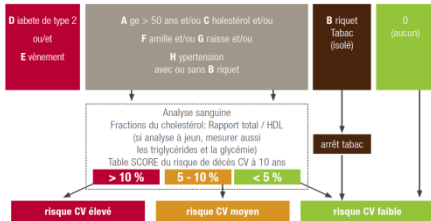
Première étape : évaluation du risque cardio-vasculaire global

ABCDEF



# Stratégies et cibles thérapeutiques – SSMG

## Première étape : évaluation du risque CV global - ABCDEFG



**A = Age**  $\geq 50$  ans

**B = Briquet pour tabac** ( $\geq 1$  cigarette par jour)

**C = Cholestérol** (notion anamnestique de cholestérol défavorable, le bon ou le mauvais)

**D = Diabète** (notion anamnestique de diabète de type 2)

**E = Évènement**

(antécédent cardio-vasculaire ischémique personnel)

**F = Antécédent cardio-vasculaire familial précoce** (infarctus, pontage, dilatation ou mort subite chez le père, la mère ou dans la fratrie avant 55 ans chez un homme et 65 ans chez une femme)

**G = Graisse** = Index de masse corporelle  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> et/ou tour de taille  $> 102$  cm chez les hommes et 88 cm chez les femmes

**H = HTA** = hypertension traitée ou pression artérielle mesurée  $\geq 140/90$  mmHg

# Stratégies et cibles thérapeutiques – SSMG

## Risque cardio-vasculaire élevé

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

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

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

- **O = 0** : absence de tabagisme
- **M = Méditerranéen** comme type d'alimentation
- **E = Exercices** physiques réguliers, 30 min/j
- **P = Plaquettes** inhibées (acide acétylsalicylique, ...)
- **C = Cholestérol** inhibé (statine, ...)
- **A = Angiotensine** inhibée (IEC, ...)

Et six autres cibles secondaires

- Si diabète, HbA1C normale < 7% (ou mieux <6,5%)
- Cholestérol total optimal < 175 mg/dl (voire <155)
- LDL-Cholestérol optimal < 100 mg/dl (voire <80)
- Pression systolique optimale < 130 mmHg
- Pression diastolique optimale < 85 mmHg
- Masse Corporelle (IMC) normale < 25 kg/m<sup>2</sup>



# Stratégies et cibles thérapeutiques – SSMG

## Risque cardio-vasculaire moyen

Un risque moyen doit être réévalué tous les ans.

### *Les 6 cibles thérapeutiques du risque cardio-vasculaire moyen*

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

# Stratégies et cibles thérapeutiques – SSMG

## Risque cardio-vasculaire faible

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

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

# Stratégies et cibles thérapeutiques – INAMI

## Prévention primaire (patients sans événement cardiovasculaire)

### Hypercholestérolémie primaire

- cholestérol total  $\geq 190$  mg/dl OU cholestérol LDL  $\geq 115$  mg/dl
- au moins **2** mesures avec 1 à 8 semaines d'intervalle
- à jeun, en état stable, sous régime approprié

ET **risque cardiovasculaire**  $\geq 5$  % à 10 ans (modèle SCORE adapté à la situation belge, voir verso)

→ R/ simvastatine ou pravastatine

### Premier choix pour débiter le traitement :

- **simvastatine** : 20-40mg/j, éventuellement jusqu'à 80 mg/j en 1x
- **pravastatine** : 10-20mg/j, éventuellement jusqu'à 40 mg/j en 1x

- Toujours en prévention primaire
- En général en prévention secondaire
- En général en cas de diabète

