Statinevoorschrijfgedrag en dalende nierfunctie: een kwaliteitsverbeterend project

Elfri Van Roy, KULeuven

Promotor: Prof. Dr. Ann Van den Bruel, KULeuven
Co-promotoren: Prof. Dr. Patrick Coursier, KULeuven

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2024-2025

©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

Inhoud

Abstract 4
Achtergrond 4
Methodologie 4
Resultaten 4
Discussie 4
Achtergrond 5
Onderzoeksvragen 7
Methodologie 8
Literatuurstudie 8
AUDIT 8
Datacollectie 8
Analyse 9
Resultaten 10
Literatuurstudie 10
Reviews 10
Klinische trials 12
Richtlijnen 17
AUDIT 18
Discussie 22
Literatuurstudie 22
Reviews 22
Klinische trials 22
Guidelines 24
Nefrotoxiciteit 25
AUDIT: gebruik in praktijk 27
Conclusies 29
Afkortingen 33
Bronnen 34
Goedgekeurd protocol 38
Gunstig advies Ethisch Comité 44
Appendices 47

Abstract

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen blijven een belangrijke bron van morbiditeit en mortaliteit in Vlaanderen. Een effectieve methode van risicoreductie is de verlaging van de LDL-cholesterol onder de vorm van statines. Over de veiligheid hiervan blijven er in de literatuur belangrijke discussies bestaan. De meest frequent vermelde bijwerkingen zijn: myopathie, diabetes mellitus type 2, hemorragisch CVA, hepatotoxiciteit, en nefrotoxiciteit. Bovendien adviseert het BCFI om bij het voorschrijven van statines de nierfunctie niet uit het oog te verliezen, om overdosering bij CKD-patiënten te vermijden.

Methodologie

In deze studie onderzoeken we hoe correct statines voorgeschreven worden bij verlaagde nierfuncties in twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen. Allereerst voeren we een literatuurstudie om de kwaliteit van de bestaande evidentie, alsook de huidige richtlijnen te evalueren. Hieruit proberen we conclusies te formuleren omtrent veilige statinedoseringen bij een beperkte nierfunctie. Vervolgens kijken we door middel van een klinische AUDIT naar het statinevoorschrijfgedrag bij CKD-patiënten, waarbij we de opgelegde Europese dosisbeperkingen hanteren.

Resultaten

De literatuurstudie toont een belangrijk gebrek aan goede evidentie omtrent dosisbeperkingen bij verminderde nierfuncties. Zo zijn de bestaande aanbevelingen expert opinions, en vonden we geen systematic reviews over dit onderwerp terug. Niettemin, konden we in de 22 klinische trials die we selecteerden weinig safety concerns op renaal vlak weerhouden. Het gebrek aan gerichte studies met de juiste studiepopulatie en onderzoeksvragen limiteert de evidentie van deze data weliswaar. De AUDIT toont dat er nog regelmatig te hoge dosissen statines worden voorgeschreven bij patiënten met verlaagde eGFR-waarden. Vooral pravastatine en simvastatine werden telkens te hoog gedoseerd bij patiënten met eGFR-waarden van respectievelijk <60 ml/min en ≥30 ml/min, en <30 ml/min. Ook werd rosuvastatine nog gegeven bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, waar dit gecontra-indiceerd is.

Discussie

Gezien de slechte evidentie en het gebrek aan geobserveerde renale bijwerkingen in klinische studies, zijn de bestaande richtlijnen omtrent dosisbeperkingen mogelijks te streng. Verder focussen de belangrijkste richtlijnen zich ofwel op cardiovasculaire aandoeningen ofwel op chronische nierinsufficiëntie, terwijl hier vaak een overlap bestaat. Dit zorgt voor onzekerheid bij het voorschrijven. Tot slot zijn de Europese SKPs het strengste, maar soms ook vaag en daarenboven meestal slecht onderbouwd. Dit maakt dat we de frequente overdoseringen in onze AUDIT moeten relativeren. Over het algemeen is er meer gericht onderzoek nodig om goede richtlijnen te kunnen formuleren over veilige statinedoseringen bij CKD-patiënten.

Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen zijn nog altijd een belangrijke oorzaak van sterfte in Vlaanderen. Volgens Domus Medica was het hier zelfs de tweede grootste doodsoorzaak in 2016[1]. Bijgevolg is er duidelijk nood aan de identificatie en behandeling van relevante risicofactoren. De belangrijkste zijn verwerkt in het kwantitatieve risicoscoresysteem SCORE: geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk, en de verhouding totaal cholesterol/HDL-cholesterol[1,2]. Een manier om het risico op cardiovasculaire aandoeningen te doen dalen, is de vermindering van de cholesterol, en dan vooral de LDL-cholesterol. De voornaamste medicamenteuze methode hiervoor is onder de vorm van hypolipemiërende middelen, waarvan statines de meest onderzochten zijn en de best bewezen effectiviteit hebben[2].

Met de huidige prevalentie van personen met een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel in België is het logisch dat statines veelvuldig voorgeschreven worden. Het zal bijgevolg dus niet verbazen dat in de besparingsmaatregelen van het RIZIV (Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering) in 2022 ook statines opgenomen werden[3]. Dit is bedoeld om de kwaliteit van het voorschrijven te bevorderen, en onnodig of zelfs nadelig gebruik van bepaalde medicatie te reduceren. Eén van de richtlijnen waar het RIZIV hier naar verwijst is een rapport van het KCE (Federaal Kenniscentrum voor gezondheidszorg) uit 2019[4]. Dit bevat onder andere een beslissingstool om huisartsen en patiënten te helpen bij het wel of niet kiezen voor een statine als cholesterolverlagend middel. De tool geeft dan, specifiek gericht op de risicofactoren van de individuele patiënt, een opsomming van de mogelijke voor- en nadelen van statinegebruik.

Over de bijwerkingen is er intussen ook veel andere literatuur gerapporteerd[5–7]. Voor meerdere van deze potentiële gevolgen bestaat er tot op heden nog geen duidelijke consensus. De meest frequent vermelde bijwerkingen zijn: myopathie, de ontwikkeling van diabetes mellitus type 2, hemorragisch CVA (CerebroVasculair Accident), hepatotoxiciteit, en nefrotoxiciteit. Myopathie wordt gedefinieerd als onverklaarde spierpijn of -zwakte met een stijging van de serum creatinekinase (CK) tot meer dan het tienvoud van de bovengrens van de normaalwaarden (upper limit of normal, ULN)[5]. Volgens Newman et al. geven statines hier een relatief risico van <0.1% op, met het hoogste risico in het eerste jaar na therapiestart of dosisverhoging. Rhabdomyolyse daarentegen is zeldzaam met een prevalentie van slechts 0.01%. Ten tweede zijn er in de literatuur grote verschillen over de incidentie van nieuwe type 2-diabetes diagnoses onder statinegebruik. Newman et al. beschrijven een hazard ratio van 1.1-1.2% na 5 jaar therapie en dan vooral bij patiënten met reeds een verhoogd risico zoals prediabetes en metabool syndroom. Het is belangrijk om hierbij het bewezen gunstige effect van statines op het cardiovasculaire risico niet te vergeten, want voor elke nieuwe diagnose worden meerdere cardiovasculaire events vermeden. Dezelfde redenering wordt toegepast op het betwiste toegenomen risico op hemorragische CVA. Ondanks de onenigheid hierover, zorgen statines hoe dan ook voor een overall verlaagd risico op beroertes in deze populatie. In deze twee gevallen wegen de voordelen van statinegebruik dan ook duidelijk op tegen de potentiële nadelen. Vervolgens is hepatotoxiciteit een wel bekende bijwerking met volgens Newman et al. slechts een risico van 0.001%. Dosisafhankelijke transaminasestijging wordt daarentegen frequenter beschreven, maar zou beperkt zijn en klinisch geen duidelijk verband hebben met leverschade.

Tot slot zijn er nog de mogelijke renale bijwerkingen van statines, waar vooralsnog veel meningsverschillen over blijven bestaan. Newman et al. ontkennen nadelige effecten maar vermelden wel microscopische hematurie en proteïnurie, die transiënt en klinisch irrelevant zouden zijn. Andere auteurs geven bovendien aan dat statines een positief effect hebben op de nierfunctie[6]. Aan de andere kant beschrijven Yebyo et al. in hun review echter een significant verhoogd risico op nierfunctiedaling tijdens een statinebehandeling, met een relatief risico van 1.12 ten opzichte van placebo[7].

Hierop volgend adviseerde het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) in een recente publicatie om bij het voorschrijven van statines de nierfunctie niet uit het oog te verliezen[8]. Deze aanbeveling komt van de Food and Drug Administration (FDA), die zich baseerde op een observationele retrospectieve studie van Shin et al[9]. Zij analyseerden 152101 elektronische patiëntendossiers uit de VS en stelden hier vast dat rosuvastatine vaak overgedoseerd werd. De aanbeveling van de FDA is namelijk om bij ernstige nierinsufficiëntie (bij een eGFR <30 ml/min) te starten met een dosis van maximaal 5 mg en deze eventueel te verhogen tot maximaal 10 mg[9]. Van de 1504 (0.8%) patiënten uit de studie met zo'n nierfunctie was bij 79.9% gestart met een te hoge dosis (>5 mg). 43.9% kreeg daarenboven zelfs een dosis die volledig gecontra-indiceerd was (>10 mg). Het BCFI wil met hun publicatie artsen herinneren aan de Europese aanbevelingen omtrent de dosering van statines in functie van verlaagde nierfunctiewaardes. Voor de vier producten op de Belgische markt zijn de aanbevolen beperkingen volgens hun SKP (samenvatting van de productkenmerken) samengevat in tabel 1. Deze kunnen dusdanig als veilig beschouwd worden.

	Matige nierinsufficiëntie (eGFR <60 en ≥30 ml/min)	**Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30 ml/min)**
Atorvastatine	Geen dosisaanpassing noodzakelijk	Geen dosisaanpassing noodzakelijk
Pravastatine	Maximaal 10 mg	Maximaal 10 mg
Rosuvastatine	Maximaal 20 mg	Gecontra-indiceerd
Simvastatine	Geen dosisaanpassing noodzakelijk	Maximaal 10mg

Tabel 1: Dosisbeperkingen van de statines op de Belgische markt, volgens hun SKPs[8]

Tot slot deelde het BCFI ook mee dat er over deze mogelijke overdosering van statines (nog) geen Belgische gegevens bestaan. Men vermoedt wel dat deze problematiek zich ook hier voordoet.

Onderzoeksvragen

Kortom, we kunnen concluderen dat er nog veel onduidelijkheid is over het effect dat statinegebruik heeft op de nierfunctie. Deze onzekerheid maakt het moeilijk om te concluderen of statines wel veilig zijn op renaal vlak, en dan vooral bij patiënten met een reeds verlaagde nierfunctie. Anderzijds is er ook nog het advies van de BCFI om zeker voldoende rekening te houden met de maximaal toegelaten doseringen van bepaalde statines bij verminderde eGFR-waarden, aangezien er hier nog te vaak overdoseringen plaatsvinden[8].

In deze studie gaan we nakijken hoe correct dit voorschrijfgedrag is in twee praktijken in Vlaanderen. Vooraleer we dit evalueren, voeren we eerst nog een literatuurstudie om na te kijken welke doseringen nu als veilig beschouwd kunnen worden bij CKD-patiënten. Hierbij onderzoeken we wat de kwaliteit van de bestaande evidence hieromtrent is, en hoe we de belangrijkste richtlijnen hierover dan moeten interpreteren. In tweede tijd kijken we aan de hand van een AUDIT na of statines veilig voorgeschreven worden, rekening houdend met een verminderde nierfunctie, en volgen hierbij de volgende beperkingen (zoals eerder aangegeven)[8]:

- Pravastatine: maximaal 10 mg bij eGFR <60 ml/min
- Rosuvastatine: maximaal 20 mg bij eGFR <60 ml/min en contra-indicatie bij eGFR <30 ml/min
- Simvastatine: maximaal 10 mg bij eGFR <30 ml/min

Methodologie

Literatuurstudie

We delen onze literatuurstudie op in drie onderdelen: reviews, klinische trials, en richtlijnen. In elk onderdeel bekijken we telkens de gegeven adviezen alsook de evidence ervan.

In eerste instantie zijn we op zoek gegaan naar systematic reviews die dosisreducties op basis van gedaalde nierfunctiewaarden adviseren. Helaas hebben we zo geen enkele systematic review teruggevonden. De relevante reviews over dosisaanpassingen bij CKD-patiënten die we uiteindelijk wel selecteerden voor onze literatuurstudie waren allemaal narratieve reviews. Dit betekent dat deze adviezen eigenlijk expert opinions zijn, wat de waarde van de evidentie al direct doet verminderen. Desalniettemin noteren en vergelijken we hieruit de belangrijkste conclusies. Vervolgens gebruiken we deze reviews als bron om klinische trials over dit onderwerp te selecteren. Zo onderzoeken we op welke evidentie de geadviseerde dosisreducties dan eigenlijk gebaseerd zijn.

Deze klinische trials gaan dan niet meer specifiek over dosisreducties, maar zijn nog steeds heel interessant om de renale veiligheid van de verschillende dosissen van statines na te gaan. We hebben alle geselecteerde trials per statine geordend en daaropvolgend telkens de volgende elementen opgelijst: studiedesign, gebruikte statinedosis, comparator, studiepopulatie, primaire en secundaire endpoints, renale conclusies, en eventuele negatieve punten. We beoordelen de kwaliteit van elke trial en bepalen hiermee hoe belangrijk hun bijdrage is om aanbevelingen over een veilige dosis van dat statine te maken.

Tot slot vatten we ook nog samen wat enkele belangrijke richtlijnen vertellen over dosisreducties bij een verminderde nierfunctie. Hiervoor kijken we allereerst naar de richtlijn van de KDIGO-organisatie (Kidney Disease Improving Global Outcomes)[10]. Vervolgens onderzoeken we ook nog de adviezen van enkele cardiaal georiënteerde organisaties hierover. Dit doen we op basis van de lipidenguidelines van de ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)[11] en de ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society)[12].

AUDIT

In het tweede deel van deze studie verrichten we een elektronische klinische AUDIT in twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen.

Datacollectie

De data wordt retrospectief verzameld in twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen, namelijk "Huisartsen Lipsius" in Leuven en “Praktijkhuis 94” in Veltem-Beisem. Er wordt enkel anoniem geaggregeerde data opgehaald. We exporteren hier telkens een datacollectie uit de softwareprogramma’s van de elektronische medische dossiers, door onderstaande queries in te geven in de statistiekmodule:

1. Patiënten waarvan een huisarts uit de praktijk GMD-houder is (Globaal Medisch Dossier)
2. Leeftijd ≥18 jaar of ≤ 90 jaar
3. Geregistreerd voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine in de periode 01/01/2021 tot en met 31/12/2022
4. Geregistreerd labo-onderzoek met bepaling van de eGFR-waarde (CKD-EPI) in de periode 01/01/2019 tot en met 31/12/2022

Uit deze datacollectie extraheren we dan twee kleinere collecties op basis van de eGFR-waarden:

a. eGFR < 60 ml/min en ≥ 30 ml/min
b. eGFR < 30 ml/min

Vervolgens controleren we deze datacollecties na het exporteren handmatig om na te gaan of de geselecteerde data weldegelijk voldoet aan de bovengenoemde voorwaarden.

Analyse

De verzamelde datacollecties kijken we verder handmatig na om te zien of de voorgeschreven doseringen correct zijn in functie van de gedaalde nierfunctie. Dit doen we per eGFR-groep en hanteren hierbij de volgende beperkingen:

c. Bij eGFR <60 ml/min en ≥30 ml/min:
    - Pravastatine: maximaal 10 mg
    - Rosuvastatine: maximaal 20 mg
a. Bij eGFR <30ml/min:
    - Pravastatine: maximaal 10 mg
    - Rosuvastatine: contra-indicatie
    - Simvastatine: maximaal 10 mg

Als secundaire eindpunten stellen we nog vast hoeveel patiënten wegvallen uit onze datacollectie omwille van een ontbrekende nierfunctiebepaling. Hier heerst namelijk onduidelijkheid over de veiligheid van hun statinegebruik. Verder noteren we ook het aantal patiënten waarbij er in de onderzochte tijdsperiode meerdere eGFR-bepalingen geregistreerd waren. Tot slot zullen we de resultaten bekomen uit de twee huisartsenpraktijken vergelijken enerzijds met elkaar, en anderzijds ook met de resultaten van de studie van Shih et al[9]. Zo hopen we al een eerste antwoord te kunnen bieden op de vraag van het BCFI over de huidige situatie omtrent de mogelijke statineoverdosering in België[8].

