

## Klinische vraag

Wat is het precieze effect (preventie van welk type gebeurtenis?) van een lipidenverlagende behandeling vergeleken met placebo bij patiënten met en patiënten zonder diabetes en in functie van andere klinische patiëntkenmerken?

### Duiding

P. Chevalier

### Bespreking van

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117-25.

### Achtergrond

Meerdere richtlijnen bevelen aan om alle patiënten met diabetes te behandelen met een lipidenverlagend middel. Deze aanbeveling is gebaseerd op subgroepanalyses van verschillende studies met methodologische tekortkomingen<sup>1</sup>. Een eerdere meta-analyse onderzocht het verschil in effect tussen een behandeling voor primaire en een behandeling voor secundaire cardiovasculaire preventie<sup>2,3</sup>. Deze illustreert dat er vragen blijven bestaan over de winst van een lipidenverlagende behandeling bij patiënten zonder voorgeschiedenis van obstructief vaatlijden. Ook het effect op enkele specifieke uitkomstmaten in functie van het type diabetes, het lipidenprofiel of andere factoren is nog niet duidelijk.

### Methodologie

Systematische review met meta-analyse

#### Geraadpleegde bronnen

Verzameling en analyse van individuele patiëntgegevens in samenwerking met de auteurs van elke geïncludeerde studie.

#### Geselecteerde studies

- gerandomiseerde studies die het effect onderzochten van een lipidenverlagende behandeling (zonder andere interventie) op het cardiovasculaire risico
- inclusie van minstens 1 000 patiënten gedurende ten minste twee jaar
- 14 RCT's geïncludeerd
- gemiddelde studieduur: 4,3 jaar (1,9 tot 6 jaar).

#### Bestudeerde populatie

- 18 886 diabetici (1 466 type 1; 17 220 type 2) versus 71 370 niet-diabetici
- criteria voor diabetes: op basis van verklaring van patiënten en van de definities voor type 1 of type 2 in de studie
- alleen studies met een statine werden behouden.

### Uitkomstmeting

- incidentie van verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen of overlijden in relatie tot vermindering van LDL-cholesterol (per 1,0 mmol/l)
- subgroepanalyse voorzien in het protocol.

### Resultaten

- geen verschil tussen diabetici en niet-diabetici (zie tabel)
- vergelijkbare incidentie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen in alle subgroepen van diabetici (zoals type 1 of 2, vrouwen of mannen, ouder of jonger dan 65 jaar, rokers of niet-rokers)
- daling van het aantal majeure cardiovasculaire gebeurtenissen per mmol/l daling van LDL-cholesterol: geen verschil naargelang de graad van initieel cardiovasculair risico
- absolute winst groter in geval van initiële cardiovasculaire pathologie: 57 versus 36 vasculaire gebeurtenissen minder per 1 000 patiënten per ml daling van LDL-cholesterol.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met statines overwogen moet worden bij alle diabetici met een voldoende hoog risico van cardiovasculaire gebeurtenissen.

**Financiering:** talrijke wetenschappelijke verenigingen of nationale of Europese instituten die in geen enkel stadium van de studie zijn tussengekomen.

**Belangenvermenging:** verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van de farmaceutische industrie voor kosten in het kader van deelname aan wetenschappelijke bijeenkomsten.

Tabel: Relatief risico tussen de groepen behandeld met statine en placebo, voor diabetici en niet-diabetici, voor verschillende cardiovasculaire gebeurtenissen en overlijden, per mmol/l daling van LDL-cholesterol.

Uitkomstmaat	Diabetici RR (95% BI); p-waarde	Niet-diabetici RR (95% BI); p-waarde
Globale mortaliteit	0,91 (0,82 tot 1,01); 0,02	0,87 (0,82 tot 0,92); <0,0001
Vasculair overlijden	0,87 (0,76 tot 1,00); 0,008	0,82 (0,76 tot 0,88)
Niet-vasculair overlijden	0,97 (0,82 tot 1,16); 0,7	0,95 (0,87 tot 1,04)
Majeure cardiovasculaire gebeurtenis	0,79 (0,72 tot 0,86); <0,0001	0,79 (0,76 tot 0,82); <0,0001
Myocardinfarct of coronaire sterfte	0,78 (0,69 tot 0,87); <0,0001	0,77 (0,73 tot 0,81)
Coronaire revascularisatie	0,75 (0,64 tot 0,88); <0,0001	0,76 (0,72 tot 0,81)
CVA	0,79 (0,67 tot 0,93); <0,0002	0,84 (0,76 tot 0,93)

1. Vijan S, Hayward RA, American College of Physicians. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004;140:650-8.
2. Costa J, Borges M, David C, Vaz Carneiro A. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
3. Chevalier P, van Driel M. Hypolipemiserende middelen: verschil in effectiviteit tussen patiënten met of zonder diabetes? *Minerva* 2007;6(2):19-21.

4. 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.
5. Wanner C, Krane V, März W, et al; German Diabetes and Dialysis Study Investigators. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005;353:238-48.

