

LDL naar 1,8: geen evidence, wel bijwerkingen en belangen

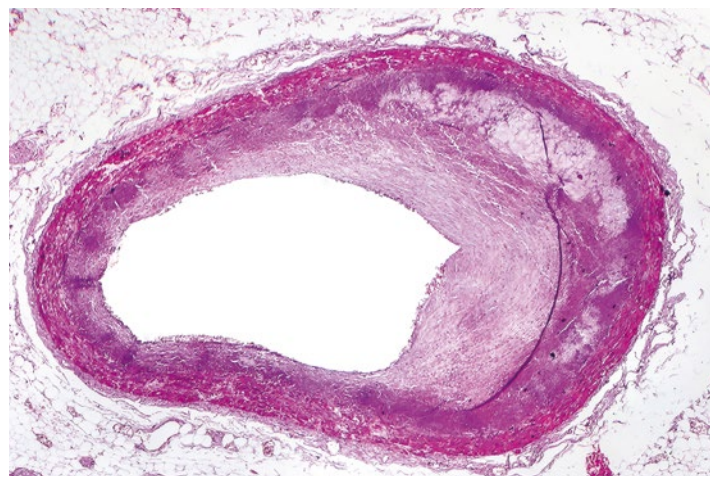
Loes de Kleijn, Stan Chudy, Hevy Hassan, Noraly Heshof, Petra Meerkerk, Rob Strijkers, et al.

De herziene NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (CVRM) deed de afgelopen maanden veel stof opwaaien. Vooral de nieuwe streefwaarde van het LDL-cholesterol heeft geleid tot een stevig debat. Wij betwijfelden of er wel een wetenschappelijke onderbouwing is voor het verlagen van de streefwaarde. Aanvullend literatuuronderzoek ondersteunde deze opvatting. Er is daarom volgens ons gegronde reden om van de herziene richtlijn af te wijken en de oude streefwaarde te handhaven.

De onlangs gepubliceerde nieuwe multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair risicomanagement vormt de leidraad voor de herziene NHG-Standaard CVRM.¹ Nieuw in deze richtlijn is het advies om de streefwaarde voor LDL-cholesterol (in het vervolg 'LDL') te verlagen van < 2,6 naar 1,8 mmol/l bij patiënten jonger dan zeventig jaar met hart- en vaatziekten. Hiermee volgt de werkgroep de adviezen van de Europese richtlijn Cardiovascular disease prevention in clinical practice uit 2016.² Wij onderschrijven het belang van preventie, maar trekken de wetenschappelijke onderbouwing voor het verlagen van de streefwaarde in twijfel. In deze bijdrage zullen we de volgende vragen beantwoorden:

- Is er voldoende wetenschappelijk bewijs dat het verder verlagen van de LDL-streefwaarden naar 1,8 mmol/l leidt tot klinisch relevant minder cardiovasculaire events en/of sterfte?
- Zijn de aard en het vóórkomen van bijwerkingen voldoende onderzocht?
- Zijn de onderzoeken die voor de onderbouwing van de LDL-verlaging pleiten uitgevoerd door onafhankelijke onderzoekers?

Zoals de richtlijn in de eerste paragraaf aangeeft is er ondebeldzinnig bewijs dat verlaging van plasma-LDL het risico op hart- en vaatziekten verkleint, zoals blijkt uit de resultaten van epidemiologische onderzoeken en RCT's naar statines versus placebo. Het is dan ook breed geaccepteerd dat LDL-verlaging een belangrijk doel is bij de preventie van recidief hart- en vaatziekten. Sinds enige tijd hanteren huisartsen een LDL van < 2,6 mmol/l als streefwaarde, terwijl cardiologen een streefwaarde van 1,8 aanhouden. De werkgroep wijst er terecht op dat dit bij patiënten tot verwarring leidt. Een harmonisatie van



Meer onderzoek is noodzakelijk alvorens we het credo *'the lower, the better'* kunnen uitdragen.

Foto: Shutterstock

de twee richtlijnen is wenselijk om onder meer de therapietrouw verder te kunnen bevorderen, benadrukt de werkgroep. In hun zoektocht naar een uniforme behandeling van onze hoogrisicopatiënten in de eerste lijn stelt de werkgroep een belangrijke wetenschappelijke vraag: 'Welke streefwaarde van LDL dient te worden gehanteerd bij de behandeling van patiënten met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten?'¹ Om deze vraag te beantwoorden stelde de werkgroep in 2017 een PICO op voor Medline en Embase, die geen bruikbare nieuwe onderzoeken opleverde. De werkgroep concludeert dat er geen gerandomiseerde onderzoeken zijn gedaan die specifieke streefwaarden voor LDL met elkaar hebben vergeleken.¹

ZOEKTOCHT AANVULLEND BEWIJS

Wij voerden in februari 2019 een vergelijkbare zoekopdracht uit om na te gaan of er relevante of aanvullende literatuur is die de werkgroep mogelijk niet gevonden heeft (zie het kader).

Met dezelfde PICO vonden we 285 artikelen. Na exclusie van artikelen die niet keken naar het LDL-cholesterol of een andere uitkomstmaat dan cardiovasculaire events of sterfte hanteerden, en van artikelen die reeds in het kader van de richtlijn beoordeeld waren, bleven er 22 over. Vijftien daarvan bleken niet geschikt voor het beantwoorden van de PICO.

De resterende 7 artikelen (6 observationele onderzoeken en 1 quasigerandomiseerde RCT) beoordeelden we op kwaliteit en betrouwbaarheid [tabel 1].³⁻⁹

De door ons gevonden artikelen blijken methodologisch zwak of onvoldoende valide en zijn niet generaliseerbaar naar de Nederlandse huisartsenpopulatie. We hebben dus geen aanvullend bewijs gevonden dat de streefwaarde van 1,8 mmol/l ondersteunt dan wel verwerpt.