Resultaten

Literatuurstudie

Reviews

Bij het doorzoeken van de bestaande literatuur naar studies die beperkingen aanbevelen bij statinegebruik bij een verminderde nierfunctie, hebben we zes artikelen geselecteerd[13–18]. Dit zijn allemaal narratieve reviews. Zoals eerder beschreven bij de methodologie konden we geen systematic reviews vinden die dosisreducties adviseren bij deze populatie. Daarom beschrijven we in dit onderdeel eerst de belangrijkste conclusies die we kunnen trekken uit deze narratieve reviews. Hierna zullen we de trials die aan de basis van deze reviews liggen beschrijven om te zien op welke evidentie deze aanbevelingen nu net gebaseerd zijn. Tot slot halen we ook nog even aan welke adviezen er over dosisreductie terug te vinden zijn in de richtlijnen van enkele belangrijke organisaties (KDIGO, ACC/AHA, en ESC/EAS)[10–12]. Van de zes reviews die beperkingen adviseren bij CKD, waren er twee die hiervoor specifieke dosisreducties per statine aanbevelen[13,14] (zie tabel 2).

Statine	**Pandya V.[13] (en KDIGO)[19]**	**Rosenstein K. et al[14]**	
	CKD stage G3-5	**CKD stage G1-3**	**CKD stage G4-5**
Atorvastatine	20	80	80
Fluvastatine	80	80	40
Lovastatine	/	80	20
Pitavastatine	2	2	2
Pravastatine	40	80	20
Rosuvastatine	10	40	10
Simvastatine	40	40	40
Simvastatine/ ezetimibe	20/10	/	/

Tabel 2: Geadviseerde maximale dosering bij CKD in mg/dag volgens Pandya V. et al.[13] (en de KDIGO[19]) en Rosenstein K. et al.[14]

Pandya V. et al. volgen de aanbevelingen van de KDIGO, dewelke opgesteld zijn aan de hand van de dosissen die veilig in trials gebruikt worden bij CKD patiënten (zie verder onder bij het onderdeel 'richtlijnen')[13,19]. Hier wordt geadviseerd om de dosis aan te passen vanaf stadium G3, wanneer de eGFR onder 60 ml/min zakt. Over lovastatine waren er onvoldoende gegevens om hier een advies over te formuleren.

Rosenstein K. et al. hebben daarentegen andere adviezen[14]. Zo bevelen ze pas dosisaanpassingen aan vanaf stadium G4, bij eGFR-waarden onder 30 ml/min. Enkel voor pitavastatine zijn ze strenger en raden ze al vanaf stadium G1 een beperking tot 2 mg/d aan, in plaats van de normale maximale dosering van 4 mg/d. Andere verschillen zijn dat ze hogere maximale dosissen hanteren voor atorvastatine tot 80 mg/d, en dit zelfs voor alle stadia. Voor fluvastatine echter zijn de adviezen strikter met maximaal 40 mg/d. Rosenstein K. et al. Zijn over de toegelaten pravastatinedoseringen enerzijds strenger bij stadia G4-5 met 20 mg/d, en anderzijds soepeler bij stadia G1-3 met 80 mg/d. Voor rosuvastatine beveelt men dezelfde maximale dosering van 10 mg/d aan, maar zoals eerder al vermeld pas vanaf stadium G4, in

plaats van G3. Op vlak van simvastatine zijn de aanbevelingen hetzelfde. In tegenstelling tot Pandya V. et al. en de KDIGO richtlijn[13,19], geven Rosenstein K. et al. wel een advies over maximale dosering van lovastatine bij CKD, nl 80 mg/d bij stadia G1-3 en 20 mg/d bij stadia G4-5[14]. Over combinatietherapie simvastatine/ezetimibe wordt in deze review niets vermeld. De enige argumentatie die de auteurs geven voor een reductie van de maximale statinedosering is de graad van renale klaring. Zo vermelden ze dat atorvastatine, fluvastatine, lovastatine, en simvastatine een hepatische klaring hebben. Dit in tegenstelling tot pitavastatine, pravastatine, en rosuvastatine die gemengd hepatisch en renaal geklaard worden. Desondanks zien we dat ze voor fluvastatine met een hepatische klaring dan toch strikter zijn dan de KDIGO richtlijnen en Pandya V. et al. Hier wordt geen duidelijke reden voor geformuleerd, evenmin als voor de andere verschillen in dosisaanbevelingen. Dit maakt de adviezen in deze review een expert opinion en geen onderbouwde richtlijn.

Verder zijn er nog drie reviews die het advies geven om de dosissen te verlagen bij nierfunctiebeperkingen, maar zonder te specificeren welke doseringen dan wel nog veilig zouden zijn[15–17]. Meestal komt dit neer op een dosisreductie vanaf CKD stadium G3 (en dus vanaf eGFR-waarden lager dan 60 ml/min)[15,16]. Harper C.R. et al. baseren zich hier vooral op de richtlijn van KDIGO[19] en geven verminderde renale klaring, meer polyfarmacie, en meer comorbiditeiten als belangrijkste redenen aan[15]. Zonder concrete doseringen te geven, adviseren zij om high-intensity statinetherapie te vermijden bij CKD stadia G3-5. Daarentegen spreken zij de KDIGO ook tegen over atorvastatine, dat hoog gedoseerd wel veilig zou zijn in deze populatie. Ook Ferro C.J. et al. uiten hun kritiek op de KDIGO guideline omdat deze meestal op zwakke evidence gebaseerd is, wat de waarde ervan aanzienlijk vermindert[16]. Verder zeggen ze ook dat sommige CKD patiënten omwille van hun cardiovasculaire risico nood hebben aan high-intensity therapie, maar dat dit door de KDIGO ten zeerste wordt afgeraden[19]. Beide reviews halen de TNT trial aan als bron dat hogere doseringen (in dit geval atorvastatine 80 mg) wel veilig zou zijn bij verminderde nierfunctiewaarden[20]. Andere auteurs zijn het hiermee eens en vinden statines nog te vaak ondergebruikt wordt in deze patiëntenpopulatie[14,20]. CKD mag volgens hen geen contra-indicatie meer zijn voor intensieve statinetherapie.

Enkel Thobani A. et al. noemen geen specifieke CKD-stadiëring of eGFR-waarde vanaf wanneer de standaarddoseringen niet meer veilig zouden zijn[17]. Anderzijds waarschuwen ze wel voor het verhoogde risico op dosisgerelateerde bijwerkingen (myopathie, rhabdomyolyse, en hepatotoxiciteit) vanaf stadium G3, vanwege een verhoogde concentratie van het statine in het plasma[15–17]. Hier zijn niet alle auteurs het over eens. Zo geven Pandya V. et al. net aan dat er in trials niet meer bijwerkingen gezien worden in deze populatie[13]. Wat de onduidelijkheid hierbij nog vergroot is dat er blijvende vragen zijn over de betrouwbaarheid waarmee de gegevens rond bijwerkingen in klinische studies opgespoord en verzameld zijn[16].

Tot slot is er nog de review van Epstein M. et al., die enkel aanhaalt dat er bij CKD best gewerkt wordt met een statine met een lage renale klaring om accumulatie van metabolieten in het bloed te vermijden[18]. Andere auteurs volgen deze redenering en adviseren daarom bij CKD patiënten het gebruik van atorvastatine, dat voor nog geen 2% renaal geklaard wordt[15,17]. Volgens deze reviews zou hier om deze reden zelfs geen dosisreductie nodig zijn.

Over het algemeen is er geen consensus over de mogelijke effecten van statines op de nierfunctie. Pandya V. et al. vermelden dat een positief effect gesuggereerd wordt in sommige

studies, maar dat de kwaliteit ervan te laag is om hier harde uitspraken over te doen[13]. Anderen zeggen duidelijk dat er op dit moment eigenlijk geen evidentie is dat statines voor- of nadelige effecten hebben[14].

Klinische trials

Uit de referentielijsten van de hierboven beschreven reviews hebben we 22 trials geselecteerd die als basis gediend hebben voor de geadviseerde dosisreducties (zie appendix tabellen). De aantal trials per statine waren als volgt: acht met atorvastatine[21–28](zie appendix tabel 1), twee met fluvastatine[29,30](zie appendix tabel 2), één met lovastatine[31](zie appendix tabel 2), zeven met pravastatine[32–37](zie appendix tabel 3), twee met rosuvastatine[28,38](zie appendix tabel 2), en drie met simvastatine[39–41](zie appendix tabel 4). Van deze 22 studies zijn er zeven RCTs[21,22,27,28,34,39,41], en 15 post-hoc analyses van andere trials[23–26,29–33,35–38,40].

Slechts drie RCTs[22,27,28] en zeven post-hoc analyses[23,29,31,33,35,36] hebben renale endpoints als onderzoeksvraag. Exact even veel andere studies van elk onderzoeken cardiovasculaire outcomes[21,24–26,32,37–41]. De laatste RCT en analyse hebben gemengde endpoints die zowel renaal als cardiovasculair zijn[30,34]. Ook de studiepopulatie verschilt heel sterk tussen alle studies onderling (zie tabel 3). Om de studies onderling eenvoudiger te kunnen vergelijken, hebben we de mogelijke populaties onderverdeeld in vier categorieën (of combinaties hiervan): CKD (chronic kidney disease, chronische nierinsufficiëntie), CHD (coronary heart disease, coronaire hartziekte), DM (diabetes mellitus), en normale populatie (zonder CKD, CHD, of DM) (zie tabel 3). Eén RCT is uitgevoerd bij patiënten met CHD[21]. Vier RCTs hadden een studiepopulatie met CKD[22,27,34,41]. Twee RCTs zijn toegepast op patiënten met DM, gecombineerd met enerzijds hartlijden[39] en anderzijds nierlijden[28]. Van de post-hoc analyses waren er drie bij mensen met (milde) hypercholesterolemie zonder andere gezondheidsproblemen[31,37,38]. Deze hebben we omwille van het gebrek aan CKD, DM, en CHD als 'normale populatie' gecategoriseerd. Verder waren er zes bij CHD-patiënten[23,25,26,30,36,40] en drie bij CKD-patiënten[29,35] uitgevoerd. Er was ook nog telkens één analyse met een studiepopulatie met zowel CKD en CHD[32], en DM en CHD[24]. De laatste studie ten slotte is gebeurd bij een gemengde populatie van zowel gezonde individuen als CHD patiënten[33].

Studiepopulatie	**RCT**	**Post-hoc analyse**
Normale populatie	0	3
CHD	1	6
CKD	4	3
CKD+CHD	0	1
DM+CHD	1	1
DM+CKD	1	0
Gemengd CHD en normale populatie	0	1

Tabel 3: De bestudeerde studiepopulaties in de geselecteerde klinische trials. CHD: coronary heart disease, CKD: chronic kidney disease, DM: diabetes mellitus.

De vier RCTs met renale endpoints als onderzoeksvraag hadden allemaal CKD als studiepopulatie[22,27,28,34]. Hiervan was één populatie met zowel DM als CKD[28]. Verder was er één RCT uitgevoerd bij CKD-patiënten zonder renale endpoints maar met cardovasculaire

endpoints[41]. Bij de acht post-hoc analyses met renale endpoints waren er slechts drie met CKD als studiepopulatie[29,35]. Eén analyse bestudeerde daarentegen CKD-patiënten met enkel cardiovasculair gerelateerde onderzoeksvragen[32]. Deze studiepopulatie had zowel renaal als cardiovasculair lijden.

In het volgende onderdeel bespreken we per statine de karakteristieken van elke studie in meer detail, en proberen we een conclusie te maken over de renale veiligheid en een maximaal veilige dosering bij CKD.

a) Atorvastatine

Allereerst is er atorvastatine, waarbij we zoals eerder gezegd acht trials geselecteerd hebben: vier RCTs[21,22,27,28] en vier post-hoc analyses (zie appendix tabel 1)[23–26]. Geen van deze acht trials kon een nadelig effect op de nierfunctie aantonen. Bovendien zag men bij twee trials[22,28] en drie post-hoc analyses[23,24,26] hier zelfs een positief effect met daling van de proteïnurie en/of verbetering van de eGFR-waarden. Over het algemeen kan men dus aannemen dat atorvastatine vermoedelijk renaal veilig is.

Het is echter moeilijker om uitspraken te doen rond welke doseringen nu net als veilig beschouwd kunnen worden, gezien de dosissen in de studies heel uiteenlopend zijn: van 10 tot 80 mg. Vooral de RCTs waren lager gedoseerd, met de PLANET I studie als enige RCT met een dosis van 80 mg[28]. Van alle acht trials waren er slechts drie studies die plaatsvonden in een studiepopulatie met een nierfunctiebeperking[22,27,28]. Dit waren allemaal RCTs en hadden tevens allemaal ook renale onderzoeksvragen. Ten eerste is er de net vernoemde PLANET I RCT, een 3-arm studie die atorvastatine 80 mg vergeleek met rosuvastatine 10 mg en 40 mg zonder placebogroep[28]. Onder atorvastatine zag men een daling van proteïnurie bij diabetespatiënten met reeds bestaande proteïnurie (UPCR 500-500mg/g) en hypercholesterolemie (LDL >90.1 mg/dL). De belangrijkste nadelen van deze studie zijn de kleine studiepopulatie van slechts 353 patiënten en de afwezigheid van een placebo-arm, waardoor we het effect van atorvastatine enkel maar kunnen vergelijken met dat van rosuvastatine.

Vervolgens is er de open-label placebo-controlled RCT van Bianchi S. et al. bij patiënten met milde tot matige CKD, proteïnurie (>1 g/24u), en hypercholesterolemie (zonder specificaties qua waarden)[22]. Hier werd een significante daling van de proteïnurie, alsook een behoud van de eGFR-waarden (die wel significant daalde onder placebo) gezien. De belangrijkste kritieken hier zijn: de heel kleine studiepopulatie van amper 56 individuen en het gebrek aan een vaste dosering (de dosis werd aan de hand van de LDL-waarden opgetitreerd tot maximaal 40 mg).

Tot slot is er de LORD trial, de enige RCT bij CKD-patiënten van goede kwaliteit maar met helaas slechts een dosis van 10 mg[27,42]. De auteurs halen zelf ook aan dat hun dosering vermoedelijk te laag was om een effect op de nierfunctie te kunnen waarnemen, maar dat dit bij de studieaanvang de geadviseerde dosis was in deze studiepopulatie. De laatste RCT werd daarentegen uitgevoerd bij hypertensiepatiënten en had enkel cardiovasculaire endpoints[21,43]. In deze ASCOT RCT, een 2x2 studie die zowel antihypertensiva als atorvastatine 10 mg onderzocht, werden geen significante veranderingen op de nierfunctie gezien in vergelijking met placebo. Sever et al., die de resultaten van de lipidenarm publiceerden, maken hierbij wel

geen verder onderscheid tussen de twee antihypertensivagroepen, waardoor een mogelijk effect van één van de gebruikte bloeddrukremmers niet te beoordelen is.

Vervolgens zijn er nog vier post-hoc analyses met atorvastatine, die allemaal plaatsvonden bij patiënten met CHD[23–26]. Drie hiervan waren opgesteld door Shepherd J. et al. rond de TNT RCT, die 80 mg atorvastatine vergeleek met 10 mg[20,23–25]. Eén van deze studies was uiteindelijk de enige post-hoc analyse met renale outcomes, en toonde een verbetering van de eGFR-waarden bij de hogere dosering[23]. Als laatste studie is er nog de post-hoc analyse van de open-label ALLIANCE RCT[26,44]. De twee belangrijke gebreken van deze RCT zijn: de afwezigheid van een vaste dosering (maximaal 80 mg tot een LDL-waarde lager dan 80 mg/dL bereikt werd) en 'usual care' als controlegroep. Met 'usual care' wordt bedoeld: de gebruikelijke medische zorgen die de zorgverlener anders ook zou toepassen bij deze patiënten zoals dieet, lifestyle aanpassingen, en hypolipemiërende middelen. Bijgevolg kan het dus zijn dat sommige patiënten uit de controlegroep ook onder een statinetherapie (zoals atorvastatine) stonden. Ondanks het gebrek aan renale onderzoeksvragen, zagen Koren M.J. et al. een significante stijging van de eGFR-waarden in de interventiegroep (ten opzichte van een daling in de controlegroep).

