Folia Pharmacotherapeutica maart 2020

Folia Ouderenzorg

Statines bij ouderen (75 jaar of ouder) voor primaire cardiovasculaire preventie?

De werkzaamheid van statines in de primaire cardiovasculaire preventie bij ouderen werd onderzocht in een Spaanse retrospectieve cohortstudie op basis van een database van gegevens uit de eerste lijn. Statines gaven geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events of daling van de '*all cause*' mortaliteit bij patiënten ouder dan 85 jaar of bij patiënten ouder dan 74 jaar zonder diabetes. Bij diabetici tussen 74 en 85 jaar werd een bescheiden effect gezien. Vanwege het gebrek aan evidentie en de kwetsbaarheid van deze populatie, benadrukt het BCFI de noodzaak van een voorzichtig voorschrijfbeleid en het belang van gedeelde besluitvorming (*shared decision making*) bij het voorschrijven of het stoppen van statines, zoals reeds vermeld in het Formularium Ouderenzorg.

Achtergrond

Het Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) meldt een toename van statinevoorschriften in België. De toename van het aantal cardiovasculaire aandoeningen speelt daarbij zeker een rol, maar andere factoren zoals prijsvermindering door de introductie van generieken en uitbreiding van de terugbetalingscriteria, hebben duidelijk bijgedragen tot een breder voorschrijven[1]. Het voordeel van statines is echter controversieel bij ouderen, vooral na de leeftijd van 75 jaar, waar de meerwaarde niet is aangetoond, vooral in de primaire preventie[2-4]. In deze leeftijdsgroep is het verband tussen LDL-cholesterol en cardiovasculair risico bovendien minder duidelijk aangetoond: een studie uit 2019, die de gegevens van 2.667 patiënten ouder dan 75 jaar zonder cardiovasculaire aandoeningen uit 4 grote prospectieve cohortstudies poolde en analyseerde, vond geen verband tussen LDL-cholesterol en het cardiovasculaire risico[5]. Deze groep van 75 jaar en ouder is echter het meest gevoelig voor ongewenste effecten en geneesmiddeleninteracties, zoals ook vermeld in het Formularium Ouderenzorg.

Nieuwe studie

In een Spaanse epidemiologische studie (retrospectieve cohortstudie) werd de werkzaamheid van statines in de primaire preventie bij gezonde ouderen (vanaf 75 jaar) geëvalueerd[6]. De auteurs gebruikten een gevalideerde eerstelijns database en includeerden bijna 47.000 patiënten. 16% van deze patiënten startte met de inname van een statine.
De statines toonden geen voordeel bij patiënten van 85 jaar of ouder: er was geen daling van de mortaliteit of vermindering van het aantal cardiovasculaire events. Bij de patiënten tussen 75 en 84 jaar zonder diabetes was er in de studie evenmin een vermindering van het aantal cardiovasculaire events bij gebruik van een statine, noch een daling van de '*all cause*' mortaliteit. Bij de patiënten tussen 75 en 84 jaar met diabetes die een statine gebruikten, was er echter een relatieve vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 24%, en van de '*all cause*' mortaliteit met 16%. De auteurs vonden geen verhoging van het risico van myopathie, levertoxiciteit of type 2-diabetes bij gebruik van statines.

- 46.864 deelnemers ≥75 jaar (38.557 deelnemers tussen 75 en 84 jaar; 8.307 deelnemers ≥85 jaar) zonder symptomatische ischemische cardiovasculaire aandoening (primaire preventie).
- Exclusiecriteria:
  - Antecedenten van cardiovasculaire aandoeningen (symptomatische perifere arteriële vaatstoornissen, ischemisch of hemorragisch cerebrovasculair accident (CVA), hartfalen, coronairlijden)
  - Inname van geneesmiddelen voor cardiale aandoeningen
  - Aanwezigheid van type 1-diabetes
  - Vooraf bestaand gebruik van hypolipemiërende middelen (statines of andere)
  - Aanwezigheid van kanker, dementie, verlamming, dialysebehandeling, orgaantransplantatie of geïnstitutionaliseerde deelnemers
- Primaire eindpunten:
  - *All cause* mortaliteit
  - Cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit (fataal en niet-fataal ischemisch CVA, fataal en niet-fataal coronairlijden)
- Resultaten:
  - Bij de deelnemers van 85 jaar of ouder:
    - Bij patiënten zonder diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,93; 95%-BI 0,82 tot 1,06) of van de '*all cause*' mortaliteit (HR 0,97; 95%-BI 0,90 tot 1,05).
    - Bij patiënten met diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,82; 95%-BI 0,53 tot 1,26) of van de '*all cause*' mortaliteit (HR 1,05; 95%-BI 0,86 tot 1,28).
  - Bij de deelnemers tussen 75 en 84 jaar:
    - Bij patiënten zonder diabetes: geen vermindering van het aantal cardiovasculaire events (HR 0,94; 95%-BI 0,86 tot 1,04) of van de '*all cause*' mortaliteit (HR 0,98; 95%-BI 0,91 tot 1,05).
    - Bij patiënten met diabetes: relatieve vermindering van het aantal cardiovasculaire events met 24% (HR 0,76; 95%-BI 0,65 tot 0,89) en van de '*all cause*' mortaliteit met 16% (HR 0,84; 95%-BI 0,75 tot 0,94)

