

INTENSIEVE CHOLESTEROLDALING MET HOGE DOSES VAN EEN STATINE

[Reeds verschenen in de rubriek "Goed om te weten" op 14/12/2010 op onze website]

- Bij patiënten met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom kan gebruik van een hoge dosis van een statine een geringe vermindering van het aantal majeure cardiovasculaire events opleveren ten opzichte van gebruik van de standaarddosis. Niet alle studies kunnen dit echter aantonen. Indien bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico (antecedenten van cardiovasculaire events, acuut coronair syndroom) een hoge dosis van een statine wordt overwogen, moet, zoals vermeld in de Folia van september 2009, het eventuele bijkomende voordeel afgewogen worden tegen het verhoogde risico van ongewenste effecten en de hogere kostprijs.
- Patiënten met hoog cardiovasculair risico maar laag LDL-cholesterol kunnen toch voordeel hebben van een statine.

In de Folia van september 2009 werd besproken wat de evidentie is dat hoge doses van een statine voordelen bieden ten opzichte van de standaarddoses. In *The Lancet* verschenen recent de SEARCH-studie en een meta-analyse over hoge doses van een statine. Daarnaast verscheen in *The Lancet* nog een meta-analyse over statines, en werd een rapport van het Federaal Kenniscentrum (KCE) over statines gepubliceerd.

De SEARCH-studie en een meta-analyse over hoge doses van een statine

Tot op heden zijn 5 gerandomiseerde studies gepubliceerd waarin een hoge dosis van een statine werd vergeleken met de standaarddosis van een statine¹; deze werden allemaal uitgevoerd bij hoogrisicopatiënten met antecedenten van cardiovasculaire events of met acuut coronair syndroom.

Slechts in 2 van de 5 studies (PROVE IT-TIMI 22- en TNT-studies, zie Folia september 2009) werd een statistisch significant bijkomend voordeel van de hoge dosis op het optreden van majeure cardiovasculaire events gevonden; de drie andere studies (de zopas verschenen SEARCH-studie [*The Lancet* 2010;376:1658-69, met editoriaal 1622-4], en de A to Z- en IDEAL-studies, zie Folia september 2009) toonden geen statistisch significant bijkomend voordeel van de hoge dosis.

Het poolen van de individuele gegevens van deze 5 studies in een meta-analyse [*The Lancet* 2010;376:1670-81, met editoriaal 1622-4], toont een statistisch significant bijkomend voordeel met de hoge dosis: bijkomende daling van het LDL-cholesterol met 0,5 mmol/l (19,3 mg/dl) en van het aantal majeure cardiovasculaire events met 15%. De meta-

¹ Als "standaarddoses" werden in deze 5 studies gebruikt: atorvastatine 10 mg per dag, pravastatine 40 mg per dag, simvastatine 20 mg per dag ; als "hoge doses": atorvastatine 80 mg per dag, simvastatine 80 mg per dag. Ter info, in de bijsluiter worden als "gebruikelijke doses" vermeld: atorvastatine 10 mg per dag, simvastatine 20 à 40 mg per dag, pravastatine 40 mg per dag.

analyse toont geen toename van de niet-vasculaire mortaliteit of van het risico van kanker met de lagere LDL-spiegels, wat geruststellend is. Meerdere ongewenste effecten werden niet in detail onderzocht (bv. diabetes, leverstoornissen). Rhabdomyolyse werd wel onderzocht, en was frequenter met de hoge doses dan met de standaarddosis: 4 extra gevallen per 10.000 patiënten.

Er is op het eerste zicht een tegenstrijdigheid tussen de resultaten van de individuele studies en van de meta-analyse. Mogelijke verklaringen zijn (1) het vergroten van de statistische power door het samenbrengen van een aantal studies en (2) de onverwacht geringe bijkomende cholesterol-daling met de hoge dosis zoals bv. in de SEARCH-studie. De onderzoekers van de SEARCH-studie hebben dus de hypothese dat “bijkomende daling van het LDL-cholesteroldaling, het cardiovasculaire risico verder doet dalen”, niet kunnen testen.

De meta-analyse levert misschien argumenten dat bij bepaalde hoogrisicopatiënten hoge doses van een statine voordeel kunnen bieden ten opzichte van de standaarddosis. De negatieve resultaten van een aantal van de individuele studies mogen echter niet uit het oog worden verloren.