ONDERBOUWING VAN HET VERLAGEN VAN DE STREEFWAARDE

Hoewel strikt wetenschappelijk bewijs ontbreekt voor het streven naar een bepaalde maximale LDL-concentratie (2,6 of 1,8 mmol/l) voor het verlagen van het risico op hart- en vaatziekten, kiest de herziene NHG-Standaard CVRM toch voor een LDL-streefwaarde van 1,8 mmol/l. De werkgroep geeft daarvoor twee redenen. Ten eerste zijn de behandeldoelen voor hypercholesterolemie van de eerste lijn daardoor dezelfde als die van de tweede lijn, die deze streefwaarde reeds hanteert. Ten tweede lijkt verlagen van de streefwaarde een redelijk doel, gezien de positieve resultaten op cardiovasculaire events van trials die intensievere lipidenverlaging en minder intensievere lipidenverlaging met elkaar vergeleken. De werkgroep voert drie systematische reviews en zeven RCT's als bewijs aan.¹⁰⁻²⁰ Ondanks een helder beschreven PICO- en zoekstrategie beschrijft de werkgroep niet hoe de selectie van deze reviews en RCT's tot stand is gekomen. Is hier sprake van *cherry picking*? Zo vonden wij een review die de werkgroep na de eerdere PICO-search uitsloot, die stelt dat bewijs voor intensievere lipidenverlaging op klinisch relevante eindpunten ontbreekt.²⁰ Het is onduidelijk waarom de werkgroep deze review niet bespreekt.

We hebben de door de werkgroep geselecteerde artikelen die leidend waren voor het vaststellen van de nieuwe streefwaarde beoordeeld op validiteit, toepasbaarheid en relevantie. Een paar zaken vallen op.

De systematische reviews

De review die intensievere cholesterolverlaging vergelijkt met een hoge dosis statine geeft geen beschrijving van de zoekactie, de gegevensextractie of de kwaliteitsbeoordeling.¹⁰ Bovendien includeert deze review onderzoeken die geen antwoord geven op de PICO-vraagstelling (die onderzoeken vergelijken onder andere het gebruik van PCSK9-remmers met placebo). Daarom achten wij de klinische heterogeniteit van de geïncludeerde RCT's in deze review te groot voor een meta-analyse. De geïncludeerde onderzoeken vertekenen de uitkomsten en overschatten waarschijnlijk de risicoreductie van intensievere lipidenverlaging, iets waar de review verder niet op ingaat.

Een ander onderzoek concludeert dat de bewijskracht voor het afnemen van het aantal events door intensievere lipidenverlaging zwak tot zeer zwak wordt wanneer de PCSK9-remmer versus placebo-onderzoeken niet in de analyse worden meegenomen.¹² In een andere review wordt het bewijs voor intensievere cholesterolbehandeling met ezetemibe nagenoeg

volledig door één RCT geleverd.¹¹ Daardoor heeft deze review weinig meerwaarde. Op basis van de genoemde argumenten moeten we concluderen dat deze drie reviews ongeschikt zijn als onderbouwing van de richtlijn.

De RCT's

De werkgroep heeft op basis van de eerder genoemde zeven RCT's een meta-analyse verricht, die zou aantonen dat intensievere behandeling tot een significante reductie van hart- en vaatziekten leidt. Geen van deze trials laat een significante afname zien van cardiovasculaire sterfte bij agressieve lipidenverlaging [tabel 2], wat de werkgroep ook erkent. Er zou bij een agressieve aanpak echter wel een significante reductie in hart- en vaatziekten aantoonbaar zijn. De meta-analyse wordt samengevat in een boomgrafiek van de RCT's met de hazardratio op de x-as. Interpretatie van die grafiek is lastig omdat er voor elk onderzoek (meerdere) samengestelde, onderling verschillende uitkomstmaten worden gebruikt. De meta-analyse van de werkgroep vergelijkt dus uiteenlopende samengestelde uitkomstmaten, wat het combineren van de gegevens problematisch maakt.

Het is opvallend dat sommige onderzoeken in hun statistische analyse wel de kans op opname als gevolg van instabiele angina pectoris of kans op revascularisatie meenemen, terwijl andere dat niet doen. Omdat deze maten frequenter voorkomen kunnen ze een grote impact hebben gehad op de uiteindelijk samengestelde uitkomstmaat. Het is de vraag of het terecht is de kans op revascularisatie mee te nemen in de beoordeling van het effect op hart- en vaatziekten. De noodzaak van revascularisatie is immers afhankelijk van landelijke richtlijnen en er bestaan geen eenduidige internationale afkapwaarden of criteria.²¹

De klinische heterogeniteit van de RCT's ontstaat door verschillen in onderzoekspopulaties en in de behandeling van controle- en interventiegroepen [tabel 2]. Drie trials onderzochten alleen patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis.¹⁴⁻¹⁶ Twee andere includeerden patiënten met familiale hypercholesterolemie.^{18,19} De gebruikte therapieën in de verschillende onderzoeken lopen zeer uiteen. Als minder intensievere therapie wordt vaak simvastatine gebruikt in uiteenlopende doseringen van 10 tot 80 mg. Drie trials gebruikten als interventiebehandeling een PCSK9-remmer en een vierde gebruikte als enige ezetemibe.¹⁶⁻¹⁹ De overige vier vergeleken lage en hoge doses statines.

Opvallend is dat om onduidelijke redenen verschillende soorten statines in één onderzoek met elkaar worden vergeleken. De richtlijn benoemt dit probleem ook en zegt hierover 'Meta-analyses laten zien dat de risicoreductie op hart- en vaatziekten recht evenredig is met de daling in LDL. Hoe deze LDL-daling bereikt wordt, blijkt niet veel uit te maken.' De richtlijn maakt echter niet duidelijk op welke meta-analyses deze bewering is gebaseerd.

