

Nieuwe inzichten in de langetermijneffecten van atorvastatine?

Referentie

Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. *Heart* 2025;111:769-75.
DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et
Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp

Klinische vraag

Wat zijn de mogelijke langetermijneffecten van een behandeling met atorvastatine en het verband tussen de cholesterolniveaus bereikt tijdens de studie enerzijds en cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn anderzijds, in een populatie van Britse patiënten met hypertensie en met cholesterolniveaus <6,5 mmol/l die deelnamen aan de Anglo-Scandinavian ASCOT-studie?

Achtergrond

In 2007 besprak Minerva een meta-analyse waaruit bleek dat een statinebehandeling bij patiënten zonder bekende cardiovasculaire pathologie het cardio- en cerebrovasculaire risico kan helpen verlagen, maar niet de mortaliteit (1,2). In 2012 besprak Minerva een andere meta-analyse waarin werd vastgesteld dat een statinebehandeling het risico van coronaire gebeurtenissen en beroerte vermindert, evenals de globale mortaliteit, bij patiënten met een laag cardiovasculair risico, zonder dat de mortaliteit door myocardinfarct of beroerte daalt (3,4). De Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) is een prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde studie die twee verschillende bloeddrukverlagende strategieën onderzocht bij 19 342 personen met hypertensie en drie bijkomende risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen (5). Met behulp van een factoriële opzet randomiseerden de onderzoekers een subgroep van deelnemers (n=10 305) met een totaal cholesterolgehalte lager dan 6,5 mmol/l dubbelblind in een groep die 10 mg atorvastatine ('Lipid Lowering Atorvastatine' of LLA-groep) kreeg en een groep die placebo kreeg. In de LLA-groep van de ASCOT-studie zag men met atorvastatine in vergelijking met placebo een significante daling van de incidentie van verschillende belangrijke cardiovasculaire eindpunten, in het bijzonder van myocardinfarct en beroerte tijdens een gemiddelde follow-upperiode van 3,3 jaar. Ongeveer 20 jaar na de eerste randomisatie en 17 jaar na het einde van de LLA-studie deed men nieuwe analyses van het Britse luik met inclusie van gegevens van niet-fatale gebeurtenissen en mortaliteit van NHS England en Public Health Scotland (6).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria: cholesterolgehalte <6,5 mmol/l (<251,35 mg/dl), hypertensie; leeftijd 40-79 jaar bij randomisatie; ten minste drie extra risicofactoren voor cardiovasculaire aandoeningen
- exclusiecriteria: geen voorgeschiedenis van coronaire hartziekte, behandelde angina pectoris, beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) in de 3 maanden voorafgaand aan de randomisatie
- in totaal werden 4 605 patiënten uit het Britse contingent van de ASCOT-studie gerandomiseerd tussen februari 1998 en mei 2000; gemiddelde leeftijd bedroeg 28 jaar (standaarddeviatie (SD) 8); gemiddelde BMI 33,4 kg/m² (SD 5,0); 88% was man; gemiddeld totaal cholesterolgehalte bij baseline was 5,5 mmol/l (SD 0,8); 27% had voorgeschiedenis van diabetes (212,7 mg/dl (SD 30,94), 10% van beroerte of transiënte ischemische aanval (TIA) en 22% andere vasculaire aandoeningen.

Onderzoeksoepzet

- fase 3 multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie met 1:1-randomisatie in een:
 - groep die atorvastatine 10 mg/dag per os kreeg
 - die een placebo kreeg
- aan het einde van de studie kregen alle deelnemers de keuze om atorvastatine 10 mg te gebruiken; twee derde van de deelnemers in elke studiearm gebruikte gedurende de volgende twee jaar atorvastatine, waarna de lipidenprofielen in beide groepen identiek waren.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: vergelijking van het interval tot optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen tussen patiënten die atorvastatine kregen en patiënten die placebo kregen: niet-fataal myocardinfarct en fatale congenitale hartaandoening, totaal aantal coronaire gebeurtenissen (gedefinieerd als niet-fataal myocardinfarct (MI), fatale congenitale hartaandoening, niet-fataal en fataal hartfalen (HF) en ontwikkeling van angina pectoris), fatale en niet-fatale beroerte, fataal en niet-fataal HF, totaal aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, cardiovasculaire mortaliteit en mortaliteit door alle oorzaken
- secundaire uitkomstmaten: beoordeling van de cholesterolspiegels tijdens de studie om factoren te identificeren die het effect van statine voorspellen.

