

HOGE DOSES VAN EEN STATINE: WAT IS DE EVIDENTIE?

Statines hebben een belangrijke plaats in de preventie van hart- en vaatziekten bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Er is de laatste jaren belangstelling voor het mogelijke nut van meer intensieve cholesterolverlaging, d.w.z. streven naar lagere cholesterolwaarden dan deze vroeger aanbevolen, bijvoorbeeld door gebruik van hoge doses van een statine. Bij *hoogrisicopatiënten met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom* werd met de hoge doses van een statine in sommige, doch niet alle studies een geringe bijkomende daling van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit gevonden ten opzichte van de standaarddoses. Dit voordeel moet afgewogen worden tegenover het hogere risico van ongewenste effecten en de hogere kostprijs. Er is op dit ogenblik geen evidentie van een bijkomend voordeel van hoge doses van een statine bij *hoogrisicopatiënten zonder antecedenten van cardiovasculaire events*. Wat de eventuele risico's zijn van aanhouden van zeer lage LDL-cholesterolwaarden op lange termijn, is niet geweten.

In de Folia van juli 2004 werd gesteld dat de keuze tussen verschillende statines kan gebeuren op basis van hun effect op intermediaire eindpunten, maar dat vooral het effect op klinische eindpunten (morbiditeit, mortaliteit) belangrijk is. Wat betreft de intermediaire eindpunten, denkt men vooral aan de invloed op de lipiden, maar er zijn aanwijzingen dat statines ook via andere mechanismen, bv. via stabiliseren van de atherosclerotische plaques, een gunstig effect kunnen hebben. Samenvattend wordt in het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2009 het volgende gezegd: "Een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit is bewezen voor simvastatine, pravastatine en atorvastatine, en, in mindere mate, voor fluvastatine en rosuvastatine. De winst is groter naarmate het basisrisico hoger is (dus vooral in secundaire preventie)." Er is de laatste jaren belangstelling voor het mogelijke nut van meer intensieve cholesterolverlaging - d.w.z. het streven naar lagere

cholesterolwaarden dan deze vroeger aanbevolen -, bijvoorbeeld door gebruik van een statine in hoge dosis of van een statine in combinatie met andere cholesterolverlagende middelen. In de meest recente richtlijnen van de *European Society of Cardiology* (ESC, 2007) over cardiovasculaire preventie worden lage LDL-cholesterolwaarden nagestreefd bij patiënten met hoog cardiovasculair risico: < 2,5 mmol/l (100 mg/dl), en indien mogelijk < 2 mmol/l (80 mg/dl).

In dit artikel wordt besproken wat de evidentie is uit gerandomiseerde studies met klinische eindpunten dat meer intensieve cholesterolverlaging door gebruik van hoge doses van een statine, voordelen biedt ten opzichte van gebruik van de standaarddosis, en wat de mogelijke risico's ervan zijn. Over de associatie van een statine met een ander hypolipemierend middel zijn er geen studies met klinische eindpunten; dergelijke studies zijn lopende.

Doeltreffendheid van hoge doses van een statine

De rationale van meer intensieve cholesterolverlaging door gebruik van hoge doses van een statine is gebaseerd op (1) de extrapolatie van gegevens uit de studies in primaire en secundaire preventie met de statines aan hun standaarddosis, en (2) de resultaten van klinische studies waarbij effectief hoge doses van een statine werden onderzocht.

Extrapolatie van de gegevens uit studies met statines aan de standaarddosis

De statines hebben een gunstig effect op morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met gekend cardiovasculair lijden (secundaire preventie) en bij patiënten zonder antecedenten van cardiovasculaire events maar met hoog risico hierop (primaire preventie). Het gunstig effect wordt ook gezien bij patiënten met hoog cardiovasculair risico zonder manifest gestoorde lipidenspiegels. De grootschalige gerandomiseerde placebo-gecontroleerde studies met klinische eindpunten zijn hoofdzakelijk uitgevoerd met atorvastatine 10 mg per dag, simvastatine 20 à 40 mg per dag, en pravastatine 40 mg per dag; deze doses worden beschouwd als de “standaarddoses” en zijn ook de “gebruikelijke doses” vermeld in de bijsluiter. Voor fluvastatine en rosuvastatine zijn studies met klinische eindpunten schaars: de dosis in deze studies bedroeg voor fluvastatine 80 mg per dag (“gebruikelijke dosis” in de bijsluiter 40 à 80 mg per dag) en voor rosuvastatine 20 mg per dag (“gebruikelijke dosis” in de bijsluiter 5 à 10 mg per dag); voor rosuvastatine gaat het om de JUPITER-studie [zie Folia januari 2009].

