

Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse

Analyse: S. De Weirdt, Interuniversitair Centrum voor Huisartsenopleiding, en M. Lemiengre, Vakgroep Huisartsge-neeskunde en Eerstelijnsgezondheidszorg, Universiteit Gent

Referentie: Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ 2011;183:E1189-202.

Klinische vraag

Voorkomen statines vergeleken met placebo of geen statine ook bij patiënten met laag cardiovasculair risico eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen? Kan men (indirect) een verschil aantonen in doeltreffendheid tussen de statines met zogenaamde hoge versus lage potentie?

Achtergrond

Statines werden oorspronkelijk gebruikt om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen bij mensen met een gekende coronaire aandoening¹. De 4S-studie was de eerste belangrijke studie die alleen patiënten met een zeer hoog risico includeerde (tijdens de studie eindigde 36% van de patiënten in de placebogroep met een hartinfarct of overlijden ten gevolge van coronair hartlijden). De WOSCOPS-studie was de eerste RCT in 'primaire' preventie². Toch kon men arterieel of coronair vaatlijden vermoeden bij 10% van de geïncludeerde patiënten en in de placebogroep had 7,4% van de patiënten kans op een hartinfarct of sterfte door coronair hartlijden. Tegenwoordig worden statines ook preventief gebruikt bij personen met een laag cardiovasculair risico^{3,4,5}. Naarmate het initiële cardiovasculaire risico daalt, daalt het absolute risicoverschil van de behandeling en stijgt de kostprijs per vermeden uitkomst. Het is dus essentieel om overeenstemming te bereiken over een drempel voor behandeling die kosteneffectief is. De auteurs deden een systematische analyse van alle studies om zowel de werkzaamheid als de ongewenste effecten van statines bij patiënten met een laag risico te bepalen.

Samenvatting van de studie

Methodologie

Meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE en EMBASE (1950 tot januari 2011)
- registraties van technisch medische onderzoeken en van klinische studies, referentielijsten van reviews.
- Canadese producenten van statines voor bijkomende en niet-gepubliceerde rapporten
- geen taalrestricties.

Geselecteerde studies

- inclusie: RCT's (zowel gepubliceerde als niet-gepubliceerde); vergelijking van een statine met placebo of standaardzorg bij personen >16 jaar, met laag cardiovasculair risico (<20% kans op overlijden door een cardiovasculair gerelateerde ziekte of op een niet-fataal myocardinfarct, op termijn van 10 jaar op basis van het geobserveerde risico in de controlegroep van elke studie); minstens 6 maanden follow-up
- exclusie: studies met minder dan 30 deelnemers
- inclusie van 29 studies.

Bestudeerde populatie

- 80 711 personen; gemiddelde leeftijd: 58 jaar (51-76); gemiddeld 62% mannen (0%-100%); gemiddeld 7% (0%-35%) met diabetes en 47% (16%-100%) met hypertensie
- gemiddeld risico van overlijden door een cardiovasculaire ziekte of van niet-fataal myocardinfarct: 6% (0%-18%)
- gemiddelde duur van de follow-up: 2 jaar (tussen 0,5 en 5,3).

Uitkomstmeting

- totale mortaliteit
- fataal, niet-fataal of niet-gespecificeerd myocardinfarct
- fataal, niet-fataal of ongespecificeerd cerebrovasculair accident
- percutane of chirurgische coronaire revascularisatie
- onstabiele angor, niet-gespecificeerde angor, therapietrouw
- ongewenste effecten.

Resultaten

- belangrijkste resultaten: zie tabel
- de uitkomsten voor fataal myocardinfarct, fataal CVA, niet-specifieke angor, ongewenste effecten, rhabdomyolyse, kanker en nieuw gediagnosticeerde diabetes waren niet significant

- er was geen verschil tussen de zogenaamde sterke statines (atorvastatine, rosuvastatine) en zwakke statines (fluvastatine, lovastatine, pravastatine, simvastatine).

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat statines effectief zijn als preventie van overlijden en van cardiovasculaire morbiditeit bij personen met een laag cardiovasculair risico. De vermindering van relatieve risico's is gelijkaardig aan die bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire arteriële aandoeningen.

Tabel. Samenvatting belangrijkste resultaten van de meta-analyse (statine vs placebo of vs geen statine): relatief risico (95%BI), absolute risicoreductie (95% BI) en NNT (95%BI).

