# Effect van statines op mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen in primaire preventie.

Systematische review

De Backer Sophie - Kuleuven

Promotor: Dr. David Spitaels

Co-promotoren: Dr. Steve Van den Bulck

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2025]

*©Copyright by KU Leuven*

*Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Met uitzondering van het door de wet toegestaan gebruik, is zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur(s) het overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie in verband met het overnemen en/of gebruik van gedeelten uit deze publicatie, wendt u zich tot de KU Leuven, Faculteit Geneeskunde, Campus Gasthuisberg O&N2, Herestraat 49 – bus 400, 3000 Leuven.*

*Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten en programma's voor commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden*

# COVER LETTER

Deze systematische literatuurstudie onderzocht het effect van statinegebruik bij ouderen boven de 75 jaar in kader van primaire cardiovasculaire preventie. Zowel het effect op (cardiovasculaire) mortaliteit, cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen als potentiële nadelige effecten werden bestudeerd op basis van gegevens uit beschikbare klinische studies. Op basis de geselecteerde studies pleiten wij voor een patiëntgerichte benadering bij het beslissen van het verderzetten of initiëren van statines bij 75 plussers en het besluitvormingsproces te individualiseren.

Wegens de toenemende vergrijzing en de hoge morbiditeit en mortaliteit van cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen kan het identificeren van effectieve preventiestrategieën een grote impact hebben op de gezondheidszorg. Niettegenstaande de hoge prevalentie aan statinegebruik bij ouderen in kader van primaire cardiovasculaire preventie blijft de werkzaamheid onzeker en de meerwaarde t.o.v. de bijwerkingen, levensverwachting en kwetsbaarheid van deze populatie onduidelijk. Met deze literatuurstudie willen we het rationeel voorschrijven van statines bij ouderen in primaire preventie terug onder de aandacht brengen alsook bijkomende kwaliteitsvolle klinische studies aanmoedigen ter verfijning van de huidige richtlijnen omtrent de behandeling van dyslipidemie en cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen.

Bij deze bevestig ik dat dit een origineel werk is zonder belangenvermenging dat niet elders werd gepubliceerd. Ik blijf tot uw beschikking voor eventuele vragen.

Met vriendelijke groeten,

Sophie De Backer

3e Master na master student KULeuven

sophie.debacker@student.kuleuven.be

# Effect van statines op mortaliteit en cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen in primaire preventie.

Systematische review

De Backer Sophie - Kuleuven

Promotor: Dr. David Spitaels

Co-promotoren: Dr. Steve Van den Bulck

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: [2022 – 2025]

# INHOUDSTAFEL


**COVER LETTER** **3**

**AFKORTINGENLIJST EN DEFINITIES** **6**

**SAMENVATTING** **7**

**SUMMARY / ABSTRACT** **8**

**INTRODUCTIE** **9**

Achtergrond 9

Huidige richtlijnen 10

Relevante studies en hun beperkingen 11

Objectief van deze systematische review 12

**METHODEN** **13**

Zoekstrategie 13

Selectieproces 13

Data-analyse 13

**RESULTATEN** **14**

Zoekstrategie en selectieproces 14

Overzicht geïncludeerde studies 15

Populatiekenmerken van de geïncludeerde studies 18

Methodologische biasbeoordeling 18

Eindpunt 1: Het verband tussen statines en (cardiovasculaire) mortaliteit 19

Eindpunt 2: Het verband tussen statines en majeure cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen (MACE; MI; Beroerte) 20

Eindpunt 3: Veiligheid en tolerantie 21

**DISCUSSIE** **22**

Interpretatie van de resultaten 22

Sterktes en beperkingen van deze systematische review 24

Toekomstperspectieven en implicaties voor de klinische praktijk 25

**CONCLUSIE** **26**

**REFERENTIELIJST** **27**

**AUTEURS** **31**

**BELANGENVERMENGING** **31**

**FINANCIELE INTERESSE** **31**

**FINANCIERING** **31**

**ACKNOWLEDGMENT** **31**

**APPENDIX 1 – Richtlijnen** **1**

**APPENDIX 2 - Zoekstrategie** **3**

**APPENDIX 3 – Methodologische Biasbeoordeling** **2**

# AFKORTINGENLIJST EN DEFINITIES

RCT: gecontroleerde gerandomiseerde klinische studie

LDL-C: Laag-densiteit lipoproteïnecholesterol

MI: myocardinfarct

NHG: Nederlands Huisartsen Genootschap

ESC: European Society of Cardiology

ACC: American College for Cardiology

AHA: American Heart Association

PCE: Pooled cohort equation

USPTF: US Prevention Task force

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

EBP: Evidence Based Practice net

PROSPER studie: Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

HR: hazard ratio

95% CI: 95% confidence interval of betrouwbaarheidsinterval

STAREE studie: Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly

PREVENTABLE studie: Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults

MACE: Majeure cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen

WoS: Web of science

PICO: patient – intervention – comparison – outcome

Gem.: Gemiddeld

CVD: Cardiovascular diseases

CNI: Chronische nierinsufficiëntie

WHH: White matter hyperintensities

EPVS: Enlarged perivascular spaces

ASPREE : Aspirin in Reducing Events in the Elderly trial

ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

CHD: coronary heart disease (fataal en non fataal myocard infact en coronaire revascularisatie)

SCOPE-75: Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged>75 years;

AOR: adjusted odds ratio

TIA: transient ischemisch event

CABG/PCI: Coronary Artery Bypass Grafting of Percutaneous Coronary Intervention wordt in deze systematische review omvat als coronaire revascularisatie

SITE studie: Statins in the elderly

QALY's: kwaliteitsgecorrigeerde levensjaar

# SAMENVATTING

## Achtergrond

Wegens de toenemende vergrijzing en de hoge morbiditeit en mortaliteit van cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen is er nood aan effectieve preventiestrategieën en duidelijke richtlijnen rondom het gebruik van statines bij ouderen. Het voordeel van statines in secundaire preventie van atherosclerotische hart- en vaatziekten bij 75-plussers werd reeds aangetoond op basis van observationele en gecontroleerde gerandomiseerde klinische studies (RCT's). De rol van statines in primaire preventie bij 75-plussers blijft echter controversieel. Deze systematische review heeft als doel de effectiviteit en veiligheid van statines te onderzoeken bij 75-plussers in de context van primaire cardiovasculaire preventie.

## Methodes

Relevante klinische studies vanuit de Pubmed (NCBI, inclusief medline), Embase (Embase.com), WoS Core collection, Scopus, CENTRAL (Cochrane library) en CINAHL (EBSCO host) databanken waarin statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers werd vergeleken met placebo, gebruikelijke zorg of een groep zonder interventie, werden onderzocht met betrekking tot de volgende primaire eindpunten: (cardiovasculaire) mortaliteit, majeure cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen (MACE), myocard infarct, beroerte en potentiële nadelige effecten.

## Resultaten

Van de 1502 studies werden uiteindelijk tien klinische studies die aan onze inclusiecriteria voldeden, geïncludeerd in deze systematische review. Drie studies toonden een significant verlaagd risico aan in algemene mortaliteit en MACE na statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers in vergelijking met de controlegroep. Twee studies suggereerden dat het gunstig effect van statines op algemene mortaliteit en MACE afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren zoals diabetes mellitus. Drie andere studies konden geen statistisch significant verband aantonen tussen statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie en algemene mortaliteit en MACE bij 75-plussers. Cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en beroerte werden in de meeste studies als kleinere secundaire eindpunten bestudeerd.

Zes studies rapporteerden data over veiligheid en tolerantie van statinegebruik bij 75-plussers. De resultaten wijzen niet op specifiek nadelige effecten zoals het ontstaan van nieuwe diabetes mellitus, kanker, hepatotoxiciteit of myopathie bij oudere patiënten. Statines zijn in deze leeftijdscategorie over het algemeen veilig en worden bovendien goed verdragen.

## Conclusie

Bestaande evidentie is voornamelijk afkomstig van retrospectieve studies en post-hoc subgroepanalyses van gerandomiseerde onderzoeken met kleine steekproeven en beperkte statistische kracht. Onze resultaten ondersteunen, in overeenstemming met de huidige internationale richtlijnen, de noodzaak om het besluitvormingsproces over statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers in de praktijk te individualiseren op basis van comorbiditeiten, polyfarmacie, mogelijke bijwerkingen en de beperkte levensverwachting van de patiënten. Verdere studies zijn nodig om de huidige hiaten in onze kennis op te vullen en een op bewijs gebaseerde aanpak te ontwikkelen voor het voorschrijven van statines voor primaire preventie bij 75-plussers.

# SUMMARY / ABSTRACT

## Background

Due to the increasing aging population and the high morbidity and mortality of cardiovascular diseases in the elderly, there is a need for effective prevention strategies and clear guidelines regarding the use of statins in older adults. The benefit of statins in secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases in individuals over 75 years has already been demonstrated through observational and randomized controlled clinical trials (RCTs). However, the role of statins in primary prevention for those over 75 remains controversial. This systematic review aims to assess the effectiveness and safety of statins in individuals aged 75 and older in the context of primary cardiovascular prevention.

## Methods

Relevant clinical studies from the PubMed (NCBI, including Medline), Embase (Embase.com), WoS Core Collection, Scopus, CENTRAL (Cochrane Library), and CINAHL (EBSCO host) databases were examined. These studies compared statin use in primary cardiovascular prevention for individuals aged 75 and older with placebo, usual care, or a non-intervention group. The following primary endpoints were assessed: (cardiovascular) mortality, major cerebrovascular and cardiovascular events (MACE), myocardial infarction, stroke and potential adverse effects.

## Results

Ten clinical studies that met our inclusion criteria were identified. Three studies demonstrated a significantly reduced risk of all-cause mortality and MACE following statin use for primary cardiovascular prevention in individuals aged 75 and older compared to the control group. Two studies suggested that the beneficial effect of statins on all-cause mortality and MACE depends on cardiovascular risk factors such as diabetes mellitus. Three other studies found no statistically significant association between statin use for primary cardiovascular prevention and all-cause mortality or MACE in individuals over 75. Cardiovascular mortality, myocardial infarction, and stroke were analysed as secondary endpoints in most studies.

Six studies reported data on the safety and tolerance of statin use in individuals aged 75 and older. Our findings do not indicate specific adverse effects, such as the development of new-onset diabetes mellitus, cancer, hepatotoxicity, or myopathy in elderly patients. In this age category, statins are generally safe and well-tolerated.

## Conclusion

Existing evidence is primarily derived from retrospective studies and post-hoc subgroup analyses of randomized trials with small sample sizes and limited statistical power. Our findings, in line with current international guidelines, support the need to individualize decision-making regarding statin therapy for primary cardiovascular prevention in individuals over 75, taking into account comorbidities, polypharmacy, potential side effects, and limited life expectancy. Further studies are needed to address current knowledge gaps and develop an evidence-based approach to prescribing statins for primary prevention in patients over 75 years of age**.**

# INTRODUCTIE

## Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen zijn een van de meest frequente doodsoorzaken wereldwijd, waaronder meer dan 80% van de sterfgevallen aan cardiovasculaire aandoeningen zich situeert in de oudere populatie. (1,2) Verhoogde Laag-densiteit lipoproteïnecholesterol (LDL-C) plasmaconcentratie speelt een causale rol in de ontwikkeling van atherosclerose en cardiovasculaire aandoeningen. Atherosclerose is een chronisch progressieve cardiovasculaire aandoening waarbij lipoproteïnepartikels accumuleren in het vasculair endotheel tot de vorming van atherosclerotische plaques. Toename in lipoproteïneplasmaconcentraties en de totale blootstellingsduur aan lipoproteïnen met toenemende leeftijd resulteert in een snellere groei en progressie van atherosclerotische plaques. Beschadiging van de atherosclerotische plaques door breuk of erosie kan leiden tot een acute of subacute thrombusvorming met angina pectoris, een myocardinfarct (MI), een cerebrovasculair incident of overlijden tot gevolg. (3) Naast LDL als primaire factor wordt het risico op cardiovasculaire aandoeningen ook beïnvloed door andere predisponerende cardiovasculaire risicofactoren zoals roken, hypertensie en diabetes. De behoefte en wijze van behandeling van hypercholesterolemie is afhankelijk van het totaal cardiovasculaire risico. (4) Toenemende leeftijd wordt erkend als een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire aandoeningen. Ouderen hebben op basis van hun leeftijd een verhoogd 10 jaar-cardiovasculair mortaliteitsrisico tot wel meer dan 10% bij 75-plussers. (5)

Statines zijn bewezen effectief gebleken in de medicamenteuze behandeling van dyslipidemie en worden beschouwd als eerstelijnsbehandeling in de reductie van het cardiovasculair risico in kader van primaire en secundaire preventie. (6) Resultaten uit RCT's en observationele onderzoeken ondersteunen het gebruik van statines voor secundaire preventie van atherosclerotische hart- en vaatziekten bij 75-plussers, maar de indicatie voor statinegebruik bij 75-plussers in primaire preventie is minder duidelijk. (7–9) De effectiviteit van statines bij ouderen in primaire cardiovasculaire preventie is tot heden minder sterk onderbouwd door gebrek aan klinische studies met en bij 75-plussers. (10) Het gebruik van preventieve statines bij ouderen is gedeeltelijk gebaseerd op extrapolatie van bevindingen bij jongere groepen met morbiditeit en mortaliteit als voornaamste eindpunten. Bij ouderen moet men naast morbiditeit en mortaliteit echter ook rekening houden met een verhoogde vatbaarheid voor geneesmiddel gerelateerde bijwerkingen vanwege de leeftijd gerelateerde fysiologische achteruitgang en toenemende comorbiditeiten en polyfarmacie. (11) Gezien het intrinsiek verhoogd cardiovasculair risico in functie van de leeftijd, nemen de mogelijkheden tot preventie van cardiovasculaire aandoeningen toe naar mate de levensverwachting toeneemt in deze oudere populatie. Tot heden is het echter onduidelijk wat de meerwaarde is van een statine bij ouderen in context van primaire cardiovasculaire preventie t.o.v. de bijwerkingen, levensverwachting en kwetsbaarheid van deze populatie. (12) Alle richtlijnen erkennen het belang van een holistische benadering bij het opstarten of continueren van een statine bij ouderen waarbij de overweging in relatie moet zijn tot het cardiovasculair risico, de comorbiditeit, de wens van de patiënt en het vermijden van polyfarmacie. (13) Zowel de Europese als de Amerikaanse richtlijnen suggereren dat het stoppen van een statine overwogen kan worden bij patiënten met een gering geschatte levensverwachting, verhoogde kwetsbaarheid of nevenwerkingen. (4,6) Het stoppen van statines vermindert de medicatiebelasting en is op korte termijn veilig. Het leidt niet tot meer cardiovasculaire aandoeningen of mortaliteit op korte termijn bij mensen met een beperkte levensverwachting. Het verbetert daarentegen de kwaliteit van leven niet en vermindert de zorgkosten evenmin. (4,6,13–20)

## Huidige richtlijnen

De aanbevelingen in de richtlijnen voor statinegebruik in kader van primaire cardiovasculaire preventie bij ouderen zijn enigszins verschillend en weerspiegelen het gebrek aan evidentie en de onzekerheid over het voordeel van statines bij ouderen (zie ook *appendix 1*) (13):