In een meta-analyse van 14 gerandomiseerde studies met statines aan hun standaarddosis daalde het LDL-cholesterol gemiddeld met 1,09 mmol/l (ongeveer 40 mg/dl), en dit was

geassocieerd met een daling met ongeveer 20% van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Als hypothese wordt vooropgesteld dat bij een verdere daling van het LDL-cholesterol met ongeveer 1 mmol/l (40 mg/dl), het risico van cardiovasculaire events verder zal afnemen met 20%.

Studies met hoge doses van een statine

Er zijn de laatste jaren 4 studies verschenen met klinische primaire eindpunten waarbij een hoge dosis van een statine werd vergeleken met een standaarddosis; deze vier studies werden uitgevoerd bij patiënten met coronaarlijden, dus in secundaire preventie.

1. *De Aggrastat to Zocor (A to Z)-studie* [JAMA 2004;292:1307-16, met editoriaal 1365-6]
 - Patiënten met acuut coronaar syndroom.
 - Simvastatine 40 mg per dag gedurende 30 dagen, nadien simvastatine 80 mg per dag, versus placebo gedurende 4 maand, nadien simvastatine 20 mg per dag.
 - Na 2 jaar, geen statistisch significant verschil in het primair eindpunt (combinatie van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, heropname omwille van acuut coronaar syndroom of cerebrovasculair accident).
2. *De PROVE IT-TIMI 22-studie* [New Engl J Med 2004;350:1495-504, met editoriaal 1562-4]
 - Patiënten met acuut coronaar syndroom.
 - Atorvastatine 80 mg per dag versus pravastatine 40 mg per dag.
 - Na 2 jaar, statistisch significante daling in het primair eindpunt (combinatie van overlijden, myocardinfarct, hospitalisatie omwille van instabiele angor, revascularisatie en of cerebrovasculair accident) in de groep behandeld met atorvastatine 80 mg per dag versus pravastatine 40 mg per dag: 26,3% versus 22,4%; geen verschil in globale mortaliteit.

3. *De TNT-studie* [*New Engl J Med* 2005; 352:1425-35, met editoriaal 1483-4]

- Patiënten met coronairlijden (antecedenten van myocardinfarct, angor en/of antecedenten van coronaire revascularisatie).
- Atorvastatine 80 mg per dag versus atorvastatine 10 mg per dag.
- Na 5 jaar, statistisch significante daling in het primair eindpunt (optreden van majeur cardiovasculair event, gedefinieerd als coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fatale hartstilstand of cerebrovasculair accident) in de groep behandeld met atorvastatine 80 mg per dag versus atorvastatine 10 mg per dag: 10,9% versus 8,7%; geen verschil in globale mortaliteit.

4. *De IDEAL-studie* [*JAMA* 2005; 294:2437-45, met editoriaal 2492-4]

- Patiënten met antecedenten van myocardinfarct.
- Atorvastatine 80 mg per dag versus simvastatine 20 mg per dag.
- Na 5 jaar, geen statistisch significant verschil in het primair eindpunt (optreden van majeur coronair accident gedefinieerd als coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fatale hartstilstand).

In de vier studies daalden de LDL-cholesterolwaarden sterker in de groepen behandeld met de hoge doses van een statine. Toch bereiken ook bij de hoge doses zeker niet alle patiënten de vooropgestelde streefwaarden. Wat de klinische eindpunten betreft (zie hierboven), kon enkel in de TNT-studie en de PROVE IT-TIMI 22-studie een statistisch significant voordeel worden aangetoond voor de hoge dosis ten opzichte van de standaarddosis. In geen van de vier studies kon een voordeel op de globale mortaliteit worden aangetoond, maar de studies hadden daarvoor waarschijnlijk te weinig "power".