Resultaten

- globale analyse op lange termijn van de Britse onderzoekspopulatie (na een mediane follow-up van 17 jaar (IQR 9-19) met maximale follow-up van 21 jaar): significante afname in de atorvastatine-arm van niet-fataal MI en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,81 met 95% BI van 0,69 tot 0,94; $p=0,006$), alle coronaire gebeurtenissen (HR van 0,88 met 95% BI van 0,80 tot 0,98; $p=0,017$) en cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,86 met 95% BI van 0,74 tot 0,99; $p=0,048$); geen significante afname vastgesteld voor hartfalen, beroerte, totale cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit door alle oorzaken
- analyse vanaf de inclusie tot het einde van de LLA-periode (3,3 jaar) in de Britse onderzoekspopulatie: significante afname van niet-fataal MI en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,62 met 95% BI van 0,41 tot 0,93; $p=0,021$), alle coronaire gebeurtenissen (HR van 0,73 met 95% BI van 0,56 tot 0,97; $p=0,029$) en alle cardiovasculaire gebeurtenissen en ingrepen samen (HR van 0,73 met 95% BI van 0,60 tot 0,90; $p=0,003$); er was geen verschil op vlak van beroerte, cardiovasculaire mortaliteit of globale mortaliteit
- analyse van de post-studieresultaten (15 jaar) in de Britse onderzoekspopulatie die de ASCOT-studie overleefde: geen significante afname van het totale aantal coronaire gebeurtenissen (HR van 0,89 met 95% BI van 0,80 tot 1,00; $p=0,053$) en cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,86 met 95% BI van 0,73 tot 1,02; $p=0,075$)
- analyse van de daling van het gemiddelde LDL-cholesterolgehalte gedurende 6 maanden vanaf het tijdstip van toewijzing tot het einde van de ASCOT-LLA-studie enerzijds en de cardiovasculaire uitkomsten op lange termijn anderzijds bij studiedeelnemers die atorvastatine kregen: elke daling van één eenheid LDL was geassocieerd met lagere gecorrigeerde HR's voor niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire gebeurtenissen (HR van 0,69 met 95% BI van 0,57 tot 0,85; $p<0,001$), het totale aantal coronaire gebeurtenissen (HR van 0,70 met 95% BI van 0,61 tot 0,79; $p<0,001$), niet-fataal en fataal HF en fataal MI (HR van 0,68 met 95% BI van 0,57 tot 0,81; $p<0,001$), niet-fatale en fatale beroertes (HR van 0,74 met 95% BI van 0,59 tot 0,92; $p=0,006$), het totale aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en cardiovasculaire ingrepen (HR van 0,74 met 95% BI van 0,66 tot 0,81; $p<0,001$), cardiovasculaire mortaliteit (HR van 0,66 met 95% BI van 0,55 tot 0,81; $p<0,001$) en mortaliteit door alle oorzaken (HR van 0,81 met 95% BI van 0,71 tot 0,90; $p<0,001$).

Besluit van de auteurs

Deze bevindingen leveren verder bewijs voor de langetermijneffecten van statines en impliceren een vroege opstart van statines om cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit te voorkomen.

Financiering van de studie

Door het farmaceutische bedrijf Pfizer en het Imperial College London.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen belangenconflict gemeld voor deze studie, maar er zijn veel belangenconflicten met de industrie, waaronder de sponsor, vermeld in de eerste publicatie.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een observationele studie uitgevoerd op een deel van de populatie van een RCT. Deze analyse was niet gepland in het oorspronkelijke protocol. De auteurs werkten de patiëntgegevens bij, niet via klinische opvolging, maar door de elektronische databanken van NHS England en Public Health Scotland te raadplegen. Het Scandinavische deel van de studie kon niet worden bijgewerkt door gebrek aan toegang tot een gelijkaardig elektronisch systeem. Het gebruik van elektronische gegevens is echter problematisch vanwege de beperkte beschikbaarheid van relevante informatie. Zo werden in de oorspronkelijke studie bijvoorbeeld alle niet-fatale gebeurtenissen beoordeeld door een onafhankelijke commissie. Gegevens uit de elektronische ziekenhuisdossiers over gebeurtenissen die plaatsvonden na de studie waren daarentegen niet beschikbaar voor evaluatie. Bovendien heeft de identificatie van niet-fatale uitkomsten met behulp van codes van de International Classification of Diseases, Tenth Revision beperkingen. Ook al ondersteunen de mortaliteitsgegevens volgens de auteurs de resultaten van de gecombineerde resultaten van fatale en niet-fatale uitkomsten, blijft het toch een mogelijke bron van bias. Deze studie analyseerde een groot aantal verschillende uitkomsten. Er werd niet gecorrigeerd voor meervoudig testen, waardoor de totale kans op een type 1-fout mogelijk is toegenomen. Het grote aantal testen zou dan ook het ‘significante’ verschil in cardiovasculaire mortaliteit ($p=0,048$) voor de globale analyse kunnen verklaren terwijl dit verschil niet significant is tijdens de studieperiode ($p=0,45$), noch in de periode daarna ($p=0,075$). Hierdoor zijn de conclusies van deze studie dan ook ernstig vertekend.