Shepherd J. et al. vermelden in hun analyses van de TNT trials dat er intussen reeds voldoende evidentie is dat atorvastatine ook aan hoge doseringen veilig gebruikt kan worden in CKD-patiënten[25]. Zij vinden dat atorvastatine vaak nog ondergebruikt wordt in deze populatie, zeker gezien het positieve effect op hart- en vaatziekten. Dit vinden wij een moeilijke uitspraak om achter te staan. Wij concluderen echter dat alles bij elkaar genomen atorvastatine 80 mg mogelijks veilig is, maar dat we eigenlijk nog te weinig studies hebben van goede kwaliteit met de correcte studiepopulatie en onderzoeksvragen om sterke conclusies te maken over een geadviseerde maximale dosering.

b) Fluvastatine

We selecteerden verder twee post-hoc analyses met fluvastatine 80 mg, die geen safety concerns op het vlak van nierfunctie konden weerhouden (zie appendix tabel 2)[29,30]. Deze waren beide uitgevoerd op RCTs van goede kwaliteit met beiden ook renale endpoints[45,46]. Enkel de ALERT RCT, die Fellström B. et al. analyseerden, gebeurde in een populatie met een nierfunctiebeperking namelijk niertransplantatiepatiënten[29,45]. Over het algemeen kunnen we dus concluderen dat fluvastatine aan 80 mg mogelijks veilig is bij CKD-patiënten, maar er zijn te weinig studies om hier echt een advies over te formuleren.

c) Lovastatine

Over lovastatine was er slechts één studie: een post-hoc analyse van de AFCAPS/TexCAPS trial, een goede placebo-controlled RCT met renale onderzoeksvragen maar met een lage dosis van amper 20 mg (zie appendix tabel 2)[31,47]. Kendrick J. et al. zagen geen verschil in de mate van nierfunctiedaling of de incidentie van CKD. Echter, omwille van de gezonde studiepopulatie zonder nierfunctiebeperkingen, kunnen we geen conclusie trekken over het mogelijke effect van dit statine bij CKD-patiënten en dus ook niet over een veilige dosis.

d) Pravastatine

Bij pravastatine hebben we zeven studies geselecteerd (zie appendix tabel 3), waarvan slechts één RCT[34]. Over het algemeen werd er in de studies met pravastatine geen safety concerns op renaal vlak weerhouden. De post-hoc analyses van de PPP en de MEGA trials zagen zelfs een positief effect op de nierfunctie met vertraging van de nierfunctiedaling bij CKD stadium G3[33,37]. De PPP studie is een pooling van 3 goede placebo-controlled RCTs met 40 mg pravastatine (CARE bij CHD, LIPID bij CHD, en WOSCOPS in gezonde populatie)[48]. Tonelli M. et al. keken in hun analyse hiervan specifiek naar renale endpoints. De MEGA trial was daarentegen van lagere kwaliteit[49]. Deze open-label RCT bij gezonde individuen met hypercholesterolemie (220-270 mg/dL) had geen placebogroep, maar vergeleek het gebruik van een opgelegd dieet met een combinatie ervan met pravastatine. Tot slot was het ook de enige studie van pravastatine die geen vaste dosering van 40 mg gebruikte, maar wel een variërende dosis van 10-20 mg tot de totale cholesterol onder 220 mg/dL daalde.

Verder zagen ook Rahman M. et al. in hun analyse van de ALLHAT-LTT trial een renoprotectief effect, maar dit was enkel significant bij CKD stadium G2[36]. Dit was een open-label RCT dat pravastatine 40 mg vergeleek met 'usual care', in een studiepopulatie met cardiovasculaire morbiditeiten uit een 4-arm antihypertensiva studie (namelijk de ALLHAT trial)[50]. Zowel het gebruik van 'usual care' als controlegroep, als de concomitante antihyptensivatrial maakt dat we hier moeilijk een uitspraak over het echte effect van pravastatine kunnen maken en verlaagt op deze manier zijn waarde in onze literatuurstudie aanzienlijk. Enkel Atthobari J. et al., die de observationele cohortstudie PREVEND analyseerde, zagen een stijging van de albuminurie bij pravastatinegebruik maar zonder vermelding van enige dosering[35,51]. Doordat dit geen interventionele studie was in een cohort met slechts weinig inclusiecriteria, is deze evidentie maar van lage kwaliteit en daarom weinig zinvol voor onze literatuurstudie.

In de meeste studies wordt een dosering van 40 mg gebruikt[32–36,48,50,52,53]. Enkel de MEGA trial heeft een variërende dosis van 10 of 20 mg, afhankelijk van de lipidenwaarden[37,49]. Over het algemeen kunnen we dus concluderen dat 40 mg pravastatine dus renaal veilig is. Dit besluit kunnen we jammer genoeg moeilijk doortrekken naar CKD-patiënten. Van de zeven geselecteerde studies waren er immers maar drie bij patiënten met een verstoorde nierfunctie, gekenmerkt door albuminurie[34,35,51,53]. Dit omvat onder andere de post-hoc analyse van de PREVEND trial, een observationele studie van lage kwaliteit die we net al aanhaalde[35]. De andere twee studies zijn de PREVEND–IT RCT[34,53], met cardiovasculaire onderzoeksvragen, en een post-hoc analyse hiervan met specifiek renale endpoints[35]. Zowel in deze 2x2 studie met ook fosinopril 20 mg, als in de renale analyse ervan werden er geen veranderingen in de albuminurie gezien. Het grootste nadeel van deze RCT was dat fosinopril op zich al een gunstig effect op de albuminurie had, waardoor het specifieke effect van pravastatine alleen te beoordelen was in de subgroep zonder fosinopril[34,53]. Dit verkleint de relevante studiepopulatie aanzienlijk van 864 naar 217 individuen die exclusief pravastatine namen, en hiermee ook de waarde van de evidentie.

Kortom hebben we uit deze studies een vermoeden dat pravastatine aan 40 mg veilig is bij CKD, maar het gebrek aan goede en gerichte studies maakt het dat deze uitspraak moeilijk hard te maken is.

e) Rosuvastatine

Op het vlak van rosuvastatine hebben we maar twee studies kunnen selecteren, die beide totaal verschillende protocols, alsook volledig tegenstrijdige conclusies hebben (zie appendix tabel 2)[28,38]. Ten eerste is er de PLANET I RCT, die hierboven bij atorvastatine reeds besproken werd[28]. Men zag een daling van de reeds bestaande albuminurie van diabetespatiënten onder 40 mg rosuvastatine, dewelke niet werd gezien in de 10 mg-groep. Anderzijds werd bij beide rosuvastatinedoseringen wel een significante daling van de eGFR-waarden geobserveerd, die er niet was bij atorvastatine 80 mg. Door het gebrek aan een controlegroep kunnen we hier eigenlijk enkel concluderen dat rosuvastatine minder veilig is op renaal vlak dan atorvastatine. De tweede studie is een post-hoc analyse van de JUPITER trial, een goede RCT in een gezonde studiepopulatie met een LDL-waarden van >130 mg/dL[38,54]. Men zag een beperkt positief effect van 20 mg rosuvastatine op de eGFR-waarden, die echter niet significant was bij CKD stadium G3 en lager. Anderzijds was de studie ook niet gepowerd om renale effecten vast te stellen.

Al met al is rosuvastatine dus mogelijks minder veilig bij CKD, in tegenstelling tot andere statines. Het gebrek aan goede en gerichte studies maakt het echter moeilijk om hier een goede conclusie over te trekken.

f) Simvastatine

Bij de drie studies met simvastatine zijn de doseringen heel uiteenlopend: 80 mg, 40 mg, en 20 mg in combinatie met 10 mg ezetimibe (zie appendix tabel 4)[39–41]. Enkel in de post-hoc analyse van de SEARCH RCT met 80 mg, werd een verhoogd risico op myopathie gezien bij eGFR-waarden lager dan 60 ml/min[40,55]. In deze studie ging men op zoek naar de redenen waarom sommigen nu net myopathie ontwikkelen onder hoog gedoseerd simvastatine. Dit deed men door de patiënten uit de SAERCH trial met myopathie (gedefinieerd als a) spierpijn én CK >10x ULN, of b) CK >3x ULN én >5x baseline) te vergelijken met gematchte individuen uit dezelfde studie onder simvastatine 80 mg zonder myopathie.

De andere twee RCTs konden geen renaal nadelige effecten waarnemen[39,41]. De MRC/BHF Heart Protection Study zag daarentegen zelfs een renoprotectief effect van simvastatine 40 mg[39,56]. Jammer genoeg doen de studiepopulatie met CHD, cardiovasculaire endpoints, alsook de onduidelijkheid omtrent blindering de kwaliteit van dit resultaat erg dalen. De placebo-controlled SHARP RCT werd, in tegenstelling tot de vorige twee studies, uitgevoerd bij CKD-patiënten maar had echter geen renale onderzoeksvragen[41,57]. Verder is door het gebruik van een combinatietherapie van simvastatine 20 mg met ezetimibe 10 mg, het exclusieve effect van simvastatine hier ook niet te beoordelen. Initieel was er wel een exclusieve simvastatine-arm, maar deze werd na 1 jaar nadat bleek dat het gebruik van ezetimibe geen veiligheidsrisico's inhield geherrandomiseerd en naar placebo of de combinatietherapie omgezet.

Concluderend is simvastatine tot maximaal 40 mg waarschijnlijk veilig op renaal vlak. Hogere doseringen worden afgeraden vanwege het significant verhoogde risico op myopathie. We hebben echter specifiek bij CKD enkel safety results van 20 mg. Om de aanbevelingen van 40 mg in deze populatie hard te kunnen maken zijn er meer gerichte studies nodig.

Richtlijnen:

a) KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes):

Tot slot overlopen we in dit laatste gedeelte nog welke aanbevelingen de belangrijkste richtlijnen aangeven. De belangrijkste bron voor richtlijnen over de behandeling van nierpathologieën is de KDIGO organisatie. Hun meest recente richtlijn de 'KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' geeft geen nieuwe aanbevelingen rond lipidenmanagement in deze populatie[10]. Hiervoor verwijzen zij naar een vorige richtlijn hier specifiek rond ontwikkeld, namelijk de 'KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease' van 2013[19]. Hierin geven zij specifieke aanbevelingen rond maximaal veilige doseringen per statine, opgesteld op basis van hun expert opinion. Kortom wordt een dosisreductie pas geadviseerd vanaf CKD stadium G3, bij eGFR-waardes lager dan 60 ml/min. De exact aangegeven veilige dosissen zijn terug te vinden in tabel 2. Hun belangrijkste argumenten voor verlaagde doseringen zijn: de verminderde renale klaring, en de hogere prevalentie van polyfarmacie en comorbiditeiten in deze populatie. Dit zorgt ervoor dat CKD-patiënten een hoger risico hebben op bijwerkingen bij hoger gedoseerde statines. Ondanks dat hoog gedoseerde statines wel een bewezen beter klinisch effect hebben op lipidenmanagement en hierdoor ook cardiovasculair risico, is de beschikbare safety data in deze populatie slechts beperkt. Voor de specifieke doseringen baseert de work group zich op de dosissen die in RCTs bewezen veilig zijn gebleken bij verlaagde eGFR-waarden. De meeste doorslaggevende trials waren 4D voor atorvastatine[58], ALERT voor fluvastatine[29,45], AURORA voor rosuvastatine[59], en SHARP voor combinatietherapie simvastatine/ezetimibe[41,57].

b) ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association):

Vervolgens is er de 'Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines' van de ACC/AHA uit 2018[11]. Hun dosisaanbevelingen bij CKD-patiënten gaan niet over bezorgdheden rond de veiligheid, maar eerder over het effect op de uitkomsten van hart- en vaatziekten. Zo noemen de auteurs CKD een belangrijke risicoverhoger bij patiënten met reeds mild verhoogd 10-jaar cardiovasculair risico van ≥ 7.5%. Bij deze patiënten wordt, als hun LDL-waarden gestegen zijn (70-189 mg/dL), een moderate-intensity statinetherapie aanbevolen. Hun aanbevelingen qua dosering zijn per statine en intensiteit te zien in tabel 4. Zij bevelen geen dosisreductie op basis van een verminderde nierfunctie aan.

Statine	**High-intensity (≥50% LDL reduction)**	**Moderate-intensity (30-49% LDL reduction)**	**Low-intensity (<30% LDL reduction)**
Atorvastatine	80	10	
Fluvastatine		80	20-40
Lovastatine		40	20
Pitavastatine		1-4	
Pravastatine		40	10-20
Rosuvastatine	20	10	
Simvastatine		20-40	10

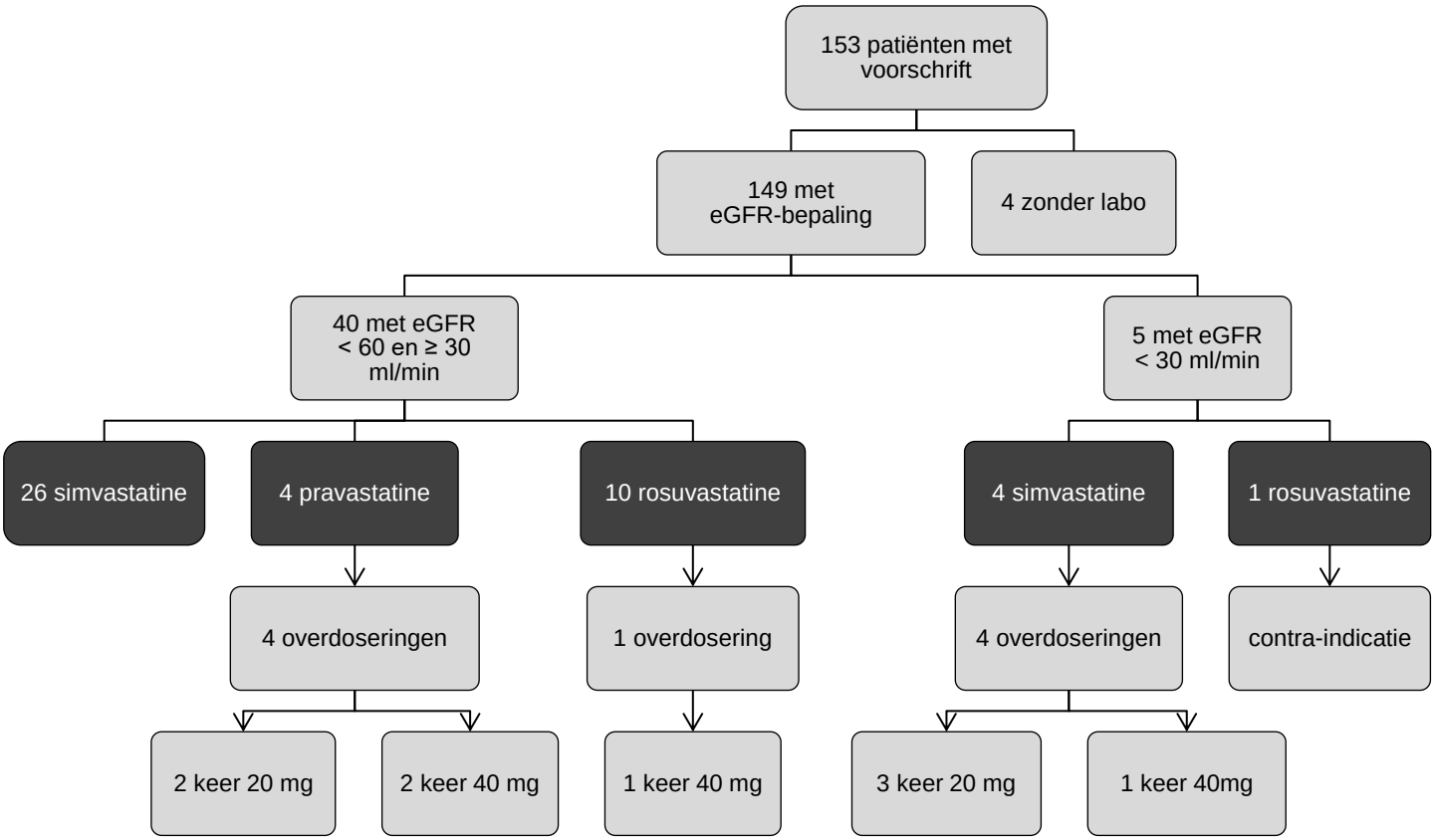
Tabel 4: Aanbevolen statinesdoseringen in mg/dag volgens de ACC/AHA[11], opgedeeld per therapie intensiteit. LDL: low density lipoprotein.

c) ESC/EAS (European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society):

Als laatste bespreken we ook nog een Europese richtlijn, namelijk de ‘Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk’ van de ESC/EAS uit 2019[12]. Net zoals de KDIGO uiten zij een bezorgdheid rond het mogelijks toegenomen bijwerkingen bij een verlaagde nierfunctie vanwege een verhoogde plasmaconcentratie aan statines. Hierdoor adviseren zij een dosisreductie vanaf CKD stadium G3, maar zonder verder te specificeren wat dit net inhoudt. Anderzijds zeggen ze ook dat gepubliceerde RCTs eigenlijk geen belangrijke safety concerns aantonen.