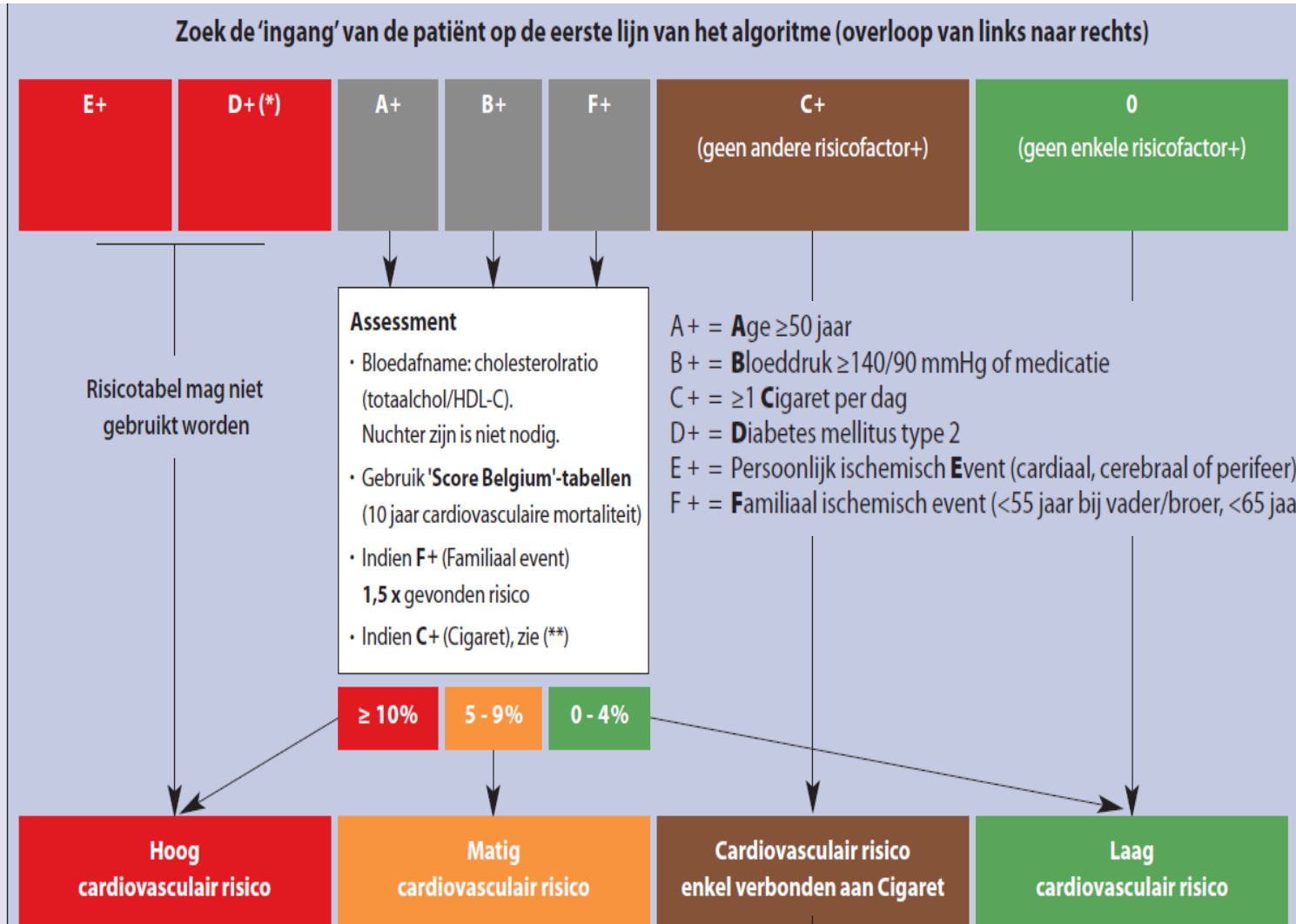
**En cas de non-atteinte des objectifs thérapeutiques** (cholestérol total  $< 190$  mg/dl ou cholestérol LDL  $< 115$  mg/dl) après au moins 3 mois de traitement, on peut envisager de prescrire

- atorvastatine : 10 mg/j, éventuellement jusqu'à 80 mg/j en 1x
- rosuvastatine : 5-10 mg/j, éventuellement jusqu'à 20 mg/j en 1x
- fluvastatine : 40 mg/j, éventuellement jusqu'à 80 mg/j en 2x (ou en 1x pour la libération prolongée)
- association médicamenteuse