Uitkomstmaat	RR (95% BI)	ARR % (95% BI)	NNT (95% BI)
Totale mortaliteit	0,90 (0,84-0,97)	0,42 (0,13-0,67)	239 (149-796)
Myocardinfarct	0,63 (0,50-0,79)	0,46 (0,26-0,63)	216 (160-381)
Myocardinfarct niet-fataal	0,64 (0,49-0,84)	0,66 (0,29-0,93)	153 (108-343)
CVA	0,83 (0,74-0,93)	0,34 (0,14-0,53)	291 (190-707)
CVA niet-fataal	0,81 (0,68-0,96)	0,30 (0,06-0,50)	335 (199-1 592)
Onstabiele angor	0,71 (0,55-0,92)	0,23 (0,06-0,36)	431 (278-1 563)
Revascularisatie	0,66 (0,57-0,77)	0,77 (0,52-0,97)	131 (103-193)
Ernstige ongewenste effecten	1,01 (0,96-1,07)		

Financiering van de studie: Canadian Agency for Drugs and Technology in Health, Alberta Heritage Foundation for Medical research/Interdisciplinary Team Grands.

Belangenconflicten: drie auteurs vermelden ofwel advies verleend te hebben aan of researchondersteuning gekregen te hebben van een farmaceutische firma.

Methodologische beschouwingen

De meta-analyse is van goede kwaliteit. Verschillende databanken werden doorzocht, zonder taalbeperking en met uitbreiding naar niet-gepubliceerde studies via de producenten. Uiteindelijk waren alle geïncludeerde studies gepubliceerd. In- en exclusiecriteria waren duidelijk gedefinieerd. Twee onderzoekers screeenden onafhankelijk van elkaar de artikelen en bij onenigheid arbitreerde een derde onderzoeker. Ook de evaluatie van eventuele bias gebeurde door de twee auteurs. Een duidelijke tabel geeft een overzicht van het gebruikte schema, dat overeenkomt met de methodologie van de Cochrane Collaboration. Dichotome resultaten werden gepoold en de analyse gebeurde met het random effects model. De auteurs onderzochten de statistische heterogeniteit en publicatiebias (zonder vermelding van de resultaten). Een uni- en bivariate regressieanalyse moest uitmaken of bepaalde variabelen uit de oorspronkelijke studies de associatie tussen statinegebruik en totale mortaliteit beïnvloedden. Men kon geen variabelen indentificeren die geassocieerd waren met minder of meer voordelen bij statinegebruik in de bestudeerde populatie. De statistische power van deze analyse was echter zwak.

Interpretatie van de resultaten

De auteurs merken terecht op dat een meta-analyse op basis van individuele patiëntgegevens veel betrouwbaarder zou zijn. Dit veronderstelt de medewerking van verschillende sleutelfiguren, wat niet evident lijkt. De absolute risicoverschillen zijn zeer klein, maar dit heeft te maken met de korte gemiddelde duur van de opvolging. Bij langere follow-up zouden de verschillen hypothetisch groter kunnen worden. Het gebruik van het NNT om de klinische relevantie van resultaten van een meta-analyse voor te stellen is minder evident dan het lijkt. Om een betrouwbaar NNT te krijgen zijn de aantallen in de interventie- en placebogroep best gelijk en je includeert geen studies waarvan bv. het risico sterk afwijkt van het gemiddelde. In één studie is het cardiovasculaire risico 17%. In een andere studie is de verhouding tussen de statinegroep en de 'placebo'groep 4/1. Omdat 17,5% van de geïncludeerde patiënten zich in deze twee studies bevond, kunnen ze zorgen voor een vertekening van het NNT^{4,5}. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse met de studies met een lagere cardiovasculaire sterfte dan 10%, waarbij het relatieve risico gelijk was aan het risico uit de primaire analyse (RR: 0,83, 95% BI van 0,73 tot 0,94).

De meta-regressie-analyse (beperkte power) en indirecte vergelijkingen konden geen statistisch significant voordeel aantonen voor de 'sterke' statines vergeleken met de 'zwakke' statines. Wellicht is het niet langer opportuun om te spreken van sterke of zwakke statines, maar kijkt men best naar de vergelijkbaarheid van de doses (met welke dosis realiseert men een gelijke daling van het totale cholesterol of het LDL-cholesterol?).