AUDIT:

De resultaten van de AUDITs zijn terug te vinden in figuren 1 en 2. In de eerste praktijk ‘Huisartsen Lipsius’ uit Leuven waren er 149 patiënten die voldeden aan de inclusievoorwaarden (zie figuur 1). Bij het selectieproces hebben we vier patiënten moeten excluderen omdat er geen laboresultaat met een eGFR-bepaling beschikbaar was in de vooraf opgestelde onderzoeksperiode. Bij deze patiënten was er onduidelijkheid over de veiligheid van de voorgeschreven statines (en mogelijke overdosering in functie van hun nierfunctie). Van deze 149 patiënten waren er 40 met een eGFR-waarde van < 60 en ≥ 30 ml/min, en vijf met een eGFR-waarde van < 30 ml/min.



Figuur 1: Resultaten van de AUDIT van ‘Huisartsen Lipsius’.

Van de 40 patiënten met eGFR-waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min kregen er vier pravastatine en tien rosuvastatine (zie tabel 5). Bij pravastatine geldt bij eGFR < 60 ml/min een maximale dosering van 10 mg. Bij alle vier patiënten werd het statine hier overgedoseerd met twee keer 20 mg en twee keer zelfs 40 mg. Bij rosuvastatine geldt bij deze eGFR-waarden een maximale

dosering van 20 mg. Van deze tien patiënten was er één met een overdosering van 40mg. Het aantal patiënten onder simvastatine hebben we in deze groep niet verder besproken, gezien er hier geen dosisreductie geadviseerd wordt. Verder waren er vijf patiënten met een eGFR-waarde van < 30 ml/min (zie tabel 6), waarvan er één onder rosuvastatine stond en vier onder simvastatine stonden. Rosuvastatine is in deze patiëntengroep gecontra-indiceerd. Simvastatine heeft hier een beperking van maximaal 10 mg, maar ook hier zagen we dat alle patiënten hier overgedoseerd werden met drie keer 20 mg en één keer zelfs 40 mg.

		Huisartsen Lipsius	**Praktijkhuis 94**
Pravastatine	Totaal	4	3
	Te hoog gedoseerd	4	3
	20 mg	2	1
	40 mg	2	3*
Rosuvastatine	Totaal	10	13
	Te hoog gedoseerd	1	0
	40 mg	1	0

Tabel 5: Aantal patiënten met eGFR-waarden <60 ml/min en ≥ 30 ml/min. *Er was één patiënt met geregistreerde voorschriften voor zowel 20 mg als 40 mg.

		Huisartsen Lipsius	**Praktijkhuis 94**
Pravastatine	Totaal	0	0
Rosuvastatine	Totaal (contra-indicatie)	1	2
Simvastatine	Totaal	4	4
	Te hoog gedoseerd	4	4
	20 mg	3	2
	40 mg	1	2

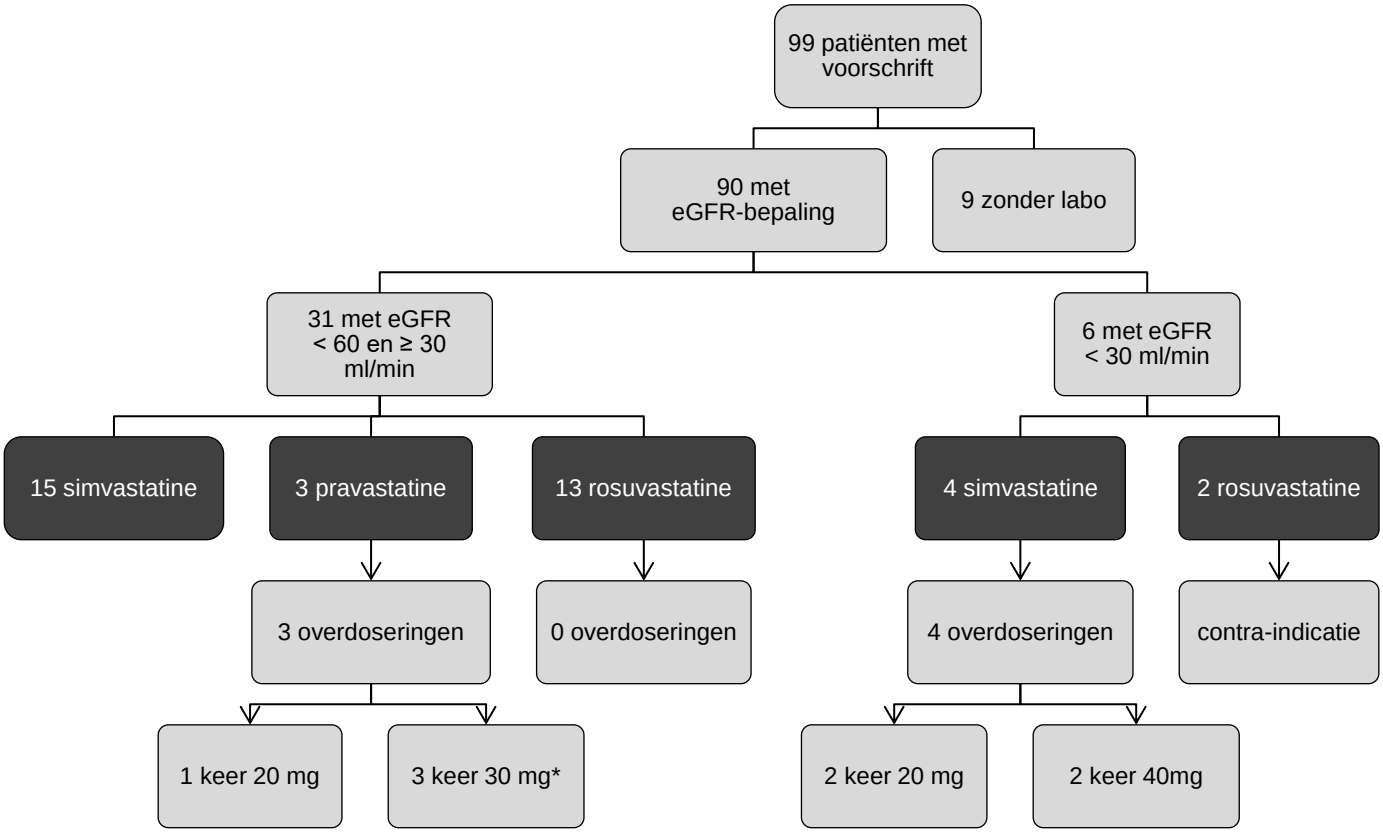
Tabel 6: Aantal patiënten met eGFR-waarden <30ml/min.

Meestal waren er per patiënt meerdere labo's met een eGFR-bepaling in de opgestelde onderzoeksperiode beschikbaar (zie tabel 7). Zo zagen we in de patiëntengroep met eGFR-waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min gemiddeld 7.8 labo's per patiënt, met een range van 1 tot 27. Bij de vijf patiënten die een te hoge dosis kregen in verhouding met hun nierfunctie, waren er gemiddeld 9.6 labo's, met een range van 4-21. In de groep met eGFR-waarden van < 30ml/min waren er gemiddeld 9.2 eGFR-bepalingen met een range van 4 tot 27. Deze patiënten werden, zoals hierboven reeds vermeld, allemaal overgedoseerd.

In de tweede praktijk 'Praktijkhuis 94' uit Veltem-Beisem waren er 90 patiënten die voldeden aan de inclusievoorwaarden (zie figuur 2). Bij deze selectie hebben we negen patiënten moeten excluderen omwille van het gebrek aan een labo met eGFR-bepaling in de opgestelde onderzoeksperiode. Van deze 90 patiënten waren er 31 met een eGFR-waarde van < 60 en ≥ 30 ml/min, en zes met een eGFR-waarde van < 30 ml/min.

			Huisartsen Lipsius	Praktijkhuis 94
Patiënten met eGFR >60 en ≥ 30 ml/min	Totaal	Range	1-27	1-16
		Gemiddeld	7.8	4.7
	Bij overdosering	Range	4-21	5-16
		Gemiddeld	9.6	8.7
Patiënten met eGFR <30 ml/min	Totaal (allen overgedoseerd)	Range	4-27	1-18
		Gemiddeld	9.2	6.5

Tabel 7: Aantal geregistreerde labo's met eGFR-bepaling per patiënt.



Figuur 2: Resultaten van de AUDIT van 'Praktijkhuis 94'. *Er was één patiënt met geregistreerde voorschriften voor zowel 20 mg als 40 mg.

Van de 31 patiënten met eGFR-waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min kregen er drie pravastatine en 13 rosuvastatine. Wederom werd pravastatine telkens overgedoseerd met één keer 20 mg en drie keer 40 mg. Hierbij was er één patiënt die een geregistreerd voorschrift voor beide doseringen had in de studieperiode. Van de 13 patiënten onder rosuvastatine stond er niemand overgedoseerd. Vervolgens waren er zes patiënten met een eGFR-waarde van < 30 ml/min. Hiervan kregen twee patiënten rosuvastatine, dat bij deze nierfunctie gecontra-indiceerd is. Bovendien stonden de overige vier patiënten, die allen onder simvastatine stonden, te hoog gedoseerd met twee keer 20 mg en twee keer zelfs 40 mg.

In de patiëntengroep met eGFR-waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min waren er hier gemiddeld 4.7 labo's per patiënt, met een range van 1 tot 16 (zie tabel 7). Bij de drie patiënten die overgedoseerd stonden, waren er gemiddeld 8.7 labo's met eGFR-waarden, met een range van 5-16. In de groep met eGFR-waarden van < 30ml/min, waar geen enkel statine correct gedoseerd werd, waren er gemiddeld 6.5 eGFR-bepalingen met een range van 1 tot 18

Discussie

Literatuurstudie

Reviews:

Over het algemeen moeten we concluderen dat de geselecteerde reviews van slechte kwaliteit waren. Het waren namelijk allemaal narratieve reviews. Systematic reviews die dosisbeperkingen dan wel of niet aanbevelen bij verminderde nierfuncties, konden we niet terugvinden op Pubmed. De meesten hadden daarenboven ook weinig concrete aanbevelingen waarmee we aan de slag konden. Slechts enkelen gaven wel een gedetailleerd schema per statine met maximaal geadviseerde dosissen[13,14]. Helaas werden er weinig argumenten of klinische studies aangehaald om deze adviezen te onderbouwen. Dit maakt dat deze dosisbeperkingen eigenlijk amper op evidentie gebaseerd zijn. De analyse van deze reviews in onze literatuurstudie diende dan voornamelijk om deze expert opinions samen te vatten. Verder waren deze studies wel de ideale bron om trials, die deze beperkte evidentie onderbouwden, mee op te zoeken.

Klinische trials:

Atorvastatine en pravastatine waren in onze literatuurstudie de best bestudeerde statines op vlak van hun effect op de nierwerking, met respectievelijk acht [21–28] en zeven[32–37] artikelen. Voor de andere statines kunnen we ons telkens maar op slechts enkele studies baseren. Bijgevolg is het moeilijk om hier harde uitspraken of adviezen over te formuleren. Meer onderzoek is zeker nodig om na te gaan welke mogelijke effecten deze statines hebben op de nierfunctie, en dan specifiek in een populatie met een reeds gedaalde nierfunctie.

Zo waren er in onze literatuurstudie slechts negen trials die het effect en de veiligheid van statines bestudeerden bij mensen met een nierfunctiebeperking[22,27–29,32,34,35,41]. Over deze negen studies, die we eerder classificeerden als 'CKD-populatie', zijn er grote verschillen op vlak van inclusiecriteria en wat deze nierfunctiebeperking nu net inhoudt. We hebben de criteria per studie opgelijst in onderstaande tabel 8.

Studie	Type studie	Criteria CKD
Bianchi S.[22]	RCT	CKD stadium G2 of G3, en proteïnurie >1g/24u
LORD[27]	RCT	Serum creatinine >1.36mg/dL
PLANET I[28]	RCT	UPCR 500-5000mg/g
ALERT[29]	Post-hoc analyse	Niertransplantatie
CARE[32]	Post-hoc analyse	eGFR < of = 75 ml/min
PREVEND-IT[34]	RCT	Albuminurie >10 mg/L en 15-300 mg/24u
PREVEND[35]	Post-hoc analyse	Albuminurie ≥10 mg/L
PREVEND-IT[35]	Post-hoc analyse	Albuminurie >10 mg/L en 15-300 mg/24u
SHARP[41]	RCT	Serum creatinine >1.7mg/dL bij mannen en >1.5mg/dL bij vrouwen

Tabel 8: Definiëring criteria 'nierfunctiebeperking' voor studiepopulatie, per klinische trial.

Uit deze tabel kunnen we de volgende criteria weerhouden: eGFR-dalingen[22,32], aanwezigheid van proteïnurie of albuminurie[22,28,34,35], serum creatinine stijging[27,41], en post-niertransplantatie status[29]. Bianchi S. et al. hadden milde tot matige CKD (en dus eGFR-waarden van <90 en >of=30 ml/min) met de aanwezigheid van proteïnurie (van >1 g/24u) als inclusiecriteria[22]. Zij vermelden hierbij dat hun studiepopulatie uiteindelijk bestond uit patiënten met allemaal idiopathische chronische glomerulonephritis. Deze diagnose werd gesteld op basis van de verminderde nierfunctie, de proteïnurie, en de afwezigheid van tekenen van een verklarende systeemziekte. De PLANET I RCT vond plaats bij patiënten met proteïnurie, gedefinieerd als een UPCR van 500-5000 mg/g, en type 1 of 2-diabetes mellitus[28]. De post-hoc analyse van de CARE trial gebeurde bij een populatie met eGFR-waarden van 75ml/min of lager, met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis[32]. De overige studies uit de tabel hadden, buiten bovenstaande inclusiecriteria, geen andere relevante specificaties over hun studiepopulatie.

Bij deze classificering van al deze patiënten als CKD-patiënten volgen we de KDIGO richtlijnen[19]. Zij definiëren chronische nierinsufficiëntie als: gedaalde eGFR-waarden onder 60 ml/min en/of andere tekens van nierschade (albuminurie met ACR > of =30 mg/g, abnormale urinesediment, persisterende hematurie, elektrolytenstoornissen ten gevolgde van tubulaire aandoeningen, abnormaliteiten op histologie, abnormaliteiten op beeldvorming, en voorgeschiedenis van niertransplantatie). Dit wil zeggen dat niet alle patiënten die we gedefinieerd hebben als CKD, daarom ook altijd een gedaalde eGFR-waarde hebben. Deze uiteenlopende karakteristieken maken het moeilijk om de conclusies uit deze studies te veralgemeniseren voor de ‘algemene CKD-populatie’ (gezien deze van nature heel uiteenlopend is.

Zoals al eerder vermeld, hadden twaalf van de 22 geselecteerde studies renale onderzoeksvragen[22,23,27–30,32–36]. Van de acht post-hoc analyses hierbij[23,29,32,33,35,36], waren er vijf uitgevoerd op trials die initieel eigenlijk cardiovasculaire morbiditeit en/of mortaliteit onderzochten[20,23,30,31,33,36,46–48,50]. Deze verandering in studie outcomes bij de analyses doet de omvang aan nuttige informatie voor ons aanzienlijk stijgen, ondanks dat de kwaliteit ervan nog steeds niet hetzelfde is als die van de RCTs met renale endpoints in hun originele studieprotocol. Over het algemeen hadden de meeste studies cardiovasculaire endpoints, waardoor conclusies over hun renale effecten misleidend kunnen zijn[18] Zo hebben deze patiënten bij studieaanvang meestal al een hoger cardiovasculair risico. Anderzijds hebben hart- en vaatziekten zelf ook een effect op de nierfunctie en de progressie ervan, dat ook in analyses achteraf moeilijk te isoleren is. Dit tezamen maakt dat de resultaten dus moeilijk door te trekken naar de ‘gewone’ CKD patiënten zonder cardiaal lijden. Tot slot zijn deze studies, en eigenlijk ook de post-hoc analyses ervan, niet ontworpen of gepowerd om renale effecten en/of bijwerkingen op te sporen. Hierdoor kunnen nadelige gevolgen mogelijks onder de radar blijven en kan de renale veiligheid hiermee dus niet steeds gegarandeerd worden.

De studies die het allerbeste zijn om onze onderzoeksvragen te beantwoorden zijn deze met zowel CKD als studiepopulatie, als renale studie outcomes. Deze zijn namelijk specifiek ontwikkeld om het effect van statines op een reeds beperkte nierfunctie te bestuderen. In onze literatuurstudie waren er slechts zeven studies die hieraan voldeden, waarvan vier RCTs en drie post-hoc analyses.