# Stratégies et cibles thérapeutiques – Domus Medica

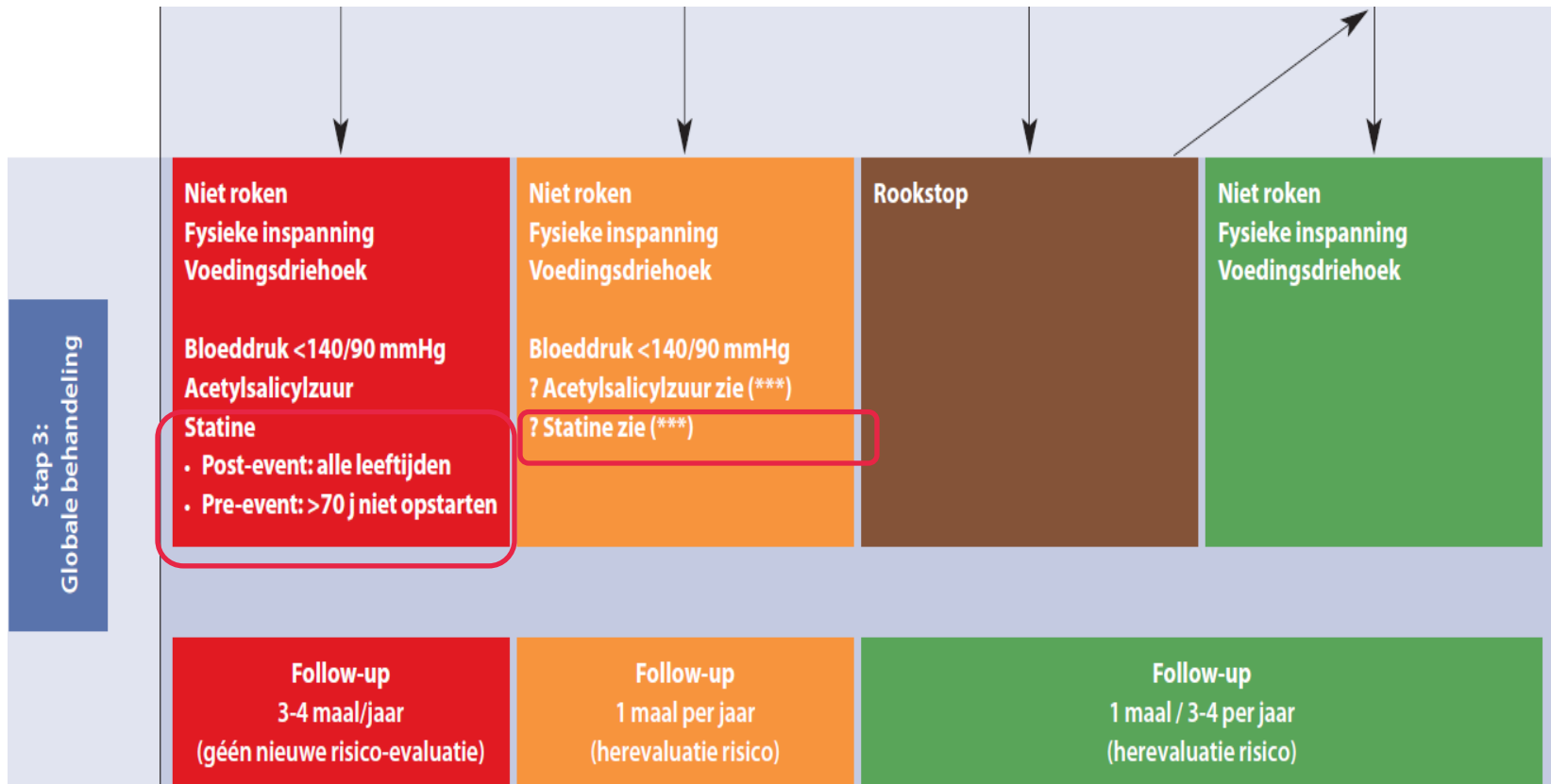


Stap 2: Risicoclassificatie



(\*) In het uitzonderlijke geval dat uw diabetes type 2-patiënt jonger is dan 50 jaar en geen andere risicofactoren heeft (B, C, F negatief en ook geen micro-albuminurie), zal hij ingedeeld worden in de oranje groep.  
 (\*\*) Rookstopadvies bij rokers is in alle gevallen dé prioritaire maatregel. Het cardiovasculaire risico verbonden aan roken is na twee jaar rookstop verdwenen. Soms kan rookstop medicamenteuze behandeling overbodig maken of uitstellen.

# Stratégies et cibles thérapeutiques – Domus Medica



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

# Stratégies et cibles thérapeutiques – ESC

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

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

\*In patients with MI, statin therapy should be considered irrespective of LDL-C levels.<sup>13,14</sup>

<sup>a</sup>Class of recommendation

<sup>b</sup>Level of evidence. References to level A: 15–41.

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol; MI = myocardial infarction.

# Stratégies et cibles thérapeutiques – ESC/EAS

**Table 8** Recommendations for treatment targets for LDL-C

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

<sup>a</sup>Class of recommendation.

<sup>b</sup>Level of evidence.

<sup>c</sup>References.

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular; CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol.

