



Voor u ligt het derde themanummer van Minerva over de aanpak van hypercholesterolemie en cardiovasculair risico. Elk van deze themanummers geeft een overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur op dat moment. In 1999¹ werden de eerste studies met statinen en fibraten besproken. In dat nummer werden ook de tabellen van de New Zealand Heart Foundation voor de inschatting van het cardiovasculaire risico gepubliceerd. In 2002 verscheen een actualisering van het eerste themanummer² met in 2003 een afzonderlijke bespreking van de 'Heart Protection Study' (HPS)³. De belangrijkste conclusies anno 2002 waren:

Primaire preventie

Het behandelen van een geïsoleerde hypercholesterolemie is niet zinvol.

Bij iedere patiënt met hypercholesterolemie zonder cardiovasculaire antecedenten moet in eerste instantie het cardiovasculair risicoprofiel worden opgesteld. Hiervoor kan worden gebruikgemaakt van de risicotabellen van de 'New Zealand Heart Foundation'. Een afkappunt voor de inschatting van het risico waarboven behandeling met cholesterolverlagende middelen is aangewezen, moet nog worden vastgelegd.

Secundaire preventie

Een gunstig effect van behandeling met statinen bij patiënten na een myocardinfarct is in meerdere RCT's aangetoond. Behandeling van hypercholesterolemie bij deze patiënten is daarom aangewezen. Het is vooralsnog onduidelijk of er een waarde is die indicatief is om een behandeling te starten.

Moeten we deze conclusies op basis van de sedertdien gepubliceerde klinische studies aanpassen? Kunnen de tabellen en scores ter evaluatie van het cardiovasculaire risico behulpzaam zijn bij het nemen van een klinische beslissing? Welke risicotabel is het meest geschikt? Bestaat er nu sterker bewijs voor bepaalde categorieën van patiënten die in de voorgaande studies slecht vertegenwoordigd waren (vrouwen, bejaarden)?

In dit themanummer zetten we alles nog eens op een rij. De keuze van de te gebruiken risicotabel is het eerste dilemma voor de arts. Op basis van welke criteria moet hij een keuze maken? In de bijdrage van Pierre Chevalier in dit nummer over de evaluatie van het cardiovasculaire risico (blz. 36) worden argumenten aangereikt die nodig zijn bij het nemen van een beslissing. Onze keuze valt, in afwachting van een tabel met exacte Belgische gegevens waarin alle belangrijke criteria zijn verwerkt, nog altijd op de risicotabel van de 'New

Zealand Heart Foundation'. Deze tabel is opgenomen in 'Clinical Evidence' met vermelding van NNT's die het voor de arts mogelijk maken om in te schatten welke winst hij kan verwachten van zijn interventie. We moeten echter voorzichtig blijven met betrekking tot de werkelijk te behalen winst. In een prospectieve studie over een periode van tien jaar onderzochten Brindle et al. in het Verenigd Koninkrijk de relatie tussen de risicotabellen gebaseerd op de gegevens van de Framingham-studies en het werkelijk optreden van coronaire incidenten bij 6 643 mannen tussen 40 en 59 jaar⁴. Zij merkten twee belangrijke fenomenen op. Ten eerste was het in realiteit geobserveerde risico lager dan het op basis van de tabel ingeschatte risico. Een aanpassing van de risicotabellen aan de nationale gegevens (of regionale, indien het risico per regio verschilt) zou aan dit ongemak kunnen tegemoetkomen. Hun tweede observatie is echter veel verontrustender: 84% van de fatale en niet-fatale coronaire incidenten kwam voor in de populatie mannen die niet als 'hoog risico' ($\geq 30\%$ over tien jaar) waren geklasseerd. De risicodrempel van $\geq 30\%$ over tien jaar kan dus slechts 1,8% van de reële coronaire incidenten voorspellen. Wanneer de drempel wordt geplaatst bij $\geq 15\%$ over tien jaar, gaat het over 17% van de populatie met een voorspelbaarheid van 37% van de incidenten.

Wat kunnen we als arts uit deze observaties concluderen?

De risicotabellen maken het mogelijk om personen met een hoog risico te identificeren. Deze tabellen zijn betrouwbaarder indien ze aangepast zijn aan de lokale gegevens. Maar, en dit is zeer belangrijk, patiënten zonder 'hoog risico' hebben wel degelijk een cardiovasculair risico dat weliswaar statistisch minder belangrijk is, maar zeker reëel is. Niet-medicamenteuze interventies moeten daarom voor alle patiënten in overweging worden genomen.

De tweede bijdrage van Marc Lemiengre in dit nummer bespreekt de klinische studies die sinds het laatste Minervanummer over de aanpak van hypercholesterolemie in 2002 zijn gepubliceerd. Moeten we de aanbevelingen over de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie en cardiovasculair risico in het licht van deze recente publicaties aanpassen?

Tot slot heeft de redactie de belangrijkste besluiten uit de beschikbare klinische studies anno 2004 voor de lezers van Minerva samengevat.

De redactie

Literatuur

1. Huisarts Nu (Minerva) 1999;28(9):379-401.
2. Huisarts Nu (Minerva) 2002;31(2):86-104.
3. Lemiengre M. Statinen en cardiovasculaire preventie: de 'Heart Protection Study'. *Minerva* 2003;2:8-13.
4. Brindle P, Emberson J, Lampe F, et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: a prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:1267-72.

Evaluatie van het cardiovasculaire risico: de verschillende risicotabellen doorgelicht

Duiding: P. Chevalier

Op dit ogenblik is het niet meer gerechtvaardigd om enkel de arteriële bloeddruk of de cholesterolemie in overweging te nemen bij het starten van een behandeling met cholesterolverlagende medicatie. De arts moet deze gegevens integreren in een geheel van cardiovasculaire risicofactoren. Om het individuele risico van een patiënt te bepalen kan de arts een risicotabel of een risicoscore gebruiken. Er zijn verschillende tabellen beschikbaar, maar daaruit een keuze maken is niet evident. In dit artikel bespreken we de eigenschappen en beperkingen van de verschillende risicotabellen die recent zijn voorgesteld aan de Belgische huisartsen.

In de praktijk komt het er in de eerste plaats op aan om het risico te bepalen. Vervolgens beslist men om een behandeling in te stellen in functie van dit risico, maar evenzeer in functie van het te verwachten voordeel van de behandeling. Daarbij spelen ook de kosteneffectiviteit en criteria voor terugbetaling een belangrijke rol.

1. Inschatting van het risico

De verschillende risicotabellen geven een schatting van hetzij het globale cardiovasculaire risico (coronair en vasculair, morbiditeit en mortaliteit), hetzij het risico van coronaire pathologie (morbiditeit en mortaliteit), hetzij de cardiovasculaire mortaliteit (*zie tabel 1*). De incidentie van coronaire pathologie is inderdaad veel belangrijker dan deze van de andere cardiovasculaire aandoeningen. Men neemt aan dat het coronaire risico drie- à viermaal hoger is dan het globale cardiovasculaire risico¹⁸. De benadering van deze risicotabellen is of globaal, of gericht op de waarden van bloeddruk en cholesterolemie. De tabel van Pocock¹⁶ is beperkt tot de aanpak van hypertensie. De tabel van de WHO waarin het risico wordt gestratificeerd in functie van de bloeddrukwaarden, wordt niet behouden, omdat deze een risicostatificatie geeft zonder precieze score en zich beperkt tot een aanpak van hypertensie. Evenzo geeft de risicotabel die werd gepubliceerd in de herziene NHG-Standaard over hypertensie⁹ drempels om te starten met antihypertensieve en hypolipemiserende medicatie op basis van het coronaire risico, maar zonder een score.

Gemeenschappelijke factoren

Sommige factoren om het risico te evalueren komen in alle risicotabellen voor: het geslacht, de leeftijd, het rookgedrag. De keuze voor andere risicofactoren is verschillend (*zie tabel 2*).

Bloeddrukwaarden

Wat de bloeddrukwaarden betreft, worden ofwel enkel de systolische, ofwel de systolische en de dia-

stolische bloeddrukwaarden opgenomen in de risicotabellen. Het is waarschijnlijk veel nauwkeuriger om, zeker in geval van primaire preventie, rekening te houden met zowel de systolische als de diastolische bloeddrukwaarden. Er bestaat immers een goede correlatie tussen deze waarden en de cardiovasculaire mortaliteit bij personen van middelbare of hoge leeftijd (tussen 40 en 89 jaar)¹⁹.

Cholesterolemie

Wat de cholesterolwaarden betreft, includeren sommige risicotabellen de totale cholesterolemie (Tot chol) en andere de verhouding Tot chol/HDL-cholesterol (*zie tabel 2*). Er wordt aangenomen dat de verhouding Tot chol/HDL-cholesterol een betere voorspellende factor is²⁰. Het is evenwel mogelijk dat deze verhouding in verschillende tabellen niet wordt vermeld, omdat hiervoor cijfers ontbreken in de beschikbare epidemiologische gegevens. Het risico wordt dus beter geëvalueerd door rekening te houden met deze verhouding en niet enkel met de totale cholesterolemie.