Ook de auteurs van de reviews halen dit probleem aan[13,14]. Zij bevestigen dat de meeste data uit post-hoc analyses van trials zonder renale outcomes komt[13], of uit observationele studies

die op zich al meer bias hebben (zoals selection bias)[14]. Kortom, het grootste probleem in het opstellen van aanbevelingen rond dit onderwerp is de gebrekkige kwaliteit van de evidentie. Enkele grote trials die regelmatig aangehaald worden in de aanbevelingen en die wel van goede kwaliteit zijn, zijn de 4D, SHARP, en AURORA RCTs[41,58,59]. Hier geldt weeral het probleem van cardiovasculaire endpoints, met dezelfde gebreken die we net eerder beschreven. Tot slot zijn deze drie vernoemde trials uitgevoerd in een studiepopulatie met voornamelijk dialysepatiënten. Ook dit zijn weeral geen 'doorsnee' CKD patiënten, waardoor deze conclusies moeilijk door te trekken zijn voor alle CKD patiënten.

Guidelines:

De KDIGO wordt beschouwd als de belangrijkste bron voor richtlijnen over alles dat met nierpathologieën te maken heeft. Helaas dateert hun guideline over lipidenmanagment al van 2013[19]. Gezien de snel evoluerende wereld van de geneeskunde, met constant nieuwe inzichten die gepubliceerd worden, is deze aanbeveling intussen wel aan een update toe. Ook de organisatie gaf zelf toen al toe dat er te weinig studies van goede kwaliteit bestaan over dit onderwerp waardoor deze richtlijn een expert opinion is, opgesteld door een werkgroep. De voornaamste reden voor dosisbeperkingen is het verhoogde risico op bijwerkingen bij verlaagde nierfuncties. Ook de ESC/EAS volgt hen hierin, maar geeft anderzijds ook aan dat er eigenlijk geen gepubliceerde RCTs zijn die deze risico's aantonen[12].

De meest doorslaggevende bronnen voor de aangegeven maximale dosering zijn enkele grote trials, waarin bepaalde statinedosissen veilig gebleken is bij verlaagde eGFR-waarden. Dit zijn de 4D voor atorvastatine[58], ALERT voor fluvastatine[29], AURORA voor rosuvastatine[59], en SHARP voor combinatietherapie simvastatine/ezetimibe[41]. Wij hebben in onze literatuurstudie de SHARP RCT en de post-hoc analyses van de ALERT besproken. Dit waren beide goede studies, die geen nadelige effecten op de nierfunctie konden aantonen. Het belangrijkste gebrek aan de SHARP trial is het gebruik van de combinatie simvastatine/ezetimibe. Hierdoor kan dit enkel als bron dienen voor een aanbeveling omtrent deze combinatietherapie. Verder is de dosis van 20 mg die in deze RCT gebruikt wordt te laag om uitspraken te doen over een veilige maximale dosering simvastatine bij CKD. Deze ligt namelijk meestal hoger, zoals bij de KDIGO die maximaal 40 mg aanbeveelt in monotherapie[19]. Deze beslissing kan dan niet op de SHARP trial gebaseerd zijn. Vervolgens hebben wij de AURORA en 4D studie niet weerhouden in onze literatuurstudie om renale veiligheid te beoordelen. Deze studies bij dialysepatiënten hadden niet alleen enkel cardiovasculaire onderzoeksvragen, er was zelfs geen enkele vermelding van een renaal effect of het eventuele uitblijven van renale bijwerkingen[58,59]. Doordat deze studies de renale veiligheid in eerste instantie niet onderzochten, en in tweede instantie ook niet rapporteerden, zijn deze voor ons onvoldoende betrouwbaar om als bron te dienen voor een aanbeveling bij CKD.

Tot slot spreekt de werkgroep van KDIGO over de TNT trial, die ook in de eerder besproken reviews aangehaald wordt[20]. Hier waren geen renale safety concerns geobserveerd met 80 mg atorvastatine. Een belangrijk nadeel is dat deze studie niet uitgevoerd is in een populatie met CKD. De gemiddelde eGFR-waarde was 53 ml/min (net onder grens van CKD stadium G3) en patiënten met zware proteïnurie werden geëxcludeerd. Hierdoor zijn deze resultaten over renale veiligheid moeilijk door te trekken naar algemene CKD populatie. Voor KDIGO is dit daarom ook geen goede bron om een hogere dosis atorvastatine aan te bevelen.

De andere richtlijnen van de ACC/AHA en de ESC/EAS die we aangehaald hebben, houden zich eerder bezig met het cardiovasculaire risico dat CKD inhoudt[11,12]. Zo kunnen patiënten met CKD stadium G3 tot 5 beschouwd worden als een hoog tot zeer hoog risico. Hun advies is dan ook om hierop te focussen bij de keuze van een statinedosis, en niet op de eventuele renale effecten. Volgens de ACC/AHA zijn dosisreducties zelfs niet nodig bij deze patiënten, en zou dit enkel maar leiden tot een onderbehandeling van hun cardiovasculaire morbiditeiten[11]. De KDIGO erkent dat statines bewezen gunstige effecten hebben op het cardiovasculair risico, maar vinden dat dit niet opweegt tegen het gebrek aan safety data in CKD patiënten[19].

Er is duidelijk geen eensgezindheid tussen deze genoemde organisaties op vlak van dosisreducties van statines bij CKD. Dit komt vermoedelijk door de verschillende belangen die ze hoog in het vaandel dragen. Zo ligt de voornaamste focus bij KDIGO op renale veiligheid, en bij ESC/EAS en ACC/AHA op cardiovasculaire risicoreductie. Dit maakt, zeker met het gebrek aan goede evidentie, dat statinegebruik bij CKD-patiënten een afweging blijft van voor- en nadelen, en dan specifiek de cardiovasculaire voordelen tegenover de (mogelijke) renale nadelen.

Een organisatie dat een evenwicht probeert te vinden tussen deze twee belangen is de Amerikaanse NKF-KDOQI (National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)[60]. Zij schreven een commentaarstuk over de KDIGO aanbevelingen, om artsen in de praktijk een extra leidraad te geven. Voor het grootste deel komt dit overeen met de KDIGO richtlijn, maar er zijn enkele gevallen waar de auteurs deze te streng vinden. Zo vinden zij wel dat een hooggedoseerd atorvastatine moet kunnen bij CKD stadium G3a (dit wil zeggen eGFR-waarden van 45-59 ml/min). De TNT studie, waar zoals eerder vermeld de gemiddelde eGFR-waarde 53 ml/min was, toont namelijk aan dat deze dosering veilig is in deze patiëntengroep[20]. Daarenboven zijn zij ook algemeen van mening dat high-intensity statinetherapie (zoals atorvastatine 80 mg en rosuvastatine 20 mg) overwogen moet worden bij CKD-patiënten met acuut coronair syndroom. Dit gebeurt dan het liefste op voorwaarde dat deze patiënten geen andere medicamenten nemen die voor belangrijke interacties of nefrotoxiciteit zorgen. Tot slot vermelden ook zij, net zoals enkele eerder genoemde reviews, hun twijfels over of CKD-patiënten nu meer bijwerkingen hebben bij hoog gedoseerde statines ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie, gezien er eigenlijk geen trials zijn die dit aantonen.

<u>Nefrotoxiciteit</u>

Nu dat we de richtlijnen en de bestaande literatuur over dosisbeperkingen bij CKD-patiënten hebben opgehelderd, gaan we in het volgende onderdeel de mogelijke oorzaken van schadelijke renale effecten van statines bespreken.

a) Renale effecten:

Zoals hierboven reeds beschreven, zijn er in literatuurstudie op dit moment geen duidelijke aanwijzingen dat statines eigenlijk nadelige effecten hebben op de progressie van nierfunctiedaling[12]. Bezorgdheden hierover kwamen er dan ook voornamelijk nadat proteïnurie werd gezien in klinische studies. Dit effect is het meest uitgesproken bij hoog gedoseerde statines en vooral bij rosuvastatine in het bijzonder[12]. In vitro studies hebben getheoretiseerd dat deze milde transiënte proteïnurie zou komen doordat statines de

albumineresorptie remmen in de proximale tubulus[12,15]. Gezien deze eiwitresportie mogelijks een pro-inflammatoir effect heeft op de nier, zouden statines bijgevolg anti-inflammatoir werken[15]. Met andere woorden, een verminderde eiwitresorptie zorgt voor een verhoogde eiwitexcretie en hierdoor proteïnurie. Het anti-inflammatoir effect hiervan werkt nefroprotectief. Dit doet dan op zijn beurt deze proteïnurie terug dalen, wat het transiënte karakter ervan verklaart. Dit kan ook de reden zijn waarom in klinische studies vaak een behoud en soms zelfs een verbetering van de nierfunctie geobserveerd wordt.

b) Farmacokinetiek:

Een andere bezorgdheid over statinegebruik bij CKD is het mogelijke verhoogde risico op bijwerkingen, ten gevolge van een verhoogde concentratie van het statine in het plasma[15]. Er zijn hier enkele belangrijke farmacokinetische elementen van de desbetreffende statines om rekening mee te houden, namelijk: de renale klaring, het CYP3A4-metabolisme, en de halfwaardetijd (zie tabel 9)[15,61]. Bij statines met een hoge renale klaring stijgt de plasmaconcentratie logischerwijze sneller bij lagere eGFR-waardes. Bijgevolg worden dosissen hier dus best verlaagd om ongewilde verhoogde plasmaconcentraties te vermijden. Enkele reviews in onze literatuurstudie adviseerden ook al om bij CKD-patiënten vooral statines met een lage renale klaring te gebruiken, en dan wel het liefste atorvastatine met een renale klaring van minder dan 2%[15,17,18]. Sommige auteurs zeggen dat een dosisaanpassing hier zelfs ook niet meer nodig zou zijn[15].

Statine	Urinaire excretie (%)	CYP3A4-metabolisme	Halfwaardetijd (u)
Atorvastatine	<2	ja	15-30
Fluvastatine	6	neen	0.5-2.3
Lovastatine	10	ja	2.9
Pitavastatine	15	neen	12
Pravastatine	20	neen	1.3-2.8
Rosuvastatine	10	neen	20.8
Simvastatine	13	ja	2-3

Tabel 9: Farmacokinetiek van statines.[15,61] CYP3A4: Cytochrome P450 3A4.

Verder worden atorvastatine, lovastatine, en simvastatine door CYP3A4-enzymen gemetaboliseerd. Bijgevolg is er hierbij een verhoogd risico op medicatie interacties. Als deze statines dan gecombineerd zouden worden met andere medicatie dat afhankelijk is van het CYP3A4-metabolisme (zoals azolen, macroliden, proteaseremmers, calciumantagonisten, warfarine, etc), zou de plasmaconcentratie van dit statine kunnen stijgen waardoor er meer ongewenste effecten kunnen optreden[15,61]. Bij polyfarmacie is het daarom veiliger om andere statines te gebruiken. Zo worden fluvastatine, pitavastatine, en rosuvastatine door het CYP2C9-systeem gemetaboliseerd, waarbij er een aanzienlijk lager risico op medicatie interacties is[61]. Tot slot is er ook nog pravastatine dat helemaal niet afhankelijk is van het cytochroom P450-systeem. Ten derde is de halfwaardetijd ook nog een belangrijk element dat frequent vergeten wordt. Hoe langer bepaalde statines circuleren in het plasma vooraleer ze gemetaboliseerd worden, hoe hoger het risico op verhoogde plasmaconcentraties, vooral bij een reeds verlaagde renale klaring. Anderzijds vermelden Adhyaru B. B. et al. dat statines met een langere halfwaardetijd ook wel voordelen kunnen hebben[61]. Deze hebben een langdurige werking met gunstige effecten die langer aanhouden, ook als dit medicament niet

dagelijks ingenomen zou worden. Hierdoor kan de toediening (en daarmee ook de renale belasting) meer gespreid worden voor gelijkwaardige effecten.

Kortom concluderen Harper C.R. et al. dat fluvastatine op farmacokinetisch vlak het ideale statine voor CKD-patiënten lijkt te zijn[15]. Dit statine heeft namelijk een lage renale klaring van 6%, is niet afhankelijk van CYP3A4-enzymen voor zijn metabolisme, heeft een korte halfwaardetijd van 0.5 tot 2.3 uur, en heeft tot slot geen actieve circulerende metabolieten. Derhalve is er hierbij het laagste risico op ongewenste stijgingen van de plasmaconcentratie, en hiermee ook het risico op bijwerkingen.

c) Risico op bijwerkingen:

Deze farmacokinetische elementen verklaren waarom plasmaconcentraties van statines bij CKD-patiënten gestegen kunnen zijn. Dat deze toegenomen stapeling aan medicatie in het plasma kan leiden tot meer ongewenste effecten lijkt dan ook theoretisch logisch. Dit wordt in de realiteit echter niet geobserveerd[13,61]. Adhyaru B. B. et al. vermoeden een groot nocebo effect bij studies die het tegendeel beweren[61]. Zo is er veel meer rapportage van myopathieklachten in observationele studies, wat bij interventionele studies anderzijds verwaarloosbaar is. Desalniettemin is er wel één heel bekend geval waarbij een duidelijk toegenomen aantal gevallen van myopathie werd gezien, namelijk bij simvastatine 80 mg[40]. Deze gestegen prevalentie was niet exclusief voor CKD-patiënten, maar werd in de algemene populatie gezien. De FDA heeft in 2011 na de publicatie van de SEARCH trial hun aanbevelingen dan ook aangepast met het advies om 80 mg ten zeerste te vermijden[62]. Zoals al eerder vermeld in onze literatuurstudie, toonde de post-hoc analyse die deze beslissing in gang heeft gezet, wel dat CKD-patiënten hier significant meer at risk waren dan zij met normale nierfunctiewaarden[40]. In ons onderzoek was deze studie wel het enige geval van een bewezen toxische statinedosis, die een dosisbeperking echt verantwoordt.

AUDIT: gebruik in praktijk

a) Overdosering:

Uit de AUDITs uit beide huisartsenpraktijk kunnen we concluderen dat statines in functie van de nierfunctie op regelmatige basis nog te hoog gedoseerd worden. Verder zagen we over het algemeen dat er tussen de twee praktijken onderling weinig verschillen waren. Van alle patiënten die een voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine kregen had in de eerste praktijk 30.2% een verminderde nierfunctie (waarvan 88.9% < 60 en ≥ 30 ml/min, en 11.1% <30 ml/min), en in de tweede praktijk 41.1% (waarvan 83.8% < 60 en ≥ 30 ml/min en 16.2% <30 ml/min).

In de patiëntengroep met eGFR-waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min werden statines bij respectievelijk 12.5% en bij 9.7% overgedoseerd. Hier viel vooral de overdosering van pravastatine op. Ondanks het lage aantal patiënten onder deze medicatie (respectievelijk vier en drie), werd dit telkens aan een te hoge dosis gegeven. Hieruit maken we op dat de geadviseerde dosisreductie van pravastatine bij een matige nierfunctiebeperking bij huisartsen (nog) niet goed gekend is. Anderzijds zien we ook dat er eigenlijk weinig patiënten dit statine voorgeschreven krijgen. Mogelijks is er dus tegelijkertijd ook in het algemeen minder ervaring met dit statine ten opzichte van anderen (en dus niet enkel bij CKD). Deze resultaten staan in schril contrast met de rosuvastatine, dat in deze patiëntengroep amper te hoog gegeven werd (slechts eenmalig in de eerste praktijk).

In de patiëntengroep met eGFR-waarden van <30 ml/min werden statines in beide praktijken overgedoseerd. Dit was enerzijds het geval met rosuvastatine, dat respectievelijk één- en tweemaal voorgeschreven werd, terwijl dit bij deze nierfunctie eigenlijk gecontra-indiceerd is. De andere overdoseringen gebeurden telkens bij simvastatine (in beide praktijken vier keer). Hieruit besluiten we dat ook de adviezen omtrent dosisreductie van simvastatine bij ernstige CKD onvoldoende gekend zijn.

b) Aantal eGFR-bepalingen:

Wat betreft het aantal labo's met een eGFR-bepaling per patiënt waren er tussen de twee praktijken zowel gelijkenissen als verschillen. De belangrijkste overeenkomst was dat er gemiddeld meer bloedafnames geregistreerd waren bij de patiëntengroep met eGFR-waardes van <30 ml/min, ten opzichte van hen met waarden van < 60 en ≥ 30 ml/min (respectievelijk gemiddeld 9.2 vs 7.8 in Huisartsen Lipsius, en 6.5 vs 4.7 in Praktijkhuis 94). Hieruit vermoeden we dat patiënten met ernstige nierinsufficiëntie waarschijnlijk nauwer opgevolgd worden. Een andere gelijkenis is dat we in de patiëntengroep met matige CKD, meer geregistreerde eGFR-bepaling terugvinden bij patiënten die we als 'overgedoseerd' gelabeld hebben (respectievelijk gemiddeld 9.6 vs 7.8 in Huisartsen Lipsius, en 8.7 vs 4.7 in Praktijkhuis 94). Een hypothese hier is dat deze patiënten mogelijks een tijdelijke nierfunctiedaling hadden, die de huisartsen dan even meer nauwgezet hebben opgevolgd. Bijgevolg kan het dus zijn dat een te hoog gedoseerd statine dat we bij deze patiënten hebben waargenomen een toevalligheid is, en dat er misschien helemaal geen sprake is van onzorgvuldige overdosering. Anderzijds zijn er ook nog veel andere mogelijke redenen waarom extra labo's met (soms toevallig) een eGFR-bepaling gebeurd zijn, waar we geen weet van hebben.