De richtlijn "cardiovasculaire risicomanagement" van het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG) en de richtlijn van de European Society of Cardiology over cardiovasculaire preventie uit 2021 definiëren ouderen vanaf de leeftijd van 70 jaar. (14,18) Volgens de NHG-richtlijn "cardiovasculaire risicomanagement" en de richtlijn "dyslipidemie bij ouderen" uit de richtlijnendatabase bestaat er momenteel weinig evidentie die aantoont dat statines het risico op cardiovasculaire aandoeningen bij 70-plussers in primaire preventie verlaagd. Er is zelfs een matige bewijskracht die aantoont dat het gebruik van statines geen effect heeft op de algemene mortaliteit in deze populatie in vergelijking met placebo. Daarnaast is er volgens NHG onvoldoende data om een conclusie te trekken over het effect van statines op de kwaliteit van leven en het (cognitief) functioneren bij ouderen zonder hart- en vaatziekten. Statinesgebruik zou anderzijds het risico op myalgie, diabetes of ernstige bijwerkingen bij ouderen zonder hart- en vaatziekten niet verhogen. (14–16) Daarom stelt de NHG-richtlijn "cardiovasculaire risicomanagement" en de ESC-richtlijn over cardiovasculaire preventie uit 2021 dat statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie kan overwogen worden bij niet-kwetsbare ouderen met een hoog en voornamelijk zeer hoog geschat cardiovasculair risico (= 10 jaar cardiovasculair risico tussen 7.5 en 15% en voornamelijk gelijk of meer dan 15% volgens de SCORE2-OP tabel). (4,14,16,18,20)

De American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) richtlijn voor het beheer van bloedcholesterol uit 2018 is daarentegen minder restrictief en stelt de cutt-off leeftijd op 75 jaar. Tot de leeftijd van 75 jaar worden statines in context van primaire cardiovasculaire preventie sterk aanbevolen voor patiënten met een LDL-C waarde van minstens 190 mg/dl, diabetes mellitus of een 10 jaar cardiovasculair risico van meer of gelijk aan 7.5% volgens het Pooled cohort equation (PCE) algoritme. Bij 75-plussers kan een statine overwogen worden bij patiënten met een LDL-C waarde tussen 70-189 mg/dl of diabetes mellitus. (6)

De US Prevention Task force (USPTF) beveelt eveneens een statine aan voor primaire cardiovasculaire preventie bij patiënten jonger dan 75 jaar met een 10 jaar cardiovasculair risico van minstens 7.5%. Voor volwassenen ouder dan 75 jaar formuleert de USPTF geen aanbeveling voor het gebruik van statines in kader van primaire cardiovasculaire preventie omwille van gebrek aan evidentie voor een gunstige risico-baten balans in deze bevolkingsgroep. (17)

Enkel National Institute for Health and Care Excellence (NICE) richtlijn over cholesterol management stelt geen leeftijdsgrens in de aanbeveling van statine gebruik in primaire cardiovasculaire preventie. Atorvastatine 20 mg wordt in primaire cardiovasculaire preventie aanbevolen bij patiënten met een 10 jaar cardiovasculair risico van meer of gelijk aan 10% op basis van het QRISK3-algoritme en patiënten met diabetes mellitus type 1, nefropathie of andere risicofactoren voor atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen. (21)

De Evidence based practice net (EBP) richtlijn "Behandeling van dyslipidemie" stelt dat statines bij patiënten ouder dan 80 jaar enkel worden voorgezet indien deze op jongere leeftijd gestart werden, rekening houdend met de biologische leeftijd, de algemene prognose en de mogelijke bijwerkingen. (19)

## Relevante studies en hun beperkingen

De Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk of PROSPER-studie (2002) was de eerste RCT-studie die specifiek ontworpen was voor ouderen en die het effect van statines bestudeerde bij 70-plussers. De studie onderzocht het effect van pravastatine 40 mg t.o.v. placebo bij 5804 ouderen tussen de 70 en 82 jaar met of zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis gedurende 3.2 jaar op zowel fatale coronaire hartaandoeningen, niet fataal acuut myocardinfarct of fataal of niet fatale beroerte als gecombineerd primair eindpunt. Ouderen onder pravastatine 40 mg ervaarden een significante reductie in het primaire eindpunt (hazard ratio (HR) 0.85 (95% confidence interval (95% CI) 0.74–0.97; p=0.014)) na verloop van 3 jaar. De studie suggereert dat statinegebruik voor cardiovasculaire preventie ook bij ouderen zou moeten worden toegepast maar maakt echter geen onderscheid tussen primaire en secundaire cardiovasculaire preventie. Vierenveertig procent van de deelnemers heeft namelijk een voorgeschiedenis aan cardiovasculaire aandoeningen. Een post hoc analyse van de primaire preventie subgroep toonde geen significante reductie in algemene mortaliteit (RR 1.07 (95% CI 0.86-1.35)), beroerterisico (RR 1.03 (95% CI 0.73-1.45)) of in het gecombineerd primair eindpunt (RR 0.94 (95% CI 0.78-1.14)). (22)

De meta-analyse van de Cholesterol Treatment Trialists Collaboration (2019) van 28 gerandomiseerde studies vond evenmin duidelijk bewijs voor de voordelen van statinegebruik in kader van primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers. De auteurs stellen als beperking dat de conclusie gebaseerd is op een beperkte steekproefomvang die waarschijnlijk niet representatief is voor de gehele populatie wegens exclusie van kwetsbare ouderen in de geïncludeerde studies en stellen dat bijkomende onderzoeken noodzakelijk zijn om deze resultaten te bevestigen. (23)

De gelijkaardige meta-analyses van Savarese et al. (2013) en Teng et al. (2015) bestudeerden de effectiviteit en veiligheid van statines in primaire cardiovasculaire preventie in vergelijking met placebo of standaardzorg bij 65-plussers. Beide meta-analyses bestaan uit 8 RCT's (Savarese et al. n=24.674; Teng et al. n=25.952) met een gemiddelde van 3.5 jaar follow up. In de meta-analyse van Savarese et al. was het risico op een myocardinfarct significant gereduceerd met 39.4% (RR 0.606 (95% CI 0.434-0.847; p=0.003)) en het beroerterisico met 23.8% (RR 0.762 (95% CI 0.626-0.926; p=0.006)). Het risico op algemene mortaliteit (RR 0.941 (95% CI 0.856-1.035; p=0.210)) en cardiovasculaire mortaliteit (RR 0.907 (95% CI 0.686-1.199; p=0.493)) was daarentegen niet significant verlaagd. De meta-analyse van Teng et al. toonde een significante reductie op cardiovasculaire aandoeningen (RR 0.82 (95% CI 0.74–0.92)), niet fatale myocardinfarct (RR 0.75 (95% CI 0.59–0.94)) en totaal myocardinfarct (RR 0.74 (95% CI 0.61–0.90)). Er was echter geen significant effect op fataal myocardinfarct (RR 0.43 (95% CI 0.09–2.01)), beroerte (RR fataal 0.76 (95% CI 0.24–2.45); RR nonfataal 0.76 (95% CI 0.53–1.11); RR totaal 0.85 (95% CI 0.68–1.06)) en algemene mortaliteit (RR 0.96 (95% CI 0.88–1.04)). De studie van Teng et al. observeerde geen significante verschillen tussen beide groepen op vlak van myalgie, levertransaminase, nieuwe diabetes diagnoses en onderbreking van statinegebruik ten gevolge van nevenwerkingen. Het optreden van myopathie, rhabdomyolyse en cognitieve stoornissen werd grotendeels niet gerapporteerd in de geïncludeerde onderzoeken. De studie van Saverese et al. toonde geen verschil in nieuwe kankerdiagnoses aan tussen beide groepen (RR 0.989 (95% CI 0.851-1.151; p=0.890)). Beide onderzoeken zijn gelimiteerd door de beperkte follow up periode die mogelijk het effect op algemene mortaliteit en incidentie van bijwerkingen zouden kunnen onderschatten. Daarnaast zijn de meeste geïncludeerde studies in deze meta-analyses niet specifiek gericht op de oudere populatie, maar zijn de meeste geïncludeerde patiënten in deze meta-analyse opgenomen uit oudere subgroepen van de klinische studies. De meerderheid van de geïncludeerde ouderen is bovendien < 70 jaar en geen enkele studie uit beide meta-analyses rapporteert specifieke data over de subgroep 75-plussers. Extrapolaties van deze bevindingen naar de bevolking van 75 jaar of ouder moet bijgevolg met een zekere voorzichtigheid gebeuren. De studies suggereren dat statines vanuit een risico-baten balans analyse mogelijks een rol hebben in primaire cardiovasculaire preventie bij ouderen mits verder onderzoek naar de voordelen op vlak algemene mortaliteit. (24,25)

De evidentie rond het starten van een statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie bij ouderen is zeer beperkt en nog veel geringer bij 75-plussers. Actueel (2023) zijn er twee gerandomiseerde gecontroleerde studies lopende die mogelijks meer inzichten zullen bieden in verband met statinegebruik bij ouderen in primaire cardiovasculaire preventie:

The Statin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE; NCT02099123) trial in Australië bestudeert het effect van atorvastatine 40 mg in vergelijking met placebo bij 18 000 70-plussers zonder cardiovasculaire aandoeningen met als primaire eindpunten: de tijd tot overlijden, de ontwikkeling van dementie of significante invaliditeit en de tijd tot een belangrijke fatale of niet-fatale cardiovasculaire gebeurtenis. Cognitieve achteruitgang en incidentele dementie, kwetsbaarheid, invaliditeit en levenskwaliteit worden als secundaire eindpunten besproken. Deze studie loopt nog tot december 2025. (26)

De Amerikaanse Pragmatic Evaluation of Events and Benefits of Lipid-Lowering in Older Adults (PREVENTABLE; NCT04262206) studie bestudeert het effect van atorvastatine 40 mg in vergelijking met placebo bij 20 000 Amerikanen ouder dan 75 jaar zonder cardiovasculaire aandoeningen met als primaire eindpunten mortaliteit, dementie en blijvende invaliditeit en met secundaire eindpunten milde cognitieve stoornissen en cardiovasculaire voorvallen. Het einde van de follow up van deze studie is voorzien voor december 2026. (27)

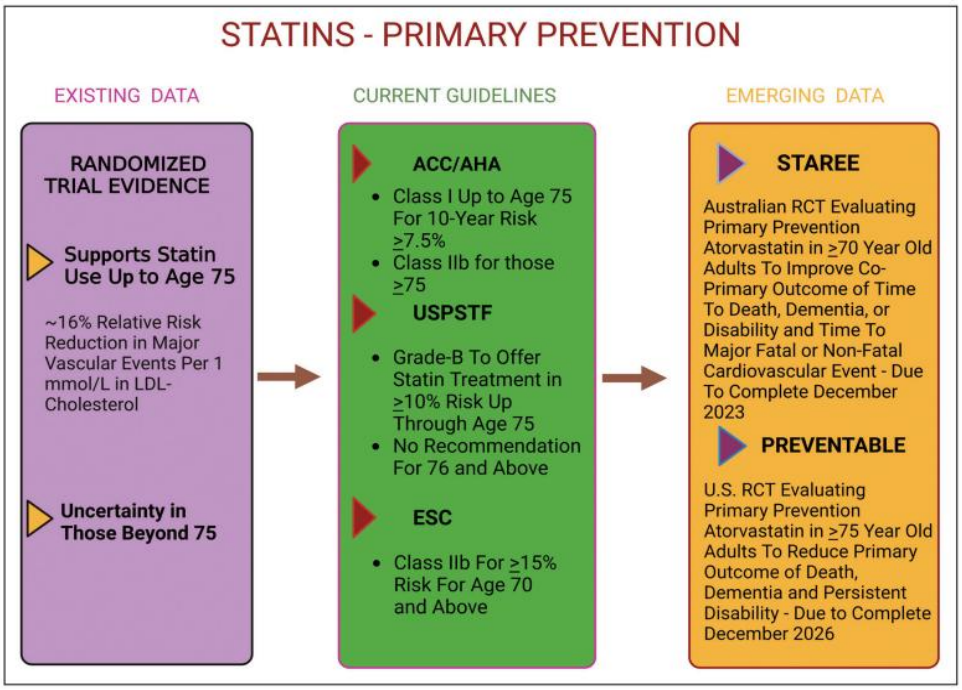



**FIGURE 1.** State of the evidence. Figure 1 displays a summary of the available data on the left of the figure, the most recent guideline recommendations centrally, and emerging data on the right.

*Afbeelding 1 – Huidige evidentie omtrent statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie (28)*

## Objectief van deze systematische review

Deze systematische review heeft als doel de effectiviteit en veiligheid van statines te onderzoeken bij 75-plussers in de context van primaire cardiovasculaire preventie. Met als primair einddoel het effect op (cardiovasculaire) mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen (majeure cerebro- of cardiovasculaire aandoeningen of MACE, myocard infarct en beroerte) en potentiële nadelige effecten.

# METHODEN

De opmaak van deze systematische review is gebaseerd op de PRISMA checklist 2020. (29)

**PICO**
P: 75-plussers
I: statines
C: placebo, standaardzorg of geen interventie
O: (cardiovasculaire) mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen (MACE, MI en beroerte) en bijwerkingen.

## Zoekstrategie

De zoekstrategie naar studies voor deze systematische review werd beperkt tot de volgende databanken tot en met 06/04/2024: Pubmed (NCBI, inclusief medline), Embase (Embase.com), Web of science (WoS) Core collection, Scopus, CENTRAL (Cochrane library) en CINAHL (EBSCO host). De zoektermen werden opgesteld op basis van de PICO, MESH termen en aanvullende vrije tekst (zie Appendix 2). Als referentiemanager werd gebruik gemaakt van Endnote. Na het verwijderen van de duplicaties (Endnote duplication tool) werden de zoekresultaten gescreend door de auteur op basis van de titel, het abstract en de volledige tekst. Allereerst werden de titels gescreend op basis van relevantie en vervolgens de abstracts en de volledige tekst op basis van de PICO en de inclusiecriteria. Extra relevante studies werden toegevoegd op basis van nazicht van de referentielijst van de officiële richtlijnen alsook de referentielijst en gerelateerde artikels van de geïncludeerde studies. In deze systematische review werden geen conference abstracts gescreend op eventuele relevante studies. Conference abstracts werden daarom in Embase en WoS bij de zoekstrategie reeds uitgesloten.

## Selectieproces

Onze zoekstrategie werd initieel beperkt tot RCT's en prospectieve cohort studies om het risico op methodologische bias en het aantal zoekresultaten te beperken. Omwille van het beperkt aantal includeerbare studies werden later ook andere studiedesigns geaccepteerd (zie verder resultaten zoekstrategie). De studiepopulatie omvat patiënten ouder dan 75 jaar zonder voorgeschiedenis aan cardiovasculaire aandoeningen. Zowel studies specifiek gericht op 75-plussers zonder cardiovasculaire aandoeningen als studies die resultaten voor 75-plussers zonder cardiovasculaire aandoeningen specifiek als subgroep vermeldden, werden geïncludeerd. Als interventie werden alle mogelijke types statines aanvaard alsook zowel voorafgaand statine gebruik als statine initiatie bij aanvang van de studie. Als controlegroepen werden in de RCT's zowel een placebogroep, gebruikelijke zorg als een groep zonder interventie aanvaard. Studies die het effect van statines op (cardiovasculaire) mortaliteit, cardiovasculaire aandoeningen of potentiële nadelige effecten als afzonderlijke primair of secundair eindpunt bestudeerden, werden in deze review geïncludeerd. Zowel studies die cardiovasculaire aandoeningen als een gecombineerd eindpunt of afzonderlijk eindpunten bestudeerden werden geïncludeerd. Studies die aan de inclusiecriteria voldoen werden geïncludeerd in deze review. Reviews, expert opinies en conference abstracts werden geëxcludeerd. Bijkomende exclusiecriteria zijn studies met kinderen, volwassenen en ouderen jonger dan 75 jaar of dieren, onvolledig gepubliceerde onderzoeksresultaten of referenties zonder online aanwezigheid van de volledige tekst en studies die niet in het Frans, Nederlands of Engels beschikbaar waren. De grijze literatuur werd niet doorzocht.