Familiaal risico

De aanwezigheid van een familiaal risico, zoals een familiale hyperlipidemie of cardiovasculaire antecedenten in de familie (eerstegraadsfamilielid, man jonger dan 55 jaar, vrouw jonger dan 65 jaar), wordt naargelang van de risicotabel op een verschillende manier in rekening gebracht (*zie tabel 2*). De risicotabel van de 'British Cardiac Society' beschouwt familiale hyperlipidemie als een exclusie criterium voor gebruik van de tabel. Andere risicotabellen^{2,3,12} pleiten ervoor om in de evaluatie hiermee rekening te houden, maar geven niet aan hoeveel het risico stijgt. Voor het risico verbonden aan de aanwezigheid van familiale cardiovasculaire antecedenten includeert de risicotabel van het CBO⁵ het familiaal coronair risico in de berekening. Ook de score van Pocock¹⁶ neemt de familiale antecedenten van myocardinfarct of CVA op. Andere risicotabellen vermelden dat men rekening moet houden met coronaire antecedenten^{2,12} of met cardiovasculaire antecedenten^{4,15,17} in de evaluatie van het risico, zonder een cijfer te geven voor de stijging van het risico. De toename van het risico door een familiaal (van de eerste graad) coronair antecedent is het best aangetoond. Er bestaan tevens betrouwbare gegevens om deze risicotename door te trekken naar andere cardiovasculaire antecedenten (CVA, atherosclerose van de onderste ledematen). Zij worden als dusdanig vermeld in enkele risicotabellen of in guidelines betreffende verschillende cardiovasculaire aandoeningen, zoals arteriële hypertensie¹⁹.

Tabel 1: Overzicht van de soort risico's die in verschillende risicotabellen worden berekend.

	Coronair risico	Cardiovasculair risico	Cardiovasculaire mortaliteit	Indicatie voor behandeling	Bijzonderheden
European 1998 ²	+				
European/ SCORE 2003 ^{3,4}			+		
CBO 1998 ⁵	+			+	Gericht op cholesterol
CBO 2001 ⁶		In functie van cardiovasculair risico, maar geen score		+	Gericht op cholesterol en lipiden
NHG 1999 ⁷	+			+	
Sheffield 2000 ¹²	+			+	Gericht op cholesterol en bloeddruk
Joint British 2000 ¹³	+			+	
New Zealand 2003 ¹⁵		+			Waarschijnlijk voordeel van de behandeling
Pocock 2001 ¹⁶			+		Gericht op bloeddruk
GRPCV 2003 ¹⁷	+			+	

Andere risicofactoren

Diabetes mellitus wordt momenteel algemeen erkend als een cardiovasculaire risicofactor²⁴ en is opgenomen in alle risicotabellen, behalve, tot onze verbazing, in de Europese risicotabellen⁴ en deze van de GRPCV¹⁷, die enkel vermelden dat men moet rekening houden met de aanwezigheid van diabetes. De Europese risicotabellen⁴ bevatten geen aparte tabel voor diabetici bij gebrek aan epidemiologische gegevens, maar bevestigen dat bij mannen het risico verdubbeld is en bij vrouwen verviervoudigd. Gezien de omvang van dit risico, lijkt het onontbeerlijk dat de arts een risicotabel gebruikt die in de berekening van het risico de aanwezigheid van diabetes includeert. Het onderzoek van de urine op aanwezigheid van microalbuminurie is hierbij belangrijk: dit is niet alleen een teken van diabetische nefropathie, maar tevens een intermediaire (surrogaat) indicator van cardiovasculaire pathologie en te verwachten cardiovasculaire mortaliteit²⁴. *Linkerventrikelhypertrofie* als risicofactor was opgenomen in de eerste versie van de risicotabel van Sheffield¹⁰, maar komt er nu niet meer in voor¹². Het is een correctiefactor geworden waarmee men rekening moet houden. Ze komt wel voor in de criteria van Pocock 2001¹⁶. Andere factoren worden in sommige risicotabellen in overweging genomen (zie tabel 2): obesitas (BMI of enkel abdominale obesitas), verhoogde LDL-cholesterol, microalbuminurie bij diabetici, glucose-intolerantie of metabool syndroom, sedentair leven, inflammatoir syndroom (fibrinogeen of CRP verhoogd). Hun rol staat echter nog niet voldoende vast (enkel gebaseerd op epidemiologische gegevens) en is nog niet erkend. Ze zijn dikwijls indirect inbegrepen in de primaire risicofactoren.

2. De beslissing om te behandelen

De evaluatie van het cardiovasculaire of coronaire risico van de patiënt staat vast na lezing van de geko-

zen risicotabel. Beslissen we dan om met een behandeling te beginnen, en zo ja, met welke behandeling?

In functie van de risicotabellen

Op basis van de risicotabel krijgen we een cijfer, een score voor onze patiënt. Dit cijfer berust echter dikwijls op epidemiologische gegevens afkomstig van een populatie met karakteristieken die misschien verschillend zijn van deze van de patiënt die ons consulteert. Het is bijvoorbeeld duidelijk dat de gegevens van de tabellen van Sheffield (V.K.) niet toepasbaar zijn voor een patiënt uit het Middellandse zeegebied. Het merendeel van de risicotabellen baseert zich op de gegevens van de Framingham-studie (V.S.), uitgezonderd deze van Sheffield¹⁰⁻¹², de European Task Force 2003³, het SCORE-project 2003⁴ en Pocock¹⁶. De op de Framingham-studie gebaseerde risicotabellen overschatten in het Verenigd Koninkrijk het reële risico van coronaire incidenten dat werd geobserveerd over een periode van tien jaar²³. De meest recente Europese tabellen^{3,4} zijn beter toepasbaar voor de meeste patiënten die wij verzorgen, maar zijn minder precies voor andere criteria. De gegevens gebruikt voor het inschatten van het specifieke risico van de Belgische populatie zijn relatief oud (1980-'84) en volgens enkele experts zou men op basis van deze gegevens een momenteel onbestaande tabel moeten gebruiken met een intermediair uitgangsriscico (niet hoog en niet laag). Daarbij moet worden opgemerkt dat door de oververtegenwoordiging van mannen in de Europese epidemiologische studies de gegevens ook minder betrouwbaar zijn voor vrouwen.

In functie van de leeftijd

Elke bejaarde persoon ouder dan 75 jaar, ongeacht zijn precieze leeftijd, heeft een cardiovasculair risico hoger dan 15% over vijf jaar¹⁵. Moeten wij bij het instellen van een behandeling dan dezelfde drempels

Tabel 2: Overzicht van de cardiovasculaire risicofactoren, betrokken bij de inschatting van het cardiovasculaire risico van verschillende risicotabellen.

	Factoren									Factor die gebruik van de tabel uitsluit:	
	Geslacht	Leeftijd	Diabetes	Roken	Syst BD	Syst en diast BD	Tot chol	Tot chol/ HDL-chol	Andere geïncledeerd		Andere niet geïncledeerde correctiefactoren
European 1998 ²	+	+		+	+		+			Familiale hyperlipidemie Diabetes Familiale CHZ Laag HDL-chol Gestegen Tot chol Gelimiteerd tot bepaalde leeftijdscategorie	Coronaire pathologie
European 2003 ³	+	+		+	+		+/-	+/-	2 risicotabellen (hoog-laag) volgens het land! 2 tabellen: Tot chol of Tot chol/HDL-chol	Gelimiteerd tot bepaalde leeftijdscategorie Bewezen atherosclerose Vroege CVZ Laag HDL-chol Gestegen TG Glucose-intolerantie Gestegen CRP, fibrinogeen, homocysteïne, apolipoproteïne B, Lp(a) Obesitas en sedentair leven	Bij hoog risico (>5%): extrapolatie naar 60 jaar Tot chol ≥ 320 mg/dl LDL-chol ≥ 240 mg/dl BD $\geq 180/110$ mm Hg Diabetes type 2 of 1 met microalbuminurie
CBO 1998 ⁵	+	+	+	+	+	+	+	+	Familiale coronaire antecedenten en of diabetes of hypertensie	Gelimiteerd tot bepaalde leeftijdscategorie	
CBO 2001 ⁶	+	+	+	+	+	+	+	+			
NHG 1999 ⁷	+	+	+	+	+	+	+	+			
Sheffield 2000 ¹²	+	+	+	+	+	+		+		Linkerventrikelhypertrofie op EKG Vroegtijdige familiale CHZ Familiale hyperlipidemie Aziatische origine	
Joint British 2000 ¹³	+	+	+	+	+			+			Familiale hyperlipidemie BD >160/100 mm Hg of eindorgaanfalen Diabetes en eindorgaanfalen Renale disfunctie
New Zealand 2003 ¹⁵	+	+	+	+	+	+	+	+		Vroegtijdige familiale CHZ Obesitas (BMI >30kg/m ²)	
Pocock 2001 ¹⁶	+	+	+	+	+	+	+	+	Buikomtrek, Creatinemie Antecedenten van MI Antecedenten van CVA Linkerventrikel- hypertrofie		
GRPCV ¹⁷	+	+	+	+	+	+	+	+			Diabetes

toepassen als bij jongere personen? Het voorstel van enkele guidelines (waaronder de Europese) om bij het nemen van een therapeutische beslissing het risico van iedereen te extrapoleren naar het risico behorende bij de leeftijd van 60 jaar, lijkt ons betwistbaar. Indien op deze manier de weerslag van de duur van blootstelling aan een risicofactor op het risico beter kan worden ingeschat, is het dan ook mogelijk om het risico preciezer in te schatten wanneer de risicofactoren in de loop van het leven van een patiënt wijzigen? Dit werd niet gevalideerd in een prospectieve studie.