Nota

- Terloops dient vermeld dat in dezelfde *The Lancet*-publicatie [*The Lancet* 2010;376:1670-81, met editoriaal 1622-4] ook een meta-analyse verscheen van 21 gerandomiseerde studies over de standaarddosis van een statine versus placebo of geen behandeling; het gaat om studies bij hoogrisicopatiënten in primaire of secundaire preventie.

Deze meta-analyse betreft in feite een update van een vroegere meta-analyse [zie Folia september 2009]. De geüpdate meta-analyse wijzigt de conclusie van de vorige meta-analyse niet: statines aan hun standaarddosis verminderen het LDL-cholesterol met gemiddeld 1,07 mmol/l (41,37 mg/dl), en dit is geassocieerd met een daling met 22% van het risico van majeure vasculaire events, of het nu een daling is van bijvoorbeeld 4 naar 3 mmol/l (154,68 naar 116 mg/dl), of van 3 naar 2 mmol/l (116 naar 77,34 mg/dl). Hoe hoger het basisrisico van de patiënt, hoe groter die 22% winst in absolute cijfers zal zijn. Deze gegevens bevestigen dat patiënten met hoog cardiovasculair risico maar laag LDL-cholesterol toch voordeel kunnen hebben van een behandeling met een statine. Er is op dit ogenblik geen evidentie dat de verschillende statines aan hun standaarddosis onderling verschillen in cardioprotectief effect. Het risico van rhabdomyolyse was met de standaarddosis licht verhoogd ten opzichte van placebo of geen behandeling: 1 extra geval per 10.000 patiënten.

- Volgens een recent **rapport van het Federaal Kenniscentrum (KCE)** (http://www.kce.fgov.be/index_nl.aspx?SGREF=5260&CREF=18220) worden statines nog te weinig gebruikt in de secundaire preventie van cardiovasculaire events. Uit het rapport blijkt dat in België het gebruik van statines de laatste 12 jaar vertwintvoudig is, maar dat deze stijging vooral te wijten is aan een toename van het statinegebruik in primaire preventie, waar de winst veel kleiner is dan in secundaire preventie. Nog volgens het KCE is er geen evidentie dat statines aan hun standaarddoses verschillen in cardioprotectief effect. Het KCE be-

sluit dat statines moeten beschouwd worden als een element van globaal cardiovasculair preventiebeleid, en dat een wijziging van

de levensstijl, zoals stoppen met roken, meer lichaamsbeweging en gezonde voeding daarbij voorrang zouden moeten krijgen.

Flash

- Arteriële hypertensie bij het kind is relatief zeldzaam, en is frequenter dan bij volwassenen geassocieerd aan andere pathologieën (vooral renale, cardiale of endocriene). Vooraleer een behandeling te starten is het belangrijk om een onderliggende oorzaak uit te sluiten, maar de diagnose is vaak moeilijk. Bij secundaire hypertensie wordt zoveel mogelijk een oorzakelijke behandeling voorgesteld. Er is echter een toenemende frequentie van primaire (idiopathische, essentiële) hypertensie, partieel gerelateerd aan veranderde levensstijl, voedingsgewoontes en obesitas, naast de genetische predispositie. Zeker bij oudere kinderen en adolescenten zijn de klassieke aanpassingen van de levensstijl een logische eerste stap. De gevolgen van primaire hypertensie op lange termijn zijn slecht gekend, en er zijn daarenboven

bij het kind geen gegevens over het effect van antihypertensiva op morbiditeit of mortaliteit. Sommige antihypertensiva zijn bij het kind geëvalueerd op intermediaire eindpunten; het gaat vooral om bepaalde thiazidediuretica, bèta-blokkers, ACE-inhibitoren, sartanen en calcium-antagonisten. Indien bij primaire hypertensie een chronische antihypertensieve medicatie noodzakelijk is, lijkt het erop dat de keuze kan gebeuren zoals bij volwassenen. De ongewenste effecten van de antihypertensiva bij het kind lijken gelijkaardig te zijn aan deze bij volwassenen. [*La Revue Prescrire* 2010;30:286-7] In 2009 verschenen de aanbevelingen van de *European Society of Hypertension* over de aanpak van hoge bloeddruk bij kinderen en adolescenten [*Journal of Hypertension* 2009;27:1719-42].