De volledige zoekstrategie en selectieprocedure werd uitgevoerd door de auteur. Een uitgebreide beschrijving van de zoekstrategie en zoektermen is terug te vinden in *appendix 2*.

## Data-analyse

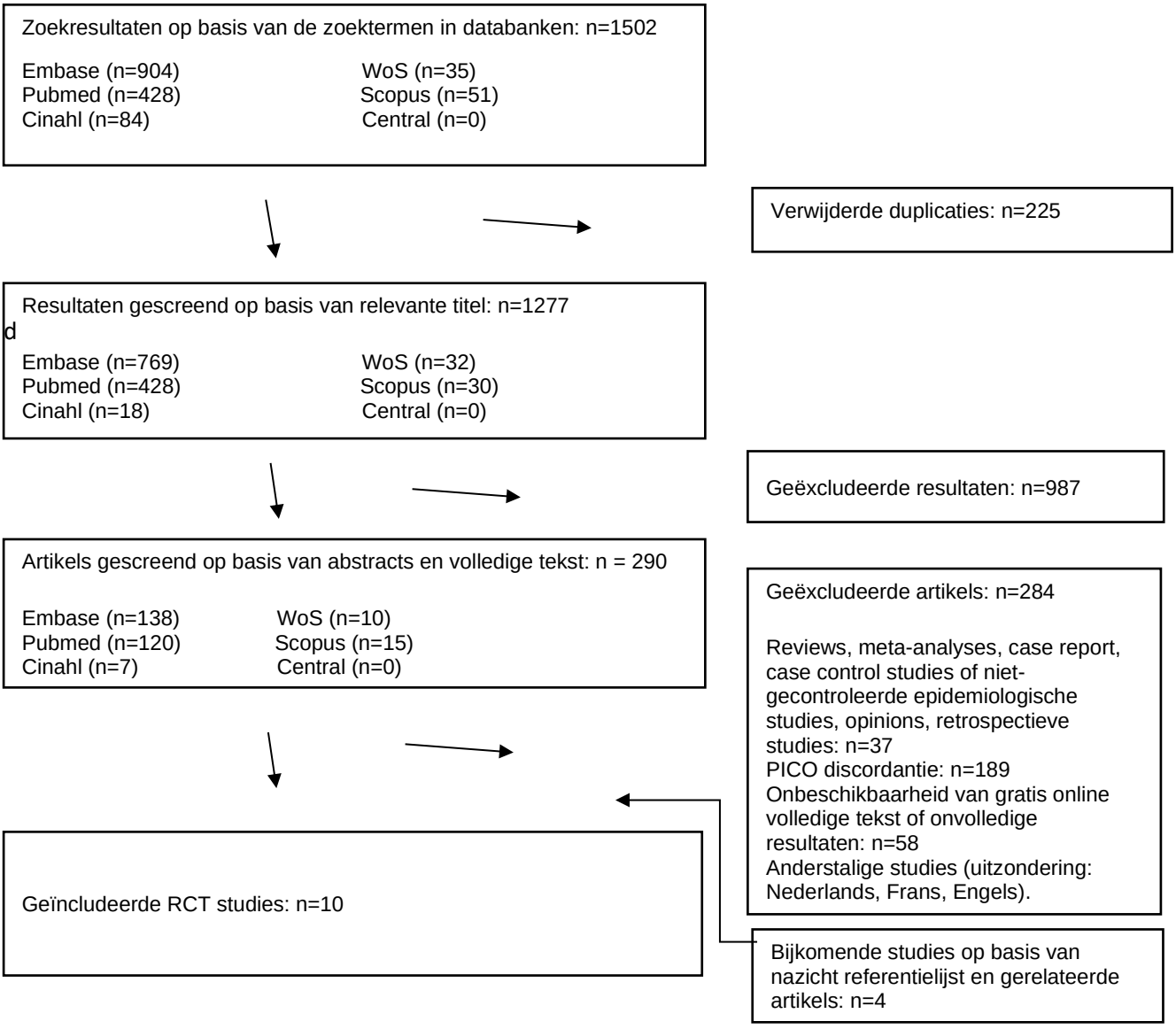
Onderstaande data werd uit de geïncludeerde studies verzameld indien vermeld in de publicatie. De data-analyse werd uitgevoerd door de auteur.

- Auteurs, publicatiejaar, studie locatie
- Studiepopulatie kenmerken: leeftijd, geslacht, etniciteit, cardiovasculaire risicoprofiel
- Studie design: interventie (type statine, initiatie vs. gebruiker), controlegroep (placebo, standaardzorg of geen interventie), uitkomstparameters (HR, 95% CI, P- waarde)
- Follow up tijd
- Resultaten : data in verband met relevante outcomes

# RESULTATEN

## Zoekstrategie en selectieproces

Prisma flow diagram




*Figuur 1 - Overzicht zoekstrategie en selectieproces*

Een gedetailleerde uitwerking van de zoekstrategie en het selectieproces wordt weergegeven in bovenstaande *Figuur 1*. Na het invoeren van de zoektermen in de Pubmed (NCBI, inclusief medline), Embase (Embase.com), WoS Core collection, Scopus, CENTRAL (Cochrane library) en CINAHL (EBSCO host) databanken werden 1502 zoekresultaten gevonden. Aan de hand van de 'Endnote duplicatie tool' werden 225 duplicaten verwijderd. Vervolgens werden de overige artikels gescreend op basis van de titel, het abstract en de volledige tekst. Na een eerste selectie op basis van relevante titel werden 987 artikels geëxcludeerd. De tweede selectie van de abstracts en volledige tekst op basis van de PICO en inclusiecriteria resulteerde in een bijkomende reductie tot zes artikels. Wegens beperkt bestaand aantal prospectieve studies, werd besloten ook andere studiedesigns te includeren waaronder case-control, cross-sectionele studies, retrospectieve cohort studies en post hoc analyses van RCT's. Op basis van nazicht van de referentielijst en gerelateerde artikels van de geïncludeerde studies, werden vier bijkomende relevante studies toegevoegd vanuit de review van Standberg et al. (30). Uiteindelijk werd een totaal van tien relevante studies in deze systematische review geïncludeerd.

## Overzicht geïncludeerde studies

| STUDIE | LAND | DESIGN | STEEKPROEF-GROOTTE | KENMERKEN PATIENTENPOPULATIE | BLOOTSTELLING | CONTROLE | OBSERVATIE PERIODE | UITKOMST-PARAMETER |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Odeya Barayev et al. (2023) (31) | Verenigde Staten van Amerika | Retrospectieve cohort studie | 14828 ≥ 65 jarige veteranen | Gem. leeftijd 76.9 jaar<br>99% mannen<br>zonder CVD met matige CNI (stadium 3 or 4)<br><br>Statine gebruikers vs. niet gebruikers<br>- Totaal: 2924 vs 151 243<br>- 65-74 jaar: 1 760 vs 68 855<br>- ≥ 75 jaar: 1164 vs 82 388 | Statine initiatie<br><br>46% Simvastatine<br>33% Atorvastatine<br>15% Pravastatine<br>3% Lovastatine | Geen statine | Gem. 3.6 jaar | Primair eindpunt: Mortaliteit<br><br>Secundair eindpunt: MACE |
| Guo Yuqi et al. (2020) (32) | Cohort studie: China<br>RCT: China | Post hoc subgroep analyse van een prospectieve cohort studie en RCT | Cohort studie: 781 ≥ 75-jarigen<br><br>RCT: 227 ≥ 75 jaar | Cohort studie:<br>Gem. leeftijd 78.08 jaar<br>56.2% vrouwen<br>zonder CVD<br><br>RCT:<br>Gem. leeftijd 78.48 ± 2.58 placebo vs. 78.24 ± 2.35 statine groep<br>47.7% vrouwen placebo vs.<br>48.3% vrouwen statine groep<br>zonder CVD, met hypertensie<br><br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers:<br>Cohort studie: 119 vs. 662<br>RCT: 118 vs. 109 | Cohort studie:<br>Statine (Simvastatine, atorvastatine, lovastatine, fluvastatine, pravastatine, and rosuvastatine)<br><br>RCT: Rosuvastatine 10 mg/dag | Cohort studie:<br>Geen statine<br><br>RCT: placebo | 63 maanden | Cerebral small vessel disease (CSVD)<br><br>Primaire eindpunten:<br>Progressie of WMH, lacunes, EPVS, en microbloedingen.<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- Beroerte<br>- Nadelige gevolgen (nieuwe diabetes diagnoses, myalgie, gestoorde levertesten en kwetsbaarheid) |
| Zhou Zhen et al. (2020) (33) | Australië en de Verenigde Staten van Amerika | Post hoc subgroep analyse van de ASPREE RCT. | 18 096 ≥ 70-jarigen<br>- < 75 jaar: 10 352<br>- ≥ 75 jaar: 7 744 | Gem. Leeftijd 74.2 jaar<br>56.0% vrouwen<br>zonder CVD, dementie of lichamelijke beperkingen<br><br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers:<br>- Totaal: 5 629 (31.1%) vs. 12 467 (68.9%)<br>- <75 jaar: 3 221 vs. 7131<br>- ≥ 75 jaar: 2 408 vs 5 336 | Statine gebruik | Geen statine | 4.7 jaar | Primair eindpunt:<br>“Disability-free survival”: Gecombineerd eindpunt van mortaliteit, dementie of permanente lichamelijke beperkingen.<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- Individuele componenten van het primair eindpunt<br>- MACE, cardiovasculaire mortaliteit, MI en beroerte. |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Han Benjamin et al. (2017) (34) | Verenigde Staten van Amerika | Post hoc analyse van de ALLHAT-LLT RCT. | 2867 ≥ 65-jarigen<br>- 65-74 jaar: 2041<br>- ≥ 75 jaar: 726 | **Cohort of interest ≥ 75 jaar**:<br>Gem. leeftijd 78.5 jaar<br>zonder CVD met hypertensie<br>57.1% vrouwen statinegroep<br>56.4% vrouwen placebogroep<br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers: 375 vs. 351 | Pravastatine 40 mg/dag | Gebruikelijke zorg | 6 jaar | Primair eindpunt: mortaliteit<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- Oorzaak specifieke mortaliteit<br>- Myocard infarct<br>- Beroerte<br>- Hartfalen<br>- Kanker |
| Orkaby Ariela et al. (2017) (35) | Verenigde Staten van Amerika | Prospectieve cohort studie | 7 213 ≥ 70-jarigen | Gem. leeftijd 76.9 jaar<br>100% mannen<br>zonder CVD<br><br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers:<br>- < 76 jaar: 587 vs. 587<br>- ≥ 76 jaar: 398 vs. 398 | Statine gebruik | Geen statine | Gem. 7.1 jaar | Primaire eindpunten:<br>- MACE<br>- Mortaliteit<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- CHD<br>- Beroerte |
| Van Der Ploeg Milly A. et al. (2016) (36) | Nederland | Cross-sectionele studie binnen de ISCOPE - RCT studie | 4355 ≥ 75-jarigen | Gem. leeftijd 80.3 jaar<br>60.8% vrouwen<br>met of zonder CVD<br><br>28.5% voorgeschiedenis aan CVD<br>29% statine gebruik bij aanvang | Statine gebruik<br><br>53% Simvastatine<br>24% Atorvastatine<br>15% Pravastatine | Geen statine | 9 maanden | Zelf gerapporteerde hinderlijke spierklachten |
| Ramos Rafaël et al. (2018) (37) | Spanje | Retrospectieve cohort studie | 46 864 ≥ 75-jarigen | Gem. leeftijd 77 jaar<br>63% vrouwen<br>zonder CVD met of zonder DM II<br><br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers:<br>75-84 jaar zonder DM II: 4802 vs. 27 114<br>≥ 85 jaar zonder DM II: 743 vs. 6 325<br><br>75-84 jaar met DM II: 1 756 vs. 4 885<br>≥ 85 jaar met DM II: 201 vs. 1 038 | Statine initiatie<br><br>(simvastatine, pravastatine, lovastatine, fluvastatine, rosuvastatine, atorvastatine) | Geen statine | Gem. 5.6 jaar | Primaire eindpunten:<br>- Mortaliteit<br>- Atherosclerotische CVD<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- CHD<br>- Beroerte<br>- Nadelige gevolgen: kanker, Hemorragische beroerte, hepatotoxiciteit, myopathie, nieuwe diabetes mellitus diagnose |
| Bezin Julien et al. (2019) (38) | Frankrijk | Prospectieve cohort studie | 7 284 ≥ 75-jarigen | Gem. leeftijd 80 jaar<br>36.8% mannen<br>4.8% Voorgeschiedenis aan CVD.<br>84.9% zonder CVD met risicofactoren (diabetes, antihypertensieva, antithrombotica of anticoagualantia)<br>10.3 % zonder CVD of risicofactoren | Statine initiatie | Geen statine | Gem 4.7 jaar | Primair eindpunt:<br>Acuut coronair syndroom of algemene mortaliteit |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Statine gebruikers vs. niet-gebruikers:<br>- Primaire preventie groep zonder risicofactoren: 376 vs. 376<br>- Primaire preventie groep met risicofactoren: 3 093 vs. 3 093<br>- Secundaire preventie groep: 173 vs. 173 | | | | |
| Jun Ji et al. (2019) (39) | Korea | Nested case-control studie | 11 017 casussen ≥ 75 jaar<br><br>55 085 controles ≥ 75 jaar | Gem. leeftijd 83.7 jaar<br>63.2% vrouwen<br>zonder CVD | Statine gebruik<br><br>Meestal atorvastatine, simavastatine en rosuvastatine (% in functie van de tijd weergegeven in studieappendix Fig. 1) | Geen statine | | Primair eindpunt:<br>Gecombineerd eindpunt (MI, beroerte en mortaliteit)<br><br>Secundaire eindpunten:<br>Individuele componenten van het primair eindpunt |
| Kim Kyu et al. SCOPE-75 Studie (2019) (40) | Korea | Retrospectieve cohort study | 1278 ≥ 75-jarigen | Gem. leeftijd 78 jaar<br>59% vrouwen<br>zonder CVD<br>min. 1 risicofactor (hypertensie, diabetes mellitus of overgewicht)<br><br>Statine gebruikers vs. niet-gebruikers: 639 vs. 639 | Statine initiatie<br><br>3.6% Pravastatine<br>7.4% Pitavastatine<br>13.5% Simvastatine<br>26.1% Rosuvastatin<br>45.7% Atorvastatine<br>3.8% Andere | Geen statine | Gem. 5.2 jaar | Primaire eindpunten:<br>- MACE<br>- Mortaliteit<br><br>Secundaire eindpunten:<br>- Individuele componenten van MACE<br>- Nieuwe diabetes diagnoses<br>- Kanker |

*Tabel 1 - Overzicht geïncludeerde studies*

*Gem.: Gemiddeld; CVD: Cardiovascular disease; CNI: Chronische nierinsufficiëntie; WHH: White matter hyperintensities; EPVS: Enlarged perivascular spaces ; ASPREE : Aspirin in Reducing Events in the Elderly trial; ALLHAT-LLT: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; CHD: coronary heart disease; SCOPE-75: Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged>75 years;*

## Populatiekenmerken van de geïncludeerde studies

De populatiekenmerken van de geïncludeerde studies worden weergegeven in Tabel 1. In deze systematische review werden 2 prospectieve cohort studies, 3 retrospectieve cohort studies, 2 post hoc analyses van RCT's, 1 post hoc analyse van zowel een RCT's als prospectieve cohort studie, 1 case-controle studie en 1 cross-sectionele studie geïncludeerd. Alle studies werden gepubliceerd tussen 2016 en 2023 met een gemiddelde follow up tussen de 9 maanden en 7 jaar. De helft van de studies waren specifiek gericht op 75-plussers en de andere helft bestudeerde deze oudere populatie als subgroep analyse vanuit een bredere steekproef. De ≥ 75-jarige (subgroep)populaties variëren tussen de 726 en 14828 patiënten met een gemiddelde leeftijd tussen de 75 en 83 jaar. De studiepopulaties bestaan grotendeels uit vrouwen (met uitzondering van de studie van Odeya et al. en Orkaby et al.) met een variabel cardiovasculair risicoprofiel. Acht studies zijn specifiek opgesteld in een primaire cardiovasculaire setting. De 2 andere studies bestudeerden subgroepanalyses vanuit een gemengde populatie met en zonder voorgeschiedenis aan CVD. In 4 studies bestaat de blootstelling uit statine gebruik bij aanvang van de studie. In de 6 andere studies wordt een statine bij aanvang van de studie geïnitieerd in de interventiegroep (new-user design). Controlegroepen van de verschillende studies bestaan zowel uit geen statine gebruik, placebo of gebruikelijke zorg.