In functie van het te verwachten voordeel van de behandeling

Wanneer een risicofactor verdwijnt zal de risicoscore van de patiënt worden gewijzigd, maar niet naar het niveau waarbij er geen blootstelling is geweest. Anderzijds moet men zich altijd bewust blijven van het feit dat een behandeling een reductie geeft van een statistisch risico, maar dit risico niet doet verdwijnen en evenmin een garantie is voor succes bij de individuele patiënt.

In functie van de wensen en klachten van de patiënt

Wat kiezen we, in overleg met de patiënt, als doel van de behandeling? De compliantie van elk van de partijen (patiënt en arts!) voor niet-medicamenteuze maatregelen is onzeker. De compliantie voor medicatie wordt beïnvloed door vele factoren waarvan de arts zich niet altijd volledig bewust is. Patiënten die lijden aan verschillende chronische pathologieën hebben vaak een wisselende attitude tegenover de verschillende behandelingen die ze moeten volgen. Sommige medicatie wordt regelmatig ingenomen, terwijl men flexibel is met andere, naargelang van de symptomen waarmee men moet leven of de wensen met betrekking tot het dagelijks leven²². Hoe kunnen arts en patiënt rekening houden met dit gegeven in de keuze en de doelstelling van de behandeling?

Literatuur

European Task Force

1. Pyorala K, De Backer G, Graham I, et al, on behalf of the Task Force. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994;15:1300-31. *Atherosclerosis* 1994;110:121-61. *International Society of Hypertension News* 1995;1:6-12.
2. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the second Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
3. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, et al. European and other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2003;24:1601-10.

In functie van de kosteneffectiviteit

Op niveau van een populatie kan een verhouding van kosten en effectiviteit worden berekend. Verschillende van de hier voorgestelde risicotabellen houden hiermee rekening bij het bepalen van de interventiedrempels, bijvoorbeeld voor een antihypertensieve en hypolipemiërende behandeling^{5-7,12,13}. De drempels werden zo via consensus bepaald. Voor de individuele patiënt zou ongeacht het statistisch risico elke behandeling voordelig kunnen zijn (evenwel rekening houdende met mogelijke ongewenste effecten!), maar de winst is duidelijk kleiner wanneer het risico slechts licht verhoogd is. Wat is nu de kosten-batenverhouding voor een individuele patiënt? De kosten zijn zeker financieel, maar hebben ook betrekking op een eventuele verandering van de levenskwaliteit (therapeutische compliantie, ongewenste effecten,...). De winst met betrekking tot een cardiovasculaire gebeurtenis zal voor het individu alles of niets zijn.

In functie van de terugbetaling van het medicament

Bij het berekenen van de kosten speelt uiteraard ook de modaliteit van terugbetaling (geheel, gedeeltelijk of niet) van de voorgestelde behandeling een rol. De recente wijzigingen in de terugbetalingsvoorwaarden van hypolipemiërende medicatie illustreren goed alle moeilijkheden bij de keuze van wetenschappelijke criteria, wanneer deze geconfronteerd worden met financiële grenzen. Deze terugbetaling bepaalt zeker, voor de meerderheid van de populatie die wij verzorgen, het al of niet starten van een behandeling. Dit zal misschien de discussie, die door deze tekst in gang is gezet, naar de achtergrond verbannen. De discussie over de terugbetaling is van groot belang, maar behoort niet tot de doelstellingen van dit overzichtsartikel en zal hier niet verder worden uitgewerkt.

4. Conroy R, Pyorala K, Fitzgerald A, et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.

CBO, Nederland

5. Simoons M, Casparie A. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door verlaging van de serumcholesterolconcentratie: derde consensus 'Cholesterol'. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;142:2096-101.
6. Grobbee D, Tuut M, Hoes A. CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk' (herziening). *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2071-6.

Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

7. Thomas S, Van der Weijden T, Van Drenth B, et al. NHG-Standaard Cholesterol. *Huisarts Wet* 1999;42:406-17.
8. Van der Laan J, Thomas S. Samenvatting van de standaard 'Cholesterol' (eerste herziening) van het Nederlands Huisartsen Genootschap. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:421-7.

9. Walma EP, Thomas S, Prins A, et al. NHG-Standaard Hypertensie. *Huisarts Wet* 2003;46:435-49.

Sheffield, Verenigd Koninkrijk

10. Haq I, Jackson P, Yeo W, Ramsay L. Sheffield risk and treatment table for cholesterol lowering for primary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1995;346:1467-71.
11. Ramsay L, Haq I, Jackson P, et al. Targeting lipid-lowering drug therapy for primary prevention of coronary disease: an updated Sheffield table. *Lancet* 1996;348:387-8.
12. Wallis E, Ramsay L, Haq I, et al. Coronary and cardiovascular risk estimation for primary prevention: validation of a new Sheffield table in the 1995 Scottish health survey population. *BMJ* 2000;320:671-6.

British Societies

13. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *BMJ* 2000;320:705-8.

New Zealand

14. Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320:709-10.
15. Estimating cardiovascular risk and treatment benefit. Adapted from the New Zealand guidelines on management of dyslipidaemia and raised blood pressure by Rod Jackson. *Clin Evid* 2003;10: appendix 1.

Andere tabellen en scores

16. Pocock S, McCormack V, Gueyffier F, et al, on behalf of the INDANA project steering committee. A score for predicting risk of death from cardiovascular disease in adults with raised blood pressure, based on individual patient data from randomised controlled trials *BMJ* 2001;323:75-81.
17. Groupe de recherche en prévention cardio-vasculaire (GRPCV) UCL. Prise en charge du risque cardio-vasculaire par le médecin généraliste. cvprevention@epid.ucl.ac.be

Andere referenties

18. Ramsay L, Williams B, Johnston D, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 1999: summary. *BMJ* 1999;319:630-5.
19. Levington S, Clarke R, Qizibach N, et al. for the Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002;360:1903-13.
20. Haq I, Ramsay L, Jackson P, et al. Prediction of coronary risk for primary prevention of coronary heart disease: comparison of methods. *Q J Med* 1999;92:379-85.
21. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *JAMA* 2003;289:2560-72.
22. Townsend A, Hunt K, Wyke S. Managing multiple morbidity in mid-life: a qualitative study of attitudes to drug use. *BMJ* 2003;327:837-42.
23. Brindle P, Emberson J, Lampe F et al. Predictive accuracy of the Framingham coronary risk score in British men: prospective cohort study. *BMJ* 2003;327:
24. Hurst R, Lee R. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003;139:824-34.

Vervolg literatuur bij "Cholesterolverlagende therapie anno 2004", zie blz. 49

12. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001-9.
13. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
14. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Diseases (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
15. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin-associated myopathy. *JAMA* 2003;289:1681-90.
16. Hunt D, Young P, Simes J, et al. Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: the results from the LIPID trial. *Ann Intern Med* 2001;134:931-40.
17. Lemiengre M. De aanpak van secundaire hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31:95-100.
18. Jick H, Zornberg GL, Seshadri S, Drachman DA. Statins and risk of dementia. *Lancet* 2000;356:1627-31.
19. Gaede P, Vedel P, Larsen N, et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003;348:383-93.
20. Sunaert P, Feyen L. Steno-2 studie: multifactoriële aanpak bij diabetes type 2. *Minerva* 2004;3(1):11-4.
21. Nissen SE, Tsunoda T, Schoenhagen P. Effect of recombinant ApoA-1 Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes. A RCT. *JAMA* 2003;290:2292-2300.
22. Rader DJ. HDL as an emerging therapeutic target for atherosclerosis. *JAMA* 2003;290:2322-4.
23. Lemiengre M, Christiaens T, van Driel M. Hypercholesterolemie: vissen in troebel water. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28(9):397-401.
24. Van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T. Hypercholesterolemie 'state of the art' anno 2002. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2):101-4.

Cholesterolverlagende therapie anno 2004

Sinds de publicatie van de HPS-studie in 2002 werden zeven nieuwe studies met klinische eindpunten gepubliceerd. Vier ervan zijn hieronder samengevat en becommentarieerd¹⁻⁴. De overige drie worden vermeld in de bespreking, op de plaats waar ze bijdragen aan de discussie. De GREACE-studie⁵ is een klassieke 'secundaire preventie' open studie met methodologische gebreken en om die reden ook niet samengevat en besproken. De LIPS-studie⁶ en ALERT-studie⁷ zijn twee klassieke placebogecontroleerde RCT's die methodologisch correct zijn, maar vrij specifieke populaties onderzoeken, met name patiënten die een PTCA ondergingen en patiënten na niertransplantatie.

Duiding: M. Lemiengre

ALLHAT-LLT

The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288:2988-3007.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van pravastatine op de totale mortaliteit in een populatie met hypertensie en ten minste nog één andere cardiovasculair risico?

Achtergrond

Verskillende studies hebben aangetoond dat statinen bij patiënten met een verhoogd risico van coronaire hartziekten het risico kunnen reduceren. Deze studies waren echter niet groot genoeg om uitspraken te doen over het effect op totale mortaliteit en in specifieke subgroepen. De ALLHAT-studie was een multicenter studie die vier antihypertensieve interventies bestudeerde bij groepen die ondervertegenwoordigd waren in andere studies, zoals bejaarden, vrouwen, diabetici en mensen met een niet-blanke etniciteit.

