

STATINES EN ANTI-OXIDERENDE VITAMINES VOOR CARDIOVASCULAIRE PREVENTIE

Recent verschenen twee publicaties van de *Heart Protection Study*, één over de effecten van behandeling met simvastatine, en één over de effecten van behandeling met een combinatie van anti-oxiderende vitamines gedurende 5 jaar op het risico van vasculaire accidenten.

- Voor simvastatine (40 mg p.d.) worden de gekende effecten op morbiditeit en mortaliteit bevestigd, en wordt aangetoond dat meer hoogrisicopatiënten dan tevoren werd aangenomen, baat kunnen hebben bij een behandeling met dit middel, b.v. ook mensen ouder dan 70 jaar en mensen met een totaalcholesterolspiegel lager dan 5 mmol/l (195 mg/dl).
- Voor de anti-oxiderende vitamines levert ook deze studie geen bewijs dat zij het risico van vasculaire accidenten verminderen.

Recent verschenen twee publicaties van de *Heart Protection Study*, één over de effecten van simvastatine, en één over de effecten van een combinatie van anti-oxiderende vitamines op het risico van vasculaire accidenten. De *Heart Protection Study*, een gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studie, werd uitgevoerd bij 20.536 personen (40 tot 80 jaar oud) met een hoog 5-jaarsrisico van dood door coronairlijden. Hoogrisicopatiënten werden gedefinieerd als patiënten met antecedenten van coronairlijden of niet-coronair occlusief arterieel vaatlijden, patiënten met diabetes (type 1 of type 2), of mannen van 65 jaar of ouder met behandelde hypertensie. De studiepersonen hadden bij de start van de studie cholesterolspiegels van minstens 3,5 mmol/l (135 mg/dl). Naast de medicaties die deze hoogrisicopatiënten reeds namen (b.v. acetylsalicylzuur, een β -blokker of een ACE-inhibitor) kregen zij, at random, gedurende 5 jaar:

- ofwel simvastatine (40 mg per dag),
- ofwel placebo.

In elk van deze twee groepen werd nogmaals gerandomiseerd voor een behandeling met

- ofwel anti-oxiderende vitamines (per dag 600 mg vitamine E + 250 mg vitamine C + 20 mg β -caroteen)
- ofwel placebo.

De resultaten waren als volgt.

Simvastatine

- Behandeling met simvastatine gedurende 5 jaar verminderde de totale mortaliteit. Deze daling was te wijten aan een daling van sterfte door coronairlijden [relatief risico 0,83, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,75 tot 0,91; dit komt overeen met een « *Number Needed to Treat* » (NNT) van 85, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 54,51 tot 197,85: zie *Glossarium*].

- Simvastatine verminderde het risico op een eerste majeur vasculair accident, gedefinieerd als coronaire sterfte of niet-fataal myocardinfarct of cerebrovasculair accident of revascularisatiechirurgie (coronair of niet-coronair) [relatief risico 0,76, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,72 tot 0,81; dit komt overeen met een NNT van 19, met een 95%-betrouwbaarheidsinterval van 15,34 tot 23,58]. De risicovermindering was statistisch significant vanaf het tweede behandelingsjaar.
- De gunstige effecten van simvastatine werden gezien in verschillende vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten, b.v. mannen en vrouwen; personen van uiteenlopende leeftijden; personen met en zonder bekend coronairlijden maar met cerebrovasculair lijden, met perifere vaatlijden, of met diabetes; personen met uiteenlopende initiële LDL-spiegels (ook b.v. lager dan 3,0 mmol/l of 116 mg/dl); personen met uiteenlopende totaalcholesterolspiegels (ook b.v. lager dan 5 mmol/l of 195 mg/dl); rokers en niet-rokers.
- Het effect van het statine werd niet beïnvloed door gebruik van de anti-oxiderende vitamines (zie ook verder) of door eventueel andere cardioprotectieve medicatie (b.v. acetylsalicylzuur, β -blokkers of ACE-inhibitoren).
- Er waren in deze studie geen aanwijzingen voor een belangrijk hepatotoxisch of myotoxisch effect van simvastatine [n.v.d.r.: in verband met de spiertoxiciteit van statines, zie ook Folia juli 2002].