## Methodologische biasbeoordeling

De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld door de auteur aan de hand van de JBI critical appraisal tools. (41) JBI is een internationale onderzoeksorganisatie die kritische beoordelingsinstrumenten ontwikkelt ter evaluatie van de betrouwbaarheid, relevantie en resultaten van individuele studies in de vorm van specifieke vragenlijsten per studiedesign. De methodologische biasbeoordeling op basis van de JBI vragenlijsten werd uitgevoerd door de auteur en uitgebreid weergegeven in appendix 3.

Checklist Case-controle Studie (42)

| Studie\ Vragen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Jun Ji Et al. (2019) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |

Checklist Cross-sectionele Studie (43)

| Studie\ Vragen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Van Der Ploeg Milly A. Et al. (2016) | + | + | + | - | + | + | - | + |

Checklist Cohort Studie (44)

| Studie\ Vragen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Odeya Barayev Et al. (2023) | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + |
| Orkaby Ariela Et al. (2017) | + | + | + | + | + | + | + | + | - | + | + |
| Ramos Rafaël Et al. (2018) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Benzin Julien Et al. (2019) | + | + | + | + | + | + | + | + | ? | + | + |
| Kim Kyu Et al. (2019) | + | + | + | + | + | + | + | + | ? | ? | + |

Checklist (Post Hoc analyse) Gerandomiseerde Gecontroleerde Studie (45)

| Studie\ Vragen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Guo Yugi Et al. (2020) | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| Zhou Zhen Et al. (2020)* | - | - | - | / | / | + | - | + | / | + | + | + | + |
| Han Benjamin Et al. (2017) | + | - | + | - | - | ? | - | + | + | + | + | + | + |

* Post hoc observationele analyse van een RCT-dataset

### Eindpunt 1: Het verband tussen statines en (cardiovasculaire) mortaliteit

Het verband tussen statines en (cardiovasculaire) mortaliteit werd bestudeerd in 8 van de 10 studies weergegeven in *Tabel 2*. Mortaliteit werd in alle cohort studies en post hoc analyses van RCT's uitgedrukt aan de hand van de HR en in de case-controle studie aan de hand van adjusted odds ratio (AOR).

Mortaliteit als gevolg van alle oorzaken werd bestudeerd als primair eindpunt in de studie van Odeya et al., Han et al., Orkaby et al., Ramos et al. en Kim et al. en als secundair eindpunt in de studie van Zhou et al. en Jun et al. In de studie van Odeya et al., Jun et al. en Kim et al. is de mortaliteit significant lager in de statinegroep in vergelijking met de controlegroep. Er stierven gemiddeld 11 tot 44 % minder 75-plussers onder statinegebruik in vergelijking met de controlegroep. De studie van Ramos et al. maakte een onderscheid tussen 75-plussers met en zonder diabetes mellitus. Statines zijn in deze studie enkel geassocieerd met een significante daling in mortaliteit bij 75-84-jarigen met diabetes mellitus. Dit effect nam aanzienlijk af na de leeftijd van 85 en was eveneens niet significant bij 75-plussers zonder diabetes mellitus. In de studie van Bezin et al. werd algemene mortaliteit geïncludeerd in een gecombineerd primair eindpunt bestaande uit acuut coronair syndroom en algemene mortaliteit bij 75-plussers zowel met als zonder aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren. De studie vermeldt afzonderlijke resultaten voor algemene mortaliteit als sensitiviteitsanalyse, dewelke zijn weergegeven in onderstaande tabel. Statines zijn enkel geassocieerd met een significante daling in algemene mortaliteit bij patiënten met aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren. In de subgroep analyses van Zhou et al., Han et al. en Orkaby et al. werd er geen significant verband aangetoond tussen statinegebruik en mortaliteit bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie.

De studie van Zhou et al, Han et al. en Kim et al. specifieerden naast de algemene mortaliteit ook de cardiovasculaire mortaliteit als secundair eindpunt. De studie van Zhou et al. suggereert en significante daling in cardiovasculaire mortaliteit met 11% bij statinegebruik in vergelijking met de controlegroep. Dit in tegenstelling tot de studie van Han et al. en Kim et al. die beiden geen verband aantoonden tussen cardiovasculaire mortaliteit en statinegebruik bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie.

| **STUDIE** | **MORTALITEIT** | **CARDIOVASCULAIRE MORTALITEIT** |
|---|---|---|
| Odeya Barayev Et al. (2023) (31) | HR 0.89 (95% CI 0.82-0.97) | |
| Zhou Zhen et al. (2020) (33) | HR 0.91 (95% CI 0.75– 1.09) | HR 0.89 (95% CI 0.61 – 1.31) |
| Han Benjamin et al. (2017) (34) | HR 1.34 (95% CI 0.98–1.84; p=0.07) | HR 1.39 (95% CI 0.84 – 2.32; p=0.20) |
| Orkaby Ariela et al (2017) (35) | HR 1.14 (95% CI 0.89–1.47; P=0.30) | |
| Ramos Rafaël et al. (2018) (37) | Zonder diabetes mellitus :<br>75-84: HR 0.98 (95% CI 0.91-1.05)<br>≥ 85 jaar: HR 0.97 (95% CI 0.90-1.05)<br>Met diabetes mellitus:<br>75-84 jaar: HR 0.84 (95% CI 0.75-0.94)<br>≥ 85 jaar: HR 1.05 (95% CI 0.86-1.28) | |
| Bezin Julien et al. (2019) (38) | Primaire preventie groep met aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren: aHR 0.92 (95% CI 0.88-0.95)<br>Primaire preventie groep zonder aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren: aHR 1.01 (95% CI 0.83-1.22) | |
| Jun Ji et al. (2019) (39) | AOR 0.73 (95% CI 0.66–0.81; p=< 0.0001) | |
| Kim Kyu et al. (2019) (40) | HR 0.56 (95% CI 0.34–0.93; p=0.02) | HR 0.64 (95% CI 0.21–1.95; p=0.43) |

*Tabel 2 – Het verband tussen statine en (cardiovasculaire) mortaliteit*

## Eindpunt 2: Het verband tussen statines en majeure cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen (MACE; MI; Beroerte)

Het verband tussen statines en majeure cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen (MACE) werd zowel als primair of als secundair eindpunt bestudeerd in 8 van de 10 studies weergegeven in *Tabel 3*. Het begrip MACE is een overkoepelende uitkomstmaat en wordt in de verschillende studies anders gedefinieerd. In de studie van Odeya et al. wordt MACE gedefinieerd als een gecombineerd eindpunt bestaande uit MI, transient ischemisch event (TIA), beroerte, coronaire revascularisatie (CABG/PCI) en algemene mortaliteit. In de studie van Orkaby et al., Ramos et al. en Kim et al. wordt MACE gedefinieerd als MI, TIA, beroerte, CABG/PCI of cardiovasculaire mortaliteit. De studie van Bezin et al. bestudeert als primaire uitkomstmaat de combinatie van een acuut coronair syndroom (onstabiele angina pectoris, MI of andere ischemische hartaandoeningen) en algemene mortaliteit bij 75-plussers zowel met als zonder aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren en laat beroerte buiten beschouwing. De studie van Jun et al. bestudeert als primaire eindpunt het gecombineerd eindpunt MI, beroerte en mortaliteit. In de studie van Zhou et al. wordt de term MACE niet expliciet gespecifieerd.

Slechts 3 van de 6 studies (Zhou et al., Jun et al. en Kim et al.) konden een significante reductie in MACE aantonen in de statinegroep in vergelijking met de controlegroep. In de studie van Ramos et al. zijn statines enkel geassocieerd met een significante reductie in MACE bij diabetes mellitus patiënten. Dit effect nam wel af na de leeftijd van 85 jaar. Bezin et al. vond ook enkel een significante daling in MACE bij patiënten met aanpasbare cardiovasculaire risicofactoren. De studie van Odeya et al. en Orkaby et al. vonden geen significant verband tussen het voorkomen van MACE en het gebruik van statines in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers.

| **STUDIE** | **MACE** | **MI** | **BEROERTE** |
|---|---|---|---|
| Odeya Barayev et al. (2023) (31) | HR 0.93 (95% CI 0.86-1.01) | | |
| Guo Yuqi et al. (2020) (32) | | | Cohort study: HR: 0.598 (95% CI 0.368-0.973, P < 0.001)<br>RCT: HR: 0.560 (95% CI 0.374-0.838, P < 0.001). |
| Zhou Zhen et al. (2020) (33) | HR 0.71 (95% CI 0.56–0.91) | HR 0.56 (95% CI 0.38–0.83) | HR 0.81 (95% CI 0.58–1.14) |
| Han Benjamin et al. (2017) (34) | | HR 0.70 (95% CI 0.43–1.13; p=0.14) | HR 1.09 (95% CI 0.63–1.90; p=0.76) |
| Orkaby Ariela et al. (2017) (35) | HR 1.05 (95% CI 0.77–1.45; p=0.75) | | 70 + cohort:<br>HR 0.70 (CI 0.45-1.09; P=0.12) |
| Ramos Rafaël et al. (2018) (37) | Zonder diabetes<br>75-84: HR 0.94 (95% CI 0.86-1.04)<br>≥ 85: HR 0.93 (95% CI 0.82-1.06)<br>Met diabetes<br>75-84: HR 0.76 (95% CI 0.65-0.89)<br>≥ 85: HR 0.82 (95% CI 0.53-1.26) | | Zonder diabetes<br>75-84: HR 0.94 (95% CI 0.83-1.07)<br>≥ 85: HR 1.10 (95% CI 0.85-1.41)<br>Met diabetes<br>75-84: HR 0.81 (95% CI 0.66-0.99)<br>≥ 85: HR 0.66 (95% CI 0.37-1.17) |
| Bezin Julien et al. (2019) (38) | Primary prevention with modifiable risk factors group<br>aHR 0.93 (95% CI 0.89-0.96; P < 0.01)<br>Primary prevention without modifiable risk factors group:<br>aHR 1.01 (95% CI 0.86-1.18; P=0.92) | | |
| Jun Ji et al. (2019) (39) | AOR 0.77 (95% CI 0.71–0.84; p=<0.0001) | AOR 1.12 (95% CI 0.90–1.41; p=0.5388) | AOR 0.74 (95% CI 0.61–0.89; p=0.0037) |
| Kim Kyu et al. (2019) SCORE-75 Study (40) | HR 0.59 (95% CI 0.41–0.85; p=0.005) | HR 0.32 (95% CI 0.11–0.99 ; P=0.047) | HR 0.61 (95% CI 0.28–1.33 ; p=0.22) |

*Tabel 3 – Het verband tussen statine en majeure cardiovasculaire events*

Het verband tussen statines en het risico op een fataal of non fataal MI werd als secundair eindpunt bestudeert in 4 verschillende studies weergegeven in *Tabel 3*. De Studie van Zhou et al. en Kim et al. toonden een significante daling in fataal en non fataal MI aan van respectievelijk 44% en 68% ten gevolge van statinegebruik bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie. Deze associatie werd echter niet bevestigd in de studies van Han et al. en Jun et al.

Het verband tussen statines en het risico op een fatale of non fatale beroerte werd als secundair eindpunt bestudeerd in 7 van de 10 studies weergegeven in *Tabel 3*. De studie van Guo et al., Zhou et al. en Jun et al. toonden een significante daling aan in fatale en non fatale beroertes van 19 tot 44 % door statinegebruik bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie. Deze associatie was niet significant gereduceerd in de studie van Han et al. en Kim et al.. Ook in de studie van Orkaby et al. werd geen significant verband aangetoond tussen statinegebruik en (non)fatale beroertes in de oorspronkelijke 70-plussers cohort. De resultaten veranderden niet na een subgroep analyse van de leeftijdsgroep 76-plussers, de afzonderlijke data voor deze subgroep werd echter niet in het artikel gespecifieerd.

### Eindpunt 3: Veiligheid en tolerantie

De post hoc analyse van Zhou et al. en de cross-sectionele studie van Van Der Ploeg et al. zijn a priori opgericht ter bestudering van bijwerkingen ten gevolge van statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers. Daarnaast rapporteren ook 4 andere studies data over veiligheid en tolerantie van statinegebruik bij 75- plussers als secundair eindpunt.

De studie van Zhou et al. bestudeerde als primair eindpunt het effect van statines op “disability free survival”, een gecombineerd eindpunt van algemene mortaliteit, dementie en persisterende fysieke beperkingen, alsook het effect op dementie en fysieke beperking als afzonderlijke secundaire eindpunten. Statines zijn volgens deze studie niet geassocieerd met een significant verschil in “disability free survival” (HR 0.93 (95% CI 0.81–1.07; p=0.36) of risico op dementie (HR 1.13 (95% CI 0.90–1.43; p=0.63)). Dit in tegenstelling tot het eindpunt fysieke beperking (HR 0.70 (95% CI 0.51–0.97; p=0.19)) waarbij wel een lager risico werd aangetoond in de statinegroep ten opzichte van de controlegroep. Om na te gaan of het beschermend effect van statines op fysieke beperkingen het gevolg was van het cardiovasculair voordeel, werd een bijkomende analyse uitgevoerd waarbij deelnemers die een MACE doormaakten voordat ze fysieke beperkingen ontwikkelden, werden uitgesloten. Na deze verkennende analyse verzwakt echter deze associatie en verloor het zijn statische significantie (aHR 0.78 (95% CI 0.6 –1.00)).