Bestudeerde populatie

In totaal werden 10 355 patiënten van 55 jaar of ouder met hypertensie en ten minste één bijkomende niet gedefinieerde cardiovasculaire risicofactor geïncludeerd. Voor patiënten zonder coronair hartlijden werd een nuchtere onderste drempel voor LDL-cholesterol vastgelegd op 120-186 mg/dl (3,1-4,9 mmol/l). Voor patiënten met coronair hartlijden was die drempel: 100-129 mg/dl (2,6-3,3 mmol/l). Bij alle patiënten moest de triglyceridenwaarde nuchter lager zijn dan 350 mg/dl (3,9 mmol/l). Patiënten die hypolipemiërende farmaca zoals niacine of probucol gebruikten of patiënten aan wie de arts het gebruik van hypolipemiërende middelen adviseerde, werden ontraden deel te nemen aan de studie. De deelnemers waren gemiddeld 66 jaar oud, 49% was vrouw, 38% zwart, 23% Hispanic, 23% rookte, 14% had een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte en 35% had diabetes type 2.

De groepen kwamen goed overeen, behalve dat er in de pravastatinegroep significant minder patiënten waren met een cardiovasculair antecedent. Deze groep, die als 'secundaire preventie' kan worden beschouwd, vertegenwoordigde 13,4% van de interventiegroep en 15% van de placebogroep.

Onderzoeksopzet

Gerandomiseerde, open label studie die 40 mg pravastatine en dieetadvies vergelijkt met standaardzorg. De follow-up periode was acht jaar met een gemiddelde van 4,8 jaar. Oorspronkelijk had men een steekproefgrootte vooropgesteld van 20 000 personen om een reductie van 12,5% van de totale mortaliteit in de pravastatinegroep met 80% power te kunnen vaststellen. Uiteindelijk is men uitgegaan van een 20%-reductie van de mortaliteit (zoals in de 4S-studie)⁸. De steekproef van 10 000 patiënten zou 84% power hebben. De resultaten werden geanalyseerd volgens **intention-to-treat**.

Uitkomstmeting

Primair eindpunt was de totale mortaliteit. Secundaire eindpunten waren fataal en niet-fataal hartinfarct, CVA, chronisch hartfalen en kanker.

Resultaten

Op geen enkel eindpunt werd een statistisch significant verschil vastgesteld. Na vier jaar was het gemiddelde verschil van totale cholesterol 18,9 mg/dl (0,55 mmol/l) en van LDL-cholesterol 23,8 mg/dl (0,62 mmol/l) (zie tabel 1). Een gestratificeerde analyse voor de verschillende risicogroepen kon evenmin een verschil aantonen.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met pravastatine bij oudere patiënten met gecontroleerde

hypertensie en matig verhoogd LDL-cholesterol geen reductie geeft in totale sterfte of coronaire hartziekten vergeleken met 'standaardzorg'.

Financiering

De studie werd gesponsord door het 'National Heart, Lung and Blood Institute' (V.S.) en de firma Pfizer.

De firma's Pfizer, AstraZeneca en Bristol-Myers Squibb leverden de studiemedicatie.

Belangenvermenging

De onderzoekers vermelden financiële banden met verschillende farmaceutische firma's.

Tabel 1: Primaire en secundaire eindpunten van de ALLHAT-LLT-studie.

	Pravastatine		Standaardzorg		RR (95% BI)	p-waarde	NNT
	n=5 170		n=5 185				
	n	%	n	%			
<i>Primair eindpunt:</i>							
Totale sterfte	631	12,2	641	12,3	0,99 (0,89-1,11)	0,88	NS
<i>Secundair eindpunt:</i>							
Fatale CHZ en niet-fataal MI	380	7,5	421	8,1	0,91 (0,79-1,04)	0,16	NS
Fataal en niet-fataal CVA	209	4,0	231	4,4	0,91 (0,75-1,09)	0,31	NS

CHZ: coronaire hartziekte

MI: Myocardinfarct

CVA: Cerebrovasculair accident

ASCOT-LLA

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.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van een behandeling met atorvastatine op sterfte door coronaire hartziekte, niet-fataal hartinfarct en 'stil' infarct bij patiënten die worden behandeld voor hypertensie?

Achtergrond

Deze RCT is een onderdeel van een hypertensiestudie die twee antihypertensieve behandelingen met elkaar vergelijkt. Binnen deze onderzoekspopulatie en los van de antihypertensieve interventie werd een groep patiënten geselecteerd die voor een lipidenverlagende interventie in aanmerking kwam.

Bestudeerde populatie

In deze studie werden 19 342 mannen en vrouwen tussen 40 en 79 jaar met een onbehandelde hypertensie 160/100 mm Hg of hoger of een behandelde hypertensie van 140/90 mm Hg of hoger geïncludeerd. Patiënten met een totale cholesterol van 6,5 mmol/l (250 mg/dl) of minder, zonder gebruik van een statine of fibraat en met drie van de volgende cardiovasculaire risicofactoren kwamen in aanmerking: linkerventrikelhypertrofie of andere specifieke ECG-afwijkingen, diabetes mellitus type 2, perifeer arterieel obstructief vaatlijden, CVA of TIA, man, 55 jaar of ouder, proteïnurie of microalbuminurie, roken,

verhouding van totale cholesterol/HDL-cholesterol 6 of hoger, of familiale belasting. Patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis, een behandelde angina pectoris, een CVA in de drie maanden vóór inclusie, nuchtere triglyceriden >4,5 mmol/l (>400 mg/dl), een niet-gecontroleerde aritmie of hematologische en biochemische afwijkingen bij routinebloedname, werden geëxcludeerd. Meer dan 90% van de patiënten die voor randomisatie in aanmerking kwamen, werd effectief geïncludeerd: 19% vrouwen, 33% rokers, en 24% diabetici.

Onderzoeksoepzet

Dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde studie waarbij de patiënten hetzij 10 mg atorvastatine, hetzij placebo kregen. De patiënten werden gerekruteerd via huisartspraktijken. De geplande duur van de studie was vijf jaar, maar werd om ethische redenen (goede resultaten) na drie jaar gestopt. De grootte van de steekproef was berekend voor een relatieve risicoreductie van 30% voor het primaire eindpunt bij een **intention-to-treat analyse** met 90% **power**.

Uitkomstmeting

Het primair eindpunt was fataal coronair hartlijden en niet-fataal hartinfarct met inbegrip van het 'stil'

hartinfarct. Secundaire eindpunten waren alle cardiovasculaire gebeurtenissen en procedures, alle coronaire accidenten, fataal en niet-fataal hartinfarct, totale mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit, fataal en niet-fataal CVA en ten slotte fataal en niet-fataal chronisch hartfalen.

Resultaten

Na 3,3 jaar waren er in de atorvastatinegroep 100 primaire eindpunten opgetreden, vergeleken met 154 in de placebogroep (HR 0,64; 95% BI 0,50-0,83; $p=0,0005$); een relatieve risicoreductie van 36%. Voor vier van de zeven secundaire eindpunten was er eveneens een significante risicoreductie: alle cardiovasculaire accidenten plus revascularisatieprocedures (RRR 21%), alle coronaire accidenten (RRR 29%), fataal en niet-fataal hartinfarct (RRR 38%) en fataal en niet-fataal CVA (RRR 27%) (zie tabel 2). Er was geen verschil in totale en cardiovasculaire mortaliteit. Bij een gestratificeerde analyse voor verschillende subgroepen werd voor het primaire eindpunt de statistische drempel niet bereikt bij diabetici, patiënten met linkerkamerhypertrofie, patiënten jonger dan 60

jaar, vrouwen bekend met een vasculaire aandoening, patiënten met een normale nierfunctie en met een metabool syndroom. Zowel totale cholesterol als LDL-cholesterol waren met 1 mmol/l (38 mg/dl) gedaald in de atorvastatinegroep en de placebogroep. De gemiddelde bloeddruk was in de twee groepen gelijk (138/80 mm Hg). De uitval was circa 1%.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat behandeling met atorvastatine op korte termijn resulteert in een belangrijke reductie van het aantal cardiovasculaire accidenten bij patiënten met hypertensie en een beperkt aantal cardiovasculaire risicofactoren zonder uitgesproken dislipidemie.

Financiering

Hoofdsponsor van deze studie was de firma Pfizer.

Belangenvermenging

De onderzoekers vermelden financiële banden met verschillende farmaceutische firma's die cholesterolverlagende medicatie produceren.

Tabel 2: Primaire en secundaire eindpunten van de ASCOT-LLA-studie.

	Atorvastatine 10 mg		Placebo		RR (95% BI)	p-waarde	NNT
	n=5 168		n=5 137				
	n	%	n	%			
<i>Primair eindpunt:</i>							
Niet-fataal MI en fatale CHZ*	100	1,9	154	3,0	0,64 (0,50-0,83)	0,0005	91
<i>Secundaire eindpunten:</i>							
Niet-fataal MI# en fatale CHZ	86	1,7	137	2,7	0,62 (0,47-0,81)	0,0005	100
Fataal en niet-fataal CVA	89	1,7	121	2,4	0,73 (0,56-0,96)	0,0236	143
Totale sterfte	185	3,6	212	4,1	0,87 (0,71-1,06)	0,16	NS

*: inclusief 'stil' infarct #: exclusief 'stil' infarct CHZ: coronaire hartziekte MI: Myocardinfarct CVA: Cerebrovasculair accident

PROSPER-STUDIE

Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-9.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van pravastatine op cardiale pathologie, CVA, cognitieve achteruitgang en toenemende invalidering bij bejaarde patiënten met een cardiovasculaire ziekte of een hoog risico hiervan?

