

Klinische vraag

Wat is het effect van simvastatine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met perifeer arterieel vaatlijden ongeacht hun initiële (LDL-) cholesterolniveau?

Duiding

M. Lemiengre

Bespreking van

Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. *J Vasc Surg* 2007;45:645-54.

Achtergrond

Wanneer we patiënten behandelen met een statine zien we hun risico van cardiovasculaire aandoeningen met gemiddeld 25% dalen, onafhankelijk van hun initiële cardiovasculaire risico¹. Perifeer arterieel vaatlijden is gecorreleerd met een belangrijke toename van de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit². De 'Heart Protection Study' (HPS) wilde het effect van 40 mg simvastatine onderzoeken in een populatie met een zeer verscheiden cardiovasculair risico. In deze analyse onderzoekt men het effect binnen de groep met perifeer arterieel vaatlijden.

Bestudeerde populatie

HPS-studie

- inclusie: 20.536 personen met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar (28% >70 jaar; 25% vrouw), met een niet-nuchtere totale cholesterolemie > 135 mg/dl én met een belangrijk vijfjaarsrisico van overlijden door coronaire hartziekte
- 65% had een voorgeschiedenis van coronaire hartlijden waarvan 11% bijkomend cerebrovasculaire pathologie, 30% perifeer arterieel vaatlijden (PAV) en 14% diabetes mellitus
- van de patiënten zonder coronaire hartlijden had 25% een cerebrovasculaire pathologie, 37% PAV en 55% diabetes mellitus
- exclusiecriteria: chronisch lever- en nierlijden, inflammatoire spierziekte, in behandeling met ciclosporine, fibraten of niacine (vit. B₃), vruchtbare vrouwen, ernstig hartfalen of beperkte levensverwachting.

Deze post-hoc analyse

- inclusie: 13.788 patiënten zonder PAV en 6.748 (33%) patiënten met PAV
- van de patiënten met PAV had 33% reeds arteriële chirurgie of angioplastie ondergaan, 2% had een amputatie achter de rug, 65% had symptomatische PAV, 60% had coronaire hartlijden, 8% cerebrovasculair vaatlijden, 23% diabetes, 21% was roker, 1% had enkel hypertensie als geïsoleerd risico.

Onderzoekopzet

- post-hoc analyse van HPS-studie, een multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie
- vier weken placebobehandeling; nadien 40 mg simvastatine versus placebo

- follow-up: vier, zes en twaalf maanden na inclusie, gevolgd door zesmaandelijks controle
- totale studieduur: vijf jaar.

Uitkomstmeting (van de post-hoc analyse)

- eerste belangrijk vasculair accident (sterfte door coronaire hartlijden, niet-fataal hartinfarct, CVA, coronaire en niet-coronaire revascularisatieprocedures)
- perifere vasculaire accidenten (niet-coronaire revascularisatie, herstel aneurysma, amputatie, sterfte door PAV).

Resultaten

- eerste belangrijk vasculair accident onder behandeling met 40 mg simvastatine versus placebo: RRR 24% (95% BI 19 tot 28; p<0,0001) voor alle patiënten; RRR 22% (95% BI 15 tot 29, p<0,0001) voor patiënten met PAV; RRR 25% (95% BI 20 tot 31, p<0,0001) voor patiënten zonder PAV
- patiënten met versus zonder PAV: geen significant verschil in effect van de therapie met 40 mg simvastatine, noch voor de **samengestelde uitkomstmaat**, noch voor de afzonderlijke componenten van dit eindpunt
- eerste perifeer vasculair accident: behandeling met 40 mg simvastatine versus placebo: RRR 16% (95% BI 5 tot 25, p=0,006) voor alle patiënten; voor patiënten zonder PAV was dit verschil niet significant
- statistisch significante daling van 20% van het aantal niet-coronaire revascularisatieprocedures, carotisendarterectomie of angioplastiek
- geen effect op sterfte door PAV, heelkundige behandeling van aneurysma's of aantal amputaties.

Conclusie van de auteurs

Deze studie bewijst de voordelen van cholesterolverlagende therapie bij patiënten met PAV, onafhankelijk van hun initiële cholesterolniveau. Met een dagelijkse dosis van 40 mg simvastatine reduceert men het risico van een belangrijk vasculair accident met een kwart en het risico van PAV met een zesde. Men zou dus best bij elke patiënt met PAV een statinebehandeling overwegen.

Financiering: UK Medical Research Council, British Heart Foundation, Merck & Co, Roche vitamines Ltd

Belangenvermenging: honoraria of andere betalingen van de farmaceutische industrie werden niet geaccepteerd, behalve de kosten die gepaard gingen met het bijwonen van wetenschappelijke vergaderingen.

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90.056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
2. Colomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. *Circulation* 2006;114:688-99.

3. 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.
4. Lemiengre M, van Driel M, Chevalier P, et al. New analyses of Heart Protection Study [Letter]. *Lancet* 2004;363:1827-8.