## Methodologische beschouwingen

Het gaat niet om een nieuw onderzoek, maar wel om een nieuwe publicatie van een groep onderzoekers die in 1994 besliste om meta-analyses te maken op basis van individuele patiëntgegevens uit studies met een voldoende aantal geïncludeerde patiënten (*zie geselecteerde studies in de samenvatting*). Zij verzamelden en analyseerden de resultaten in samenwerking met de auteurs van elke geïncludeerde studie. Ze beperkten zich tot studies met statines. Zoals in hun eerdere publicatie<sup>4</sup>, is ook hier de titel ("lipidenverlagende behandeling") misleidend. Een analyse die steunt op individuele gegevens (alsof het zou gaan om een RCT met een zeer grote populatie) is interessant: in subgroepenanalyses is er de mogelijkheid tot berekeningen in functie van gebeurtenissen en van specifieke klinische of biologische karakteristieken. We moeten echter benadrukken dat de auteurs geen systematische literatuurzoektocht deden. De resultaten van recentere studies (na 2004) zijn niet geïncludeerd in de gepubliceerde **forest plots**, maar toch betrekken de auteurs deze studies in hun discussie. Kleinere studies (minder dan 1 000 deelnemers), niet-gepubliceerde studies of deze gepubliceerd in een andere taal dan het Engels, werden evenmin geïncludeerd. Het is ook jammer dat er geen analyse is uitgevoerd in functie van de aan- of afwezigheid van microalbuminurie.

## Bespreking van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat een behandeling met statines de incidentie van een majeure coronaire gebeurtenis, revascularisatie en CVA vermindert met ongeveer één vijfde per mmol/l daling van LDL-cholesterol bij patiënten met diabetes, los van hun initiële lipidenprofiel en van andere karakteristieken (type diabetes, geslacht, leeftijd, behandelde hypertensie, BMI, systolische of diastolische bloeddruk, tabagisme, berekende glomerulaire filtratie). De verschillende lipidenprofielen die worden vastgesteld bij type 2-diabetes (gestegen triglyceriden en over het algemeen lager HDL-cholesterol) versus type 1 diabetes (triglyceriden minder gestegen en normaal of gestegen HDL) blijken dus geen invloed te hebben op het effect van statines. Deze analyse toont ook bij type 1-diabetes een significante daling van het aantal macrovasculaire gebeurtenissen met statines. Zij bevestigt ook dat de absolute winst van de behandeling evenredig is met het initiële risico (méér voor secundaire preventie) en met de absolute daling van LDL door statines, of het nu gaat om een diabetespatiënt of niet.

## Andere studies

Heel wat studies zijn niet opgenomen in deze meta-analyse: de 'German Diabetes and Dialysis' (4D) studie<sup>5</sup> bij 1 255 gedialyseerde diabetici met nierinsufficiëntie waarbij de toediening van atorvastatine gedurende 4 jaar versus placebo geen significante daling aantoonde van de primaire uitkomstmaat (myocardinfarct, cardiale sterfte, CVA); de 'Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-insulin Dependant Diabetes Mellitus' (ASPEN)<sup>6</sup> met inclusie van 2 410 diabetici grotendeels zonder vasculaire voorgeschiedenis, die voor de primaire samengestelde cardiovasculaire uitkomstmaat geen significante winst aantoonde met de toediening van atorvastatine gedurende 4 jaar, ondanks een reductie in LDL-cholesterol met méér dan 1 mmol/l; de 'Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure' studie (CORONA)<sup>7</sup> die 30% diabetici includeerde, en die evenmin een significante reductie aantoonde voor de primaire uitkomstmaat, ondanks een daling van LDL-cholesterol met 45%. De auteurs van de meta-analyse bespreken wel de resultaten van de ASPEN- en de 4D-studie, maar wijzen erop dat het toevoegen van de resultaten van deze studies aan hun meta-analyse de resultaten slechts zeer matig zou gewijzigd hebben (reductie van majeure vasculaire gebeurtenissen van 21 naar 20%). Ze citeren nog vier andere niet-geïncludeerde studies die "hun conclusies waarschijnlijk niet hadden verzwakt" mochten ze toch geïncludeerd zijn. Bij de Minerva-bespreking van hun eerdere meta-analyse benadrukten we dat de cardiovasculaire winst in primaire vasculaire preventie bij diabetici onvoldoende (ARR) bewezen is<sup>3</sup>.

## Voor de praktijk

De recente richtlijnen<sup>8,9</sup> bevelen aan om statines voor te schrijven bij diabetici met een vasculaire aandoening of bij een toegenomen cardiovasculair risico van 20% na 10 jaar (Framingham tabel). Wanneer er geen vasculaire aandoening aanwezig is, moet men zowel bij diabetici als bij niet-diabetici de risicoscore bepalen. Alle risicofactoren moeten worden meegerekend en behandeld. Leefstijlmaatregelen blijven hierbij van primordiaal belang: fysieke oefening, rookstop, gezonde en evenwichtige voeding. In overleg met de patiënt en in functie van de levensverwachting, de comorbiditeit en de levenskwaliteit kunnen we hier eventueel geneesmiddelen aan toevoegen.

## ● Besluit Minerva

Deze meta-analyse bevestigt het nut van een statine ter preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met diabetes. De potentiële winst is des te groter naarmate het risico groter wordt. Bij diabetespatiënten zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, blijft het belangrijk de cardiovasculaire risicofactoren te bepalen, ook om de potentiële winst van een statine te evalueren.



6. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JC, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478-85

7. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007;357:2248-61.

8. NICE. *Statins for the prevention of cardiovascular events. Technology Appraisal 94. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. www.nice.org.uk/TA094*

9. Boland B, Christiaens T, Coderis C, et al. *Globaal cardiovasculair risicobeheer. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Huisarts Nu* 2007;36:339-69.