# Evaluation CV globale



Caractéristiques personnelles	Age Sexe Surpoids - Obésité ATCD personnel de maladies CV ATCD familial CV précoce ♂x2 ♀x1,7 Hypercholestérolémie familiale Longévité familiale Précarité sociale	HYPERCHOLESTEROLEMIE FAMILIALE
Style de vie	Habitudes alimentaires Tabagisme Sédentarité	
Caractéristiques physiologiques ou biochimiques	Hypertension ↗ glycémie - Diabète ♂x3 ♀x5 Athérosclérose asymptomatique HDL ↘ fonction rénale ↘ apo A1 , ↗ TGL, ↗ fibrinogène, ↗ apo B, ↗ Lp(a) ↗ homocystéine, ↗ CRP-us (contributions modestes)	HDL

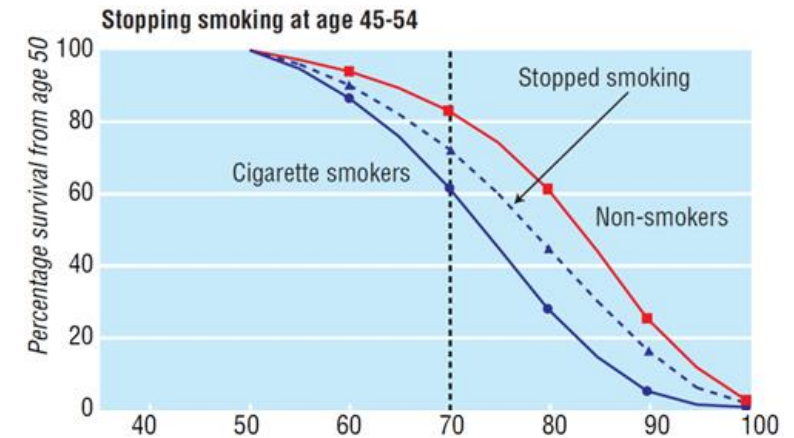
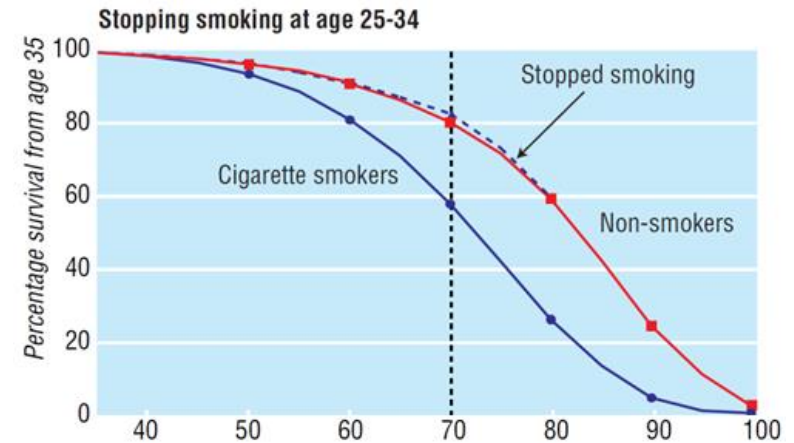


# Sevrage tabagique

1<sup>er</sup> choix thérapeutique - Bénéfice de santé global, dont CV

## Prévention primaire

- ↘ mortalité par coronaropathie de
  - 23% après 1 an
  - 36% après 2 ans
  - 48% après 5 ans d'abstinence
- ↘ d'AVC de
  - 16% après 1 an
  - 25% après 2 ans
  - 35% après 5 ans d'abstinence



# Exercices physiques

## ↘ mortalité globale et cardio-vasculaire

### Prévention primaire – Données observationnelles

- Une activité physique régulière et/ou des exercices d'entraînement aérobiques (2,5 à 5h/sem) sont associés à ↘ mortalité globale et cardio-vasculaire de 20-30%
- Relation dose-réponse
- Peu importe sexe et âge

### Recommandations

- Minimum 2,5 h/semaine d'activité physique d'intensité modérée
- Plusieurs sessions de minimum 10 minutes, presque tous les jours (sports, marche rapide, monter des escaliers, jardinage,...)

# Habitudes alimentaires

- Peu d'études d'intervention, diverses études observationnelles
- Recommandations diverses
  - Habitudes alimentaires globales
    - Régime méditerranéen
    - Pyramide alimentaire
    - ...
  - Par classes
    - ↘ acides gras saturés
    - ↗ acides gras polyinsaturés
    - ↘ acides gras trans
    - ↗ fibres
    - ...