Kritische bespreking

De studie is gebaseerd op een eerstelijns database (geïnstitutionaliseerde patiënten werden uitgesloten) en is daarom relevant voor de praktijk in de eerste lijn. In dergelijke databases zijn er echter beperkingen omdat de gegevens niet verzameld werden in functie van de studie, en omdat de gegevens door verschillende gezondheidszorgbeoefenaars werden geregistreerd. Bovendien werd de therapietrouw niet geëvalueerd. Deze elementen kunnen het eindresultaat beïnvloeden. Er moet ook aan herinnerd worden dat subgroepanalyses (in dit geval diabetici tussen 75 en 84 jaar) minder zwaar wegen wanneer de resultaten van de primaire analyse negatief zijn.
Deze aanbeveling tot voorzichtigheid wordt versterkt door de publicatie van een update van de grote meta-analyse van de *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* met subgroepanalyses volgens leeftijd, die weinig evidentie levert van een voordeel van het gebruik van statines voor primaire preventie bij personen van 75 jaar of ouder[7]. Deze meta-analyse van individuele patiëntengegevens includeerde 28 gerandomiseerde studies bij meer dan 1.000 patiënten met een minimale behandelingsduur van 2 jaar (gemiddeld 4,9 jaar). Slechts 8% (14.483 patiënten) van de patiënten was 75 jaar of ouder. In deze leeftijdsgroep stelden de auteurs enkel in secundaire cardiovasculaire preventie een vermindering van majeure cardiovasculaire events vast zonder weerslag op de cardiovasculaire mortaliteit.

Besluit

In het Formularium Ouderenzorg worden de statines niet geselecteerd in primaire preventie, wat in deze studie wordt bevestigd. Volgens deze studie zou het gebruik bij diabetici tussen 75 en 84 jaar een positief maar beperkt effect kunnen hebben, maar deze bevinding vereist verder onderzoek. Dit sluit aan

bij de boodschap van het Formularium, waarin het gebruik van statines in primaire preventie wordt overwogen bij patiënten van 65 tot 80 jaar met een verhoogd cardiovasculair risico.
Uit deze analyse blijkt dat het voorschrijven of stoppen met voorschrijven van statines in primaire preventie een geïndividualiseerde beslissing blijft tussen de patiënt en zijn arts, maar dat het te verwachten voordeel hoogstens beperkt is. Het artikel in de Folia van juni 2019, waarin het KCE-rapport over het gebruik van statines bij primaire preventie in de algemene bevolking wordt geanalyseerd, vermeldt duidelijk dat de risico-batenverhouding van statines in primaire preventie enkel gunstig is bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico en benadrukt het belang van gedeelde besluitvorming (*shared decision making*).

Specifieke bronnen

1 Cordon A, De Meester C, Gerkens S, Roberfroid D, De Laet C. Statins for the primary prevention of cardiovascular events. Health Technology Assessment (HTA) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2019. KCE Reports 306. D/2019/10.273/07. Via: https://kce.fgov.be/nl/de-rol-van-statines-bij-de-primaire-preventie-van-hart-en-vaatincidenten

2 Retornaz F, Beliard S, Gremeaux E, Chiche L, Lagarde L et al. Statine et pathologies cardiovasculaires après 75 ans. Rev Med Interne. 2016;37:625-31. doi: 10.1016/j.revmed.2016.06.001

3 Ruscica M, Macchi C, Pavanello C, Corsini A, Sahebkar A, Sirtori CR. Appropriateness of statin prescription in the elderly. Eur J Intern Med. 2018;50:33-40. doi: 10.1016/j.ejim.2017.12.011

4 Schwartz JB. Primary prevention: Do the very elderly require a different approach? Trends Cardiovasc Med. 2015;25:228-39. doi: 10.1016/j.tcm.2014.10.010

5 Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the National Institutes of Health Pooled Cohorts. J Am Geriatr Soc. 2019;67:2560-7. doi: 10.1111/jgs.16123

6 Ramos R, Comas-Cufí M, Martí-Lluch R, Balló E, Ponjoan A et al. Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: Retrospective cohort study. BMJ. 2018;362:1-4. doi: 10.1136/bmj.k3359

7 Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.