Ons vallen nog enkele methodologische tekortkomingen op. Voor één trial geldt het placebo- versus interventie-effect, waarbij de controlegroep de eerste vier maanden geen

statinetherapie ontving.¹³ Volgens ons is de uitkomst van deze trial daarom niet te interpreteren. Overigens bleek er in deze trial geen significant verschil te zijn in de primaire uitkomstmaat. Verder is het noemenswaardig dat de trial waaraan de richtlijn het meeste gewicht geeft tijdens het onderzoek in totaal vijf protocolwijzigingen doorvoerde: aanpassingen van in- en exclusiecriteria, populatiegrootte, en het niet langer ophogen van simvastatine naar 80 mg bij onvoldoende LDL-daling.¹⁶ Twee andere onderzoeken zijn voortijdig beëindigd vanwege de vorming van antilichamen, waardoor de oorspronkelijk geplande analyses niet mogelijk waren.^{18,19} Tot slot hebben alle onderzoeken een relatief korte follow-up, variërend van zeven maanden tot zeven jaar, met een mediane follow-up van drie jaar. Het valt te betwijfelen of dit lang genoeg is om het effect van een preventieve behandeling te onderzoeken.

Naar ons oordeel leveren de zeven RCT's onvoldoende argumenten op om het LDL van 2,6 naar 1,8 te verlagen. Bovendien zijn ze te heterogeen om te poolen in een meta-analyse, gezien de uiteenlopende samengestelde uitkomstmaten, de verschillen in de onderzoekspopulaties en de verschillen in de toegepaste behandelingen in de controle- en interventiegroepen.

BIJWERKINGEN DOOR AGRESSIEVE AANPAK

De lagere streefwaarde die de werkgroep presenteert vereist bij een groot deel van de patiënten een agressieve aanpak. Om dit doel te bereiken zal een hogere dosis statine of toevoeging van ezetemibe, dan wel een PCSK9-remmer noodzakelijk zijn. Het verhogen van de statinedosis heeft consequenties. Statines hebben bijwerkingen, zowel op de korte als de lange termijn. Ze kunnen lever- en nierfunctiestoornissen, en spierklachten veroorzaken, en op de langere termijn kunnen ze het risico op cataract en diabetes mellitus verhogen.²³ Dit geldt ook voor de andere cholesterolverlagers, zoals PCSK9-remmers, waarbij er naast plaatselijke reacties op de injectieplaats en allergische reacties, ook een verhoogd risico is op cognitieve stoornissen op de lange termijn.²⁴ Bovendien zijn de langetermijneffecten van een intensievere aanpak voor deze middelen nog onvoldoende onderzocht. De follow-upduur van RCT's die een intensieve cholesterolverlaging onderzochten met PCSK9-remmers was maximaal vier jaar.²⁴ Er is dus meer onderzoek naar de negatieve effecten op lange termijn nodig. Twee trials zijn voortijdig gestopt, omdat uit andere onderzoeken met hetzelfde middel bleek dat het mogelijk niet veilig was.^{18,19}

Volgens de richtlijn is het acceptabel wanneer een patiënt door de lipidenverlagende medicatie aanzienlijk lagere LDL-waarden dan de streefwaarde bereikt. Sterker nog, zo stelt de richtlijn: 'Er bestaan (...) aanwijzingen dat het bereiken van een LDL-C (veel) lager dan de streefwaarde veilig is en mogelijk zelfs gepaard gaat met een (nog) lager risico op hart- en vaatziekten.' De richtlijn onderbouwt deze uitspraak niet. Wij willen tevens aandacht vragen voor het gebrek aan onderzoek naar de mogelijk nadelige effecten van een laag

LDL. Lipoproteïnen, waaronder LDL, spelen niet alleen een belangrijke rol bij het transport van circulerende vetten, maar ook bij de celmembraansynthese en de productie van steroidhormonen, galzouten en vitamine D.²⁵ Mogelijk heeft cholesterol ook een functie in de ontwikkeling van het centraal zenuwstelsel, hoewel dit laatste mechanisme nog niet geheel is opgehelderd.²⁶ Langdurig zeer lage LDL-concentraties kunnen deze functies in gevaar brengen. Meer onderzoek is noodzakelijk alvorens we het credo 'the lower, the better' kunnen uitdragen.

BELANGENVERSTRENGELING

De zeven RCT's uit de richtlijn die voor een lagere LDL-streefwaarde pleiten zijn allemaal gesponsord door grote internationale farmaceutische bedrijven. Daarnaast zijn de verzamelde gegevens van het merendeel van de onderzoeken in handen van diezelfde bedrijven.²⁷ Dit betekent niet dat de methoden en uitkomsten genegeerd kunnen worden, maar het bevordert de transparantie bepaald niet.

De grootste meta-analyses op het gebied van cholesterolverlaging zijn van de hand van een groep wetenschappers verenigd in de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. De resultaten van hun onderzoeken worden gebruikt voor meta-analyses. De richtlijn haalt enkele van deze reviews aan.²⁸⁻³⁰ Het werk voor de analyses wordt betaald door verschillende nationale fondsen, maar de gebruikte RCT's zijn vrijwel allemaal gesponsord door de farmaceutische industrie.²⁷ Tevens zijn er bij het maken van de analyses waarnemers van deze bedrijven aanwezig en worden alleen die gegevens met hen gedeeld die noodzakelijk zijn voor de vooraf geformuleerde onderzoeksvraag. Ook hebben onafhankelijke onderzoekers geen toegang tot de gegevens van de CTT en de farmaceutische bedrijven, waardoor validering van de analyses onmogelijk is. Dit alles blijkt uit correspondentie tussen het *British Medical Journal* en de CTT in 2014.³¹

CONCLUSIE

Wij komen tot drie conclusies:

- Er is momenteel onvoldoende wetenschappelijk bewijs dat het verder verlagen van de LDL-streefwaarden naar 1,8 mmol/l leidt tot klinisch relevant minder cardiovasculaire events en/of sterfte.
- Er bestaat onduidelijkheid over het voorkomen van bijwerkingen, waardoor er geen afweging kan worden gemaakt tussen het *number needed to treat* en het *number needed to harm*.
- De RCT's zijn door de industrie uitgevoerd en onafhankelijke onderzoekers hadden geen onbeperkte toegang tot de gegevens.

AANBEVELINGEN VOOR DE PRAKTIJK

We zijn van mening dat we bij patiënten jonger dan zeventig jaar met hart- en vaatziekten in de voorgeschiedenis evidence-based van de huidige richtlijn kunnen afwijken en de reeds geldende streefwaarde van 2,6 mmol/l kunnen aanhouden.