De observationele studie van Van Der Ploeg et al. bestudeerde het verband tussen statinegebruik en zelf gerapporteerde hinderlijke spierklachten bij 75-plussers in primaire preventie. Van Der Ploeg et al. vond geen significant verschil in prevalentie van zelf gerapporteerde hinderlijke spierklachten bij statinegebruikers vergeleken met niet-statinegebruikers (OR statin use=1.20, 95% CI 0.68–2.10; P=0.53). Bovendien bleek het stoppen van statinegebruik binnen de negen maanden na baseline onafhankelijk van de hinderlijke spierklachten en is dit dus geen reden voor het stoppen met statines in primaire preventie. De studie van Ramos et al. en Guo et al. rapporteerden tevens gelijkaardige bevindingen en vonden geen significant verschil in incidentie van myalgie of gestoorde levertesten tussen de statine en placebo groep.

De studie van Han et al., Kim et al. en Ramos et al. toonden tevens geen significant verband aan tussen statinegebruik in primaire preventie bij 75-plussers en het voorkomen van kanker, met respectievelijk HR 0.93 (95% CI 0.54-1.59; p=0.78) en HR 0.99 (95% CI 0.71–1.40; P=0.96). De studie van Ramos et al. maakt een onderscheidt tussen ouderen zonder diabetes mellitus (HR 75-84 jaar 1.02 (95% CI 0.93-1.11) en HR ≥ 85 jaar 0.92 (95% CI 0.72-1.17)) en ouderen met diabetes mellitus (HR 75-84 jaar 0.93 (95% CI 0.79-1.10) en HR ≥ 85 jaar 0.64 (0.37-1.10)). Ook het aantal nieuwe diabetes mellitus diagnoses zijn in de studie van Kim et al. (HR 0.71 (95% CI 0.51–1.01; p= .053)), Ramos et al. Guo et al. niet significant verhoogd.

# DISCUSSIE

## Interpretatie van de resultaten

Mortaliteit en cerebro- cardiovasculaire aandoeningen

De uiteenlopende resultaten uit deze systematische review omtrent de effectiviteit van statines op vlak van (cardiovasculaire) mortaliteit en cerebro- cardiovasculaire aandoeningen bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie bevestigen de huidige controverse betreffende dit onderwerp.

Drie studies (Odeya et al., Jun et al. en Kim et al.) tonen een duidelijk significant gunstig effect aan van statines in kader van primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers: Er stierven gemiddeld 11 tot 44 % minder 75-plussers onder statinegebruik in vergelijking met de controlegroep. De bevindingen uit de studie van Ramos et al. en Bezin Julien et al. zijn meer genuanceerd en suggereren dat het effect van statines bij 75-plussers afhankelijk is van cardiovasculaire risicofactoren. Er komen significant minder voorvallen van algemene mortaliteit en MACE voor bij 75-plussers met cardiovasculaire risicofactoren (zoals diabetes, gebruik van antihypertensiva, anti-agreggantia of anticoagulantia) in tegenstelling tot patiënten zonder deze modificeerbare cardiovasculaire risicofactoren. Ook de studie van Kim et al. voerde een subgroep analyse uit ter evaluatie van het differentiële effect van statines volgens bepaalde klinische risicofactoren (leeftijd ≥ of < 80 jaar, geslacht M/V, hypertensie, diabetes mellitus, hartfalen, BMI ≥ of < 25). Uit deze analyse bleek dat het gunstige effect van statines op mortaliteit meer uitgesproken neigt te zijn bij diabetici in vergelijking met niet diabetici ($p_{interactie}$ = 0.066). Dit ondersteunt het idee dat diabetes het risico op mortaliteit en MACE verhoogt, ongeacht de leeftijd. Het gunstig effect van statines op mortaliteit en MACE nam in de studie van Ramos et al. aanzienlijk af bij diabeten boven de 85 jaar. De studie erkent echter de beperkte steekproefgrootte van deze oudere subgroep, met weinig nieuwe statinegebruikers en weinig voorvallen, en daarom beperkte statistische kracht. Ondanks het cardiovasculair risico in de subgroep van 75-plussers zonder diabetes mellitus type 2 significant hoger was dan de risicodrempel die in de ESC en NICE-richtlijnen voor statinegebruik in primaire cardiovasculaire preventie wordt voorgesteld of met andere woorden deze ouderen volgens de huidige richtlijnen in aanmerking komen voor statinebehandeling, kon de studie van Ramos et al. in deze subgroep geen significante associatie aantonen tussen statinebehandeling en reductie in algemene mortaliteit en MACE. De leeftijd op zich levert mogelijks de belangrijkste bijdrage aan het sterfterisico bij ouderen zonder diabetes.

In de subgroep analyses van Zhou et al., Han et al. en Orkaby et al. werd er geen significant verband aangetoond tussen statinegebruik en mortaliteit bij 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie. Deze resultaten zouden suggereren dat statines geen baat hebben in de context van primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers. Subgroep analyses verminderen de steekproefgrootte en het aantal deelnemers in elke behandelingsgroep, welke mogelijk onvoldoende zijn voor het detecteren van kleine verschillen in het risico van minder frequente voorvallen. Er kan niet worden uitgesloten dat de kleine steekproef van deze studies verantwoordelijk zijn voor het gebrek aan waargenomen effect. Volgens Han et al. zouden statines bij ouderen mogelijks leiden tot een invloed op het functioneren of andere nadelige gezondheidseffecten die de cardiovasculaire voordelen teniet doen. Toch zijn hier op basis van deze review geen duidelijke argumenten voor (zie resultaten veiligheid en tolerantie). De auteurs wijzen ook hier op een voorzichtige interpretatie van de resultaten wegens de beperkte steekproefgrootte. De studie van Orkaby et al. toonde bovendien in de grotere gehele cohort van 70-plussers wel een significante reductie aan in algemene mortaliteit na statinegebruik in primaire preventie (HR 0.82 (95% CI 0.69-0.98; p=0.03)). Gezien de betrouwbaarheidsintervallen voor de leeftijdsgroep < 76 jaar (HR 0.76 (95% CI 0.55–1.05; p=0.93)) en ≥ 76 jaar (HR 1,14 (95% CI 0,89-1,47; p=0.30)) elkaar overlappen, duidt dit op geen statistisch significant verschil tussen beide leeftijdsgroepen ($p_{interactie}$ =0.047). Ook werd er opgemerkt dat de relatief gezonde studiepopulatie aan mannelijke artsen mogelijks niet de gemiddelde oudere persoon in de gehele gemeenschap vertegenwoordigd. Deze limiterende factor kan volgens hun mogelijks een verklaring bieden voor het niet aantonen van statistisch significante resultaten.

De suggestie dat het effect van statines bij 75-plussers afhankelijk is van bepaalde cardiovasculaire risicofactoren is in strijdt met de resultaten uit een recentere gepubliceerde studie van Wanchun Xu et al.. Deze studie bestudeerde het effect van statine initiatie in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers op algemene mortaliteit, MACE (beroerte, MI of hartfalen) en majeure bijwerkingen zoals myopathie en leverfunctiestoornissen. De studie toonde een gunstig effect van statine initiatie op algemene mortaliteit en MACE bij 75-plussers zonder verhoogd risico op ongunstige bijwerkingen. Dit voordeel bleef bestaan bij ouderen boven de 85 jaar. Uit een subgroep analyse blijkt ook dat de voordelen niet uitsluitend beperkt bleven tot patiënten met cardiovasculaire equivalenten zoals diabetes mellitus, perifere vasculaire aandoeningen, hypertensieve hartaandoeningen, hypertensieve chronische nierziekten en hypertensieve en diabetische retinopathie. (46)

De studie van Jun et al. toonde significante dalende trends in incidentie van algemene mortaliteit, MACE en beroerte in functie van langere behandelingsduur of blootstelling aan statines. De langste duur van blootstelling aan statines (3-5 jaar) was geassocieerd met een significant grotere risicovermindering in algemene mortaliteit, MACE en beroerte vergeleken met de controlegroep. Statinebehandeling minder dan 1 jaar had echter geen invloed op de klinische uitkomstmaten. Deze resultaten suggereren dat de levensverwachting een belangrijke factor is om in rekening te brengen bij het al dan niet opstarten of verderzetten van een statinebehandeling bij ouderen. Een bepaalde levensverwachting is vereist voordat preventieve (cardiovasculaire) maatregelen zoals het opstarten van een statinebehandeling klinisch relevant kunnen zijn. (47)

Veiligheid en tolerantie

Tot heden bestaat er geen enkele prospectieve studie met als primair doel het bestuderen van mogelijke nadelige effecten van statinegebruik bij 75-plussers in primaire preventie. Onze bevindingen zijn in overeenstemming met de huidige beschikbare gegevens en wijzen niet op specifiek nadelige effecten zoals het ontstaan van nieuwe diabetes mellitus, kanker, hepatotoxiciteit of myopathie bij oudere patiënten. (48) Statines zijn in deze leeftijdscategorie over het algemeen veilig en worden bovendien goed verdragen. (36,49) Leeftijd alleen mag het voorschrijven van een statine niet beperken. Artsen moeten niet minder geneigd zijn om statines voor te schrijven uit schrik voor spierklachten. (50) Daarnaast worden spierklachten ook frequent onterecht toegeschreven aan statinegebruik. Belemmerende spierklachten komen namelijk relatief vaak voor bij ouderen, ongeacht het gebruik van statines. (36)

De Studie van Zhou et al. suggereerde een risicoreductie van lichamelijke beperkingen met 30% na statinegebruik in primaire preventie bij 75-plussers. Deze associatie werd echter zwakker en niet meer statistisch significant na uitsluiting van deelnemers die MACE doormaakten voordat ze lichamelijke beperkingen in de onderzoeksgroep kregen, wat suggereert dat het beschermende effect van statines tegen invaliditeit gedeeltelijk te danken was aan hun rol in het voorkomen van morbiditeit door cardiovasculaire aandoeningen.

## Sterktes en beperkingen van deze systematische review

Deze systematische review werpt licht op de bestaande literatuur rond cardiovasculaire preventie bij ouderen wat tot heden controversieel en onvoldoende bestudeerd is. De grootste sterkte van deze systematische review is de focus op de geriatrische populatie boven de 75 jaar die vaak ondervertegenwoordigd is in klinische studies en waardoor er beperkte specifieke richtlijnen zijn voor deze leeftijdsgroep. Deze review evalueert naast de voordelen ook de mogelijke potentiële risico's van statines. Ouderen hebben mogelijks een ander bijwerkingsprofiel bij het gebruik van statines. Door dit specifiek te onderzoeken, kunnen zorgverleners beter geïnformeerde beslissingen nemen over het voorschrijven van statines aan deze leeftijdsgroep.

Deze systematische review heeft verschillende beperkingen. Er kon geen meta analyse uitgevoerd worden omwille van de heterogeniteit in studie designs, patiëntenpopulaties, interventies en eindpunten. Er waren eveneens onvoldoende uitkomstgegevens beschikbaar om een meta-analyse uit te voeren met betrekking tot de veiligheid en tolerantie van statinegebruik. De huidige evidentie bestaat voornamelijk uit retrospectieve studies en post hoc subgroepanalyses waarbij geweten is dat er altijd een risico bestaat op type I fouten. Cohort studies zijn niet in staat om te controleren voor ongemeten confounders of potentiële verstorende variabelen, waardoor vertekening door residuele verstorende variabelen niet kan worden uitgesloten. Het beperken van frailty bias of healthy user bias is een van de grootste uitdagingen op vlak van studiepopulatie. De meest kwetsbare ouderen worden namelijk uit de meeste studies uitgesloten. Toch representeren deze kwetsbaren een groot percentage van deze oudere populatie boven de 75 jaar. Verschillen in het al dan niet includeren van bepaalde risicofactoren of potentiële verstorende factoren kan leiden tot een vertekening op indicatie of een vertekening door de gezonde gebruiker, wat gedeeltelijk de beperkte waargenomen effectgrootte van statinebehandeling zou kunnen verklaren. Verstoring door indicatie werd in de meeste geïncludeerde studies beperkt door het gebruik van propensity score matching-benadering in combinatie met tijdsafhankelijke aanpassing en sensitiviteitsanalyses voor meerdere comorbiditeiten en comedicaties. We kunnen uit deze systematische review enkel associaties en geen causale verbanden vaststellen vanwege de afwezigheid van RCT's. RCT's voor gebruik van statines in de context van primaire preventie bij personen die bij aanvang ouder zijn dan 75 jaar zijn moeilijk uit te voeren vanwege de leeftijd zelf en de behoefte aan een grotere steekproefgrootte in vergelijking met studies voor secundaire preventie wegens beperkt aantal voorvallen. De geïncludeerde subgroepanalyses hebben een relatief kleine steekproefgrootte met beperkte statistische kracht. De compatibele HR's van de primaire uitkomsten na controle voor verschillende relevante klinische variabelen in de observationele studies verhogen wel de waarschijnlijkheid dat de uitkomst een gevolg is van de blootstelling aan statine. Het aandeel aan ouderen > 85 jaar is in de meeste studies zeer klein, welke de toepasbaarheid van de onderzoeksbevindingen op deze leeftijdsgroep beperkt.

In deze systematische review werd de dosis en het type statine niet in rekening gebracht. Daardoor konden we niet nagaan of het effect van statines mogelijks dosisafhankelijk is. We weten ook dat simvastatine minder krachtig is dan atorvastatine en rosuvastatine dewelke nu steeds meer worden voorgeschreven. Studies waarbij overwegend minder krachtige statines werden gebruikt kan mogelijks leiden tot een onderschatting van het effect of verklaring bieden voor onvoldoende statistische significantie van de resultaten. Bovendien werd op vlak van blootstelling geen onderscheid gemaakt tussen voorafgaand statine gebruik en statine initiatie bij aanvang van de studie. In geval van voorafgaand statine gebruik is de totale duur van statinegebruik niet altijd geweten of in rekening gebracht. De risico-batenverhouding van statinebehandeling bij patiënten die op jongere leeftijd met statinebehandeling begonnen, kan anders zijn dan bij 75-plussers bij wie men overweegt met statinebehandeling te beginnen. Langdurig voorafgaand gebruik kan oa. verband houden met andere gezonde leefstijlgewoonten en mogelijks leiden tot een overschatting van de voordelen (survival bias en healthy user bias) zoals besproken in een eerdere studie van Danaei G. et al.. Deze studie evalueerden het effect van het uitsluiten van prevalente gebruikers van statines in een meta-analyse van observationele studies van personen met en zonder cardiovasculaire aandoeningen. Het blijkt dat hoe groter het aandeel prevalente statinegebruikers in observationele studies, hoe groter de discrepantie tussen observationele en gerandomiseerde schattingen. (51) Door een new user model

te gebruiken waarbij statines bij aanvang van de studie worden geïnitieerd, wordt vertekening door overlevenden en vertekening door covariatenmeting vermeden. We merken wel op dat de definitie van new user tussen de verschillende studies onderling verschillend is. Bijvoorbeeld: new user = nooit statine gebruik of geen gebruik laatste X aantal maanden (variabele wash out periode). Indien niet-statinesgebruikers voorafgaand aan de uitwasperiode statines zouden hebben ingenomen, kan er mogelijks een vertraagd effect van sommige statines optreden, wat een gedeeltelijke verklaring zou kunnen zijn voor het geconstateerde gebrek aan verschillen tussen gebruikers en niet-gebruikers.