REGIME  
MEDITERRANEEN

# Régime méditerranéen

## ↘ morbi-mortalité cardio-vasculaire

- Données observationnelles : association avec moins de maladies coronariennes
  - RCT prévention primaire personnes à risque CV élevé : ↘ morbi-mortalité cardio-vasculaire
- Consommation élevée de fruits, de légumes, de légumes secs et de noix
  - Consommation élevée de glucides complexes (céréales complètes)
  - Consommation modérée de poisson
  - Consommation modérée de volaille
  - Consommation modérée de laitages (surtout fromage et yaourt)
  - Huile végétale (surtout huile d'olive) comme principale source de matière grasse
  - Consommation limitée de viande rouge et de préparations à base de viande
  - Consommation très limitée de sucreries
  - Consommation modérée de vin rouge (aux repas)

# Statines – Efficacité en prévention primaire



## Taylor 2013

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

# Statines – Effets indésirables



Troubles digestifs (fréquent)

Céphalées, vision trouble, sensations vertigineuses, insomnie, dysgeusie

↗ CPK, crampes, atteintes musculaires, rhabdomyolyse  
Tendinites

FACTEURS de RISQUE MUSCULAIRE

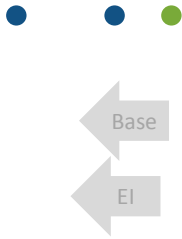
↗ transaminases, hépatite (rare)

Diabète

Pancréatite, polyneuropathie périphérique, pneumopathie interstitielle, fibrose pulmonaire (rares)

Réaction d'hypersensibilité

# Statines – Facteurs de risque musculaire



- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Femme</li> <li>• Petite taille et faible poids</li> <li>• Âge avancé</li> <li>• Alcoolisme</li> <li>• Dose élevée de statine</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dysfonction rénale</li> <li>• Dysfonction hépatique</li> <li>• Période péri-opératoire</li> <li>• Hypothyroïdie</li> <li>• Pathologie musculaire préexistante</li> </ul> |
|--|---|

## Interactions médicamenteuse pharmacodynamiques

### INTERACTIONS

## Pharmacocinétiques

### Crampes : surtout via troubles hydroélectrolytiques

- des médicaments CV : diurétiques, IEC, sartans, bêtabloquants, ivabradine, nifédipine, fibrates
- les bêta-2 mimétiques
- des laxatifs
- des antiparkinsoniens (bromocryptine, tolcapone)
- les corticoïdes
- les hormones thyroïdiennes
- les modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- des antiestrogènes (tamoxifène, ...)
- des cytotoxiques
- le ranélate de strontium
- des immunosuppresseurs
- des hypoglycémiantes (glitazones, ...)

### Rhabdomyolyse

- des hypolipémiants : fibrates, ézétimibe
- des neuroléptiques
- des amphétaminiques (bupropion, ...)
- la colchicine
- des antipaludiques (hydroxychloroquine, chloroquine)
- le ranélate de strontium
- les corticoïdes
- des médicaments entraînant des troubles hydroélectrolytiques (diurétiques, laxatifs, ...)
- naltrexone
- des antirétroviraux, immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus), un anticancéreux (temsirolimus)

- Inhibiteurs du P450

# Statines – Suivi enzymatique



## Recommandations variables

- Certaines ne se prononcent pas
- Recommandations CPK
  - Avant d'initier le traitement
    - Toujours, ou
    - Uniquement en cas de facteur de risque musculaire
  - Suivi
    - Si plaintes musculaires
- Recommandations GPT
  - Avant d'initier le traitement
    - Toujours, ou
    - Uniquement en cas de facteur de risque hépatique
  - Suivi
    - Périodiquement (ex : après 2-3 mois, 12 mois, et éventuellement annuellement), ou
    - Uniquement en cas de suspicion d'insuffisance hépatique



# Statine – Diabète de type 2



- **Statine vs placebo**

OR=1.09 (IC95% 1.02 à 1.17) – NNH = 255/4 ans

OR=1,09 (IC95% 1,02 à 1,16)

MA – 13/91140

MA – ?/113698

- **Statine dose élevée vs statine dose faible à modérée**

OR=1,12 (IC95% 1,04 à 1,22) – NNH = 498/1 an

MA – 5/32752

- **Durée de traitement**

Augmentation du risque proportionnelle à la durée  
(données observationnelles)

Cohorte n=1235671

# Statines - Interactions



Médicaments entraînant des crampes musculaires

FACTEURS de RISQUE MUSCULAIRE

Médicaments exposant aux atteintes musculaires

Inhibiteurs 3A4 : ↗ effet simvastatine et atorvastatine

- macrolides (**clarithromycine, érythromycine, télithromycine**)
- antifongiques azolés (fluconazole, **itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole**)
- **pamplemousse/pomélo**
- médicaments CV (amiodarone, **diltiazem**, nicardipine, **vérapamil**)
- SSRI (fluoxétine, fluvoxamine)
- linagliptine
- des antiviraux et antirétroviraux