Achtergrond

Het effect van statinen op het cardio- en cerebrovasculaire risico werd uitvoerig bestudeerd bij patiënten

van middelbare leeftijd, maar nog niet bij een bejaarde populatie.

Bestudeerde populatie

In de PROSPER-studie werden 5 804 mannen en vrouwen geïncludeerd tussen de 70 en 82 jaar met bestaand coronair, centraal of perifeer arterieel vaatlijden of een verhoogd risico door roken, hypertensie of diabetes. De totale cholesterolwaarde was 4,0-9,0

mmol/l (154-350 mg/dl) en de triglyceriden <6,0 mmol/l (<530 mg/dl). Patiënten werden uitgesloten indien zij een Mini Mental State-score (MMS) hadden lager dan 24 en tijdens de inlooperperiode minder dan 75% of meer dan 120% van de placebotabletten hadden ingenomen. Van de deelnemers was 51,7% vrouw en de gemiddelde leeftijd was 75,3 jaar.

Onderzoeksoepzet

In dit dubbelblind gerandomiseerd en placebogecontroleerd onderzoek werd het effect van 40 mg pravastatine vergeleken met placebo. Bij randomisatie was gecontroleerd voor de belangrijke cardiovasculaire risico's en de verdeling van de risicopopulaties. De grootte van de onderzoekspopulatie was voldoende om met een power van 90% een daling van 20% à 25% van het primaire eindpunt aan te tonen, wanneer de incidentie hiervan in de placebogroep tussen de 16 à 12% zou liggen. Om een zelfde daling aan te tonen bij fataal of niet-fataal CVA zou er een incidentie moeten zijn van 8%. De gemiddelde follow-up was 3,2 jaar.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomst was sterfte door coronair hartlijden of niet-fataal myocardinfarct (inclusief 'stil' infarct) of fataal of niet-fataal CVA. De resultaten werden volgens **intention-to-treat** geanalyseerd.

Resultaten

In de pravastatinegroep werden 408 primaire eindpunten geregistreerd, vergeleken met 473 in de placebogroep (HR 0,85; 95% BI 0,74-0,97; p=0,014). Voor andere uitkomsten zoals fataal en niet-fataal CVA en totale sterfte was er geen significante risicoreductie (zie tabel 3).

Bij een gestratificeerde analyse voor de verschillende risicocategorieën werd een significante risicoreductie

vastgesteld voor mannen, patiënten met een bekende vasculaire aandoening, patiënten met een LDL-cholesterol >4,11 mmol/l (>160 mg/dl) en patiënten met een HDL-cholesterol <1,11 mmol/l (<43 mg/dl). In de subgroep van patiënten met HDL-cholesterol <1,11 mmol/l werd de beste risicoreductie bereikt (RR 0,64; 95% BI 0,52-0,80; p=0,0069; NNT=16). Voor deze groep was ook de test voor heterogeniteit significant; dit betekent dat het verschil in uitkomst te maken heeft met de bestudeerde eigenschap. Rokers, diabetici en hypertensieve patiënten hadden geen specifiek voordeel van de behandeling.

Bij een tweede analyse bleek dat enkel in secundaire preventie er voor het primaire gecombineerde eindpunt en voor sterfte door coronair hartlijden en niet-fataal hartinfarct een significante risicoreductie was. Geen enkel eindpunt haalde in primaire preventie de drempel van de statistische significantie. Op het gebied van beïnvloeding van cognitieve functies kon geen verschil tussen de pravastatinegroep en de placebogroep worden vastgesteld. In de pravastatinegroep werden 25% meer nieuwe kankers gediagnosticeerd (HR 1,25; 95% BI 1,04-1,51; p=0,02).

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat de PROSPER-studie aantoonst dat, net als bij patiënten van middelbare leeftijd, ook bij bejaarden met een cardiovasculair risico, het risico van coronair hartlijden wordt gereduceerd door een behandeling met statinen.

Financiering

Dit onderzoek werd gesponsord door de firma Bristol-Myers Squibb (V.S.).

Belangenvermenging

De auteurs vermelden financiële banden met de firma Bristol-Myers Squibb en andere farmaceutische firma's.

Tabel 3: Primaire en secundaire eindpunten van de PROSPER-studie.

	Pravastatine 40 mg		Placebo		RR (95% BI)	p-waarde	NNT
	n=2 891		n=2 913				
	n	%	n	%			
<i>Primair eindpunt:</i>							
Fatale CHZ of niet-fataal hartinfarct* of fataal of niet-fataal CVA	408	14,1	473	16,2	0,85 (0,74-0,97)	0,014	48
<i>Secundair eindpunt:</i>							
Fatale CHZ of niet-fataal hartinfarct*	292	10,1	356	12,2	0,81 (0,69-0,94)	0,006	48
Fataal of niet-fataal CVA	135	4,7	131	4,5	1,03 (0,81-1,31)	0,81	NS
<i>Andere eindpunten:</i>							
Fatale CHZ of niet-fataal hartinfarct#	193	6,7	246	8,4	0,77 (0,64-0,93)	0,007	59
Sterfte door CHZ	94	3,3	122	4,2	0,76 (0,58-0,99)	0,043	112
Totale sterfte	298	10,3	306	10,5	0,97 (0,83-1,14)	0,74	NS

*: inclusief 'stil' infarct;

#: exclusief 'stil' infarct

CHZ: coronaire hartziekte

CVA: Cerebrovasculair accident

HPS-DIABETES

Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatine in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van dagelijks toedienen van 40 mg simvastatine gedurende meerdere jaren aan diabetes type 1 of type 2 patiënten op de vasculaire morbiditeit en mortaliteit?

Achtergrond

Het aantal diabetespatiënten in eerdere statinestudies was te beperkt om conclusies te trekken voor deze risicogroep. Diabetespatiënten hebben een hoger risico van vasculaire morbiditeit en mortaliteit, ondanks het feit dat hun cholesterolniveaus niet hoger zijn dan deze van de doorsnee bevolking.

Bestudeerde populatie

Men includeerde in deze studie 5 963 diabetespatiënten tussen 40 en 80 jaar met een niet-nuchtere totale cholesterol >135 mg/dl (>3,5 mmol/l) en een belangrijk vijfjaarsrisico van overlijden door coronaire hartziekte omwille van een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (myocardinfarct, stabiele en onstabiele angor, CABG en angioplastiek) en/of een occlusieve aandoening ter hoogte van andere arteriën (ischemisch CVA, TIA, perifeer obstructief vaatlijden en carotis-chirurgie). Ook patiënten met enkel diabetes en/of mannen ouder dan 65 jaar met enkel hypertensie werden geïncludeerd. Bij de start van de studie waren er in deze groep 1 125 patiënten die reeds een infarct hadden doorgemaakt, 856 met coronaire hartlijden, 1 070 met perifeer obstructief arterieel vaatlijden en 2 912 (49%) met enkel diabetes. Van de deelnemers had 10% diabetes type 1. Tegelijkertijd werden 14 573 patiënten met een hoog cardiovasculair risico, maar zonder diabetes, geïncludeerd.

Onderzoekopzet

Aan deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie werkten 95 Britse centra mee. Na vier weken behandeling met placebo, gevolgd door vier tot zes weken behandeling met 40 mg simvastatine per dag (inloof fase) werden in totaal 20 536 patiënten behandeld met 40 mg simvastatine (n=10 269) of placebo (n=10 267). Van de oorspronkelijke 32 145 geselecteerde patiënten werd 36% niet gerandomiseerd. Bij 26% was dit omdat men niet zeker was van hun therapietrouw voor de vijf studie jaren. De follow-up bestond uit controles vier, zes en twaalf maanden na inclusie, gevolgd door zesmaandelijks controle. In deze publicatie worden de resultaten van de groep diabetespatiënten gerapporteerd.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren: totale mortaliteit, mortaliteit door coronaire hartziekte en mortaliteit door alle andere oorzaken. Secundaire eindpunten

waren: mortaliteit door niet-coronaire oorzaken, belangrijke coronaire gebeurtenissen (coronaire dood en niet-fataal myocardinfarct), belangrijke vasculaire gebeurtenissen (coronaire, CVA en revascularisatie-procedures), fataal en niet-fataal CVA en subanalyse van belangrijke vasculaire gebeurtenissen.