Beoordeling van de resultaten

Om de resultaten van deze studie correct te interpreteren, moeten we goed in het achterhoofd houden dat de ASCOT-LLA-studie in 2003 werd gepubliceerd en men in 1998 begon met de randomisatie op een moment dat de huidige aanbevelingen met betrekking tot LDL-cholesterolverlagende statines nog niet van toepassing waren. De analyse op lange termijn van de Britse onderzoekspopulatie van de ASCOT-LLA-studie levert weinig nieuwe informatie op die nuttig is voor de dagelijkse praktijk. Deelnemers in de placebogroep gebruikten namelijk ook lipidenverlagende middelen, waardoor we een vertekend beeld krijgen van het langetermijneffect van statines. Na afloop van de studie mochten alle patiënten immers verder atorvastatine gebruiken. Twee jaar na het einde van de studie (2004), een periode waarin ongeveer twee derde van de deelnemers in beide groepen atorvastatine gebruikte, waren de lipidenniveaus in beide groepen identiek (LDL-cholesterol: 2,4 mmol/l of 92,8 mg/dl). Uit een bevraging 9 jaar later (2011-2012) bleek dat 72,6% van de mensen die daarvoor met atorvastatine waren behandeld nog steeds een statine namen, vergeleken met 70,2% van de mensen die oorspronkelijk placebo kregen. Het LDL-cholesterolgehalte was gestegen tot 3,4 mmol/l (131,5 mg/dl), maar was vergelijkbaar tussen patiënten die oorspronkelijk met atorvastatine waren behandeld versus degenen die een placebo kregen. De auteurs beschikten echter over beperkte gegevens over zowel de cholesterolmetingen als de lipidenbehandeling, die afkomstig waren van steekproeven.

Door de gebruikte methodologie, namelijk het raadplegen van elektronische gegevens van de NHS, ontbrak er informatie over factoren die belangrijk zijn voor het cardiovasculair risico op lange termijn, zoals rookgewoonten, voedingsgewoonten (bijvoorbeeld gebruik van olijfolie), inname van bloeddrukverlagende behandelingen en hun effect, gewichtsschommelingen, enzovoort.

Het enige relevante resultaat van deze studie is dat het verschil tussen de twee gerandomiseerde armen in het voordeel van statines behouden bleef, tenminste voor wat betreft bepaalde eindpunten (waaronder myocardinfarct en cardiovasculaire mortaliteit) maar niet voor andere eindpunten (waaronder beroerte en globale mortaliteit). De auteurs drukken het langetermijnsvoordeel niet uit in het aantal te behandelen patiënten (NNT), zoals gebruikelijk en vereist is, vooral bij preventieve studies (7). De RIZIV-consensusconferentie berekende voor de publicatie van 2003 dat 294 patiënten per jaar behandeld moesten worden om één niet-fataal myocardinfarct of fatale cardiovasculaire aandoening (primaire uitkomstmaat) te voorkomen, en 500 patiënten om één fatale of niet-fatale beroerte per jaar te voorkomen (8). Het is jammer dat er geen gegevens beschikbaar zijn over de ongewenste effecten van atorvastatine op lange termijn en over het staken van de behandeling wegens deze reden. Deze informatie is nochtans belangrijk voor klinici om hun patiënten goed te kunnen begeleiden. Rekening houdend met de zeer lange follow-up is dit een gemiste kans, die waarschijnlijk te wijten is aan het raadplegen van te oppervlakkige elektronische gegevens om dergelijke vragen te kunnen beantwoorden.