Inhibiteurs 2C9 : ↗ effet fluvastatine (rosuvastatine partiellement métabolisée par 2C9)

- **voriconazole**
- SSRI (fluoxétine, **fluvoxamine**)
- anti-H2 (cimétidine)
- ticlopidine
- topiramate

AVK : ↗ INR et risque de saignements, avec toutes les statines

Les inhibiteurs puissants sont mentionnés en caractère gras

# Hypercholestérolémie familiale

Risque élevé → R/statine (SCORE pas d'application)

Suspectée si	Possible si	Certaine si
<ul style="list-style-type: none"><li>• Chol tot &gt; 290mg/dl <b>ou</b></li><li>• ATCD familial de maladie cardio-vasculaire précoce</li><li><b>ou</b></li><li>• Xanthome tendineux</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chol tot &gt; 290mg/dl ou LDL &gt; 190mg/dl</li><li><b>et</b> min un des critères suivants</li><li>• ATCD familial infarctus précoce</li><li>• Chol tot &gt; 290mg/dl chez parent du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Chol tot &gt; 290mg/dl <b>et</b></li><li>• LDL &gt; 190mg/dl <b>et</b></li><li>• Xanthome tendineux personnel ou chez parent du 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> degré</li></ul> <p><b>Ou</b> mutation génétique</p>
Précoce : < 60 ans au 1 <sup>er</sup> degré, < 50 ans au 2 <sup>ème</sup> degré		

- R/ simvastatine 40 – atorvastatine 20 – rosuvastatine 10
- Treat to target :  $\searrow$  50% LDL
- Traitement à vie

# Impact de l'âge sur la décision de traiter



- **Essais cliniques chez les personnes âgées**
  - peu nombreux
  - $\searrow$  morbidité, pas d'effet statistiquement significatif sur la mortalité
  - Réduction relative de risque comparable à ceux des essais chez les adultes plus jeunes
- **Recommandations**
  - Prévention secondaire : statine recommandée
  - Prévention primaire:
    - Jugement clinique
    - Patient: comorbidités, effets indésirables, interactions, espérance de vie, souhaits
    - Comparer le risque avec celui d'une personne de même âge sans FR
      - Eventuellement traiter à partir d'un certain seuil (par ex 3 fois plus de risque)
    - Pas de limite d'âge (sauf Domus Medica: ne pas initier >70ans)
  - Quand arrêter ? Pas de réponse dans les recommandations consultées

# Statines – Equivalence de doses



Réduction moyenne du LDL-cholestérol (%) en fonction de la posologie journalière de la statine					
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Atorvastatine	31%	37%	43%	49%	55%
Fluvastatine	10%	15%	21%	27%	33%
Lovastatine	-	21%	29%	37%	45%
Pravastatine	15%	20%	24%	29%	33%
Rosuvastatine	38%	43%	48%	53%	58%
Simvastatine	23%	27%	32%	37%	42%

Simvastatine	Pravastatine*	Fluvastatine	Atorvastatine	Rosuvastatine
	20 mg	40 mg		
20 mg	40 mg	80 mg		
40 mg			10 mg	5 mg
80 mg			20 mg	10 mg
			40 mg	20 mg
			80 mg	40 mg

\*D'autres sources considèrent 40 mg de simvastatine comme équivalent à 40 mg de pravastatine

# 'Fire and forget' ou 'Treat to target' ?

Pas de RCT comparative

- **Fire and forget**
  - Majorité des RCT à doses fixes
  - RCT (dose fixe vs placebo) : bénéfique statistiquement significatif dans le groupe intervention
- **Treat to target**
  - Un taux inférieur de LDL est associé à une diminution de la morbidité cardio-vasculaire et de la mortalité dans des études observationnelles (stratégie insuffisamment étudiée dans des études de bonne qualité)

# Fibrates

## Données insuffisantes – Place pas claire

- **Efficacité**

- Morbidité CV : données insuffisantes en prévention primaire
- Mortalité : pas d'effet démontré
- Diabétiques, syndrome métabolique, hypertriglycéridémie : données insuffisantes
- Vs statine ? Pas d'études comparatives directes – Efficacité semble inférieure

- **Sécurité**

- Adaptation dose si IR
- ↗ effet AVK et sulfamidés hypoglycémiants
- Toxicité musculaire surtout en association avec statine