Tot slot kunnen we onderrapportage van uitkomstenmaten, in bijzonder van de nadelige effecten van statines, of misclassificatie niet uitsluiten. Het grootste risico voor verkeerde classificatie van voorvallen, afgezien van coderingsfouten in de diagnose, zou betrekking hebben op fatale en genegeerde acute coronaire syndromen. Deze gebeurtenissen worden echter wel meegenomen in de samengestelde uitkomst, zoals algemene mortaliteit. Misclassificatie zou het statistisch vermogen kunnen verminderen, waardoor de resultaten in de richting van de nulhypothese wijzen. Codeerfouten zouden minimaal moeten zijn, aangezien de meeste studies gevalideerde methode gebruikten om de cardiovasculaire uitkomstmaten te identificeren. Het LDL plasmaconcentratie werd in deze review niet opgenomen als uitkomstmaat. Verhoogde cholesterol is nochtans de belangrijkste primaire disponerende risicofactor voor cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen en het voorschrijven van statines. Verschillende RCT's en observationele studies stellen echter dat er bij ouderen geen overdreven aandacht moet besteden worden aan geïsoleerde hypercholesterolemie gezien in de oudere populatie de correlatie tussen het cholesterolniveau en cardiovasculaire mortaliteit slecht is en cholesterol geen voorspellende waarde heeft voor sterfte. (52)

### Toekomstperspectieven en implicaties voor de klinische praktijk

De resultaten van deze verkennende systematische review zijn voornamelijk gebaseerd op retrospectieve gegevens en subgroepanalyses en zijn daarbij onvoldoende voor directe klinische aanbevelingen. Onze bevindingen suggereren mogelijks een gunstig effect van statines voor primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers maar ondersteunen niet het wijdverspreide gebruik ervan op basis van een hoge cardiovasculaire risicodrempel, zoals gesuggereerd door de ESC en NICE-richtlijn, aangezien 75-plussers louter op basis van hun leeftijd reeds deze drempel overschrijden. Door gebrek aan RCT's is het heden onduidelijk welke 75-plussers in primaire cardiovasculaire preventie het meeste baat hebben bij een statinebehandeling. Daarom pleiten wij voorlopig voor een patiëntgerichte benadering bij het beslissen van het verderzetten of initiëren van statines in deze populatie en het besluitvormingsproces te individualiseren. (53) Gezien de heterogeniteit van deze oudere populatie zouden cardiovasculaire risicovoorspellingsinstrumenten ook comorbiditeiten, polyfarmacie, mogelijke bijwerkingen en de beperkte levensverwachting in overweging moeten nemen bij de beslissing om ouderen al dan niet met statines te behandelen. (30,54) Risicoschattingssystemen moeten ontwikkeld worden op basis van gegevens bij ouderen en niet door extrapoleren van het effect van risicofactoren bij jongeren. Voorspellingsinstrumenten voor de kortere termijn (d.w.z. 5 jaar) kunnen redelijk zijn bij ouderen. (55)

Er is nood aan meer kwalitatief onderzoek om sterkere op evidentie gebaseerde richtlijnen te ontwikkelen voor een systematische aanpak bij het voorschrijven van statines in kader van primaire preventie bij 75-plussers. Gerandomiseerde klinische onderzoeken zijn nodig voor het determineren van specifieke klinische factoren die doorslaggevend zijn voor het al dan niet continueren of starten van statines en de effecten op (cardiovasculaire) mortaliteit, cerebro- en cardiovasculaire aandoeningen alsook andere comorbiditeiten of nadelige effecten verder op te helderen. Deze verkennende systematische review vormt een basis voor toekomstige klinische preventiestudies zoals onder andere de STAREE en PREVENTABLE studie die ons mogelijks meer inzichten kunnen bieden om de huidige hiaten in onze kennis op te vullen.(26,27) Door toenemende vergrijzing in onze samenleving wordt preventie bij ouderen de komende decennia wereldwijd een belangrijke uitdaging. Het is cruciaal om effectieve en veilige preventiestrategieën voor cardiovasculaire aandoeningen bij ouderen te identificeren. Gezien de hoge prevalentie aan statinegebruik bij ouderen en onzekere werkzaamheid is er dringend nood aan kwaliteitsvolle risico-baten analyses en kosten effectiviteitsstudies van statinegebruik bij hoogbejaarden.(56)

Een kosteneffectiviteitsstudie van Odden M.C. et al. voorspelt op basis van gegevens uit de PROSPER studie dat statines kosteneffectief zouden kunnen zijn voor primaire preventie bij 75-plussers, maar dat elke statine-gerelateerd bijwerking met impact op het functioneren of cognitie de cardiovasculaire voordelen bij 75-plussers teniet doen en opwegen tegen de kosteneffectiviteit. (57)

Naast het verderzetten of initiëren van statines in primaire cardiovasculaire preventie stelt zich ook de vraag of het stoppen van statines binnen deze leeftijdsgroep nuttig kan zijn? Er is steeds meer bewijs dat statines kunnen, en misschien wel zouden moeten, worden gestopt bij patiënten met een verhoogde kwetsbaarheid of geringe levensverwachting in palliatieve setting. (58) Heden bestaan er weinig specifieke internationale richtlijnen waar artsen zich op kunnen baseren bij het overwegen van staken van statines bij ouderen. (59) Op basis van onze bevindingen zijn er heden geen sterke argumenten voor het stoppen van statines op basis van ongunstige bijwerkingen of een ongunstig risicoprofiel. Stoppen van statines kan echter ook interessant zijn vanuit het standpunt van de patiënt in kader van polyfarmacie. (60) Onderzoek toont aan dat het gebruik van statines bij ouderen aanzienlijk toenam gedurende de laatste decennia ’s, maar niet gerelateerd was aan een veranderde richtlijnen of evidence-based gegevens. (56,61,62) Momenteel loopt in Frankijk de “Statins in the elderly” (SITE) Studie, een 3 jarige open label multicentrische RCT in de eerstelijnszorg. De SITE-studie is een van de eerste die onderzoekt of stoppen met een statinebehandeling in kader van primaire cardiovasculaire preventie een kosteneffectieve en veilige strategie is bij 75-plussers. De kosten effectiviteit wordt geschat aan de hand van de marginale kosten per gewonnen kwaliteitsgecorrigeerde levensjaar (QALY’s) na 36 maanden. Mortaliteit wordt bestudeerd als primair eindpunt in kader van veiligheid. De studie is gestart in 2016 en werd in 2023 afgesloten. Er werden echter na 03-2023 geen updates meer geplaatst op www.Clinicaltrial.gov. (63)

# CONCLUSIE

De effectiviteit van statines in kader van primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers blijft zeer controversieel. Bestaande evidentie is voornamelijk afkomstig van retrospectieve studies en post-hoc subgroepanalyses van gerandomiseerde onderzoeken, met relatief kleine steekproeven en beperkte statistische kracht, en zijn onvoldoende voor het formuleren van een systematische aanpak. Onze resultaten ondersteunen, in overeenstemming met de huidige internationale richtlijnen, de noodzaak om het besluitvormingsproces over statinebehandeling in primaire cardiovasculaire preventie bij 75-plussers in de praktijk te individualiseren op basis van comorbiditeiten, polyfarmacie, mogelijke bijwerkingen en de beperkte levensverwachting van de patiënten. Voorlopig wachten we op de resultaten van de STAREE en PREVENTABLE studie om de huidige hiaten in onze kennis op te vullen en een meer onderbouwde aanpak te ontwikkelen voor het voorschrijven van statines voor primaire preventie bij 75-plussers.

# REFERENTIELIJST


1. The top 10 causes of death [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death

2. Timmis A, Vardas P, Townsend N, Torbica A, Katus H, De Smedt D, et al. European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2021: Executive Summary. Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes. 2022;8(4):377–82.

3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement fromthe European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2017;38(32):2459–72.

4. François Mach, Colin Baigent ALC et al. 2019 ECS/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88.

5. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular risks associated with gender and aging. J Cardiovasc Dev Dis. 2019;6(2).

6. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Vol. 139, Circulation. 2019. 1082–1143 p.

7. Kwak A, Kim JH, Choi CU, Kim IW, Oh JM, Kim K. Comparative effectiveness of statins in secondary prevention among the older people aged 75 years and over. Int J Clin Pharm [Internet]. 2019;41(2):460–9. Available from: https://doi.org/10.1007/s11096-019-00810-w

8. Hale M, Zaman H, Mehdizadeh D, Todd O, Callaghan H, Gale CP, et al. Association between Statins Prescribed for Primary and Secondary Prevention and Major Adverse Cardiac Events among Older Adults with Frailty: A Systematic Review. Drugs Aging. 2020;37(11):787–99.

9. Bao A, Karalis DG. Statin Therapy for Primary and Secondary Prevention in Older Adults. Curr Atheroscler Rep [Internet]. 2024;27(1). Available from: https://doi.org/10.1007/s11883-024-01257-9

10. Strandberg TE, Kolehmainen L, Vuorio A. Evaluation and treatment of older patients with hypercholesterolemia: A clinical review. JAMA - Journal of the American Medical Association. 2014;312(11):1136–44.

11. Statin therapy in the elderly : A review. 2008.

12. J American Geriatrics Society - 2018 - Singh - Statins for Primary Prevention in Older Adults Moving Toward Evidence-Based.pdf.

13. Mortensen MB, Falk E. Primary Prevention With Statins in the Elderly. J Am Coll Cardiol. 2018;71(1):85–94.

14. Nedelands Huisartsen Genootschap. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. Versie 4.0:1–310.

15. Nederlands Huisartsen Genootschap, Cluster Praktijk K en I. Praktische handleiding bij de NHG Standaard CVRM (2019). Versie 2.1:1–19.

16. Nederlands Huisartsen Genootschap. Cardiovasculair risicomanagement (CVRM). Richtlijnendatabase. 2023;

17. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2022;328(8):746–53.

18. Visseren F, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–337.

19. Strandberg T, Vanhanen H. De behandeling van dyslipidemie. Duodecim Medical Publications Ltd [Internet]. :1–17. Available from: https://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00525%0Ahttps://www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00525#

20. Kennisdocument statines. MDR polyfarmacie - module minderen en stoppen medicatie. :1–11.

21. Cegla J. National Institute for Health and Care Excellence guidelines for lipid management. Heart. 2023;109(9):661–7.

22. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): A randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623–30.

23. Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. The Lancet. 2019;393(10170):407–15.

24. Savarese G, Gotto AM, Paolillo S, D'Amore C, Losco T, Musella F, et al. Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: A meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2013;62(22):2090–9.

25. Teng M, Lin L, Zhao YJ, Khoo AL, Davis BR, Yong QW, et al. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2015;32(8):649–61.

26. Zoungas S, Curtis A, Spark S, Wolfe R, McNeil JJ, Beilin L, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: Protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). BMJ Open. 2023;13(4):1–9.

27. Joseph J, Pajewski NM, Dolor RJ, Sellers MA, Perdue LH, Peeples SR, et al. Pragmatic evaluation of events and benefits of lipid lowering in older adults (PREVENTABLE): Trial design and rationale. J Am Geriatr Soc. 2023;71(6):1701–13.

28. Nanna MG, Abdullah A, Mortensen MB, Navar AM. Primary prevention statin therapy in older adults. Curr Opin Cardiol. 2023;38(1):11–20.

29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. The BMJ. 2021;372:2020–1.

30. Strandberg TE. Role of Statin Therapy in Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Elderly Patients. Curr Atheroscler Rep. 2019;21(8):85–9.

31. Barayev O, Hawley CE, Wellman H, Gerlovin H, Hsu W, Paik JM, et al. Statins, Mortality, and Major Adverse Cardiovascular Events among US Veterans with Chronic Kidney Disease. JAMA Netw Open. 2023;6(12):E2346373.

32. Guo Y, Li Y, Liu X, Cui Y, Zhao Y, Sun S, et al. Assessing the effectiveness of statin therapy for alleviating cerebral small vessel disease progression in people ≥75 years of age. BMC Geriatr. 2020;20(1):1–13.

33. Zhen Zhou, MDa, Richard Ofori-Asenso, PhDb, c, Andrea J. Curtis, PhDb, Monique Breslin, PhDa, Rory Wolfe, PhDb, John J. McNeil, PhDb, Anne M. Murray, MD, MScd, e, Michael E. Ernst, PharmDf, g, Christopher M. Reid, PhDb, h, Jessica E. Lockery, MB, BSb, Rob P aMenzies. Association of Statin Use With Disability-Free Survival and Cardiovascular Disease Among Healthy Older Adults. J Am Coll Cardiol. 76(1):17–27.

34. Han BH, Sutin D, Williamson JD, Davis BR, Piller LB, Pervin H, et al. Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: The ALLHAT-LLT randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2017;177(7):955–65.

35. Orkaby AR, Gaziano JM, Djousse L, Driver JA. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Events and Mortality in Older Men. J Am Geriatr Soc. 2017;65(11):2362–8.

36. Van Der Ploeg MA, Poortvliet RKE, Van Blijswijk SCE, Den Elzen WPJ, Van Peet PG, De Ruijter W, et al. Statin use and self-reported hindering muscle complaints in older persons: A population based study. PLoS One. 2016;11(12):1–9.

37. Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A, Alves-Cabratosa L, et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ (Online). 2018;362:1–4.

38. Bezin J, Moore N, Mansiaux Y, Steg PG, Pariente A. Real-Life Benefits of Statins for Cardiovascular Prevention in Elderly Subjects: A Population-Based Cohort Study. American Journal of Medicine. 2019;132(6):740-748.e7.

39. Jun JE, Cho IJ, Han K, Jeong IK, Ahn KJ, Chung HY, et al. Statins for primary prevention in adults aged 75 years and older: A nationwide population-based case-control study. Atherosclerosis [Internet]. 2019;283(February):28–34. Available from: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.030

40. Kim K, Lee CJ, Shim CY, Kim JS, Kim BK, Park S, et al. Statin and clinical outcomes of primary prevention in individuals aged >75 years: The SCOPE-75 study. Atherosclerosis [Internet]. 2019;284(February):31–6. Available from: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.02.026

41. JBI Critical Appraisal Tools | JBI [Internet]. [cited 2025 Mar 15]. Available from: https://jbi.global/critical-appraisal-tools

42. Checklist_for_Case_Control_Studies.docx [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2021-10%2FChecklist_for_Case_Control_Studies.docx&wdOrigin=BROWSELINK

43. Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies.docx [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2021-10%2FChecklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies.docx&wdOrigin=BROWSELINK

44. Checklist_for_Cohort_Studies.docx [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2021-10%2FChecklist_for_Cohort_Studies.docx&wdOrigin=BROWSELINK

45. Revised Checklist for RCTs_updated_1.docx [Internet]. [cited 2025 Mar 18]. Available from: https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fjbi.global%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2023-10%2FRevised%2520Checklist%2520for%2520RCTs_updated_1.docx&wdOrigin=BROWSELINK

46. Xu W, Lee AL, Lam CLK, Danaei G, Wan EYF. Benefits and Risks Associated With Statin Therapy for Primary Prevention in Old and Very Old Adults. Ann Intern Med. 2024;177(6):701–10.

47. Lee SJ, Kim CM. Individualizing Prevention for Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2018;66(2):229–34.

48. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement from the American Heart Association. Vol. 39, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2019. 38–81 p.

49. Nanna MG, Navar AM, Wang TY, Mi X, Virani SS, Louie MJ, et al. Statin use and adverse effects among adults > 75 years of age: Insights from the patient and provider assessment of lipid management (PALM) registry. J Am Heart Assoc. 2018;7(10).

