

STATINES IN PRIMAIRE PREVENTIE: EEN STAND VAN ZAKEN

De behandeling van hypercholesterolemie moet gesitueerd worden binnen een globale aanpak van het cardiovasculaire risico. Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gezonde voeding en lichaamsbeweging vormen de basis van de cardiovasculaire preventie. In primaire preventie kan op basis van de cardiovasculaire risicoscore van de patiënt, beslist worden al dan niet een behandeling met een statine op te starten.

Dat statines werkzaam zijn bij personen met voorgeschiedenis van een cardiovasculair incident (secundaire preventie), lijkt geen twijfel. Dit valt dan ook buiten het bestek van dit artikel. De gegevens over het nut van statines in primaire preventie, d.w.z. bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire events, zijn echter minder eenduidig: hoe lager het cardiovasculair risico voor de behandeling is, hoe geringer het te verwachten effect.

Resultaten van de recente meta-analyses

Onlangs verscheen in *The Lancet* een meta-analyse over statines in de cardiovasculaire preventie op basis van individuele patiëntengegevens. [*The Lancet* 2012;380:581-90 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5) met editoriaal 545-7 (doi:10.1016/S0140-6736(12)60694-1)]. Deze meta-analyse van 27 gerandomiseerde studies werd uitgevoerd door de *Cholesterol Treatment Trialists's Collaborators*, een consortium van voornamelijk auteurs van de oorspronkelijke, meestal industrie-gesponsorde studies met statines. Doordat de individuele patiëntengegevens beschikbaar waren, konden de auteurs de patiënten indelen in verschillende groepen qua cardiovasculair risico en voor elk van deze groepen het effect van behandeling met een statine berekenen. Zowel de groep met een eerder cardiovasculair event, als de groep zonder eerdere events, werd op basis van eventueel bijkomende risicofactoren

zoals bv. diabetes, nog verder opgedeeld in subgroepen van laag naar hoog risico. De auteurs besluiten dat statines werkzaam zijn in de preventie van majeure vasculaire events, ongeacht leeftijd of geslacht, maar ook ongeacht de cholesterolspiegel bij aanvang van de behandeling of antecedenten van cardiovasculair lijden. Zowel bij patiënten met het hoogste cardiovasculaire risico (vnl. met voorgeschiedenis van cardiovasculaire incidenten) als bij patiënten met het laagste cardiovasculaire risico (geen eerdere events en laag cardiovasculair risico) zijn statines werkzaam en volgens de auteurs wegen hun voordelen op tegen hun nadelen.

In de huidige meta-analyse werd dus een statistisch significant effect gevonden van statines in de primaire preventie van cardiovasculaire events bij personen met laag cardiovasculair risico: men vond 39% verlaging van het relatieve risico van majeure cardiovasculaire events per 1 mmol/l (1 mmol/l = 40 mg/dl) reductie van het LDL-cholesterol. Maar aangezien bij deze populatie het basisrisico heel laag is, is de absolute winst zeer klein: zo moet men in de groep met het laagste risico 167 personen 5 jaar behandelen om 1 extra majeur cardiovasculair event te vermijden. Er wordt geen significant effect gevonden op de mortaliteit in deze populatie met laag risico.

De voorbije jaren verschenen meerdere meta-analyses over statines in primaire preventie

[zie Folia februari en maart 2011] waarvan de resultaten op het eerste zicht misschien tegenstrijdig lijken. Wanneer men echter deze meta-analyses vergelijkt, inclusief de meest recente in *The Lancet*, wordt duidelijk dat de resultaten grotendeels gelijklopend zijn; de interpretatie en de conclusies die de auteurs eraan verbinden, verschillen echter [*BMJ* 2009;338:b2376 (doi: 10.1136/bmj.b2376), *Arch Int Med* 2010;170:1024-31, *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1. Art. No.: CD004816 (doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub4), *CMAJ* 2011;183:E1189-1202. doi:10.1503/cmaj.101280, *Lancet* 2010;376:1670-81 (doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5)].

- Wat betreft de primaire preventie van *majeure cardiovasculaire incidenten* wordt in alle meta-analyses een statistisch significant voordeel gevonden van behandeling met een statine; de absolute winst is echter klein.
- Wat vasculaire en niet-vasculaire *mortaliteit* betreft, zijn de resultaten van de verschillende meta-analyses niet eenduidig; het betreft hier echter zeer kleine verschillen waarbij net wel of net niet de grens van de statistische significantie bereikt wordt. De absolute winst blijkt zeer klein: in primaire preventie zouden ongeveer 1.000 personen gedurende een jaar moeten behandeld worden om één extra overlijden te voorkomen.

Implicaties voor de praktijk

- De behandeling van hypercholesterolemie dient gesitueerd te worden binnen een globale aanpak van het cardiovasculaire risico. Verhoogd cholesterol is hier maar een deelaspect van, en toenemende leeftijd of roken hebben een veel grotere invloed op het cardiovasculaire risico dan

verhoogde cholesterolspiegels. Niet de lipidenspiegel, maar het cardiovasculaire risico moet behandeld worden.

- De cardiovasculaire risicoscore van de patiënt kan berekend worden aan de hand van de SCORE-risicotabellen aangepast aan de Belgische situatie. Deze risicotabellen kunnen worden gedownload via de website van het RIZIV [http://www.riziv.be/drug/nl/drugs/recommendation/pdf/table_statines.pdf].
- Niet-medicamenteuze maatregelen zoals rookstop, gezonde voeding en lichaamsbeweging moeten de basis vormen van de cardiovasculaire preventie. Rookstop bijvoorbeeld leidt tot een grotere risicodaling dan een behandeling met statines. Het starten van een medicamenteuze behandeling, bv. met statines, mag deze maatregelen niet doen vergeten.
- Hoewel een beperkt voordeel van statines is aangetoond in primaire preventie, zijn er momenteel geen argumenten om deze systematisch voor te schrijven, zeker niet bij de laagrisicopatiënten in deze groep gezien de absolute winst zo gering is. In primaire preventie is de mogelijke winst het grootst bij personen met het hoogste cardiovasculaire risico zoals patiënten met diabetes, met chronische nierinsufficiëntie, familiaal vroegtijdig cardiovasculair lijden of met een duidelijk verhoogd globaal cardiovasculair risico, ingeschat met het SCORE-model.
- De met statines te behalen winst moet individueel afgewogen worden tegenover de mogelijke ongewenste effecten op lange termijn zoals myopathie of het ontwikkelen van type 2-diabetes, de kostprijs en het risico van medicalisering van een 'gezonde' populatie.