### Recommandations (non consensuelles)

- Intolérance aux statines
- Efficacité statine insuffisante (→ association)
- Certains sous-groupes dont hypertriglycéridémie
- D'autres recommandations ne se prononcent pas

# Ezétimibe

## Données insuffisantes – Place pas claire

- **Efficacité**

- Pas de données spécifiques en prévention primaire
- Pas de données en morbi-mortalité
- Monothérapie ou bithérapie (+statine) – Population mixte :  $\searrow$  LDL
- Etudes de courte durée

- **Sécurité**

- Pas assez de données à long terme
- ↗ possible effet AVK
- Toxicité musculaire, avec ou sans statine associée

### Recommandations (non consensuelles)

- Intolérance aux statines
- Efficacité statine insuffisante (→ association)
- D'autres recommandations ne se prononcent pas



# Acide nicotinique

Non recommandé

- **Efficacité**
  - Pas de données en prévention primaire
  - Pas de données en morbi-mortalité
- **Sécurité**
  - Retiré du marché belge en 2013 (balance bénéfice-risque défavorable vs statine)

## Recommandations (non consensuelles)

- Intolérance aux statines
- Efficacité statine insuffisante (→ association)
- Aucune place thérapeutique

# Résines échangeuses d'anions

Données insuffisantes – Place pas claire

- **Efficacité**
  - Morbi-mortalité CV : pas d'effet démontré
- **Sécurité**
  - Effets indésirables gastro-intestinaux fréquents
  - Risque d'interactions, notamment avec digitaliques, AVK, fibrates et statines
    - prise à distance des autres médicaments

## Recommandations (non consensuelles)

- Intolérance aux statines
- Efficacité statine insuffisante (→ association)
- D'autres recommandations ne se prononcent pas

# Phytostérols

Pas de données en critères forts – Place pas claire

Pas d'utilisation systématique

Phytostérols = stérols et stanols végétaux

- **Efficacité**

- Population hétérogène et non-clairement définie
- Pas de données spécifiques en prévention primaire
- Pas de données en morbi-mortalité
- ∩ LDL, dose-dépendante, plus importante si LDL départ plus élevé

- **Sécurité**

- Pas de données à long terme
- Rôle dans le plaque d'athérome ?  
Préférer les stanols ?
- Compléments alimentaires

## Recommandations (non consensuelles)

- Pas d'utilisation systématique
- Déconseillés enfant < 5 ans, femmes enceintes et allaitantes
- Eventuellement si hypercholestérolémie (LDL) et/ou hypertriglycéridémie
  - 1,5g à 2,4g/j
  - sur 2-3 repas ou lors repas principal
- D'autres recommandations ne se prononcent pas

# Acides gras oméga 3

Pas d'effet démontré sur des critères forts – Place pas claire

- **Efficacité**

- Surtout étudiés en prévention secondaire (suppléments 1 à 2,5g/j)
- Morbi-mortalité : résultats non-significatifs
- Incertitude quant à la dose, au rapport EPA/DHA, au mode d'administration

- **Sécurité**

- ↗ effet AVK
- Risque hémorragique sous antiagrégants

## Recommandations (non consensuelles)

- Recommandé
  - Poisson gras 2-3x/sem +/- supplémentation
- Non-recommandé en prévention primaire
- D'autres recommandations ne se prononcent pas

# Levure de riz rouge

Données insuffisantes

Si indication R/ médicamenteux : préférer une statine enregistrée

Contient notamment de la monacoline K (= lovastatine)

- **Efficacité**

- 2 SR chinoises
  - Population incluse pas claire – Faible qualité méthodologique
  - Pas de données en morbi-mortalité
- 1 RCT prévention secondaire (ATCD IM) : ∇ morbidité CV
- Complément alimentaire (concentration monacoline K très variable)

- **Sécurité**

- Peu de données à long terme
- Statine → Toxicité musculaire non-exclue, association statine déconseillée
- Complément alimentaire (citrinine – néphrotoxique chez animal)