Waarom in twee studies wel, en in twee andere studies geen voordeel van hoge doses van een statine kon worden aangetoond, is moeilijk te verklaren. Mogelijk spelen het gebruikte statine, het behandelingschema, de behandelingsduur, de geïncludeerde patiëntenpopulatie en/of de keuze van de eindpunten, een rol.

Mogelijke risico's van intensieve cholesterolverlaging door statines

- In de hierboven besproken studies over hoge doses versus standaarddoses van een statine kwamen spierpijn, myopathie en stijging van de leverenzymen frequenter voor met de hoge doses dan met de standaarddoses. Dit was te verwachten gezien deze ongewenste effecten dosisafhankelijk zijn. Het risico van klinisch leverlijden of van rhabdomyolyse was niet verhoogd, maar de studies zijn te kleinschalig en te kortdurend om deze zeer zeldzame ongewenste effecten te beoordelen. Voorzichtigheid is wel geboden in "real life" omstandigheden waarbij rekening moet gehouden worden met andere risicofactoren, bv. interacties met andere geneesmiddelen [in verband met de ongewenste effecten van statines, en spiertoxiciteit in het bijzonder, zie Folia september 2000, juli 2002 en december 2005].
- Er bestaat reeds lang discussie, vooral op basis van biochemische en epidemiologische gegevens, over een eventuele associatie tussen zeer lage LDL-cholesterolwaarden en kankerrisico, maar het is niet mogelijk een besluit te trekken. Wat statines betreft, toonde één studie bij ouderen (de PROSPER-studie met pravastatine) een verhoogd kankerrisico, maar de andere studies en meerdere meta-analyses tonen deze risicotoename niet.

Conclusie

- De discussie over meer intensieve cholesterolverlaging door het gebruik van hoge doses van een statine is gebaseerd op extrapolatie van gegevens uit de beschikbare studies met statines aan hun standaarddosis, en op studies waarin effectief hoge doses van een statine werden onderzocht.
- Standaarddoses van de statines verlagen het LDL-cholesterol met ongeveer 1 mmol/l (40 mg/dl) en de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit met ongeveer 20%. Dat bij verder verlagen van het LDL-cholesterol met ongeveer 1,0 mmol/l, de morbiditeit en mortaliteit verder met 20% zullen dalen, is een hypothese, maar niet bewezen. In ieder geval zal de winst in absolute cijfers steeds kleiner worden.
- Slechts twee van de vier studies waarbij een hoge dosis van een statine werd vergeleken met een standaarddosis, toonden voor de hoge dosis een statistisch significante winst op het primair eindpunt. Deze studies leveren geen bewijs dat hoge doses de globale mortaliteit verminderen

ten opzichte van de standaarddoses.

- Langetermijngegevens over de veiligheid van zeer lage LDL-cholesterolwaarden ontbreken.
- Statines hebben zeker een belangrijke plaats in de preventie van hart- en vaatziekten bij patiënten met hoog cardiovasculair risico. Wanneer bij een *hoogrisicopatiënt met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom* besloten wordt een hoge dosis van een statine te gebruiken in plaats van een standaarddosis, dient de eventuele extra risicodaling – die evenwel niet in alle studies werd teruggevonden –, te worden afgewogen tegenover het hogere risico van ongewenste effecten en de hogere kostprijs. Er is op dit ogenblik geen evidentie dat bij *hoogrisicopatiënten zonder antecedenten van cardiovasculair events*, hoge doses van een statine voordelen bieden boven de standaarddosis.

Nota

De referenties zijn te vinden bij het artikel op onze website (www.bcfi.be).

ERRATUM

In de Folia van juli 2009 werd een artikel gepubliceerd onder de titel «Drug eluting stents bij acute coronaire syndromen». De titel van dit artikel had moeten zijn: «**Drug eluting stents bij coronaire syndromen**», aangezien er in de meeste van de aangehaalde studies slechts een klein percentage patiënten met acuut coronair syndroom geïnccludeerd werden. In de SYNTAX-studie was een acuut myocardinfarct zelfs een exclu-

siecritterium. In feite werd er geen enkele prospectieve studie gevonden waarin een “drug eluting stent” vergeleken werd met een coronaire bypassoperatie bij acute coronaire syndromen. Wat de inhoud van het artikel betreft, blijft het waar dat bij coronaire syndromen het gebruik van “drug eluting stents” best voorbehouden wordt aan patiënten met een hoog risico van restenose.