Het is voor de onderzoekers en de auteur van een bijbehorend editoriaal duidelijk dat meer patiënten dan tevoren werd aangenomen, voordeel kunnen hebben van een behandeling met simvastatine. Dit blijkt uit de gunstige effecten bij verschillende subgroepen van risicopersonen die in vroegere studies met statines zelden of niet waren geïncludeerd. De auteur van het editoriaal benadrukt dat de gunstige resultaten werden gezien met simvastatine in een dosis van 40 mg per dag, en dat hogere doses mogelijk niet even veilig zijn; gezien de terugtrekking van cerivastatine in 2001 [zie Folia september 2001] is het volgens de auteur van hetzelfde editoriaal belangrijk dat geneesmiddelen worden gebruikt in de dosis waarvoor doeltreffendheid en veiligheid is bewezen.

Anti-oxiderende vitamines

Bij de patiënten die de vitaminencombinatie kregen, was er een uitgesproken stijging van de plasmaconcentraties van vitamine E, vitamine C en β -caroteen. Er was echter ten opzichte van placebo geen statistisch significant voordeel in termen van mortaliteit of van risico van majeure coronaire accidenten. In de vitaminegroep was er een geringe, zij het statistisch significante, toename van de plasmaconcentraties van totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden.

De resultaten van de *Heart Protection Study*, samen met deze van vroegere gerandomiseerde studies, stellen de positieve effecten die in sommige observationele studies met vitamine E en β -caroteen werden gezien, nogmaals in

vraag [zie Folia juli 1999]. Hoewel nog andere grootschalige gerandomiseerde studies met anti-oxiderende vitamines lopend zijn, en de patiënten in sommige reeds beëindigde studies (met inbegrip van de *Heart Protection Study*) nog steeds worden gevolgd, menen de onderzoekers en de auteur van het bijbehorend editoriaal dat verdere aanbeveling om dergelijke vitaminen te nemen op basis van de huidige kennis niet te rechtvaardigen is.

Naar Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360**, 7-22 (2002)

Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20.536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **360**, 23-33 (2002)

S. Yusuf: Two decades of progress in preventing vascular disease (Commentary). *Lancet* **360**, 2-3 (2002)

Specialiteitsnaam

Simvastatine: Zocor

Nota van de redactie

- Het is nuttig er aan te herinneren dat voor alle statines het risico van spier-toxiciteit is verhoogd wanneer zij worden geassocieerd met ciclosporine, nicotinezuur of een fibraat. Voor atorvastatine en simvastatine wordt een verhoogd risico ook gezien bij associatie met geneesmiddelen die hun afbraak kunnen inhiberen, zoals sommige macroliden (vooral erythromycine en clarithromycine), sommige azoolderivaten (vooral ketoconazol en itraconazol), sommige protease-inhibitoren (b.v. indinavir, saquinavir) en pompelmoessap.
- In een artikel in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* [**146**, 1921-1923 (2002)] naar aanleiding van de *Heart Protection Study*, wordt – naast de bespreking van de gunstige resultaten – gewezen op het feit dat ruimer gebruik van statines belangrijke budgettaire implicaties heeft.

Glossarium

- **Number needed to treat (NNT)**: het aantal patiënten dat gedurende een bepaalde periode (gedurende 5 jaar in de *Heart Protection Study*) moest behandeld worden om één klinische gebeurtenis (in dit geval b.v. coronaire sterfte) te voorkomen.
- **Relatief risico**: het risico (in dit geval b.v. risico van sterfte door coronairlijden) bij behandelde patiënten ten opzichte van het risico bij niet-behandelde patiënten. Een relatief risico gelijk aan één zou er op wijzen dat er geen verschil is tussen de twee groepen; een relatief risico kleiner dan één wijst op een gunstig effect van de behandeling.
- **95%-betrouwbaarheidsinterval**: het interval rond een steekproefwaarde (in dit geval b.v. het risico van coronaire sterfte, of het aantal patiënten dat gedurende 5 jaar moet behandeld worden om één coronaire sterfte te voorkómen), waarbinnen met 95% zekerheid de echte waarde ligt.