Een belangrijk verschil daarentegen tussen beide praktijken is dat Praktijkhuis 94 uit Veltem-Beisem een opvallend minder aantal bloednames met een eGFR-bepaling heeft per patiënt. Deze verschillen waren bij matige CKD: gemiddeld 4.7 ten opzichte van 7.8 bij Huisartsen Lipsius. Bij ernstige CKD waren er gemiddeld 6.5 labo's ten opzichte van 9.2 in Leuven. Deze observatie is niet per se een negatief punt. Een mogelijke hypothese is dat de huisartsen uit de tweede praktijk mogelijks meer doelgerichte labo's doen met slechts enkele specifieke testaanvragen, terwijl de eerste praktijk vaker algemene labo's doet met meer uitgebreide testaanvragen. Enkel bij de 'overgedoseerde' matige CKD-patiënten was het aantal bloednames per patiënt tussen de twee praktijken vergelijkbaar (gemiddeld 9.6 bij Huisartsen Lipsius en 8.7 bij Praktijkhuis 94). Ook dit kan een teken zijn dat de tweede praktijk meer doelgericht hun labo-aanvragen doet, waarbij de huisartsen terecht de eGFR-bepalingen opdrijven bij de meest kwetsbare patiënten (met zoals eerder vermeld een mogelijke tijdelijke 'dip' in de nierfunctie).

Tot slot weerhouden we ook dat er bij beide praktijken enkele patiënten waren die een geregistreerd voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine hadden, maar zonder dat hier een labo met een eGFR-waarde voor terug te vinden was in de vooraf opgestelde studieperiode. Dit waren in totaal vier patiënten in de eerste praktijk en negen in de tweede praktijk (respectievelijk 2.6% en 9.1% van alle patiënten met zo'n voorschrift). Dit is jammer, want dit zijn patiënten met een geregistreerd GMD in deze praktijken maar waarbij men eigenlijk geen idee heeft over de veiligheid van hun huidige statinetherapie (en een eventuele overdosering in functie van de nierfunctie niet uit te sluiten valt).

c) Conclusies:

Samengevat kunnen we de volgende belangrijke conclusies trekken:
a) overdoseringen vinden vooral plaats bij ernstige CKD (eGFR <30ml/min)
b) er is duidelijk onvoldoende kennis over de maximale doseringen van pravastatine en simvastatine bij een gedaalde nierfunctie
c) niet alle patiënten onder statinetherapie hebben een recente eGFR-bepaling waardoor de veiligheid hiervan niet gegarandeerd kan worden.

Ten slotte vergelijken we nu deze resultaten met de observationele studie van Shin et al. uit de introductie die deze onderzoeksvraag in gang gezet heeft[9]. Hier werd in een gelijkaardige dossierstudie patiënten met eGFR-waarden lager dan 30 ml/min met een rosuvastatinevoorschrift nagekeken. Zij constateerden dat bij 79.9% van deze patiënten de maximaal geadviseerde dosis werd overschreden. Wij zagen daarenboven in onze AUDIT dat in deze patiëntengroep 100% overgedoseerd werd. Een belangrijk aspect om hierbij te onthouden is dat de Europese richtlijnen veel strenger zijn dan die van de Verenigde Staten. De FDA adviseert in deze patiëntengroep namelijk een dosis van maximaal 5 mg bij opstart en op latere termijn maximaal 10 mg[9]. In de SKP van rosuvastatine op de Europese markt is rosuvastatine in alle doseringen gecontra-indiceerd bij eGFR-waarden lager dan 30 ml/min[8].

d) Mogelijke bias:

Vervolgens bespreken we nog enkele mogelijke gevallen van bias in deze AUDIT-analyses. Ten eerste kan het zijn dat er vals negatieven zijn bij de patiënten zonder geregistreerd laboresultaat met een eGFR-waarde. Het is mogelijk dat hier weldegelijk een correcte laboaanvraag gebeurd was, maar dat dit ofwel niet terug te vinden was in het EMD systeem, ofwel niet opgepikt werd door de logaritme van de AUDIT analyse. Zo kan het zijn dat een patiënt wel goed opgevolgd is bij een specialist, waardoor de veiligheid van de statinetherapie dan wel gegarandeerd is. Ten tweede worden patiënten al opgenomen in de selectie vanaf dat er minstens één afwijkende eGFR-waarde terug te vinden is in de vooraf opgestelde studieperiode, ook als dit slechts een eenmalige bevinding is. De AUDIT houdt hierbij geen rekening met een eventueel herstel van de nierfunctie na deze bloedafname. Zo kan het zijn dat sommige patiënten misschien eigenlijk helemaal niet overgedoseerd stonden, maar waarbij dit in onze AUDIT nu wel zo lijkt omwille van een eenmalige afwijkende labowaarde. Tot slot kan het zijn dat een statinebehandeling mogelijks aangepast of zelfs gestopt werd na het bekomen van een laboresultaat met een verlaagde eGFR-waarde. Dit is een perfect correcte handeling, maar werd in onze studie toch nog als ‘fout’ geregistreerd omdat de AUDIT deze handeling niet kan vaststellen. Hieruit kunnen we besluiten dat AUDITs zeker zinvol zijn om een eerste selectie te maken van mogelijke onveilige situaties bij statinetherapie. Deze selectie moet echter in tweede instantie geval per geval nog verder geanalyseerd worden, om te controleren of de dosis weldegelijk foutief is, dan wel toch correct kan zijn.

Conclusies

Alles samen genomen kunnen we nu per statine de volgende conclusies maken.

a) Atorvastatine:

Hoewel KDIGO een dosisbeperking van maximaal 20 mg aanbeveelt vanaf CKD stadium G3[19], hebben we na het bestuderen van de literatuur toch vermoedens dat hogere dosissen ook veilig zijn bij deze patiënten. Zoals eerder vermeld waren de dosissen in de RCTs heel

uiteenlopend. De kwaliteitsvolle PLANET I trial zagen wel een positief renaal effect van 80 mg, wel ten opzichte van rosuvastatine[28]. Er konden verder ook geen safety concerns weerhouden worden in post-hoc analyses van enkele andere grote trials (zoals de TNT RCT)[23–25]. Verschillende reviews[14–17], alsook de NKF-KDOQI[60] en de Europese SKP[8], geven bovendien aan dat dosisbeperkingen niet nodig zijn bij atorvastatine. De auteurs van de reviews zijn het verder ook unaniem eens dat atorvastatine het statine bij voorkeur is bij CKD vanwege de lage renale klaring[15,17]. Zoals eerder al vermeld is de KDIGO richtlijn intussen meer dan tien jaar oud, en onder andere de PLANET I is hierna pas gepubliceerd. Mogelijks geeft een nieuwe richtlijn, die zich op meer data kan baseren, andere aanbevelingen.

b) Fluvastatine:

De KDIGO beveelt hier geen dosisbeperking aan[19]. Zo zou 80 mg ook bij nierfunctiedalingen nog veilig zijn. Zij baseren zich hiervoor op de ALERT RCT, een goede studie die geen veiligheidsrisico's kon aantonen[29,45]. Rosenstein K. et al. zijn voorzichtiger in hun review en beperken de dosis tot maximaal 40 mg vanaf CKD stadium G4[14]. We concluderen dat 80 mg mogelijk wel veilig is, maar dat er voorlopig te weinig studies zijn om dit hard te maken.

c) Lovastatine:

De KDIGO had geen aanbevelingen rond lovastatine[19]. Rosenstein K. et al. Adviseren maximaal 20 mg vanaf CKD stadium G4[14]. De enige studie die wij vonden tijdens onze literatuurstudie kon geen nadelige effecten aantonen van 20 mg, maar werd ook niet uitgevoerd bij CKD-patiënten[31]. Wij volgen de KDIGO dat we op basis hiervan eigenlijk geen aanbeveling kunnen formuleren.

d) Pitavastatine:

Over dit statine hebben wij geen studies gevonden die renale effecten onderzochten en/of bespraken. Wij kunnen hier dus geen uitspraak over de renale veiligheid doen. We vinden het dan ook vreemd dat de KDIGO in dit geval dan wel een geadviseerde dosis geeft, terwijl ze bij andere statines zoals atorvastatine dan weer heel streng is[19].

e) Pravastatine:

De KDIGO beveelt bij pravastatine maximaal 40 mg aan[19]. Rosenstein K. et al. geven pas een dosisbeperking aan vanaf CKD stadium G4 met maximaal 20 mg[14]. De Europese SKP is daarenboven nog strenger, met slechts maximaal 10 mg vanaf CKD stadium G4[8]. We begrijpen niet goed waar deze aanbeveling vandaan komt, gezien de meeste studies gebeurd zijn met 40 mg en allemaal veilig zijn verlopen[32–36]. Wij volgen in dit geval dan ook de KDIGO dat 40 mg vermoedelijk veilig is, maar missen toch nog enkele goede en gerichte studies om deze uitspraak sterkte te kunnen geven.

f) Rosuvastatine:

Bij rosuvastatine hadden we maar twee studies, die uiteenlopende resultaten opleverden[28,38]. De beste en meest relevante studie hiervan was de recentere PLANET I RCT bij patiënten met proteïnurie[28]. Deze toonde zowel bij 40 mg als bij 10 mg rosuvastatine een gedaalde nierfunctie, ten opzichte van atorvastatine. Zoals eerder vermeld is deze studie uitgekomen na de KDIGO richtlijn, waardoor deze mogelijks nog niet streng genoeg opgesteld was[19]. De Europese SKP adviseert maximaal 20 mg bij CKD stadium G3 en raad het volledige gebruik van rosuvastatine zelfs af vanaf stadium G4[8]. We kunnen ons hier zeker in vinden en raden dit statine op basis van deze resultaten eerder af bij CKD-patiënten.

g) Simvastatine:

Bij simvastatine is er intussen duidelijk bewijs dat CKD-patiënten een verhoogd risico hebben op myopathie bij een dosis van 80 mg[40]. Deze dosis raden wij dan ook af. Welke maximale dosis dan wel als veilig te beschouwen is, vinden wij lastig te bepalen. Een dosering van 40 mg, dewelke KDIGO en Rosenstein K. et al. aanbevelen[14,19], is vermoedelijk renaal veilig maar er blijft een gebrek aan studies bij CKD-patiënten hierover. De Europese SKP is het hiermee eens en geeft, vermoedelijk omwille van deze onzekerheid, een lagere maximale dosis van 10 mg aan vanaf CKD stadium G4[8].

h) Algemene conclusies:

De belangrijkste conclusie die we over het algemeen kunnen maken omtrent dosisbeperkingen bij verminderde nierfuncties is dat er op dit moment eigenlijk onvoldoende (goede) evidence is om concrete aanbevelingen te maken. De richtlijnen die hierover bestaan, alsook de reviews die de gekende data samenvatten, zijn allemaal expert opinions. De primaire trials die deze adviezen horen te ondersteunen zijn op dit moment beperkt, en vaak ook te vaag om de onderzoeksvragen specifiek over renale veiligheid bij CKD te beantwoorden. Deze beperkte wetenschappelijke onderbouwing maakt dat de overdoseerfouten die we bij onze AUDITs observeerden dan mogelijks toch minder ernstig zijn als we eerder dachten.

Deze bedenking maken we ook als we resultaten van de literatuurstudie vergelijken met de Europese SKP aanbevelingen[8], die we als leidraad hebben gebruikt voor onze AUDITs. Deze zijn namelijk veel strenger op vlak van pravastatine en simvastatine. Dit waren net ook twee statines waar we veel fouten mee hebben opgemerkt. Anderzijds valt bij nadrukkelijk nazicht van de SKPs ook op dat de aanbevelingen hieromtrent ook relatief zijn[8]. Zo wordt pravastatine best beperkt tot 10 mg bij eGFR-waarden lager dan 60 ml/min, maar mag dit onder strikt medische toezicht eventueel wel verhoogd worden. Wat dit strikt medisch toezicht betekent (zoals bijvoorbeeld frequentere labocontroles) wordt niet gespecificeerd. Bij simvastatine wordt maximaal 10 mg aanbevolen vanaf CKD stadium G4. Verdere ophogingen zijn niet per se gecontra-indiceerd maar moeten zorgvuldig overwogen worden en met voorzichtigheid toegepast worden. Op het vlak van simvastatine vermoeden we dat dit mogelijks komt door het gebrek aan data om echt harde uitspraken te maken over beperkingen. Bij pravastatine daarentegen bestaan er in tussentijd wel al verschillende goede studies, waardoor we de strenge en vage adviezen niet goed begrijpen.

Dit gebrek aan goede evidence, alsook de onenigheid tussen de verschillende richtlijnen, maakt dat statines mogelijks te laag gedoseerd worden bij CKD uit schrik voor bijwerkingen. Onze literatuurstudie kan alleszins amper nadelige effecten van statines op de nierfunctie weerhouden. Ook het aantal bijwerkingen leek wel mee te vallen. De schrik voor statinegebruik lijkt hier dus ongegrond te zijn. Dit is vooral van belang bij patiënten met zowel chronische nierinsufficiëntie als hart- en vaatziekten, die een goede lipidenreductie wel kunnen gebruiken. Enerzijds zijn er CKD-patiënten met belangrijke cardiovasculaire risicofactoren. Anderzijds hebben hartpatiënten vaak ook een hoge renale belasting omwille van hypertensie, diabetes mellitus, polyfarmacie, gebruik van zware en hoog gedoseerde statines, etc. Deze twee pathologieën, renaal en cardiovasculair, hebben veel overlap en zijn daarom moeilijk te scheiden. Dit maakt het dan ook lastig dat de bestaande richtlijnen net wel heel gepolariseerd zijn en amper rekening houden met de dualiteit van dit klinisch probleem.

In de toekomst is er nood aan meer goede en gerichte studies om meer zekerheid te krijgen over de renale veiligheid. Als we dit met beter bewijs kunnen aantonen, kunnen de richtlijnen ook wetenschappelijk beter onderbouwd worden. Verder zien we dat er de laatste tijd in de praktijk steeds vaker een combinatietherapie (en dan vooral de combinatie van een statine met ezetimibe) gebruikt wordt. Over dit onderwerp bestaan er nog minder klinische studies in CKD-studiepopulaties, en zijn richtlijnen vaak zelfs nog onbestaand. De belangrijkste vraag hier is of dit een veilig alternatief biedt op renaal vlak, ten opzichte van hoger gedoseerde statines in monotherapie. Ook hier zal meer onderzoek de effectiviteit en veiligheid hieromtrent nog moeten nakijken.

Alles overziend, hopen we dat we in de toekomst meer klinische studies rond dit onderwerp zullen zien verschrijven. Deze data is op dit moment namelijk echt nog noodzakelijk om statines correct en veilig te kunnen voorschrijven bij CKD-patiënten.