Andere studies

Er zijn vier andere meta-analyses beschikbaar^{3,6,8,9}. Baigent et al. includeerden 90 056 patiënten uit 14 RCT's³. De belangrijkste bijdrage werd geleverd door studies met meestal hoogrisicopatiënten. Er was een significante daling van de mortaliteit ten gevolge van cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,81; 95% BI van 0,76 tot 0,85) en van de totale mortaliteit (RR 0,88, 95% BI van 0,84 tot 0,91). De studie van Thavendiranatham et al. includeerde 42 848 patiënten uit 7 RCT's^{6,7}. Hier waren alleen studies opgenomen waarbij statines gebruikt werden in primaire preventie. Er was een statistisch niet-significante daling van de cardiovasculaire en de totale sterfte. Beide analyses bevatten 4 dezelfde studies die ook in de hier besproken analyse opgenomen zijn. De meta-analyse van Ray et al. (follow-up 3,7 jaar) includeerde 65 229 patiënten

uit 11 RCT's in primaire preventie (waarvan 8 opgenomen in de hier besproken analyse) en kon net geen statistisch significant voordeel aantonen voor de totale mortaliteit (RR 0,91; 95% BI van 0,83 tot 1,01)⁸.

Een meta-analyse van de Cochrane Collaboration includeerde 14 RCT's (34 272 patiënten) die statines vergeleken met placebo of gewone zorg⁹. Alleen studies met minder dan 10% patiënten met een cardiovasculaire gebeurtenis in de voorgeschiedenis werden geselecteerd. Er waren statistisch significante uitkomsten voor de totale mortaliteit (RR 0,84; 95% BI van 0,73 tot 0,96), fatale en niet-fatale cardiovasculaire aandoeningen (RR 0,70; 95% BI van 0,61 tot 0,79), revascularisatieprocedures (RR 0,66; 95% BI van 0,53 tot 0,83). De winst is gering: zo zou men 1 000 patiënten gedurende één jaar moeten behandelen om één overlijden te vermijden. De kritiek op de statinestudies blijft dezelfde: twee studies werden vroeg afgebroken en het blijft moeilijk om de resultaten te extrapoleren naar andere relevante doelgroepen zoals vrouwen, ouderen en andere etnische groepen dan blanken.

De meta-analyse van Tonelli et al. includeerde 29 studies en het blijft de vraag in welke mate kleine studies wegen op het resultaat. Wanneer we kijken naar de besluiten van deze analyses, dan is duidelijk dat het effect van statines bij patiënten met een laag cardiovasculair risico op korte termijn zeer beperkt is. We beschikken helaas niet over een meta-analyse die gebaseerd is op individuele patiëntgegevens die stratificatie volgens risico zou toelaten en ook niet over studies langer dan 5 jaar terwijl de behandeling van een cardiovasculair risico zich spreidt over minstens één en wellicht meerdere decennia.

Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat bij patiënten, grotendeels zonder bekende cardiovasculaire ziekte, een behandeling met statines wel het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen en de totale mortaliteit kan reduceren, maar niet de mortaliteit als gevolg van een myocardinfarct en een CVA. Het effect van statines is afhankelijk van het initiële cardiovasculaire risico. Een relevante daling van het relatieve risico vertaalt zich bij patiëntengroepen met een laag initieel risico, in een klein verschil in absoluut risico en dit maakt op zijn beurt de behandeling economisch minder verdedigbaar. Op basis hiervan zal men al of niet een behandeling met statines opstarten¹⁰.

Voor de praktijk

De Belgische richtlijn stelt voor om aan de hand van een algoritme (ABCDE) een inschatting te maken van het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt⁹. Bij een verhoogd risico blijven niet-medicamenteuze interventies de eerste stap (rookstop, gezonde voeding en bewegen). Medicamenteuze interventies gebeuren in functie van het globale risicoprofiel en het specifieke risico (hypertensie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus). In primaire preventie kan men starten met een behandeling met statines bij een risico $\geq 10\%$ op basis van de SCORE-tabel (roken, hypertensie, totale cholesterol/HDL-cholesterol). Concreet ondersteunen de meta-analyses van Tonelli et al. en Taylor et al. de stelling van NICE om geen statines voor te schrijven bij patiënten met minder dan 20% risico van cardiovasculair lijden binnen de 10 jaar¹⁰.

Referenties: zie www.minerva-ebm.be