We moeten opmerken dat er een andere analyse van het Britse deel van de studie is gebeurd (9). Dat wordt trouwens ook gerapporteerd in de RIZIV-consensusconferentie (8): "de mediane follow-up bedroeg 11 jaar sinds de initiële randomisatie en 8 jaar na afsluiting van de LLA-studie. Tijdens deze periode kregen de meeste patiënten in beide behandelingsgroepen een statine. De totale sterfte (respectievelijk 520 in de placebogroep en 460 in de atorvastatinegroep) bleef significant lager bij de patiënten die aanvankelijk atorvastatine hadden gekregen (HR van 0,86 met 95% BI van 0,76 tot 0,98, $p=0,02$). De cardiovasculaire sterfte was lager, maar het verschil was niet significant (HR van 0,89 met 95% BI van 0,72 tot 1,11, $p=0,32$) en de niet-cardiovasculaire sterfte was significant lager (HR van 0,85 met 95% BI van 0,73 tot 0,99, $p=0,03$) bij patiënten die aanvankelijk waren gerandomiseerd in de atorvastatinegroep. Dat wordt toegeschreven aan een lagere sterfte aan infectie en luchtwegaandoeningen", wat vragen kan oproepen over het werkingsmechanisme van statines.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De RIZIV-consensusconferentie van 2014 beveelt een statinebehandeling aan voor alle patiënten met een cardiovasculaire voorgeschiedenis (met uitzondering van hemorragische beroerte) (8). Een statine wordt ook aanbevolen voor hoogrisicopatiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis. Het is belangrijk dat de behandelende arts het individuele risico inschat en dat die ook aan de patiënt uitlegt hoeveel personen behandeld moeten worden om één gebeurtenis te voorkomen. In alle gevallen zijn leefstijlmaatregelen nodig en moeten ze regelmatig, samen met de patiënt, worden beoordeeld. Statines kunnen de noodzakelijke leefstijlveranderingen immers nooit vervangen. Volgens de ESC (European Society of Cardiology) is het bij hypercholesterolemie aanbevolen om een statine met hoge intensiteit voor te schrijven tot de maximaal getolereerde dosis, zodat de streefwaarden eigen aan het specifieke risico worden bereikt (9). In het kader van primaire preventie bij patiënten met een zeer hoog risico, maar zonder familiale hypercholesterolemie, kan een combinatie met een PCSK9-remmer worden overwogen wanneer de LDL-cholesterolstreefwaarden niet worden bereikt met de maximaal getolereerde dosis van een statine en ezetimibe. De US Preventive Services Task Force raadt klinici aan om een statine voor te schrijven in het kader van primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen bij volwassenen tussen 40 en 75 jaar met één of meer risicofactoren (dyslipidemieën, diabetes, hypertensie of roken) en een geschat 10-jaarsrisico van cardiovasculaire aandoeningen van $\geq 10\%$ (10).

Besluit van Minerva

De resultaten van deze observationele vervolgstudie van een RCT levert volgens de auteurs aanvullend bewijs voor de langetermijneffecten van statines en impliceren ze een vroege opstart van statines om

cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit te voorkomen in een populatie van Britse patiënten met hypertensie en cholesterolwaarden <6,5 mmol/l (<251,35 mg/dl). Deze nieuwe gegevens hebben echter geen invloed op de aanbevelingen van de RIZIV-consensusconferentie, die reeds rekening hield met de resultaten van de ASCOT-studie.

Referenties

1. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(4):55-7.
2. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
3. De Weirdt S, Lemiengre M. Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse. *Minerva* 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
6. Sever PS, Rostamian S, Whiteley W, et al. Long-term benefits of atorvastatin on the incidence of cardiovascular events: the ASCOT-Legacy 20-year follow-up. *Heart* 2025;111:769-75. DOI: 10.1136/heartjnl-2024-325104
7. Chevalier P. Number Needed to Treat. *Minerva* 2009;8(1):12.
8. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22/05/2014 - Conclusies - Juryrapport - Lange tekst. Beschikbaar op: <https://www.riziv.fgov.be/nl/publicaties/consensusvergaderingen-juryrapporten>
9. Sever PS, Chang CL, Gupta AK, et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the UK. *Eur Heart J* 2011;32:2525-32. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr333
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
11. US Preventive Services Task Force, Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2022;328:746-53. DOI: 10.1001/jama.2022.13044