50. Iwere RB, Hewitt J. Myopathy in older people receiving statin therapy: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3):363–71.

51. Danaei G, Tavakkoli M, Hernán MA. Bias in observational studies of prevalent users: Lessons for comparative effectiveness research from a meta-analysis of statins. Am J Epidemiol. 2012;175(4):250–62.

52. Petersen LK, Christensen K, Kragstrup J. Lipid-lowering treatment to the end? A review of observational studies and RCTs on cholesterol and mortality in 80+-year olds. Age Ageing. 2010;39(6):674–80.

53. Clinical Cardiology - 2014 - Wilmot - Statins in the Elderly  A Patient-Focused Approach.pdf.

54. Bertolotti M, Lancellotti G, Mussi C. Management of high cholesterol levels in older people. Geriatr Gerontol Int. 2019;19(5):375–83.

55. Cooney MT, Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Menotti A, Thomsen T, et al. Cardiovascular risk estimation in older persons: SCORE O.P. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(10):1093–103.

56. Chokshi NP, Messerli FH, Sutin D, Supariwala AA, Shah NR. Appropriateness of statins in patients aged ≥80 years and comparison to other age groups. American Journal of Cardiology [Internet]. 2012;110(10):1477–81. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.06.058

57. MICHA R. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. Physiol Behav. 2017;176(1):100–106.

58. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2015;175(5):691–700.

59. van der Ploeg MA, Floriani C, Achterberg WP, Bogaerts JMK, Gussekloo J, Mooijaart SP, et al. Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults: Review of Guidelines. J Am Geriatr Soc. 2020;68(2):417–25.

60. Garfinkel D, Ilhan B, Bahat G. Routine deprescribing of chronic medications to combat polypharmacy. Ther Adv Drug Saf. 2015;6(6):212–33.

61. Gulliford M, Ravindrarajah R, Hamada S, Jackson S, Charlton J. Inception and deprescribing of statins in people aged over 80 years: Cohort study. Age Ageing. 2017;46(6):1001–5.

62. Lo-Ciganic WH, Boudreau RM, Gray SL, Zgibor JC, Donohue JM, Perera S, et al. Cambios en los Medicamentos Hipocolesterolemiantes Utilizados a lo Largo de una Década en Pacientes Mayores Residentes en la Comunidad. Annals of Pharmacotherapy. 2013;47(7–8):984–92.

63. Bonnet F, Bénard A, Poulizac P, Afonso M, Maillard A, Salvo F, et al. Discontinuing statins or not in the elderly? Study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2020;21(1):1–8.

## AUTEURS

Sophie De Backer

## BELANGENVERMENGING

Geen

## FINANCIELE INTERESSE

Geen

## FINANCIERING

Geen

## ACKNOWLEDGMENT

Hartelijk dank aan mijn promotor, Professor Dr Spitaels, voor de begeleiding van deze masterthesis.

# APPENDIX 1 – Richtlijnen

**Recommendations for the treatment of dyslipidaemias in older people (≥70 years).**

| Recommendations | Class[a] | Level[b] |
|---|---|---|
| Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients.[538,539] | I | A |
| Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged ≥70 may be considered, if at high risk or above.[538,539] | IIb | B |
| It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions. | I | C |

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease.
[a]Class of recommendation.
[b]Level of evidence.
Adapted from [3]

© ESC 2021

**Recommendations for Older Adults**
**Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 18 and 19.**

| COR | LOE | Recommendations |
|---|---|---|
| IIb | B-R | 1. In adults older than 75 years of age with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), initiating a moderate-intensity statin may be reasonable[54.4.4.1-1-54.4.4.1-8] |
| IIb | B-R | 2. In adults older than 75 years of age, it may be reasonable to stop statin therapy when functional decline (physical or cognitive), multimorbidity, frailty, or reduced life-expectancy limits the potential benefits of statin therapy.[54.4.4.1-9] |
| IIb | B-R | 3. In adults 76 to 80 years of age with an LDL-C level of 70 to 189 mg/dL (1.7 to 4.8 mmol/L), it may be reasonable to measure CAC to reclassify those with a CAC score of zero to avoid statin therapy.[54.4.4.1-10,54.4.4.1-11] |

*Figuur 1 – Richtlijnen European Society of Cardiology*
*Figuur 1 werd in ongewijzigde vorm overgenomen uit de richtlijn van de European Society of Cardiology* (2,18)
*Figuur 2 – Richtlijnen American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)*
*Figuur 2 werd in ongewijzigde vorm overgenomen uit de Richtlijnen van de American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* (6)

| Population | Recommendation | Grade |
|---|---|---|
| Adults aged 40 to 75 years who have 1 or more cardiovascular risk factors and an estimated 10-year cardiovascular disease (CVD) risk of 10% or greater | The USPSTF recommends that clinicians prescribe a statin for the primary prevention of CVD for adults aged 40 to 75 years who have 1 or more CVD risk factors (ie, dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking) and an estimated 10-year risk of a cardiovascular event of 10% or greater. | B |
| Adults aged 40 to 75 years who have 1 or more cardiovascular risk factors and an estimated 10-year CVD risk of 7.5% to less than 10% | The USPSTF recommends that clinicians selectively offer a statin for the primary prevention of CVD for adults aged 40 to 75 years who have 1 or more CVD risk factors (ie, dyslipidemia, diabetes, hypertension, or smoking) and an estimated 10-year risk of a cardiovascular event of 7.5% to less than 10%. The likelihood of benefit is smaller in this group than in persons with a 10-year risk of 10% or greater. | C |
| Adults 76 years or older | The USPSTF concludes that the current evidence is insufficient to assess the balance of benefits and harms of initiating a statin for the primary prevention of CVD events and mortality in adults 76 years or older. | I |

USPSTF indicates US Preventive Services Task Force.

*Figuur 3 – Richtlijnen US Prevention Task force (USPTF)*
*Figuur 3 werd in ongewijzigde vorm overgenomen uit de Richtlijnen van US Prevention Task force (USPTF)* (17)

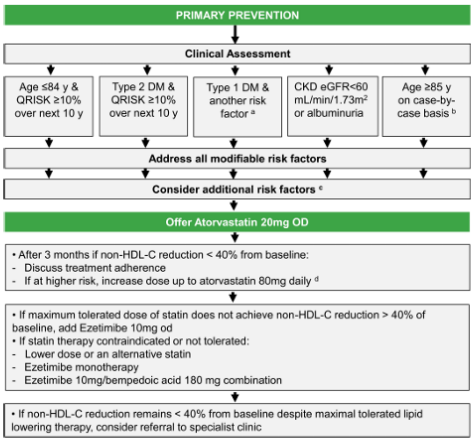



**Figure 2** Summary of lipid-lowering guidance for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease as recommended by the NHS England Accelerated Access Collaborative (AAC) pathway.[11] [a]Additional risk factor could be over 40 years old, diabetes for more than 10 years, nephropathy or another atherosclerotic cardiovascular disease risk factor. [b]Consider comorbidities, frailty and life expectancy. [c]Additional risk factors such as treated for HIV, severe mental illness, taking medicines that cause dyslipidaemia, systemic inflammatory disorders, impaired fasting glycaemia or a recent change in risk factors. [d]Agree the use of higher doses with a renal specialist if eGFR is less than 30 mL/min/1.73 $m^2$. DM, diabetes mellitus; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; HDL-c, high-density lipoprotein cholesterol; OD, once daily.

*Figuur 4 – Richtlijnen National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
*Figuur 4 werd in ongewijzigde vorm overgenomen uit de Richtlijnen van National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*(21)

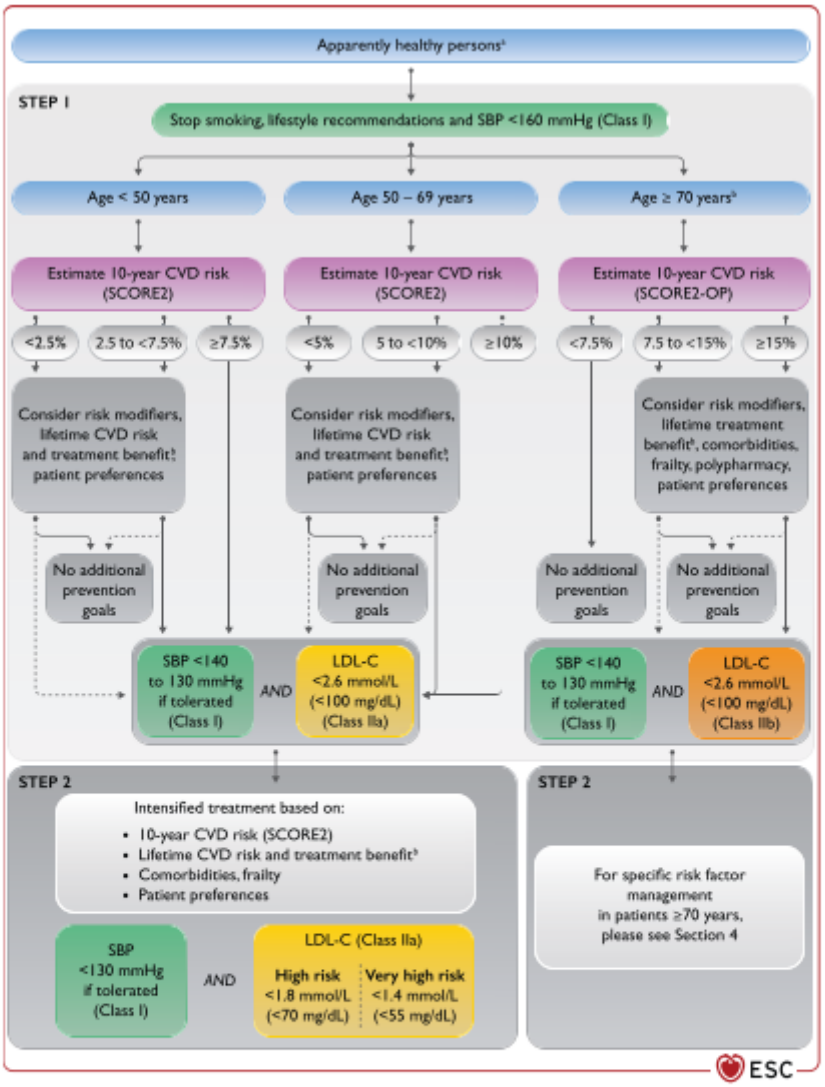



**Figure 6** Flow chart of cardiovascular disease risk and risk factor treatment in apparently healthy persons. ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CKD = chronic kidney disease; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; ESC = European Society of Cardiology; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LIFE-CVD = LIFEtime-perspective CardioVascular Disease; SBP = systolic blood pressure; SCORE2 = Systematic Coronary Risk Estimation 2; SCORE2-OP = Systematic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons. Solid lines represent default options for the majority of people. Dotted lines represent alternative choices for some, depending on the patient-specific characteristics and conditions indicated in the boxes. Ultimate treatment goals for SBP (<130 mmHg) and LDL-C (according to level of risk) according to the respective ESC Guidelines are to be pursued as indicated. The stepwise approach has to be applied as a whole: after STEP 1, considering proceeding to the intensified goals of STEP 2 is mandatory. Risk scores are available in the ESC CVD Risk Calculator app for mobile devices (https://www.escardio.org/Education/ESC-Prevention-of-CVD-Programme/Risk-assessment/esc-cvd-risk-calculation-app) and at websites such as https://www.u-prevent.com. [a]Does not include patients with CVD, DM, CKD, or FH. [b]The LIFE-CVD model for estimating lifetime CVD risk and treatment benefit is calibrated for low- and moderate-risk regions (see *Box 1*).

*Figuur 5 – Richtlijnen European Society of Cardiology*

*Figuur 5 werd in ongewijzigde vorm overgenomen uit de richtlijn van de European Society of Cardiology* **(2,18)**

# APPENDIX 2 - Zoekstrategie

**PICO**

P: ouderen 75-plussers

I: statines (Initiatie of voorafgaand gebruik)

C: placebo, gebruikelijke zorg of geen interventie

O: (cardiovasculaire) mortaliteit en cardiovasculaire events (beroerte en MI)

**Inclusiecriteria**

Studies die het verband bestuderen tussen een statine en (cardiovasculaire) mortaliteit, majeure cardio en cerebrovasculaire events (MACE, myocardinfarct of beroerte) en hun veiligheid en tolerantie in vergelijking met placebo, usual care of geen statinegebruik bij 75-plussers zonder voorgeschiedenis aan cardio- of cerebrovasculaire events (myocard infarct, beroerte, coronair of perifeer vaatlijden)

➔ Initieel zoektermen gebaseerd op RCT's en prospectieve cohort studies om het risico op methodologische bias en aantal zoekresultaten te beperken.
➔ Later tijdens screeningsprocedure werden ook andere studiedesigns geaccepteerd.

**Exclusiecriteria**

- Andere reviews, expert opinies, conference abstracts, …
- Studies met onvolledig gepubliceerde onderzoeksresultaten of waarbij full tekst niet online beschikbaar is
- Studies die niet in het Frans, Nederlands of Engels beschikbaar zijn.
- Studies die niet voldoen aan de inclusiecriteria
- Studies met studiepopulatie jonger dan 75 jaar of afwezigheid van afzonderlijke resultaten voor deze subgroep populatie.