Resultaten

Men vond geen significante verschillen tussen de resultaten van de diabetespatiënten en de andere hoogrisicopatiënten in deze studie. Er kon nergens worden aangetoond dat gemeten verschillen het gevolg waren van heterogeniteit tussen de groep met diabetes en de groep zonder diabetes (zie tabel 4). Bij gestratificeerde analyse stelde men vast dat de gemiddelde reductie van het relatief risico (RRR) voor de verschillende eindpunten ca. 25% was, onafhankelijk van leeftijd, geslacht, serumcreatininewaarde, bestaan van hypertensie, BMI, duur van de ziekte, type diabetes of hoogte van het HbA_{1c}. Voor de verschillende lipidenparameters werd hetzelfde resultaat gevonden. Bij de 2 912 diabetespatiënten die bij inclusie geen coronaire of perifeer obstructief vaatlijden hadden, was de RRR 33% (95% BI 17-46; p=0,0003) voor de samengestelde uitkomstmaat (absoluut risicoverschil 4,2%; NNT=24). Behandeling met simvastatine had geen effect op de evolutie van de nierfunctie, het HbA_{1c}, lever- en spierenzymen. Bij de niet-diabetici had simvastatinebehandeling geen effect op de ontwikkeling van nieuwe gevallen van diabetes.

De compliantie was gedurende de follow-up (gemiddeld vijf jaar) in de simvastatinegroep gemiddeld 85% en in de placebogroep 17%. Het gemiddeld verschil in statinegebruik tussen de simvastatinegroep en de placebogroep was 67%. In de placebogroep werden buiten het studieprotocol om statinen vooral gebruikt door jongere patiënten met coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis en met een hogere cholesterol en LDL-cholesterol bij inclusie. De LDL-cholesterol was gemiddeld 38,5 mg/dl (1 mmol/l) lager in de simvastatinegroep, vergeleken met de placebogroep. De reductie van LDL-cholesterol was onafhankelijk van de LDL-cholesterolwaarde bij inclusie.

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat een cholesterolverlagende behandeling effectief is bij diabetespatiënten, ook als zij nog geen manifeste coronaire pathologie of hoge cholesterolwaarden hebben.

Financiering

De studie werd gesponsord door de 'UK Medical Research Council', het 'British Heart Foundation', Merck & Co en Roche Vitamins Ltd.

Belangenvermenging

De onderzoekers verklaarden dat zij van de farmaceutische industrie alleen vergoedingen kregen voor deel-

name aan wetenschappelijke bijeenkomsten. Eén auteur ontving tevens honoraria.

Tabel 4: Resultaten van de (cardio)vasculaire eindpunten bij diabetici in de HPS-studie.

	Simvastatine 40 mg	Placebo	p-waarde	RRR (95% BI)	ARV	NNT
Coronaire pathologie	279 (9,4%)	377 (12,6%)	<0,0001	27% (15-38)	3,2%	32
Niet-fataal myocardinfarct	105 (3,5%)	164 (5,5%)	<0,0002	37% (20-50)	2,0%	50
Fataal myocardinfarct	193 (6,5%)	239 (8,0%)	0,02	20% (4-34)	1,5%	67
CVA	149 (5,0%)	193 (6,5%)	0,01	24% (6-39)	1,5%	67
Ischemisch CVA	102 (3,4%)	140 (4,7%)	0,01	28% (8-44)	1,3%	77
Hemorragisch CVA	10 (0,3%)	15 (0,5%)	0,3	-	-	-
Revascularisatie	260 (8,7%)	309 (10,4%)	0,0001	17% (3-30)	2,7%	38
Perifere macrovasculaire complicaties	156 (5,2%)	194 (6,5%)	0,03		1,3%	77
Elke belangrijke vasculaire pathologie	601 (20,2%)	748 (25,1)	0,0001	22% (19-30)	4,9%	21

BESPREKING**Rapportage: absoluut risicoverschil ontbreekt**

De belangrijkste kritiek op de gepubliceerde statine-studies betreft de presentatie van de studieresultaten. Door enkel het RR of de RRR (met vermelding van p-waarde en 95% BI) te vermelden, kan de kritische lezer nog wel een absoluut risicoverschil (ARV) en een NNT berekenen, maar geen betrouwbaarheidsintervallen omdat hij niet beschikt over de oorspronkelijke studiegegevens. Met behulp van een 95% BI kan men een indruk krijgen van de spreiding van de waarden rondom de gerapporteerde puntschattingen van ARV en NNT. En hiermee kunnen dan ook de klinische relevantie en de kosten-batenverhouding van de interventie worden ingeschat. De onderzoekers beschikken over deze gegevens, maar door deze niet te publiceren, houden ze informatie achter die nodig is voor de interpretatie van de resultaten.

'Primaire' of 'secundaire' preventie wordt 'aanpak van cardiovasculair risico'

Waar situeren deze studies zich in het geheel van de statinestudies? Men kan het risico van de onderzoekspopulatie in de verschillende studies met elkaar vergelijken door het risico van de uitkomstmaat 'fataal en niet-fataal hartinfarct' te bekijken in de verschillende placebogroepen. Dit risico was in de ASCOT-LLA-studie 2,7%², het laagste van alle tot nu toe gepubliceerde statinetrials. Toch is een verge-

lijking met de andere studies wat heikel, omdat de looptijd maar 3,3 jaar bedroeg, terwijl de duur van de andere studies gemiddeld vijf jaar was. In de 'risicorangorde' volgden dan de twee klassieke 'primaire preventie trials', de AFCAPS/ TexCAPS⁹ met een risico van 2,9% en de WOSCOPS¹⁰ met 7,5%. Het risico in de ALLHAT-LLT-studie¹ was 8,1%. In de PROSPER-studie³ was dit 8,6%, maar ook hier bedroeg de looptijd slechts drie jaar. Daarna komt de HPS-studie met een risico van 11,8%¹¹, gevolgd door de 'klassiek secundaire preventie'-trials: 13,2% in de CARE-studie^{12,13}, 15,9% in de LIPID-studie¹⁴ en 36,4% in de 4S-studie⁸ (zie tabel 5). Het is in elk geval duidelijk dat de nieuwe studies niet langer de cholesterolwaarde (al dan niet gecombineerd met een doorgemaakt hartinfarct) als in- of exclusiecriteria gebruiken. Men laat het risico bepalen door de cholesterolwaarde, maar dan in combinatie met andere bekende risicofactoren voor cardiovasculair lijden, zoals hypertensie, leeftijd, geslacht, diabetes, coronair of perifeer vaatlijden. Hierdoor vervagen begrippen als 'primaire' of 'secundaire' preventie. Verder houdt men ook steeds minder rekening met een ondergrens voor de totale of LDL-cholesterol. Door de keuze van hun inclusiecriteria bevestigen de onderzoekers de stelling dat men niet een cholesterolwaarde behandelt, maar een globaal cardiovasculair risico.

Combinatie van antihypertensiva en statinen levensreddend?

In de ALLHAT-LLT-studie¹ vergeleek men drie antihypertensieve interventies: een diureticum, een calciumantagonist en een ACE-inhibitor. De ASCOT-LLA-studie² is een arm uit een gerandomiseerd, dubbelblind klinisch experiment waarin men twee antihypertensieve interventies vergeleek: een bètablokker met of zonder een diureticum en een calciumantagonist met of zonder een ACE-inhibitor. Verrassend is dat de statinearm van de ASCOT-LLA-studie voor de belangrijkste cardiovasculaire uitkomsten de drempel van de statistische significantie haalt, terwijl de ALLHAT-LLT geen enkel klinisch effect van de interventie kan aantonen. De oorzaak hiervan is niet terug te vinden in een verschil in initieel cardiovasculair risico bij de geïncludeerde populatie, maar in een verschil in studieopzet. De ASCOT-LLA includeerde in vergelijking met de ALLHAT-LLA 30% meer mannen. En daarbij moest men nog drie bijkomende cardiovasculaire risico's hebben, terwijl in de ALLHAT-LLA één bijkomende cardiovasculaire risicofactor voldoende was om in aanmerking te komen. Zo lijkt het dat voor de ASCOT-LLA-studie patiënten werden geselecteerd met een hoger cardiovasculair risico. Echter, het risico van een 'fataal of niet-fataal hartinfarct' in de placebogroep van de ALLHAT-LLA-studie was 8,1% (over 4,8 jaar) en in de ASCOT-LLA-studie 2,7% (over 3,3 jaar). Dit betekent dat het basaal cardiovasculair risico in de ALLHAT-LLA-studie vermoedelijk hoger is en dat dit risico niet werd beïnvloed door de interventie.

Dubbelblind versus open

De ASCOT-LLA-studie is een dubbelblinde placebocontroleerde studie, in tegenstelling tot de ALLHAT-LLA-studie die een open label onderzoek is. Dit verschil in design is vermoedelijk de verklaring voor de uiteenlopende resultaten. In de ASCOT-LLA-studie nam na drie jaar follow-up nog 87% van de patiënten in de atorvastatinegroep de studiemedicatie en was bij 9% van de patiënten in de placebogroep een statine toegevoegd. Bij afsluiten van de studie is het resultaat een verschil in daling van de totale cholesterol van 1 mmol/l (38,6 mg/dl) tussen de interventiegroep en de placebogroep. Dit was niet het geval in de ALLHAT-LLT-studie, waar 70% van de patiënten in de pravastatinegroep nog hun medicatie nam en 30% van de patiënten uit de 'usual care' groep een statine had gekregen. Het verschil in daling van de totale cholesterol bij het afsluiten van de studie was hier slechts 0,5 mmol/l (19,3 mg/dl). De gemiddelde daling van de totale cholesterol voor alle statinestudies was ongeveer 18,5%, terwijl deze daling in de ALLHAT-LLT-studie maar 9,8% was. Dit gering verschil in daling van de totale cholesterol zal onvoldoende geweest zijn om op te kunnen wegen tegen de pravastatine- en de 'usual care' groep.