Afkortingen

ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association
ACR: urine albumine/urine creatinine ratio
AHT: arteriële hypertensie
AKI: acute kidney injury (acuut nierfalen)
AMI: acuut myocardinfarct
BCFI: Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie
CABG: coronary artery bypass grafting (coronaire bypassoperatie)
CHD: coronary heart disease (coronaire hartziekte)
CK: creatinekinase
CKD: chronic kidney disease (chronische nierinsufficiëntie)
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CrCl: creatinine clearance
CV: cardiovasculair
CVA: cerebrovasculair accident
CYP3A4: Cytochrome P450 3A4
DM: diabetes mellitus
eGFR: estimated glomerular filtration rate (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)
ESC/EAS: European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society
ESRD: end-stage renal disease (eindstadium nierfalen)
FDA: Food and Drug Administration
GMD: Globaal Medisch Dossier
HDL: high-density lipoprotein (hogedichtheidlipoproteïne)
KCE: Federaal Kenniscentrum voor gezondheidszorg
KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes
LDL: low-density lipoprotein (lagedichtheidlipoproteïne)
NKF-KDOQI: National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
MI: myocardinfarct
PCI: percutane coronaire interventie
RCT: randomized controlled trial (gerandomiseerd onderzoek met controlegroep)
RIZIV: Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering
SKP: samenvatting van de productkenmerken
UACR: urine albumine/urine creatinine ratio
ULN: upper limit of normal (bovengrens van de normaalwaarden)
UPCR: urine proteïne/urine creatinine ratio
VG: voorgeschiedenis

Bronnen

1. Govaerts, F., Delvaux, N. & Van Thienen, K. *Cardiovasculaire Risicobepaling in De Eerste Lijn*. (2020).
2. Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement (M84)*. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/cardiovasculair-risicomanagement (2019).
3. Coenegrachts, J. & Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV). *Goed gebruik van de geneesmiddelen - Besparingsmaatregelen geneesmiddelen 2022–2023*. https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/doeltreffend_gebruik_geneesmiddelen.pdf (2022).
4. Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). Cholesterol verminderen met geneesmiddelen? De voor- en nadelen. https://www.statines.kce.be/nl/index.html (2019).
5. Newman, C. B. *et al.* Statin Safety and Associated Adverse Events A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **39**, E38–E81 (2019).
6. Collins, R. *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* **388**, 2532–2561 (2016).
7. Yebyo, H. G., Aschmann, H. E., Kaufmann, M. & Puhan, M. A. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *American Heart Journal* vol. 210 18–28 (2019).
8. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI). Folia Pharmacotherapeutica oktober 2022: Rosuvastatine (en andere statines): verlies de nierfunctie niet uit het oog! https://www.bcfi.be/nl/articles/3902?folia=3900 (2022).
9. Shin, J. I. *et al.* Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* **33**, 1767–1777 (2022).
10. Stevens, P. E. *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* **105**, S117–S314 (2024).
11. Grundy, S. M. *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. *Circulation* **139**, E1082–E1143 (2019).
12. Mach, F., Baigent, C. & Catapano, A. L. 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement ofdyslipidaemias: lipidmodification to reduce cardiovascular risk. *Eur. Heart J.* **41**, 111–188 (2020).
13. Pandya, V., Rao, A. & Chaudhary, K. Lipid abnormalities in kidney disease and management strategies. *World J. Nephrol.* **4**, 83 (2015).
14. Rosenstein, K., Tannock, L. R. & Feingold, K. R. Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Endotext* (2020).
15. Harper, C. R. & Jacobson, T. A. Managing Dyslipidemia in Chronic Kidney Disease. *Journal of the American College of Cardiology* vol. 51 2375–2384 (2008).
16. Ferro, C. J. *et al.* Lipid management in patients with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **14**, 727–749 (2018).
17. Thobani, A. & Jacobson, T. A. Dyslipidemia in Patients with Kidney Disease. *Cardiol. Clin.* **39**, 353–363 (2021).
18. Epstein, M. & Vaziri, N. D. Statins in the management of dyslipidemia associated with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol. 2012 84* **8**, 214–223 (2012).
19. KDIGO Board Members. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease*. www.publicationethics.org (2013).
20. Waters, D. D. *et al.* Treating to New Targets (TNT) Study: Does lowering low-density

lipoprotein cholesterol levels below currently recommended guidelines yield incremental clinical benefit? *Am. J. Cardiol.* **93**, 154–158 (2004).
21. Sever, P. S. *et al.* Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): A multicentre randomi. *Lancet* **361**, 1149–1158 (2003).
22. Bianchi, S., Bigazzi, R., Caiazza, A. & Campese, V. M. A controlled, prospective study of the effects of atorvastatin on proteinuria and progression of kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* **41**, 565–570 (2003).
23. Shepherd, J. *et al.* Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: The Treating to New Targets (TNT) study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **2**, 1131–1139 (2007).
24. Shepherd, J. *et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary artery disease, diabetes, and chronic kidney disease. *Mayo Clin. Proc.* **83**, 870–879 (2008).
25. Shepherd, J. *et al.* Intensive Lipid Lowering With Atorvastatin in Patients With Coronary Heart Disease and Chronic Kidney Disease. The TNT (Treating to New Targets) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* **51**, 1448–1454 (2008).
26. Koren, M. J. *et al.* Focused Atorvastatin Therapy in Managed-Care Patients With Coronary Heart Disease and CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **53**, 741–750 (2009).
27. Fassett, R. G., Robertson, I. K., Ball, M. J., Geraghty, D. P. & Coombes, J. S. Effect of atorvastatin on kidney function in chronic kidney disease: A randomised double-blind placebo-controlled trial. *Atherosclerosis* **213**, 218–224 (2010).
28. de Zeeuw, D. *et al.* Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* **3**, 181–190 (2015).
29. Fellström, B. *et al.* Effect of fluvastatin on renal end points in the Assessment of Lescol in Renal Transplant (ALERT) trial. *Kidney Int.* **66**, 1549–1555 (2004).
30. Lemos, P. A. *et al.* Long-term fluvastatin reduces the hazardous effect of renal impairment on four-year atherosclerotic outcomes (a LIPS substudy). *Am. J. Cardiol.* **95**, 445–451 (2005).
31. Kendrick, J. *et al.* Effect of Lovastatin on Primary Prevention of Cardiovascular Events in Mild CKD and Kidney Function Loss: A Post Hoc Analysis of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am. J. Kidney Dis.* **55**, 42–49 (2010).
32. Tonelli, M., Moyé, L., Sacks, F. M., Kiberd, B. & Curhan, G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann. Intern. Med.* **138**, 98–104 (2003).
33. Tonelli, M. *et al.* Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation* **112**, 171–178 (2005).
34. Asselbergs, F. W. *et al.* Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* **110**, 2809–2816 (2004).
35. Atthobari, J. *et al.* The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: Results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol. Dial. Transplant.* **21**, 3106–3114 (2006).
36. Rahman, M. *et al.* Progression of Kidney Disease in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin Versus Usual Care: A Report From the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am. J. Kidney Dis.* **52**, 412–424 (2008).
37. Nakamura, H. *et al.* Pravastatin and cardiovascular risk in moderate chronic kidney disease. *Atherosclerosis* **206**, 512–517 (2009).
38. Ridker, P. M., MacFadyen, J., Cressman, M. & Glynn, R. J. Efficacy of Rosuvastatin Among Men and Women With Moderate Chronic Kidney Disease and Elevated High-Sensitivity C-Reactive Protein. A Secondary Analysis From the JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention-an Intervention Trial Evaluating . *J. Am. Coll. Cardiol.* **55**, 1266–1273 (2010).

39. R, C., J, A., S, P., P, S. & R, P. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **361**, 2005–2016 (2003).
40. E, L. *et al.* SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study. *N. Engl. J. Med.* **359**, 789–799 (2008).
41. Baigent, C. *et al.* The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **377**, 2181–2192 (2011).
42. Fassett, R. G., Ball, M. J., Robertson, I. K., Geraghty, D. P. & Coombes, J. S. The Lipid lowering and Onset of Renal Disease (LORD) Trial: A randomized double blind placebo controlled trial assessing the effect of atorvastatin on the progression of kidney disease. *BMC Nephrol.* **9**, 4 (2008).
43. Sever, P. S. *et al.* Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial. *J. Hypertens.* **19**, 1139–1147 (2001).
44. Isaacsohn, J. L. *et al.* Aggressive lipid-lowering initiation abates new cardiac events (ALLIANCE)-rationale and design of atorvastatin versus usual care in hypercholesterolemic patients with coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.* **86**, 250–252 (2000).
45. Holdaas, H. *et al.* Effects of fluvastatin on cardiac events in renal transplant patients: ALERT (Assessment of Lescol® in Renal Transplantation) study design and baseline data. *J. Cardiovasc. Risk* **8**, 63–71 (2001).
46. Serruys, P. W. J. C. *et al.* Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* **287**, 3215–3222 (2002).
47. Downs, J. R. *et al.* Design and rationale of the Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). *Am. J. Cardiol.* **80**, 287–293 (1997).
48. Furberg, C. *et al.* Design, rationale, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project-A combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-Term Intervention With Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent. *Am. J. Cardiol.* **76**, 899–905 (1995).
49. Nakamura, H. Design and baseline characteristics of a study of primary prevention of coronary events with pravastatin among Japanese with mildly elevated cholesterol levels. *Circ. J.* **68**, 860–867 (2004).
50. Furberg, C. D. *et al.* Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* **288**, 2998–3007 (2002).
51. Pinto-Sietsma, S. J. *et al.* Urinary albumin excretion is associated with renal functional abnormalities in a nondiabetic population. *J. Am. Soc. Nephrol.* **11**, 1882–1888 (2000).
52. Sacks, F. M. *et al.* Rationale and design of a secondary prevention trial of lowering normal plasma cholesterol levels after acute myocardial infarction: The cholesterol and recurrent events trial (CARE). *Am. J. Cardiol.* **68**, 1436–1446 (1991).
53. Diercks, G. F. H. *et al.* Rationale, design, and baseline characteristics of a trial of prevention of cardiovascular and renal disease with fosinopril and pravastatin in nonhypertensive, nonhypercholesterolemic subjects with microalbuminuria (the Prevention of REnal and Vascular E. *Am. J. Cardiol.* **86**, 635–638 (2000).
54. Ridker, P. M. *et al.* Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *Obstet. Gynecol. Surv.* **64**, 168–170 (2009).
55. L, B., J, A., R, B., S, P. & R, C. Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): Characteristics of a randomized trial among 12 064 myocardial infarction survivors. *Am. Heart J.* **154**, (2007).
56. Meade, T. *et al.* MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and

of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: Early safety and efficacy experience. *Eur. Heart J.* **20**, 725–741 (1999).
57. Baigent, C. *et al.* Study of Heart and Renal Protection (SHARP): Randomized trial to assess the effects of lowering low-density lipoprotein cholesterol among 9,438 patients with chronic kidney disease. *Am. Heart J.* **160**, 785-794.e10 (2010).
58. Wanner, C. *et al.* Atorvastatin in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Undergoing Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **353**, 238–248 (2005).
59. Fellström, B. C. *et al.* Rosuvastatin and Cardiovascular Events in Patients Undergoing Hemodialysis. *N. Engl. J. Med.* **360**, 1395–1407 (2009).
60. Sarnak, M. J. *et al.* KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO clinical practice guideline for lipid management in CKD. *Am. J. Kidney Dis.* **65**, 354–366 (2015).
61. Adhyaru, B. B. & Jacobson, T. A. Safety and efficacy of statin therapy. *Nat. Rev. Cardiol.* **15**, 757–769 (2018).
62. Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor (2011).

Goedgekeurd protocol

MASTERPAPER PROTOCOL: RETROSPECTIVE STUDY

1) Applicants

Protocol - full title	Statinevoorschrijfgedrag en dalende nierfunctie: een kwaliteitsverbeterend project
Version 1: Date submission	Date:15/06/2023
Version 2: Date resubmission	(to add in case of resubmission) Date:Click here to enter a date.
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date:Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promoter	Name: Prof. Ann Van den Bruel
	Telephone: +32 16 37 93 52
	E-mail: ann.vandenbruel@kuleuven.be
Co-Investigator – Co-Promoter	Name: Dr. Patrick Coursier
	Telephone: +32 16 32 97 62
	Email: patrick.coursier@kuleuven.be
Sub-investigator – Student(s)	Name: Elfri Van Roy
	Student number: r0675973
	Telephone: +32 479 07 55 03
	Email: elfri.vanroy@student.kuleuven.be
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	Email:
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	Email:

2) Background and rationale

Cardiovasculaire aandoeningen zijn nog altijd een belangrijke oorzaak van sterfte in Vlaanderen. Volgens Domus Medica was het hier zelfs de 2e grootste doodsoorzaak in 2016 (1). Bijgevolg is er een duidelijke nood aan de identificatie en behandeling van relevante risicofactoren. De belangrijksten zijn verwerkt zijn in het kwantitatieve risicoscoresysteem SCORE, namelijk: geslacht, leeftijd, roken, systolische bloeddruk, en de verhouding totaal cholesterol/HDL-cholesterol (1,2). Eén van de manieren om het risico op cardiovasculaire aandoeningen te doen dalen bekomen we door de cholesterol, en dan vooral de LDL-cholesterol, te doen dalen. De voornaamste medicamenteuze methode hiervoor is onder de vorm van cholesterolverlagende medicatie, waarvan statines de meest onderzochten zijn en de best bewezen effectiviteit hebben (2).

Literatuur rapporteerde reeds verschillende mogelijke bijwerkingen die patiënten tijdens zo'n statinebehandeling kunnen ondervinden (4-6). Over velen van deze potentiële gevolgen bestaat er tot op heden nog geen duidelijke consensus. Dit is alleszins het geval bij het mogelijke effect op de nierfunctie (4). Sommige studies rapporteren een verhoogd risico op nierfunctiedaling tijdens een statinebehandeling (5), terwijl anderen net een positief effect aantonen (6).

Daarenboven adviseerde het Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) in een recente publicatie om bij het voorschrijven van statines de nierfunctie niet uit het oog te verliezen (7). Deze aanbeveling komt van de Food and Drug Administration (FDA), die zich baseerde op een observationele retrospectieve studie van Shin et al (8). Zij analyseerden 152101 elektronische patiëntendossiers uit de VS en stelden hier vast dat rosuvastatine vaak overgedoseerd werd. De aanbeveling van de FDA bij ernstige nierinsufficiëntie (bij een eGFR <30ml/min) is namelijk om te starten met een dosis van 5mg en deze eventueel te verhogen tot maximaal 10mg (8). Van de 1504 (0.8%) patiënten uit de studie met zo'n nierfunctie was bij 79.9% gestart met een te hoge dosis (>5mg), en 43.9% kreeg zelfs een dosis die gecontra-indiceerd was (>10mg). Het BCFI wil met hun publicatie artsen herinneren aan de Europese aanbevelingen omtrent de dosering van statines in functie van de nierfunctie. Voor de vier producten op de Belgische markt bestaan er de volgende beperkingen in hun SKP (samenvatting van de productkenmerken), die dusdanig als veilig beschouwd worden:

	Matige nierinsufficiëntie (eGFR <60 en >30ml/min)	**Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR <30ml/min)**
Atorvastatine	Geen dosisaanpassing noodzakelijk	Geen dosisaanpassing noodzakelijk
Pravastatine	Maximaal 10mg	Maximaal 10mg
Rosuvastatine	Maximaal 20mg	Gecontra-indiceerd
Simvastatine	Geen dosisaanpassing noodzakelijk	Maximaal 10mg

Tot slot deelde het BCFI ook mee dat er over deze mogelijke overdosering van statines (nog) geen Belgische gegevens bestaan. Men vermoedt wel dat deze problematiek zich ook hier voordoet. Specifiek dit zou ik nu graag nakijken aan de hand van een klinische AUDIT in de twee huisartspraktijken waar ik stage loop. Deze resultaten kan ik dan met elkaar vergelijken om te zien of er verschillen bestaan tussen een stedelijke en een meer landelijke setting.

3) Study objectives

In deze studie willen we nakijken of statines correct en veilig voorgeschreven worden, voldoende rekening houdend met een eventueel verminderde nierfunctie:

- Pravastatine: maximaal 10mg bij eGFR <60ml/min
- Rosuvastatine: maximaal 20mg bij eGFR <60ml/min en contra-indicatie bij eGFR <30ml/min
- Simvastatine: maximaal 10mg bij eGFR <30ml/min

Dit willen we doen aan de hand van een elektronische klinische AUDIT, die we uitvoeren in twee huisartsenpraktijken in Vlaanderen.

4) Research Method

We gaan een datacollectie exporteren uit de elektronische medische dossiers van het CareConnect General Practitioner software programma, door onderstaande queries in te geven in de 'statistiek' module:

1. Patiënten waarvan een huisarts uit de praktijk GMD-houder is (Globaal Medisch Dossier)
2. Leeftijd ≥18 jaar of ≤ 90 jaar
3. Geregistreerd voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine in de periode 01/01/2021 tot en met 31/12/2022
4. Geregistreerd labo-onderzoek met bepaling van de eGFR-waarde (CKD-EPI) in de periode 01/01/2019 tot en met 31/12/2022

Hierna zullen we uit deze data twee collecties uitwerken op basis van de eGFR-waarde;

   a. eGFR < 60ml/min en ≥ 30ml/min
   b. eGFR < 30ml/min

In een tweede stap zullen deze datacollecties na het exporteren handmatig nagekeken worden om te controleren of de geselecteerde data voldoet aan de bovengenoemde voorwaarden. Er zal geen informatie over individuele patiënten geëxporteerd worden (zoals naam, geboortedatum, woonplaats, etc.), maar enkel anoniem geaggregeerde data.