EIGEN LITERATUURONDERZOEK

Op 28 februari 2019 hebben we in Embase, Medline Ovid en Cochrane CENTRAL gezocht met onderstaande zoektermen. Daarnaast kregen we hulp bij het zoeken naar aanvullende/andere relevante onderzoeken van Wichor Bramer, biomedisch informatiespecialist van de medische bibliotheek van het Erasmus MC. Zie [tabel 1] voor de resultaten van ons literatuuronderzoek.

P: volwassenen met CVA/ACS in de VG

I: LDL < 1,8

C: LDL < 2,6

O: nieuwe cardiovasculaire events en/of sterfte

Zoekstrategie

['low density lipoprotein cholesterol'/de OR 'low density lipoprotein'/de OR 'very low density lipoprotein cholesterol'/de OR ['low density lipoprotein*' OR ldl]:ab,ti] AND ['cerebrovascular accident'/exp OR 'heart infarction'/

exp OR 'acute coronary syndrome'/exp OR 'sudden cardiac death'/de OR [[[cerebrovascul* OR cerebro-vascul*] NEXT/1 accident*] OR cva OR stroke* OR [[heart OR myocard*] NEAR/3 infarct*] OR [acute NEAR/3 coronar* NEAR/3 syndrom*] OR [cardiovascular NEAR/3 [event* OR patient*]] OR [sudden NEAR/3 death]]:ab,ti] AND [['cholesterol blood level'/de AND [achievement/de]] OR 'reference value'/exp OR 'goal attainment'/de OR [[[level* OR value*] NEAR/6 [reference OR normal OR abnormal OR target* OR reduction* OR borderline* OR limit*]] OR [[treatment OR therap* OR ldl OR cholesterol*] NEAR/3 [target* OR goal*]] OR [goal NEAR/3 attainment*]]:ab,ti] AND ['risk'/de OR 'risk reduction'/exp OR 'risk factor'/de OR 'risk assessment'/de OR 'high risk patient'/de OR 'mortality'/exp OR 'survival'/exp OR 'secondary prevention'/de OR 'cardiovascular risk'/de OR 'coronary risk'/de OR 'risk management'/de OR [risk* OR mortalit* OR surviv* OR [secondar* NEAR/3 prevent*]]:ab,ti]

Het handhaven van < 2,6 mmol/l als streefwaarde is beter te verdedigen dan aanpassing naar 1,8 mmol/l, omdat goed onderzoek naar het effect van een lagere streefwaarde dan wel intensievere cholesterolverlagende therapie vooraan ontbreekt; omdat bij een agressievere aanpak van LDL meer patiënten last zullen krijgen van bijwerkingen en omdat het invoeren van een LDL naar 1,8 mmol/l een grote inspanning zal vergen van de eerste lijn en gepaard gaat met extra maatschappelijke kosten. Uiteraard hopen we dat toekomstig onderzoek naar LDL-streefwaarden behandelaren in de eerste en tweede lijn meer handvatten zal bieden. ■

LITERATUUR

1. Hoes AW, Van Dis I, Henstra YA, Den Hertog HM, Konings K, Van Laarhoven H, et al. Richtlijn Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Utrecht: Federatie Medisch Specialisten, 2018.
2. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the sixth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis* 2016;252:207-74.
3. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, Arashi H, Yamaguchi J, Nakao K, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:2264-76.
4. Lee JH, Ko YG, Shin DH, Kim JS, Kim BK, Choi D, et al. Attainment of low-density lipoprotein cholesterol goal after endovascular treatment is associated with reduced cardiovascular events in patients with peripheral arterial disease. *J Vasc Surg* 2016;63:756-63.
5. Lee KH, Jeong MH, Kim HM, Ahn Y, Kim JH, Chae SC, et al. Benefit of early statin therapy in patients with acute myocardial infarction who have extremely low low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1664-71.
6. Ahn T, Suh SY, Lee K, Kang WC, Han SH, Ahn Y, et al. Clinical outcomes according to the achievement of target low density lipoprotein-cholesterol in patients with acute myocardial infarction. *Korean Circ J* 2017;47:31-35.
7. Cho KH, Jeong MH, Park KW, Kim HS, Lee SR, Chae JK, et al. Comparison of the effects of two low-density lipoprotein cholesterol goals for secondary prevention after acute myocardial infarction in real-world practice: $\geq 50\%$ reduction from baseline versus < 70 mg/dL. *Int J Cardiol* 2015;187:478-85.
8. Leibowitz M, Karpati T, Cohen-Stavi CJ, Feldman BS, Hoshen M, Bitterman H. Association between achieved low-density lipoprotein levels and major adverse cardiac events in patients with stable ischemic heart disease taking statin treatment. *JAMA Intern Med* 2016;176:1105-13.
9. Wang Y, Yan BP, Nichol MB, Tomlinson B, Lee VWY. Real-world study of low-density lipoprotein cholesterol levels and cardiovascular outcomes in Chinese: a retrospective cohort study in post-percutaneous coronary intervention acute coronary syndrome patients. *Int J Cardiol* 2017;249:18-24.
10. Chan DK, O'Rourke F, Shen Q, Mak JC, Hung WT. Meta-analysis of the cardiovascular benefits of intensive lipid lowering with statins. *Acta Neurol Scand* 2011;124:188-95.
11. Nußbaumer B, Glechner A, Kaminski-Hartenthaler A, Mählknecht P, Garthlehner G. Ezetimibe-statin combination therapy. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:445-53.
12. Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
13. De Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004;292:1307-16.
14. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJP, Olsson AG, Tikkanen MJ, Holme I, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose

- simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:2437-45.
15. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
 16. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.
 17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
 18. Ridker PM, Amarenco P, Brunell R, Glynn RJ, Jukema JW, Kastelein JJ, et al. Evaluating bococizumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on lipid levels and clinical events in broad patient groups with and without prior cardiovascular events: rationale and design of the Studies of PCSK9 Inhibition and the Reduction of vascular Events (SPIRE) Lipid Lowering and SPIRE Cardiovascular Outcomes Trials. *Am Heart J* 2016;178:135-144.
 19. Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J M* 2017;376:1527-39.
 20. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352:1425-35.
 21. Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014;160:468-76.
 22. Kolh P, Kurlansky P, Cremer J, Lawton J, Siepe M, Fremes S. Transatlantic editorial: a comparison between European and North American guidelines on myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2016;152:304-16.
 23. Rosenson RS. Statins: actions, side effects, and administration. www.uptodate.com. Geraadpleegd op 5 mei 2019.
 24. Kastelein JJP, Stroes ESG, Stiekema LCA, Rosenson RS. PCSK9 inhibitors: pharmacology, adverse effects, and use. www.uptodate.com. Geraadpleegd op 5 mei 2019.
 25. Rosenson RS. Lipoprotein classification, metabolism, and role in atherosclerosis. www.uptodate.com. Geraadpleegd op 5 mei 2019.
 26. Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1158-71.
 27. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration. Participating trials. www.cttcollaboration.org. Geraadpleegd op 5 mei 2019.
 28. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
 29. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration, Kearney P, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.
 30. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) collaboration, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581-90.
 31. British Medical Journal. Statins – a call for transparent data. Londen: British Medical Journal. Geraadpleegd op 5 mei 2019.

De Kleijn L, Chudy SFJ, Hassan H, Heshof N, Meerkerk P, Strijkers R, et al. LDL naar 1,8: geen evidence, wel bijwerkingen en belangen. *Huisarts Wet* 2019;62:DOI:10.1007/s12445-019-0245-0.

Erasmus MC, afdeling Huisartsgeneeskunde, Rotterdam: L. de Kleijn, aios Huisartsgeneeskunde; S.F.J. Chudy, stanchudy@gmail.com, aios Huisartsgeneeskunde; H. Hassan, aios Huisartsgeneeskunde; N. Heshof, aios Huisartsgeneeskunde; P.J. Meerkerk, aios Huisartsgeneeskunde; R.H.W. Strijkers, aios Huisartsgeneeskunde; R. van der Knaap, docent Huisartsgeneeskunde; R. Zegers, docent en opleidingscoördinator Huisartsgeneeskunde; M.J. Dam-Rehorst, docent Huisartsgeneeskunde; B. Schouten, docent Huisartsgeneeskunde; M.J. Bos, docent Huisartsgeneeskunde; C. Sijbom, docent Huisartsgeneeskunde; H. Rijkels-Otters, docent Huisartsgeneeskunde.

Mogelijke belangenverstrengeling: niets aangegeven.

Tabel 1

De vijf geselecteerde onderzoeken

Ahn et al. [2017] ⁶	Interventie: LDL-C < 1,8 mmol/l	Controle: LDL-C > 1,8 mmol/l	Follow-up: 1 jaar
Populatie	Koreanen met een doorgemaakt MI, gegevens gehaald uit KAMIR (Korean Acute Myocardial Infarction Registry)		
Uitkomstmaat	Cardiale sterfte, nieuw MI, significante stenose en CABG na 1 jaar follow-up		
Resultaat	Events: 80 events per 1292 patiënten = 62 events per 1000 persoonsjaren Interventiegroep: 65 per 1000 persoonsjaren Controlegroep: 59 per 1000 persoonsjaren		Mortaliteit: interventiegroep: 3 controlegroep: 3
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Observationeel onderzoek Methode van selectie, <i>confounding</i> en selectiebias niet geheel uit te sluiten Follow-upperiode is relatief kort Dieet niet meegenomen in analyse		
Lee et al. [2016] ⁴	Interventie: LDL < 1,8 mmol/l	Controle: LDL > 1,8 mmol/l	Follow-up: 30,2 maanden = 2,51 jaar met sd 13,8 maanden
Populatie	Na 3 tot 6 maanden wordt na operatieve ingreep voor PAV LDL bepaald. Statinegebruik is niet obligaat. De patiënt wordt op basis van de uitslag ingedeeld: Groep A: LDL < 1,8 mmol/l (n = 160) = laagcholesterolgroep Groep B: LDL > 1,8 mmol/l (n = 182) = hoogcholesterolgroep		
Uitkomstmaat	Algemene cardiale sterfte, non-fatale MI en CVA		
Resultaten	Events: minder algemene non-fatale MI en CVA Geen verschil op individuele non-fatale MI en CVA		Mortaliteit: minder algemene sterfte en gecombineerde eindpuntsterfte, CV-sterfte. Geen verschil op individuele CV-dood
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Past niet bij de PICO in verband met de patiëntenpopulatie. Retrospectief onderzoek waarbij bijvoorbeeld dieet en beweging niet zijn meegenomen. Na 1 jaar is niet duidelijk of de populaties in groep A en B nog significant verschillen in LDL-waarde. De percentages in de resultaten kloppen niet.		
Lee et al. [2011] ⁵	Interventie: wel statine	Controle: geen statine	Follow-up: 1 jaar
Populatie	Patiënten met een MI in Zuid-Korea. Patiënten gevolgd die opgenomen zijn met een MI met een baseline LDL van < 1,8 mmol/l		
Uitkomstmaat	Revascularisatie, MI, sterfte		
Resultaat	Events: het statinecohort zou een betere overleving hebben na revascularisatie, maar niet op <i>recurrent</i> MI		Mortaliteit: het statinecohort zou een betere overleving op cardiale sterfte hebben, maar niet op de algehele mortaliteit.
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Er zit bias in het onderzoek, de statinegroep zit op de baseline significant beter in de hartmedicatie en beter in de antistolling bij start van het onderzoek. Door de opzet van dit onderzoek en de verschillen in baseline zijn er geen uitspraken te doen over het effect van statineverlaging LDL naar 1,8 mmol/l.		
Cho et al. [2015] ⁷	Interventie: ≥ 50% LDL-C-reductie < LDL-C 1,8 mmol/l	Controle: < 50% LDL-C-reductie > LDL-C 1,8 mmol/l	Follow-up: 2 jaar
Populatie	Koreanen met een doorgemaakt MI, gegevens afkomstig uit KAMIR [zie Ahn et al. [2017] ⁶]		
Uitkomstmaat	Cardiale sterfte, nieuw MI, PCI en CABG		
Resultaat	Events: ≥ 50% LDL-C-reductie (n = 428): 88 < LDL-C 1,8 mmol/l (n = 625): 168 < 50% LDL-C-reductie (n = 877): 265 > LDL-C 1,8 mmol/l (n = 680): 185		Mortaliteit: ≥ 50% LDL-C-reductie: 5 < LDL-C 1,8 mmol/l: 8 < 50% LDL-C-reductie: 10 > LDL-C 1,8 mmol/l: 7
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Observationeel onderzoek Risico op <i>survivor bias</i> , <i>lost to follow-up</i> 47% Spontane LDL-daling < 1,8 mmol/l meegenomen in de analyse, niet alleen gekeken naar intensiveren behandeling Niet gekeken naar leefstijlfactoren		
Hagiwara et al. [2017] ³	Interventie: LDL < 1,8 mmol/l met pitavastine en ezetemibe	Controle: LDL 2,3-2,6 mmol/l met monotherapie pitavastine	Follow-up: 36 maanden
Populatie	STEMI/non-STEMI/IAP < 72 uur met LDL > 2,6 mmol/l		
Uitkomstmaat	Samengesteld primair eindpunt: het eerst optreden van sterfte, MI, CVA, IAP, PCI of CABG Secundair eindpunt: CV-event (niet-fatale MI, niet-fatale CVA, IAP, CABG, <i>All-cause mortality</i> , hartfalen, <i>inflammatory markers</i> , alle <i>adverse events</i>)		
Resultaat	Events: in de interventiegroep wordt een lager LDL gehaald (1,68 versus 2,19 mmol/l), maar worden geen verschillen gevonden in primair eindpunt in zowel de interventie- als in de controlegroep.		Mortaliteit: in de interventiegroep wordt een lager LDL gehaald (1,68 versus 2,19 mmol/l), maar worden geen verschillen gevonden in primair eindpunt in zowel de interventie- als in de controlegroep.
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Niet goed gerandomiseerd onderzoek, met mogelijk gunstigere prognose in de interventiegroep De therapie met statine en ezetemibe verlaagt de LDL, maar er is geen effect met betrekking tot optreden van CV-events. Als dit onderzoek iets aantoont is het dat het de stelling ' <i>the lower, the better</i> ' niet ondersteunt.		