Wanneer de bloeddruk goed wordt behandeld, hebben statinen nog een bijkomend effect op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit dat statistisch significant maar klinisch eerder marginaal lijkt. Voor het primaire eindpunt kwam men uit op een NNT van 100. Met andere woorden: de kans om niet het slachtoffer te worden van een primair eindpunt (fataal en niet-fatale coronaire hartziekte, fataal en niet-fataal CVA) steeg van 97% naar 98,1%. De kostprijs van deze interventie bedraagt 101 157 euro. In de lijn van de HPS-studie¹¹ en de LIPS-studie⁶ lijkt dit effect onafhankelijk van de totale cholesterol bij inclusie. De auteurs vragen op basis hiervan direct een aanpassing van de bestaande aanbevelingen. Het lijkt echter beter om de condities te scheppen om de bestaande aanbevelingen vlot in de praktijk te kunnen toepassen.

Veiligheid

Deze zes studies^{1-4,6,7} bevestigen de in eerdere studies aangetoonde veiligheid van de gebruikte statinen. Hierbij moet men evenwel opmerken dat sommige studies een inloophase hadden, waarbij patiënten werden geëxcludeerd die een belangrijke verhoging hadden van het creatinekinase of de leverfunctietests. In de praktijk zou men hiermee rekening kunnen houden door na enkele maanden deze biologische parameters te bepalen bij alle patiënten die met statinen worden behandeld. Tussen 1990 en maart 2002 werden 3 339 gevallen van rhabdomyolysis gerapporteerd. De meeste statinestudies hebben nog geen registratie gedaan van de minder ernstige maar lastige nevenwerkingen zoals spierpijn en spierzwakte, die zich wellicht voordoen bij 1 à 5% van de gebruikers¹⁵. Enkel in de PROSPER-studie³ werden in de pravastatinegroep meer nieuwe kankers gediagnosticeerd (HR 1,25; 95% BI 1,04-1,51; p=0,02). Een zelfde trend, die weliswaar statistisch niet significant was, werd waargenomen bij heranalyse van de resultaten van de LIPID-studie voor 65-plussers¹⁶. De onderzoekers deden daarom een meta-analyse voor deze subgroep van patiënten met de beschikbare gegevens uit de pravastatinestudies (HR 1,06; 95% BI 0,96-1,17; p=0,20) en alle statinestudies tezamen (HR 1,02; 95% BI 0,96-1,09; p=0,32). Hiermee kon dit resultaat niet worden bevestigd, hetgeen te verwachten was. Als men te sterk gekruide soep mengt met tien keer zoveel normaal gekruide soep, dan verzacht de smaak. Een volgens leeftijd gestratificeerde meta-analyse zou hier meer helderheid kunnen scheppen. Wanneer we de gegevens van de HPS-studie¹¹ voor de groep tussen 70 en 80 jaar bekijken, dan is er geen toename van het aantal kankers in de simvastatinegroep. Is dit een statinespecifiek effect? Men kan een statistisch significante uitkomst niet zomaar als 'toeval' onder het tapijt vegen. Het sterkste punt ter verdediging is dat de meeste van deze tumoren zich manifesteerden in het eerste jaar van de studie. Mogelijk zijn bij toeval een aantal symptoomloze tumoren in de pravastatinegroep geïncludeerd?

Cognitieve functies: geen effect

Op basis van de daling van het aantal ischemische CVA's onder invloed van een behandeling met statinen^{11,12,14,16,17} hoopte men dat er ook een effect zou kunnen zijn op de cognitieve functies van vooral bejaarde patiënten. De onderzoekers van de PROSPER-studie³ hebben dit bekeken. Ze hadden de omvang van hun onderzoekspopulatie berekend op een CVA-incidentie van minstens 9%. Maar de incidentie was na drie jaar nog maar 4,5%, waardoor de statistische power van de studie om een effect aan te tonen, gehalveerd was. Er was zelfs een wat hogere incidentie van CVA in de pravastatinegroep. Het is dan ook logisch dat er geen beïnvloeding was van de cognitieve functies. Dezelfde vaststelling werd na vijf jaar gedaan in de HPS-studie¹¹, terwijl in deze studie voor de leeftijdscategorie van 70-80 jaar er wel een RRR van 29% ($p=0,0003$) was voor CVA. De vaststelling uit observationeel onderzoek, dat bij patiënten behandeld met statinen er een daling zou zijn van de incidentie van dementie¹⁸, werd niet bevestigd door deze twee grote studies en mag dus als artificieel worden beschouwd.

Diabetici hebben minder nut van statinen

De onderzoekers van de HPS-studie publiceerden een aparte analyse van hun resultaten bij een groep van 5 963 diabetespatiënten⁴. Net als bij de oorspronkelijke publicatie ontbreekt een tabel met de verdeling van de basiskarakteristieken in de placebo- en interventiegroepen. Vergeleken met de patiënten zonder diabetes waren de diabetici bij inclusie gemiddeld jonger (2,6 jaar), waren er 8% meer vrouwen, waren hun bloeddruk en BMI iets hoger en was de LDL-cholesterol iets (maar significant) lager, terwijl de triglyceriden dan weer iets (maar significant) hoger waren. Het belangrijkste verschil tussen de twee groepen was dat bij de diabetespatiënten 49% geen enkele vasculaire aantasting had, in tegenstelling tot 2% bij de niet-diabetespatiënten. Uit risicotabellen kan men aflezen dat diabetes het cardiovasculaire risico met 5 à 10% doet toenemen. Het profiel van de geïncludeerde diabetespatiënt lijkt anders, maar zijn cardiovasculair risico was van dezelfde grootteorde als dat van de andere patiënten. Het effect op de verschillende uitkomsten was bij diabetespatiënten hetzelfde als bij de totale populatie van de HPS-studie. Het blijft echter belangrijk het globale cardiovasculaire risico in het vizier te houden. Dit risico van een gecumuleerd eindpunt is voor patiënten die bij inclusie enkel diabetes hadden 13% en voor patiënten die bij inclusie zowel diabetes als een occlusieve arteriële aandoening hadden 36%. Wanneer men voor de twee groepen rekening houdt met een RRR van 25%, dan komt men uit op een absoluut risicoverschil van 4,25% bij de ongecompliceerde diabetes en van 9% bij de diabetespatiënten met arterieel vaatlijden. Dit komt neer op een NNT van respectievelijk 24 en 11.

Bij de ALLHAT-LLT-studie¹ waren er bij inclusie 3 600 patiënten (36%) met type 2 diabetes. Voor deze groep kon evenmin enig statistisch significant resultaat worden waargenomen. De ASCOT-LLA² includeerde 2 500 (25%) patiënten met type 2 diabetes. Het gemiddelde verschil in LDL-cholesterol tussen de placebo- en experimentele groep bedroeg ongeveer 1,1 mmol/l (43 mg/l). Dit was even hoog als in de HPS-studie, maar hier was geen significant verschil ($p=0,43$) tussen de incidentie van het primaire eindpunt (niet-fataal myocardinfarct en fatale coronaire hartziekte); 3% in de atorvastatinegroep vergeleken met 3,6% in de placebogroep. De PROSPER-studie³ includeerde 623 (10,7%) diabetespatiënten. In een subgroepanalyse voor diabetes was de heterogeniteit statistisch significant; dat wil zeggen dat bepaalde subgroepen een selectief voordeel van de behandeling hebben. Verrassend was dat patiënten zonder diabetes meer voordeel hadden van een behandeling met statinen dan diabetici. Maar, het beperkt aantal diabetespatiënten zou hier voor roet in de statistische pap hebben kunnen zorgen.

De diabetespatiënten van de HPS-studie hadden bij inclusie een gemiddelde bloeddruk van 148/82 mm Hg. Slechts 40% werd hiervoor behandeld. Nieuwe richtlijnen eisen wellicht een meer doelgerichte bloeddrukverlagende interventie zoals die in de Steno-studie werd gerealiseerd¹⁹. Deze open label gerandomiseerde studie van het Steno-diabetescentrum (Denemarken) brengt misschien toch een beetje licht voor de huisarts^{19,20}. De studie heeft niet de opzet van een klassieke RCT, maar sluit nauw aan bij de klinische praktijk van de huisarts. Met een doelgerichte langdurige interventie op de verschillende risicofactoren voor cardiovasculaire complicaties bij type-2-diabetespatiënten realiseerde men een absoluut risicoverschil voor cardiovasculaire pathologie van 20%, een NNT van 5. Als men dus suggesties wil formuleren voor het aanpassen van de aanbevelingen, is dat niet een statine voor alle diabetici, zoals de HPS-onderzoekers suggereren, maar een multifactoriële interventie die zich wellicht in functie van het risico kan spreiden in de tijd om de kostprijs van de interventie beheersbaar te houden.