Methodologische bedenkingen

De HPS-studie³ maakt geen onderscheid tussen primaire en secundaire preventie maar includeert patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire pathologie (14,7% vasculaire mortaliteit in de placebogroep). Daarnaast wordt voor het eerst een belangrijke groep vrouwen opgenomen in een studie. Deze zeer brede inclusiecriteria en de grote groep geïncludeerde patiënten met verschillende risicoprofielen maakt een gestratificeerde analyse van de resultaten mogelijk. Methodologisch blijft dit een sterke studie. De eerder geformuleerde kritiek over de presentatie van de resultaten, namelijk het ontbreken van betrouwbaarheidsintervallen voor het absolute risico, maakt de inschatting van het klinische effect moeilijk⁴. Buiten het opnieuw onder de aandacht brengen van de studieresultaten hebben de opvolgstudies met specifieke risicogroepen (diabetes, CVA en nu PAV) weinig nieuws aan het licht gebracht dat niet af te lezen was uit de resultaten van de eerste publicatie.

De analyse per stratum is een secundaire analyse. Er gebeurde bij de inclusie immers geen randomisatie per risicocategorie. Zo zijn er bij de patiënten met PAV de helft meer rokers dan bij de groep zonder PAV. In de PAV-groep zijn er ook 10% minder patiënten met diabetes en 10% minder patiënten met een myocardinfarct in de voorgeschiedenis. Voor deze verschillen werd de statistische significantie niet berekend en achteraf werd ook niet bekeken of deze verschillen de resultaten hebben beïnvloed. Fundamenteel is echter dat de auteurs niets publiceren over het primaire eindpunt uit de oorspronkelijke analyse. De HPS-studie had oorspronkelijk totale mortaliteit, coronaire mortaliteit en mortaliteit ten gevolge van andere oorzaken als primair eindpunt gekozen. Alle andere eindpunten waren ofwel secundair of werden zelfs toegevoegd in de loop van het onderzoek. Door nieuwe eindpunten te definiëren voor deze analyse mogen we wellicht besluiten dat de resultaten voor de oorspronkelijke primaire eindpunten statistisch niet significant waren. Verder valt op dat de nieuwe eindpunten zeer breed zijn samengesteld. Dit benadert misschien beter de klinische praktijk, maar het helpt resultaten wel wat makkelijker over de drempel van de statistische significantie.

Verder weten we niet voor welk onderdeel van het eindpunt het effect juist belangrijk is. Het effect op het optreden van een nieuw perifeer vasculair accident was in deze studie een nieuw gegeven. Het effect van simvastatine was enkel significant wanneer er reeds PAV, coronaire hartlijden of diabetes aanwezig was, de patiënt ouder was dan 65 of een LDL-cholesterol had hoger dan 100 mg/dl, kortom bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

Interpretatie van de resultaten

Verschillende langlopende cohortstudies tonen aan dat PAV een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire en zelfs totale mortaliteit⁵. Een ander langlopend cohortonderzoek toont na multivariate analyse aan dat het gebruik van een hogere dosis statine en het hebben van een lage LDL-cholesterol over de laatste zes maanden beide onafhankelijk zijn geassocieerd met een lagere totale en cardiale mortaliteit bij personen met PAV⁶. Een Cochrane review⁷ beschreef volgende effecten van statines bij patiënten met PAV: geen gegevens over het effect op de totale mortaliteit en een statistisch significant effect op alle cardiovasculaire incidenten (OR 0,74; 95% BI 0,67 tot 0,82; $p < 0,00001$), alle coronaire incidenten (OR 0,77; 95% BI 0,66 tot 0,89; $p = 0,0003$) en alle CVA's (OR 0,72; 95% BI 0,59 tot 0,88; $p = 0,001$). Deze resultaten zijn afkomstig uit een pooling van twee studies. Clinical Evidence weerhield in deze context enkel de resultaten van de HPS-studie⁴ als statistisch significant.

Voor de praktijk

Deze studie onderbouwt de keuze die gemaakt werd in de aanbeveling 'Globaal cardiovasculair risicobeheer'⁸ waar elk doorgemaakt persoonlijk ischemisch event, inclusief PAV, de patiënt klasseert in de hoogrisicogroep. Voor deze patiënten is een interventie met een statine echter onvoldoende. Door middel van zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventies zal men trachten alle gekende risicofactoren te beïnvloeden om op die manier de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit terug te dringen.

● Besluit Minerva

Deze heranalyse van een oude studie toont aan dat bij patiënten met een initieel hoog cardiovasculair risico, met of zonder perifere arteriële vaatziekte, het toevoegen van 40 mg simvastatine aan de behandeling een daling voor een breed gedefinieerd eindpunt van ongeveer 24% voor gevolg heeft. Aanwezigheid van perifere arteriële vaatziekte klasseert de patiënt in de groep met verhoogd cardiovasculair risico.

5. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, et al; Kora Study Group. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population based study. *Eur Heart J* 2006;27:2580-7.

6. Ferringa HH, Karagiannis SE, van Wanning VH, et al. The effect of intensified lipid lowering therapy on long term prognosis in patients with peripheral

arterial disease. *J Vasc Surg* 2007;45:936-43.

7. Aung PP, Maxwell HC, Jepson RC, et al. Lipid-lowering for peripheral arterial disease of the lower limb. *Cochrane Database Syst Rev* 2007, Issue 4.

8. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. *Globaal cardiovasculair risicoprofiel. Huisarts Nu* 2007;36:339-371.