Wang et al. [2017] ⁹	Interventie: LDL-C < 1,8 mmol/l	Controle: LDL-C < 2,6 mmol/l	Follow-up: 1 jaar maximaal
Populatie	Etnische Chinezen die een PCI hebben ondergaan wegens een ACS		
Uitkomstmaat	Het doormaken van een MACE [<i>major adverse cardiovascular event</i>] in het eerste jaar na de PCI-procedure		
Resultaat (geïnccludeerd 1684, van wie 79% mannen)	Events: MACE binnen 1 jaar. Groep met LDL < 2,6 mmol/l lijkt een voordeel te hebben [kleinere kans op een MACE] ten opzichte van de groep van LDL > 2,6 mmol/l. LDL 1 < 1,8-groep lijkt geen extra voordeel te hebben ten opzichte van LDL < 2,6-groep.		Mortaliteit: zie events.
Bezwaren en potentiële belangenverstreming	Observationeel onderzoek Onderzoek is niet goed toepasbaar op de Nederlandse eerstelijns populatie, want dit is een onderzoek met alleen Chinezen.		
Leibowitz et al. [2016] ⁸	Interventie: LDL < 1,81 mmol/l [<i>low</i>]	Controle: LDL, 2 categorieën, namelijk: < 1,82-2,59 mmol/l [<i>moderate</i>] en 2,60-3,36 mmol/l [<i>high</i>]	Follow-up: LDL-meting na minstens 1 jaar statinegebruik, follow-up gemiddeld 1,6 maanden
Populatie	31.619 patiënten die 80% therapietrouw zijn en 54.884 patiënten die 50-80% therapietrouw zijn [deze worden maar in een beperkte analyse meegenomen]		
Uitkomstmaat	MACE en all-cause mortality		
Resultaat	Events: low: 78,1 per 1000 persoonsjaren moderate: 71 per 1000 persoonsjaren high: 81,3 per 1000 persoonsjaren		Mortaliteit naar oorzaak niet beschikbaar
Bezwaren en potentiële belangenverstreming	Retrospectief cohortonderzoek Confounding door onbekende factoren Invloed van therapietrouw op de resultaten		