**Databanken**

- PubMed (including MEDLINE)
- Embase (via Embase.com)
- WoS Core Collection *
- Scopus
- CENTRAL (Cochrane library)
- CINAHL (via EBSCOhost)

* Editions:
Science Citation Index Expanded
(SCI-EXPANDED)--1955-present
Social Sciences Citation Index
(SSCI)--1956-present
Arts & Humanities Citation Index
(AHCI)--1975-present
Conference Proceedings Citation Index – Social Science & Humanities
(CPCI-SSH)--1990-present
Book Citation Index – Science
(BKCI-S)--2005-present
Book Citation Index – Social Sciences & Humanities
(BKCI-SSH)--2005-present
Emerging Sources Citation Index
(ESCI)--2019-present
Current Chemical Reactions
(CCR-EXPANDED)--1985-present
Index Chemicus
(IC)--1993-present

**Concept 1 = Ouderen - 75 plussers**

Mesh - termen:

- Aged (vanaf 65 jaar)
- ~~Frail elderly~~
- ~~Aged, 80 and over~~

Emtree – termen

- Aged
-

Synoniemen: elderly; elderly patients; senior*; senior citizen; geriatric; old; older; older people; older adults; older individuals; older participant; adults older than 75 years; age 75 and older; aged (>) 75 years; over 75 years; > 75 years of age; > 75 years old;

**Pubmed**

"Aged"[Mesh] OR “elderly” [tiab] OR “senior*” [tiab] OR “Geriatr*” [tiab] OR “old person*” [tiab] OR “older” [tiab] OR “age 75” [tiab] OR “aged 75” [tiab] OR “75 years” [tiab] OR “over 75” [tiab] OR “age 80” [tiab] OR “aged 80” [tiab] OR “80 years” [tiab] OR “over 80” [tiab] OR “age 85” [tiab] OR “aged 85” [tiab] OR “85 years” [tiab] OR “over 85” [tiab]

**Embase**

'aged'/exp OR ‘elderly’:ti,ab,kw OR ‘senior*’:ti,ab,kw OR ‘Geriatr*’:ti,ab,kw OR ‘old person*’:ti,ab,kw OR ‘older’:ti,ab,kw OR ‘age 75’:ti,ab,kw OR ‘aged 75’:ti,ab,kw OR ‘75 years’:ti,ab,kw OR ‘over 75’:ti,ab,kw OR ‘age 80’:ti,ab,kw OR ‘aged 80’:ti,ab,kw OR ‘80 years’:ti,ab,kw OR ‘over 80’:ti,ab,kw OR ‘age 85:ti,ab,kw’ OR ‘aged 85’:ti,ab,kw OR ‘85 years’:ti,ab,kw OR ‘over 85’:ti,ab,kw

**CINAHL**

(MH "Aged+") OR TI(“elderly” OR “senior*” OR “Geriatr*” OR “old person*” OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”) OR AB(“elderly” OR “senior*” OR “Geriatr*” OR “old person*” OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”)

**Web of science**

TS=( “elderly” OR “senior*” OR “Geriatr*” OR “old person*” OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”)

**Scopus**

TITLE-ABS (“elderly” OR “senior*” OR “Geriatr*” OR “old person*” OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”) OR AUTHKEY(“elderly” OR “senior*” OR “Geriatr*” OR “old person*” OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”)

**CENTRAL (via Cochrane)**

[mh "Aged"] OR ((“elderly” OR senior* OR Geriatr* OR (old NEXT person*) OR “older” OR “age 75” OR “aged 75” OR “75 years” OR “over 75” OR “age 80” OR “aged 80” OR “80 years” OR “over 80” OR “age 85” OR “aged 85” OR “85 years” OR “over 85”):ti,ab,kw)

**Concept 2 = Primaire cardiovasculaire preventie of zonder voorgeschiedenis aan cardiovasculaire events (cerebrovasculaire aandoeningen, coronair of perifeer vaatlijden)**

Mesh-termen:

- Primary prevention
- Preventive medicine
- Atherosclerosis / prevention and control
- Cardiovascular Diseases / prevention and control

Emtree-termen

- Primary prevention
- Preventive medicine

Related terms: primary cardiovascular disease prevention; primary prevention of cardiovascular disease(s); free of cardiovascular disease; without cardiovascular disease; absence of cardiovascular disease

**Pubmed**

"Primary prevention"[Mesh:NoExp] OR “Preventive medicine” [Mesh:NoExp] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Atherosclerosis/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR “Primary prevention”[tiab:~2] OR “free of cardiovascular disease” [tiab:~0] OR “free of cardiovascular diseases” [tiab:~0] OR “without cardiovascular disease” [tiab:~0] OR “without cardiovascular diseases” [tiab:~0] OR “absence of cardiovascular disease” [tiab:~0] OR “absence of cardiovascular diseases” [tiab:~0]

**Embase**

'primary prevention'/de OR 'preventive medicine'/de OR 'cardiovascular disease'/exp/dm_pc OR 'atherosclerosis'/exp/dm_pc OR (‘Primary’ NEAR/3 ‘prevention’):ti,ab,kw OR ‘free of cardiovascular disease*’:ti,ab,kw OR ‘without cardiovascular disease*’:ti,ab,kw OR ‘absence of cardiovascular disease*’:ti,ab,kw

**CINAHL**

(MH "Preventive Health Care/PC") OR (MH "Cardiovascular Diseases/PC") OR (MH "Atherosclerosis/PC") OR TI((“Primary” W3 “prevention”) OR “free of cardiovascular disease*” OR “without cardiovascular disease*” OR “absence of cardiovascular disease*”) OR AB ((“Primary” W3 “prevention”) OR “free of cardiovascular disease*” OR “without cardiovascular disease*” OR “absence of cardiovascular disease*”)

**Web of science**

TS=((“Primary” NEAR/3 “prevention”) OR “free of cardiovascular disease*” OR “without cardiovascular disease*” OR “absence of cardiovascular disease*”)

**Scopus**

TITLE-ABS ((“Primary” W/3 “prevention”) OR “free of cardiovascular disease*” OR “without cardiovascular disease*” OR “absence of cardiovascular disease*”) OR AUTHKEY ((“Primary” W/3 “prevention”) OR “free of cardiovascular disease*” OR “without cardiovascular disease*” OR “absence of cardiovascular disease*”)

**Cochrane**

[mh "Primary prevention"] OR [mh "Preventive medicine"] OR [mh "Cardiovascular diseases"/PC] OR [mh "Atherosclerosis"/PC] OR (((primary NEXT/3 prevention) OR (“Free of cardiovascular” NEXT/1 disease*) OR (“without cardiovascular” NEXT/1 disease*) OR (“absence of cardiovascular” NEXT/1 disease*)):ti,ab,kw)

**Concept 3 = Statine**

Mesh-termen:

- Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors
- Atorvastatin
- Pravastatin
- Simvastatin
- Rosuvastatin calcium

Emtree- termen

- Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors
- Atorvastatin
- Pravastatin
- Simvastatin
- Rosuvastatin

Synoniemen: statin(s); Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A (reductase) Inhibitor(s); HMG-CoA (Reductase) Inhibitor(s); HMG CoA Reductase Inhibitor(s);

Aanverwante termen: Anticholesteremic Agents

**Pubmed**

"Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR “Atorvastatin” [Mesh] OR “Pravastatin” [Mesh] OR “Simvastatin” [Mesh] OR “Rosuvastatin calcium” [Mesh] OR “statin*” [tiab] OR “atorvastatin*” [tiab] OR “pravastatin*” [tiab] OR “simvastatin*” [tiab] OR “rosuvastatin*” [tiab] OR “Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitor” [tiab:~2] OR “Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitors” [tiab:~2] OR “HMG CoA Inhibitor” [tiab:~2] OR “HMG CoA Inhibitors” [tiab:~2]

**Embase**

'hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor'/exp OR 'atorvastatin'/exp OR 'pravastatin'/exp OR 'simvastatin'/exp OR 'rosuvastatin'/exp OR ‘statin*’:ti,ab,kw OR ‘atorvastatin*’:ti,ab,kw OR ‘pravastatin*’:ti,ab,kw OR ‘simvastatin*’:ti,ab,kw OR ‘rosuvastatin*’:ti,ab,kw OR (‘Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A’ NEAR/3 ‘Inhibitor*’):ti,ab,kw OR (‘HMG CoA’ NEAR/3 ‘Inhibitor*’):ti,ab,kw

**CINAHL**

((MH "Statins+") OR (MH “Atorvastatin”) OR (MH ”Pravastatin”) OR (MH “simvastatin”) OR (MH “rosuvastatin”) OR TI(“statin*” OR “atorvastatin*” OR “pravastatin*” OR “simvastatin*” OR “rosuvastatin*” OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” W/3 “Inhibitor*”) OR (“HMG CoA” W3 “Inhibitor*”)) OR AB (“statin*” OR “atorvastatin*” OR “pravastatin*” OR “simvastatin*” OR “rosuvastatin*” OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” W3 “Inhibitor*”) OR (“HMG CoA” W3 “Inhibitor*”))

**Web of science**

TS=(“statin*” OR “atorvastatin*” OR “pravastatin*” OR “simvastatin*” OR “rosuvastatin*” OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” NEAR/3 “Inhibitor*”) OR (“HMG CoA” NEAR/3 “Inhibitor*”))

**Scopus**

TITLE-ABS (“statin*” OR “atorvastatin*” OR “pravastatin*” OR “simvastatin*” OR “rosuvastatin*” OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” W/3 “Inhibitor*”) OR (“HMG CoA” W/3 “Inhibitor*”)) OR AUTHKEY (“statin*” OR “atorvastatin*” OR “pravastatin*” OR “simvastatin*” OR “rosuvastatin*” OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” W/3 “Inhibitor*”) OR (“HMG CoA” W/3 “Inhibitor*”))

**Cochrane**

[mh "Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"] OR [mh "Atorvastatin"] OR [mh "Pravastatin"] OR [mh "Simvastatin"] OR [mh "Rosuvastatin calcium"] OR ((statin* OR atorvastatin* OR pravastatin* OR simvastatin* OR rosuvastatin* OR (“Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A” NEXT/3 Inhibitor*) OR (“HMG-CoA” NEXT/3 Inhibitor*)):ti,ab,kw)

**Concept 4 = Randomized controlled trails**

**Pubmed**

"Randomized Controlled Trial" [Publication Type]

**Embase**

'randomized controlled trial'/exp

**CINAHL**

(MH "Randomized Controlled Trials")

**Web of science**

TS=( “randomized controlled trial”)

**Scopus**

TITLE-ABS (“randomized controlled trial”) OR AUTHKEY (“randomized controlled trial”)

**Cochrane**

[mh "Randomized Controlled Trial"]

Of MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trial] explode all trees

**Volledige zoekstrategie**

| DATABANK | ZOEKSTRATEGIE | RESULTATEN 04/06/2024 |
|---|---|---|
| **PUBMED (NCBI, inclusief medline)** | ((("Aged"[Mesh] OR "elderly" [tiab] OR "senior*" [tiab] OR "Geriatr*" [tiab] OR "old person*" [tiab] OR "older" [tiab] OR "age 75" [tiab] OR "aged 75" [tiab] OR "75 years" [tiab] OR "over 75" [tiab] OR "age 80" [tiab] OR "aged 80" [tiab] OR "80 years" [tiab] OR "over 80" [tiab] OR "age 85" [tiab] OR "aged 85" [tiab] OR "85 years" [tiab] OR "over 85" [tiab]) AND ("Primary prevention"[Mesh:NoExp] OR "Preventive medicine" [Mesh:NoExp] OR "Cardiovascular Diseases/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Atherosclerosis/prevention and control"[Mesh:NoExp] OR "Primary prevention"[tiab:~2] OR "free of cardiovascular disease" [tiab:~0] OR "free of cardiovascular diseases" [tiab:~0] OR "without cardiovascular disease" [tiab:~0] OR "without cardiovascular diseases" [tiab:~0] OR "absence of cardiovascular disease" [tiab:~0] OR "absence of cardiovascular diseases" [tiab:~0])) AND ("Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors"[Mesh] OR "Atorvastatin" [Mesh] OR "Pravastatin" [Mesh] OR "Simvastatin" [Mesh] OR "Rosuvastatin calcium" [Mesh] OR "statin*" [tiab] OR "atorvastatin*" [tiab] OR "pravastatin*" [tiab] OR "simvastatin*" [tiab] OR "rosuvastatin*" [tiab] OR "Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitor" [tiab:~2] OR "Hydroxymethylglutaryl-Coenzyme A Inhibitors" [tiab:~2] OR "HMG CoA Inhibitor" [tiab:~2] OR "HMG CoA Inhibitors" [tiab:~2])) AND ("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) | 428 |
| **EMBASE (Embase.com)** | #1 AND #2 AND #3 AND #4 NOT 'conference abstract':it | 904 |
| **CINAHL (EBSCO host)** | S1 AND S2 AND S3 AND S4 | 84 |
| **WEB OF SCIENCE CORE COLLECTION** | #1 AND #2 AND #3 AND #4 NOT DT=("meeting abstract") | 35 |
| **SCOPUS** | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 51 |
| **CENTRAL (Cochrane library)** | #1 AND #2 AND #3 AND #4 | 0 |

*Tabel 1 - Zoekstrategie: databank en bijhorende zoektermen*

# APPENDIX 3 – Methodologische Biasbeoordeling

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR CASE CONTROL STUDIES

Reviewer_____Sophie_____De_____Backer_____
Date_____14/01/2025_____

Author_____JUN JI ET AL._____Year___2019_____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the groups comparable other than the presence of disease in cases or the absence of disease in controls? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were cases and controls matched appropriately? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Were the same criteria used for identification of cases and controls? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Was exposure measured in a standard, valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Was exposure measured in the same way for cases and controls? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Were outcomes assessed in a standard, valid and reliable way for cases and controls? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was the exposure period of interest long enough to be meaningful? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR ANALYTICAL CROSS SECTIONAL STUDIES

Reviewer_____Sophie_____De_____Backer_____
Date_____14/01/2025_____

Author_____ VAN DER PLOEG MILLY A. ET AL. _____Year___2016_____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the study subjects and the setting described in detail? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 5. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 8. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies - **3** tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____ Odeya Barayev Et al._____Year____2023_____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____ Orkaby Ariela et al._____Year_____2017____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____ Ramos Rafaël et al._____Year_____2018___ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____ Bezin Julien et al._____Year___2019___ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | ☐ | ☐ | X | ☐ |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR COHORT STUDIES

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____ Kim Kyu et al. _____Year____2019___ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | Not applicable |
|---|---|---|---|---|
| 1. Were the two groups similar and recruited from the same population? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. Was the exposure measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. Were confounding factors identified? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. Were strategies to deal with confounding factors stated? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. Was the follow up time reported and sufficient to be long enough for outcomes to occur? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored? | ☐ | ☐ | X | ☐ |
| 10. Were strategies to address incomplete follow up utilized? | ☐ | ☐ | X | ☐ |
| 11. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____Guo Yugi Et al._____Year___2020___ Record Number_____

| | | Yes | No | Unclear | NA |
|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 2. | Was allocation to treatment groups concealed? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 3. | Were treatment groups similar at the baseline? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 4. | Were participants blind to treatment assignment? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 5. | Were those delivering treatment blind to treatment assignment? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 6. | Were outcomes assessors blind to treatment assignment? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 7. | Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 8. | Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 9. | Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 10. | Were outcomes measured in the same way for treatment groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 11. | Were outcomes measured in a reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 12. | Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 13. | Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

## JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/01/2025_____

Author_____Zhou Zhen Et al. _____Year____2020_____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | NA |
|---|---|---|---|---|
| 14. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 15. Was allocation to treatment groups concealed? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 16. Were treatment groups similar at the baseline? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 17. Were participants blind to treatment assignment? | ☐ | ☐ | ☐ | X |
| 18. Were those delivering treatment blind to treatment assignment? | ☐ | ☐ | ☐ | X |
| 19. Were outcomes assessors blind to treatment assignment? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 20. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 21. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 22. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? | ☐ | ☐ | ☐ | X |
| 23. Were outcomes measured in the same way for treatment groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 24. Were outcomes measured in a reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 25. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 26. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

_____

_____

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.

# JBI CRITICAL APPRAISAL CHECKLIST FOR RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

Reviewer_____Sophie De Backer_____Date_____14/02/2025_____

Author_____ Han Benjamin Et al. _____Year__2017____ Record Number_____

| | Yes | No | Unclear | NA |
|---|---|---|---|---|
| 27. Was true randomization used for assignment of participants to treatment groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 28. Was allocation to treatment groups concealed? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 29. Were treatment groups similar at the baseline? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 30. Were participants blind to treatment assignment? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 31. Were those delivering treatment blind to treatment assignment? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 32. Were outcomes assessors blind to treatment assignment? | ☐ | ☐ | X | ☐ |
| 33. Were treatment groups treated identically other than the intervention of interest? | ☐ | X | ☐ | ☐ |
| 34. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 35. Were participants analyzed in the groups to which they were randomized? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 36. Were outcomes measured in the same way for treatment groups? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 37. Were outcomes measured in a reliable way? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 38. Was appropriate statistical analysis used? | X | ☐ | ☐ | ☐ |
| 39. Was the trial design appropriate, and any deviations from the standard RCT design (individual randomization, parallel groups) accounted for in the conduct and analysis of the trial? | X | ☐ | ☐ | ☐ |

Overall appraisal: Include X Exclude ☐ Seek further info ☐

Comments (Including reason for exclusion)

© JBI, 2020. All rights reserved. JBI grants use of these tools for research purposes only. All other enquiries should be sent to jbisynthesis@adelaide.edu.au.