5) Data collection

De data zal verzameld worden in 2 huisartsenpraktijken in Vlaanderen; "Huisartsen Lipsius" in Leuven en "Praktijkhuis 94" in Veltem-Beisem. De data zal retrospectief verzameld worden van dossiers waar een voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine geregistreerd werd in de periode van 01/01/2021 tot en met 31/12/2022. Enkel anoniem geaggregeerde data zal verzameld worden uit deze praktijken.

Contactinformatie:

- **Huisartsen Lipsius**,
  Maria-Theresiastraat 77a, 3000 Leuven
  016/300.100

- **Praktijkhuis 94**,
  Haachtstraat 94, 3020 Veltem-Beisem
  016/416.016

6) Analysis

De verzamelde datacollecties zullen handmatig nagekeken worden om te zien of de voorgeschreven doseringen correct zijn in functie van de gedaalde nierfunctie. Ten eerste analyseren we de data van

patiënten met een eGFR <60ml/min en ≥30ml/min. Daarna analyseren we de data waar de eGFR lager is dan 30ml/min. We hanteren hierbij de volgende beperkingen:

- eGFR <60ml/min en ≥30ml/min:
    - Pravastatine: maximaal 10mg
    - Rosuvastatine: maximaal 20mg
- eGFR <30ml/min:
    - Pravastatine: maximaal 10mg
    - Rosuvastatine: contra-indicatie
    - Simvastatine: maximaal 10mg

Als secundaire eindpunten gaan we vaststellen hoeveel patiënten wegvallen uit onze datacollectie omwille van een ontbrekende nierfunctiebepaling. Hier heerst namelijk onduidelijkheid over de veiligheid van hun statinegebruik. Verder noteren we ook het aantal patiënten dat in de onderzochte tijdsperiode meerdere nierfunctiebepalingen geregistreerd heeft, waarbij een lage eGFR-waarde vermoedelijk geherevalueerd werd.

Tot slot zullen we de resultaten bekomen uit de twee huisartsenpraktijken vergelijken enerzijds met elkaar, en anderzijds ook met de resultaten van de studie van Shih et al (8). Zo hopen we al een eerste antwoord te kunnen bieden op de vraag van het BCFI over de huidige situatie omtrent de mogelijke statineoverdosering in België.

We schatten dat per praktijk zo'n 200 patiënten zullen voldoen aan de algemene voorwaarden voor de datacollectie (voorafgaand aan de opsplitsing op basis van de eGFR-waarde)

7) Data handling and management

a) Data storage and management

Voor de verzameling en opslag van mijn data maak ik gebruik van (**duid aan wat van toepassing is**):

- ☐ ~~Project- of teamgebonden opslaglocatie op de beveiligde server van KU Leuven of UZ Leuven via mijn promotor of begeleider~~
- ☐ ~~REDCap, aangeboden door KU Leuven en UZ Leuven~~
- ☐ **OneDrive for Business, aangeboden door KU Leuven**
- ☐ ~~Persoonlijke computer, beveiligd met een sterk wachtwoord, tweestapsverificatie of gespecialiseerd programma (7-Zip, AEScrypt, …)~~
- ☐ ~~Andere, mits beargumentering, namelijk: ……~~

Alle data zullen tijdens het project met vertrouwelijkheid behandeld worden. In functie van onze onderzoeksvraag zal enkel de relevante informatie (namelijk…) uit het medisch dossier van de patiënt gehaald worden. Deze dossiers worden exclusief geopend in functie van de masterproef en met enkel de masterproef als doel. De data die uit het medisch dossier gehaald wordt zal op een gestructureerde wijze in een excel-document verzameld worden. De studenten zullen dit computerbestand bewaren op een persoonlijke computer die beveiligd is met een paswoord. De naam van alle geïncludeerde patiënten zal vervangen worden door een unieke code en deze code zal bewaard worden in een apart excel-bestand, die enkel in het bezit is van de promotor(en) en de studenten. Dit bestand zal niet op dezelfde locatie bewaard worden als de databestanden. Deze code bevat noch de naam, noch de initialen, noch elementen die zouden kunnen leiden tot identificatie (bvb. geboortedatum of geboorteplaats). Daarbij zal ook geen gebruik gemaakt worden van het EAD-nummer. Na afloop van het project zullen de bestanden aan de promotor worden bezorgd die verder zal instaan voor een veilige bewaring ervan. Conform het beleid van de KU Leuven zullen deze bestanden nog voor minstens vijf jaar bewaard worden.

b) Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents, including personal data which is not exclusively limited to patient data (the "Information"). In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion.

Data collected in the framework of a Master's thesis, in particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data, requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis, the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he / she comes into contact;*
- *He / she will only process and collect data that is relevant and necessary for his / her Master's thesis;*
- *He / she will not share information with persons not directly involved within the framework of his / her research;*
- *He / she will take all necessary steps to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*
- *He / she will handle with care and responsibility the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*

  All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' health and medical information, is subject to compliance with applicable personal data protection legislation.

8) Approval

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of both the head of the respective unit(s) or department(s) where data collection is taking place. The data will be collected in the following 2 private practices of general practitioners.

- **Huisartsen Lipsius**, dr. Filip Van Wouwe, 016300100, filipvw0512@gmail.com
- **Praktijkhuis 94**, dr.Gwennie Dewolf, 016416016, gwenniedewolf@outlook.com

9) Publication Policy

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective journal.

10) Direct access to source data and documents

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

11) References

1. Govaerts, F., Delvaux, N., Goede, V. & Praktijkvoering, M. CARDIOVASCULAIRE RISICOBEPALING IN DE EERSTE LIJN.
2. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement-pagina 1 NHG-Standaard Cardiovasculair

risicomanagement (M84).

3. De TOP 25 van de werkzame bestanddelen in de uitgaven van de verzekering voor geneeskundige verzorging in 2021 - RIZIV. https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/Paginas/infospot-top-25-2021.aspx.

4. Newman, C. B. *et al.* Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **39**, E38–E81 (2019).

5. Yebyo, H. G., Aschmann, H. E., Kaufmann, M. & Puhan, M. A. Comparative effectiveness and safety of statins as a class and of specific statins for primary prevention of cardiovascular disease: A systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis of randomized trials with 94,283 participants. *Am. Heart J.* **210**, 18–28 (2019).

6. Collins, R. *et al.* Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* **388**, 2532–2561 (2016).

7. BCFI | Folia. https://www.bcfi.be/nl/articles/3902?folia=3900.

8. Shin, J. I. *et al.* Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* **33**, 1767–1777 (2022).

Gunstig advies Ethisch Comité

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP026536
Uw kenmerk: Masterproef studie: Statinevoorschrijfgedrag en dalende nierfunctie: een kwaliteitsverbeterend project
Leuven, 27-06-2023

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Prof Ann Van den Bruel
Geachte Elfri Van Roy

De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 27-06-2023

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering.

Het betreft een retrospectieve studie die het voorschrijven van stanines wilt bestuderen. Meer specifiek: In deze studie wil men nakijken of statines correct en veilig voorgeschreven worden, voldoende rekening houdend met een eventueel verminderde nierfunctie. Dit wil men doen aan de hand van een elektronische klinische 'audit', die men uitvoert. Men gaat data exporteren uit de elektronische medische dossiers van het CareConnect General Practitioner software programma in 2. De data zal retrospectief verzameld worden van dossiers waar een voorschrift voor pravastatine, rosuvastatine, of simvastatine geregistreerd werd in de periode van 01/01/2021 tot en met 31/12/2022 en correleren met de nierfunctie. Indien geen nierfunctie bekend wordt het dossier 'als failure beschouwd'. Enkel pseudonieme data zal verzameld worden uit deze praktijken. Men schat dat per praktijk zo'n 200 patiënten zullen voldoen aan de algemene voorwaarden voor de datacollectie (voorafgaand aan de opsplitsing op basis van de eGFR-waarde). Data beheer en opslag is ok. Er zijn geen bezwaren tegen de studie.

Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie.

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij

contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 15-06-2023 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving.

De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr. Minne Casteels
Voorzitter
Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv

---

Aandachtspunten (indien van toepassing)

De Ethische Commissie UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018).

Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten.

Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale

Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan.

Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen.

Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk.
Bovendien dient u, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Appendices

Studie	Jaar	Studiedesign	Dosering statine (mg)	Comparator	Studiepopulatie	Primaire endpoints	Secundaire endpoints	Renale conclusies	Negatieve punten
ASCOT[21,43]	2003	Open-label 2x2 studie	10	Placebo	AHT + ≥ 3 CV risicofactoren	fataal CHD en niet-fataal MI	Alle CV-events, overall mortaliteit	Niet-significant grotere eGFR-daling	Gebruik anti-hypertensiva, vroegtijdige stop lipidenarm
Bianchi S.[22]	2003	Open-label RCT	Max 40	Placebo	mild/matige CKD + proteïnurie >1 g/24u+ hypercholesterolemie	verandering proteïnurie en CrCl	/	Grotere daling proteïnurie, niet-significante eGFR-daling	Kleine populatie (56), geen vaste dosering
TNT[20,23]	2007	Post-hoc analyse RCT	80	10 mg atorvastatine	CHD	Evolutie eGFR	/	verbetering eGFR, geen hematurie of proteïnurie	
TNT[20,24]	2008	Post-hoc analyse RCT	80	10 mg atorvastatine	CHD met DM	Tijd tot majeur CV-event	Aantal CV-events	Verbetering eGFR	
TNT[20,25]	2008	Post-hoc analyse RCT	80	10 mg atorvastatine	CHD	Tijd tot majeur CV-event	Aantal CV-events	Geen hematurie of proteïnurie	
ALLIANCE[26,44]	2009	Post-hoc analyse RCT	Max 80	Usual care	AMI, PCI, CABG, of instabiele angor	Tijd tot majeur CV-event	Aantal majeur CV-events	Verbetering eGFR	Geen vaste dosering, blindering, placebo
LORD[27,42]	2010	RCT	10	Placebo	CKD met serum creatinine >1.36mg/dL	Evolutie eGFR	Evolutie 24u CrCl + proteïnurie	Niet-significant lagere eGFR-daling	
PLANET I[28]	2015	3-arm RCT	80	10 of 40 mg rosuvastatine	DM + proteïnurie UPCR 500-5000mg/g + LDL >90.1 mg/dL	Evolutie UPCR	Evolutie UACR en eGFR	Daling proteïnurie en albuminurie	Kleine populatie (353), geen placebo

Appendix tabel 1: Klinische trials met atorvastatine. AHT: arteriële hypertensie, AMI: acuut myocardinfarct, CABG: coronary artery bypass grafting, CHD: coronary heart disease, CKD: chronic kidney disease, CrCl: creatinine clearance, CV: cardiovasculair, DM: diabetes mellitus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low density lipoprotein, MI: myocardinfarct, PCI: percutane coronaire interventie, RCT: randomised controlled trial, UACR: urine albumine/urine creatinine ratio, UPCR: urine proteïne/urine creatinine ratio

Studie	Jaar	Studiedesign	Dosering statine (mg)	Comparator	Studiepopulatie	Primaire endpoints	Secundaire endpoints	Renale conclusies	Negatieve punten
Fluvastatine									
ALERT[29,45]	2004	Post-hoc analyse RCT	40 en later 80	Placebo	Niertransplant-patiënten met totaal cholesterol 155-348 mg/dL	Graft loss, verdubbeling serum creatinine	/	Geen effect op eGFR of proteïnurie	Dosering na 2 jaar opgehoogd
LIPS[30,46]	2005	Post-hoc analyse RCT	80	Placebo	PCI met totaal cholesterol 135-270 mg/dL	Majeur CV-event	Evolutie eGFR	Geen effect op eGFR	
Lovastatine									
AFCAPS/ TexCAPS[31,47]	2010	Post-hoc analyse RCT	20	Placebo	Totaal cholesterol 180-264 mg/dL en LDL 130-190 mg/dL, zonder CV VG	Reductie eGFR >25%, incidentie eGFR <60	Majeur CV-event	Geen effect eGFR-daling of incidentie CKD	
Rosuvastatine									
Jupiter[38,54]	2010	Post-hoc analyse RCT	20	Placebo	LDL >130, zonder CV VG	1e majeur CV-event	Overall mortaliteit	Stijging eGFR in totale populatie en bij baseline eGFR>60 ml/min	
PLANET I[28]	2015	3-arm RCT	10 of 40	80 mg atorvastatine	DM + proteïnurie UPCR 500-5000mg/g + LDL >90.1 mg/dL	verandering UPCR	Verandering UACR en eGFR	Daling eGFR bij beide, daling albuminurie bij 40 mg	Kleine populatie (353), geen placebo

Appendix tabel 2: Klinische trials met fluvastatine, lovastatine, en rosuvastatine. CKD: chronic kidney disease, CV: cardiovasculair, DM: diabetes mellitus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, LDL: low-density lipoprotein, PCI: percutane coronaire interventie, RCT: randomised controlled trial, UACR: urine albumine/urine creatinine ratio, UPCR: urine proteïne/urine creatinine ratio, VG: voorgeschiedenis

Studie	Jaar	Studiedesign	Dosering statine (mg)	Comparator	Studiepopulatie	Primaire endpoints	Secundaire endpoints	Renale conclusies	Negatieve punten
CARE[32,52]	2003	Post-hoc subgroup analyse RCT	40	Placebo	eGFR ≤ 75 ml/min + VG MI	CV-mortaliteit, niet-fataal MI	Overall mortaliteit	Geen renale bijwerkingen	
PPP[33,48]	2005	Post-hoc analyse pooling 3 RCTs (CARE, LIPID, WOSCOPS)	40	Placebo	CARE: VG MI LIPID: VG MI of instabiele angor WOSCOPS: geen CV VG	Evolutie eGFR	AKI, >25% daling eGFR	Minder AKI en lagere eGFR-daling	
PREVEND-T[34,53]	2005	2x2 studie	40	Placebo	Micro-albuminurie >10 mg/L en 15-300 mg/24u	CV-mortaliteit en ziekenhuisopname, ESRD	Angor; evolutie albuminuria, cholesterol, eGFR	Geen verschil albuminurie	Ook verlagende effect van fosinopril op albuminurie
PREVEND[35,51]	2006	Post-hoc analyse observationele studie	/	/	Albuminurie ≥10 mg/L	Evolutie albuminurie en eGFR	/	Stijging albuminurie	Geen randomisatie, interventie, blindering; vergelijk statine met niet-statine gebruik
PREVEND-T[35,53]	2006	Post-hoc analyse 2x2 studie	40	Placebo	Micro-albuminurie	Evolutie albuminurie en eGFR	/	Geen verschil albuminurie	
ALLHAT-LTT[36,50]	2008	Post-hoc analyse open-label RCT	40	Usual care	AHT + 1 andere CV risicofactor	Diagnose ESRD, evolutie eGFR	/	Lagere daling eGFR bij baseline 60-89 ml/min	Geen blindering, placebo; gebruik anti-hypertensiva
MEGA[37,49]	2009	Post-hoc analyse open-label RCT	10-20 + dieet	Dieet	Totaal cholesterol 220-270 mg/dL, zonder CV VG	CV-events	Overall mortaliteit	Toename eGFR bij matige CKD	Geen blindering, placebo, vaste dosering

Appendix tabel 3: Klinische trials met pravastatine. AHT: arteriële hypertensie, AKI: acute kidney injury, CKD: chronic kidney disease, CV: cardiovasculair, eGFR: estimated glomerular filtration rate, ESRD: end-stage renal disease, MI: myocardinfarct, RCT: randomized controlled trial, VG: voorgeschiedenis

Studie	Jaar	Studiedesign	Dosering statine (mg)	Comparator	Studiepopulatie	Primaire endpoints	Secundaire endpoints	Renale conclusies	Negatieve punten
MRC/BHF Heart Protection Study[39,56]	2003	RCT	40	Placebo	Totaal cholesterol >135 mg/dL en hoog 5-jaar CV mortaliteit risico	CV en overall mortaliteit	Niet-CV mortaliteit	Lagere eGFR-daling	Onduidelijkheid over blindering
SEARCH[40,55]	2008	Post-hoc analyse 2x2 studie	80	(matched controles met 80 mg zonder myopathie)	Myopathie onder 80 mg in SEARCH trial (VG MI)	Majeur CV-event	/	Klein verhoogd risico myopathie bij eGFR <60 ml/min	
SHARP[41,57]	2011	RCT	20 + 10mg ezetimibe	Placebo	CKD zonder CHD: serum creatinine >1.7mg/dL bij mannen en >1.5mg/dL bij vrouwen	Majeur CV-event	/	Geen eGFR-daling	Geen exclusie simvastatine-arm

Appendix tabel 4: Klinische trials met simvastatine. CHD: coronary heart disease, CKD: chronic kidney disease, CV: cardiovasculair, eGFR: estimated glomerular filtration rate, MI: myocardinfarct, RCT: randomised controlled trial, VG: voorgeschiedenis,