Gestratificeerde analyse: rol van HDL-cholesterol

De ALLHAT-LLT-studie¹, de ASCOT-LLA-studie² en de PROSPER-studie³ maakten een gestratificeerde analyse van het primaire eindpunt voor verschillende subgroepen. De eerste twee konden enkel aantonen dat de resultaten van de verschillende subpopulaties enkel de trend volgden van de globale populatie. In de PROSPER-studie waren er toch enkele merkwaardige resultaten. Patiënten met een lage HDL-cholesterol ($<1,11$ mmol/l; <43 mg/dl) hadden een RRR van 36% (95% BI 20-48) en een NNT van 16, terwijl patiënten met een hogere HDL-cholesterol geen voordeel zouden hebben van

de behandeling met een statine. Een lage HDL-cholesterol is een belangrijke onafhankelijke cardiovasculaire risicofactor en het is dan ook niet te verwonderen dat momenteel verschillende onderzoeksprojecten lopen om beter vat te krijgen op dit risico^{21,22}. Daarnaast heeft men moeten vaststellen

dat de drempel van de statistische significantie voor primaire en secundaire eindpunten enkel werd gehaald voor mannen en in secundaire preventie. Opnieuw een argument om te focussen op het globale cardiovasculaire risicoprofiel bij het opstarten van statinen.

Tabel 5: Het effect van een behandeling met statinen op sterfte door hartinfarct of niet-fataal hartinfarct in de verschillende statinetrials in functie van het initiële risico.

	Statine	Duur (jaar)	Risico in placebogroep (%)	ARV (%)	NNT
ASCOT-LLA ²	Atorvastatine 10 mg	3	2,7	1	100
AFCAPS/TexCAPS ⁹	Lovastatine 20-40 mg	5,2	2,9	NS	NS
LIPS ⁶	Fluvastatine 80 mg	5	7,2	NS	NS
WOSCOPS ¹⁰	Pravastatine 40 mg	4,9	7,5	2,2	45
PROSPER ³	Pravastatine 40 mg	3,2	8,4	1,7	59
ALLHAT-LLT ¹	Pravastatine 40 mg	4,8	9,3	NS	NS
ALERT ⁷	Fluvastatine 80 mg	5,1	9,9	3,2	32
HPS ¹¹	Simvastatine 40 mg	5	11,8	3,1	33
HPS Diabetes ⁴	Simvastatine 40 mg	5	12,6	3,2	32
CARE ¹²	Pravastatine 40 mg	5	13,2	3	33
LIPID ¹⁴	Pravastatine 40 mg	6,1	15,9	3,6	28
4S ⁸	Simvastatine 20-40 mg	4	36,4	10,1	10

Literatuur (vervolg zie blz. 40)

1. The ALLHAT officers and co-ordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomised to pravastatin vs usual care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2988-3007.
2. 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.
3. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
4. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005-16.
5. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GRE Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002;18:215-9.
6. Serruys PWJC, De Feyter P, Macaya N, et al., for the Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) investigators. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;287:3215-22.
7. Holdaas H, Fellström B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2003;361:2024-31.
8. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
9. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
10. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. (for the West of Scotland coronary prevention group). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
11. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.

KERNBOODSCHAPPEN



Aanpak van cardiovasculair risico

- Deze zeven studies^{1-5,7,11} voegen weinig toe aan de bestaande inzichten over het effect van statinen op een bestaand cardiovasculair risico^{23,24}. Wel werden een aantal nieuwe groepen opgenomen in de studies: vrouwen, hoogbejaarden, diabetici. Ook voor deze groepen kan men enkel bevestigen dat het effect van statinen op het cardiovasculaire risico afhankelijk is van het initiële risico. Dit betekent dat bij een relatieve risicoreductie (RRR) van 25% en een initieel risico van 4%, het absolute risicoverschil (ARV) door behandeling met statinen 1% zal zijn en het NNT 100. Bij personen met een initieel risico van 30% is het ARV 7,5% en het NNT 14. Deze studies relativeren het belang van de waarde van de totale en LDL-cholesterol bij aanvang van de behandeling.
- Voor fluvastatine^{6,7} en atorvastatine^{2,5} is er nu ook bewijs van klinische doeltreffendheid, zodat kan worden gesproken van een 'klasse-effect'.
- Globaal kan men stellen dat een daling van LDL-cholesterol met 1 mmol/l een daling van het cardiovasculaire risico van 25% tot gevolg heeft. Dit effect is waarschijnlijk onafhankelijk van het risico bij aanvang van de behandeling, terwijl de grootte van het effect (ARV, NNT) wel afhankelijk is van het initiële risico. Dit effect is een populatie-effect en kan niet worden vertaald naar een effect voor de individuele patiënt.
- Patiënten met een goed behandelde hypertensie of diabetes hebben in functie van hun cardiovasculaire risicoprofiel door behandeling met een statine nog een bijkomend effect op cardiovasculaire eindpunten. Ook bij ouderen (>70 jaar) is er nog een effect op het cardiale risico.
- Het effect van een behandeling met statinen op de incidentie van CVA is marginaal of onbestaand. Preventie van CVA is daarom zeker geen primaire indicatie voor een behandeling met statinen.
- Behandeling met statinen heeft geen effect op het behoud van cognitieve functies.
- De meeste winst van een behandeling met statinen kan worden verkregen bij patiënten met gedocumenteerd coronair arterieel vaatlijden of perifeer arterieel vaatlijden.
- HDL-cholesterol als onafhankelijke risicofactor is wellicht belangrijker dan men vermoedde. Daarom lijkt het logischer om risicotabellen te gebruiken die zich baseren op de verhouding totale cholesterol/HDL-cholesterol als indicator van het lipidenrisico.
- Behandelen met een statine is duur. Het instaprisico (NNT daalt met stijgend risico) en de prijs van het gebruikte statine bepalen de kostprijs per vermeden uitkomst.

HR Hazard Ratio

De hazard ratio is een relatief risico van een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van het Cox-regressiemodel.

Intention-to-treat analyse

Volgens het intention-to-treat principe worden in een interventiestudie na toewijzing de groepen niet meer gewijzigd. Dit betekent dat alle patiënten die aan een groep zijn toegewezen, betrokken worden in de analyse, ongeacht of zij de toegewezen behandeling gevolgd of voltooid hebben.

Number-Needed-to-Treat (NNT)

Dit getal geeft aan hoeveel personen moeten worden behandeld gedurende de bestudeerde termijn om één extra geval van een bepaalde ziekte te genezen of te voorkomen. $NNT = 1/ARR * 100$.

Omrekeningsfactor

Omrekeningsfactoren voor cholesterolwaarden (totaal/HDL/LDL): mmol/l naar mg/dl x 38,67; mg/dl naar mmol/l delen door 0,02586. Omrekeningsfactoren voor triglyceriden: mmol/l naar mg/dl x 88,57; mg/dl naar mmol/l delen door 0,01129.

Power

De power is een berekening van de kans dat de studie de nulhypothese verworpt (en dus een eventueel werkelijk bestaande associatie kan aantonen). De power wordt bepaald door een aantal factoren, waaronder het voorkomen van de bestudeerde aandoening (de prevalentie), de grootte van het effect, de onderzoeksopzet en de grootte van de steekproef. Bij een power van 80% is er 80% kans dat de studie een effect kan aantonen.

P-waarde

De p-waarde is een maat voor de waarschijnlijkheid (Engels: probability) dat het gevonden resultaat van een onderzoek berust op toeval. Strikt genomen is de p-waarde een maat voor de kans dat de nulhypothese ten onrechte is verworpen (en het gevonden verschil tussen onderzoeksgroepen dus in werkelijkheid op toeval berust). Praktisch gezien is de p-waarde een waarde tussen 0 en 1, die wordt bepaald door middel van een statistische toets. Bij een p-waarde van 1 kunnen we aannemen dat het gevonden resultaat op toeval berust. Met een p-waarde dichtbij 0 kunnen we ervan uitgaan dat de gevonden waarde niet op toeval berust. Gewoonlijk hanteert men $p=0,05$ als grens van statistische significantie. Indien $p \leq 0,05$, dan is de kans dat het gevonden resultaat aan het toeval is te wijten (en we de nulhypothese ten onrechte verwerpen), kleiner of gelijk aan 5%. Dit noemt men 'statistisch significant'. Men mag statistisch significant niet verwarren met klinisch relevant (van belang voor de patiënt in de praktijk).

Risico

Een risico is een kans op een gebeurtenis (Engels: risk, hazard). In een interventieonderzoek (RCT), is het risico van de uitkomst in de interventiegroep $R_i = a/a+b$ en in de controlegroep $R_c = c/c+d$.

Het quotiënt van deze twee (absolute) risico's noemt men het **relatief risico RR** (R_i/R_c). Dit is een schatting van het aantal malen dat de kans op een uitkomst in de interventiegroep groter ($RR > 1$) of kleiner ($RR < 1$) is dan in de controlegroep. RR heeft geen dimensie. Het **risicoverschil** is het verschil tussen het risico van een uitkomst in de interventiegroep en het risico van die uitkomst in de controlegroep ($R_i - R_c$). Bij afname van het risico noemt men dit risicoverschil de absolute risicoreductie (ARR of absolute risk reduction), bij toename de absolute risicotoenamen (ARI of absolute risk increase). Het **absolute risicoverschil (ARR of ARI)** wordt berekend als de absolute waarde van $R_i - R_c$. Een relatieve maat voor risicodaling is de **relatieve risicoreductie (RRR)**. Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. Deze uitkomstmaat geeft de proportionele reductie weer van het risico van een uitkomst door de interventie. De RRR wordt berekend als $(R_i - R_c)/R_c$ ofwel ARR/R_c .

	Genezen	Niet genezen	
Interventiegroep	a	b	a+b
Controlegroep	c	d	c+d
	a+c	b+d	