Pas d'avis dans les guidelines consultés



# Références

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

- (CTT 2012) Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
- (Demonty 2009) Demonty I, Ras RT, van der Knaap HCM et al. Continuous dose-response relationship of the LDL-cholesterol-lowering effect of phytosterol intake. *J Nutr* 2009;139:271-84.
- (Doll 2004) Doll R, Peto R, Boreham J. et al. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE (published 22 June 2004)
- (Domus Medica 2007) Boland B, Christiaens T, Goderis G et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede praktijkvoering Domus Medica. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.
- (EFSA 2008) European Food Safety Authority. Plant Sterols and Blood Cholesterol. Scientific substantiation of a health claim related to plant sterols and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Question No EFSA-Q-2008-085), Adopted on 11 July 2008. *The EFSA Journal* 2008;781:1-12. And European Food Safety Authority. Scientific opinion. Plant stanol esters and blood cholesterol. Scientific substantiation of a health claim related to plant stanol esters and lower/reduced blood cholesterol and reduced risk of (coronary) heart disease pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/20061. Scientific Opinion of the Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (Question No EFSA-Q-2008-118), Adopted on 02 October 2008. *The EFSA Journal* 2008;825:1-13.
- (ESC 2011) Reiner Z, Catapano AL, De Backer G et al. ECS/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2011;32:1769-1818.



- (ESC 2012) Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
- (Estruch 2013) Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368:14:1279-90.
- (Gordon 2010) Gordon RY, Cooperman T, Obermeyer W, Becker DJ. Marked variability of monacolin levels in commercial red yeast rice products. *Arch Int Med* 2010;170:1722-7.
- (HTA 2008) Ara R, Tumur I, Pandor A et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12(21):1-92.
- (INAMI 2010) [http://www.inami.be/drug/fr/drugs/recommendation/pdf/table\\_statines.pdf](http://www.inami.be/drug/fr/drugs/recommendation/pdf/table_statines.pdf)
- (Jun 2010) Jun M, Foote C, Lv J et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84.
- (Katan 2003) Katan MB, Grundy SM, Jones P et al. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 2003;78:965-78.
- (KCE 2004) Van Den Bruel A, Cleemput I, Van Linden A, et al. Effectiviteit en kosteneffectiviteit van behandelingen voor rookstop. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg(KCE); 2004 juni. KCE Reports Vol. IA. Ref. PF04- 26.02A.
- (Liu 2006) Liu J, Zhang J, Shi Y et al. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med* 2006;1:4.
- (Mente 2009) Mente A, de Koning L, Shannon HS, Anand SS. A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009;169:659-69.

- (Minerva 2011) Lemiengre M. Efficacité des fibrates en termes d'événements cardiovasculaires. *Minerva Online* 2011- 01-26.
- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.
- (Naci 2013) Naci H, Brugts J, Ades T. Comparative tolerability and harms of individual statins: a study-level network meta-analysis of 246955 participants from 135 randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013;6:390-9.
- (NHG 2012). Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen.
- (NHS 2012). Polypharmacy Guidance. October 2012.
- (NICE 2010) National Institute for Health and Clinical Excellence. Lipid modification. *NICE Clinical Guideline* CG67. Issue date: May 2008 (reissued March 2010).
- (Preiss 2011) Preiss D, Seshasai SRK, Welsh P et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy. A meta-analysis. *JAMA* 2011;305:2556-64.
- (Prescrire 2012) Le Guide. Eviter les effets indésirables par interaction médicamenteuse.
- (Ray 2010) Ray KK, Seshasai SRK, Erqou S et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention. *Arch Intern Med* 2010;170:1024-31.
- (Saha 2010) Saha SA. Fibrates reduce the risk of major cardiovascular and coronary events compared with placebo, but do not affect risk of cardiovascular or all-cause mortality. *Evid Based Med* 2010;15:174-5. Bespreking van Jun 2010.

- (Santos 2010) Santos RD. Review: fibrates reduce risk for cardiovascular outcomes. *ACP J Club* 2010;153:JC5-11. Bespreking van Jun 2010.
- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- (Sattar 2010) Sattar N, Preiss D, Murray HM et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomized statin trials. *Lancet* 2010;375:735-42.
- (Sofi 2009) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.
- (Sofi 2009) Sofi F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1189-96.
- (SSMG 2008) Société Scientifique de Médecine Générale. Le risque cardio-vasculaire global. Cahier Prévention SSMG. <http://www.ssmg.be/prevention/prevention-cardiovasculaire>
- (Taylor 2013) Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816.
- (Tonelli 2011) Tonelli M, Lloyd A, Clement F et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:1189-202.
- (Weng 2009) Weng TC, Kao Yang YH, Lin SJ, Tai SH. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010;35:139-51.



- (Yang 2012) Yang CW, Mousa SA. The effect of red yeast rice (*Monascus purpureus*) in dyslipidemia and other disorders. *Compl Ther Med* 2012;20:466-74.
- (Zaharan 2012) Zaharan NL, Williams D, Bennett K. Statins and risk of treated incident diabetes in a primary care population. *Br J Clin Pharmacol* 2012;75:1118-24