ACS = acuut coronair syndroom

ALAT = alanineaminotransferase

ARR = absolute risicoreductie

CABG = coronary-artery bypass graft

CHD = chronic heart disease

CK = creatinekinase

CNI = chronische nierinsufficiëntie

CV = cerebrovasculair

CVA = cerebrovasculair accident

DM = diabetes mellitus

FH = familiale hypercholesterolemie

hsCRP = high sensitivity C-reactive protein

HVZ = hart- en vaatziekten

IAP = instabiele angina pectoris

MACE = major adverse cardiovascular event

MI = myocardinfarct

NNT = number needed to treat

PAV = perifere arterieel vaatlijden

PCI = percutane coronaire interventie

STEMI = ST-elevatiemyocardinfarct

TIA = transiënte ischemische aanval

Tabel 2

Belangrijkste conclusies van de RCT's

Spire 1 ¹⁸	Interventie: bococizumab 150 mg 1x/2 weken + statine	Controle: placebo + statine	Follow-up: mediaan 7 maanden
Populatie 17.000 [gepland]	Leeftijd man > 50 of 35 + FH, vrouw > 60 of 45 + FH; event [secundaire preventie] of voorgeschiedenis van DM/CNI/PAV met bijkomend CV-risico/ FH + aanvullend een of meer van het volgende: HDL < 1 roken, hsCRP > 2 lipoproteïne [a] > 50 microalbuminurie [primaire preventie]; baseline LDL > 1,8 mmol/l		
Uitkomstmaat	Niet-fatale MI; niet-fatale CVA; hospitalisatie in verband met instabiele angina pectoris met noodzaak tot revascularisatie; dood door HVZ		
Bijwerkingen	Vaker staken therapie in interventiegroep vanwege bijwerkingen Reactie injectieplaats groter in interventiegroep Laag percentage follow-up [mogelijk > DM]		
Resultaat	Events: geen significant verschil [346 events]		Mortaliteit: geen significant verschil [124 events]
Bezwaren en potentiële belangenverstreming	Gefinancierd door Pfizer; analyse en beoordeling tevens door werknemers van Pfizer Verschillende statines: atorvastatine > 40 mg, rosuvastatine > 20 mg, simvastatine > 40 mg Vroegtijdig gestaakt vanwege antistoffen tegen bococizumab Grote variatie LDL-C bij gebruik bococizumab		
Spire 2 ¹⁹	Interventie: bococizumab 150 mg 1x/2 weken + statine background	Controle: placebo + statine background	Follow-up: mediaan 12 maanden
Populatie 11.000 [gepland]	Leeftijd man > 50 of 35 + FH, vrouw > 60 of 45 + FH; event [secundaire preventie] of voorgeschiedenis van DM/CNI/PAV met bijkomend CV-risico/ FH + aanvullend een of meer van het volgende: HDL < 1 roken, hsCRP > 2 lipoproteïne [a] > 50 microalbuminurie [primaire preventie]; baseline LDL-C > 2,6		
Uitkomstmaat	Niet-fatale MI; niet-fatale CVA; hospitalisatie in verband met instabiele angina pectoris met noodzaak tot revascularisatie; dood door HVZ		
Bijwerkingen	Reactie injectieplaats groter in interventiegroep Laag percentage follow-up [mogelijk > DM]		
Resultaat	Events: hazardratio 0,79 [95%-BI 0,65-0,97] [403 events]		Mortaliteit: geen significant verschil [113 events]
Bezwaren en potentiële belangenverstreming	Gefinancierd door Pfizer Verschillende statines: atorvastatine > 40 mg, rosuvastatine > 20 mg, simvastatine > 40 mg Vaker gebruik van ezetemibe en vaker familiale hypercholesterolemie vergeleken met Spire 1		

FOURIER ¹⁷	Interventie: evolocumab 140 mg 1x/2 weken of 1x/ 4 weken	Controle: placebo-injectie 1x/2 of 4 weken	Follow-up: 2,2 jaar
Populatie 27.564	40-85 jaar + klinisch vastgesteld MI/herseneninfarct/PAV + LDL > 1,8 mmol/l Simvastatine ≥ 20 mg +/- ezetemibe		
Uitkomstmaat	Cardiovasculaire events risico samen [MI, CVA, instabiel angina pectoris waarvoor opname, coronaire revascularisatie, CV-sterfte], secundaire uitkomstmaat: samengesteld risico op CV-sterfte en herseneninfarct of MI		
Bijwerkingen	Geen significant verschil 77% van de gehele onderzoekspopulatie ervaart een bijwerking, van wie 24% een ernstige bijwerking (gelijke verdeling evolocumab en placebo)		
Resultaat	Events: significant op samengesteld eindpunt Geen significant verschil in losse eindpunten: CV-sterfte door MI of CVA. Ook geen significant verschil opname voor IAP. Significant verschil in coronaire revascularisatie, MI, CVA ARR is max = 1,5% > NNT 67 2,2 jaar		
Bezwaren en potentiële belangenverstremming	Gefinancierd door Amgen; ontwerp en gegevensverzameling door Amgen, gegevensanalyse door TIMI-werkgroep Onduidelijkheid over dosering statine en behandeling van onder andere bloeddruk, DM Hoog percentage mannen, 80% hypertensief, 69% 'high statine use', waarbij middel en dosering onbekend De kosten om 1 event of sterfte te voorkomen gedurende 2,2 jaar zijn \$ 884.400 De gecombineerde primaire uitkomstmaat geeft een vertekend beeld van het werkelijke (niet-significante) risicoverschil op losse eindpunten		
IMPROVE-IT ¹⁶	Interventie: simvastatine 40 mg met ezetemibe 10 mg	Controle: simvastatine 40 mg en placebo	Follow-up: event rate berekend na 7 jaar follow-up
Populatie 18.144	Leeftijd > 49 jaar en < 10 dagen na een ACS met LDL < 3,2 [zonder voorafgaand statinegebruik] of < 2,6 [met voorafgaand statinegebruik] mmol/l		
Uitkomstmaat	Gecombineerde cardiovasculaire sterfte, niet-fataal MI, niet-fataal CVA, opname in verband met instabiele angina pectoris, en coronaire revascularisatie vanaf 30 dagen na randomisatie		
Bijwerkingen	42% van de interventiegroep stak de onderzoeksmedicatie; 10,1% deed dit vanwege bijwerkingen 42% van de controlegroep stak de onderzoeksmedicatie; 10,6% deed dit vanwege bijwerkingen		
Resultaat	Events: ARR van 2,0 over 7 jaar, samengesteld eindpunt. NNT 50 gedurende 7 jaar		
Bezwaren en potentiële belangenverstremming	Gefinancierd door Merck In de controlegroep had 26% simvastatine 80 mg en in de interventiegroep 6%. Protocolwijziging ten tijde van trial: simvastatine niet meer opgehoogd naar 80 mg vanwege zorgen over veiligheid Simvastatine werd vervangen door een potentere statine bij onvoldoende LDL-daling.		
A-Z ¹³	Interventie: simvastatine 40 mg gedurende 1 maand en erna 80 mg/dag	Controle: placebo eerste 4 maanden en erna 20 mg/dag	Follow-up: 2 jaar
Populatie 4497	Leeftijd 21-80 + ACS (STEMI of non-STEMI) + LDL < 6,48 mmol/l		
Uitkomstmaat	Samengestelde primaire uitkomstmaat [CV-sterfte, niet-fataal MI, heropname vanwege ACS, CVA]		
Bijwerkingen	Leverfunctiestoornis interventiegroep 0,9% versus 0,4% in controlegroep Myopathie [inclusief rhabdomyolyse] interventiegroep 9 versus 1 in controlegroep		
Resultaat	Events: geen significant verschil op primaire uitkomstmaat		
Bezwaren en potentiële belangenverstremming	Gesponsord door Merck; 12 van de 16 auteurs ontvangen gelden van Merck, 4 van de 16 in dienst of aandeelhouder Placebogroep krijgt eerste 4 maanden geen statine, effect hiervan op uitkomst is betwistbaar		
PROVE-IT ¹⁵	Interventie: atorvastatine 80 mg	Controle: pravastatine 40 mg	Follow-up: 18-36 maanden Gemiddeld 24 maanden
Populatie 4162	Leeftijd > 18 en opname vanwege ACS in laatste 10 dagen Totaalcholesterol < 6,21 mmol/L of < 5,18 mmol/l bij voorafgaande lipidenverlagende therapie		
Uitkomstmaat	Samengesteld eindpunt: totale sterfte, instabiele angina pectoris waarvoor opname, MI en revascularisatie met PCI of CABG meer dan 30 dagen na randomisatie		
Bijwerkingen	Staken van onderzoeksmedicatie in 33% van interventiegroep en 30,4% in controlegroep binnen 2 jaar ALAT-stijging tot meer dan 3x de normaalwaarde bij 3,3% in de interventie- en 1,1% in de controlegroep; myalgie- of CK-stijging bij 3,3% in de interventie- en 1,1% in de controlegroep		
Resultaat	Events: significante ARR van 3,9% in 2 jaar mediane follow-up op gecombineerd eindpunt. NNT: 26 Significante verschillen op revascularisatie, samengesteld eindpunt (dood door HVZ + MI + revascularisatie) en opname vanwege instabiele angina pectoris		

Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Gefinancierd door Bristol-Myers-Squibb en Sankyo	
IDEAL ¹⁴	Interventie: atorvastatine 80 mg of 40 mg indien LDL < 1,0 mmol/l	Controle: simvastatine 20 mg of 40 mg indien LDL > 5,0 mmol/l Follow-up: mediaan 4,8 jaar [spreiding 4,0-5,9 jaar]
Populatie 8888	Leeftijd < 80 + acuut MI in voorgeschiedenis	
Uitkomstmaat	Primaire uitkomst groot coronair event [= gecombineerd CV-sterfte/niet-fataal MI/hartstilstand met reanimatie]; secundaire uitkomstmaten: groot cardiovasculair event [primaire uitkomstmaat + CVA], elk coronair event [primaire uitkomstmaat + revascularisatie/opname vanwege IAP], elk cardiovasculair event [elk van de bovenstaande + hartfalen/PAV], individuele componenten van bovenstaande clusters, en totale mortaliteit [elke oorzaak]	
Bijwerkingen	Geen verschil in frequentie van alle bijwerkingen samen tussen de groepen. Significant meer staken van onderzoeksmedicatie door bijwerkingen in interventiegroep [9,6%] versus controlegroep [4,2%]. Significant meer leverenzymverhoging (> 3x de bovengrens), myalgie, diarree, buikpijn en misselijkheid in de interventiegroep	
Resultaat	Events: geen significant verschil op de primaire uitkomstmaat. Significant op niet-fataal MI, elk CHD-event, groot cardiovasculair event, coronaire revascularisatie, elk cardiovasculair event, PAV	Mortaliteit: geen significant verschil
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Gefinancierd door Pfizer	
TNT ²⁰	Interventie: atorvastatine 80 mg	Controle: atorvastatine 10 mg Follow-up: mediaan 4,9 jaar
Populatie 10.001	Leeftijd 35-75 + HVZ [MI, [actuele] angina pectoris, revascularisatie in voorgeschiedenis]	
Uitkomstmaat	Primaire uitkomst: groot cardiovasculair event: [= gecombineerde CV-sterfte, niet-fatale MI, (niet-)fatale CVA/TIA, hartstilstand waarvoor reanimatie]; secundaire uitkomstmaten: groot coronair event [CV-sterfte, niet-fatale MI, hartstilstand waarvoor reanimatie], coronair event [groot coronair event met revascularisatie, angina pectoris], CVA [fataal en niet-fataal, TIA], PAV, opname vanwege hartfalen, elk CV-event en totale mortaliteit [elke oorzaak]	
Bijwerkingen	Significant meer bijwerkingen in de interventiegroep [8,1% versus 5,8% in de controlegroep]; significant meer leverenzymafwijkingen in de interventiegroep [1,2% versus 0,2% in controlegroep]	
Resultaat	Events: significante verschillen op: gecombineerde primaire uitkomstmaat met een ARR van 2,2% [NNT 44], HR 0,78 en op de volgende secundaire eindpunten: groot coronair event, niet-fatale MI, fataal of niet-fataal CVA/TIA, opname voor hartfalen, coronair event en elk CV-event	Mortaliteit: geen significante verschillen in CV-sterfte of totale sterfte
Bezwaren en potentiële belangenverstremgeling	Gefinancierd door Pfizer	

ACS = acuut coronair syndroom
ALAT = alanineaminotransferase
ARR = absolute risicoreductie
CABG = coronary-artery bypass graft
CHD = chronic heart disease
CK = creatinekinase
CNI = chronische nierinsufficiëntie

CV = cerebrovasculair
CVA = cerebrovasculair accident
DM = diabetes mellitus
FH = familiale hypercholesterolemie
hsCRP = high sensitivity C-reactive protein
HVZ = hart- en vaatziekten
IAP = instabiele angina pectoris

MACE = major adverse cardiovascular event
MI = myocardinfarct
NNT = number needed to treat
PAV = perifere arterieel vaatlijden
PCI = percutane coronaire interventie
STEMI = ST-elevatiemyocardinfarct
TIA = transiënte ischemische aanval