

# Effect van rosuvastatine bij patiënten met chronisch hartfalen

## ● Klinische vraag

Beïnvloedt het al of niet toedienen van 10 mg rosuvastatine de overleving of de tijd tot hospitalisatie bij patiënten met chronisch hartfalen?

## ● Achtergrond

Statines hebben een vaste plaats bij de preventie van cardiovasculaire aandoeningen. Er is echter weinig bekend over hun effect bij patiënten met chronisch hartfalen (CHF). Deze patiënten hebben meestal maar een korte levensverwachting, waardoor de beschikbare tijd om een effect vast te stellen beperkt is. Meestal gaat het om ouderen met belangrijke co-morbiditeit en hieraan gekoppeld polyfarmacie, wat dan weer gevolgen heeft voor ongunstige geneesmiddeleninteracties en moeilijk interpreteerbare resultaten. Observationeel onderzoek en enkele post-hoc analyses van RCT's suggereren echter toch een gunstig effect op de overleving<sup>1</sup>.

### Analyse

M. Lemiengre

### Referentie

Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF-trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372:1231-9.

### Bestudeerde populatie

- van de 7 046 patiënten die in aanmerking kwamen werden er 4 631 gerandomiseerd; gemiddelde leeftijd 68 jaar (SD 11), 23% vrouwen, 14% rokers, 54% hypertensie, 63% NYHA klasse II, 50% hospitalisatie voor hartfalen in het voorafgaande jaar, 93,5% ACE-inhibitoren of sartanen, 90% diuretica, 62% bèta-blokkers, 40% spironolacton, 40% digitalis
- inclusiecriteria: >18 jaar, NYHA klasse II-IV, behandeld volgens de ESC-aanbeveling (European Society of Cardiology 2002), linkerventrieklejectiefraction (LVEF) bepaald drie maanden vóór inclusie, in geval van LVEF: >40% hospitalisatie voor CHF in het jaar voorafgaand aan de inclusie
- exclusiecriteria: overgevoeligheid aan de studiemedicatie, behandeling met de studiemedicatie één maand vóór randomisatie, niet-cardiale co-morbiditeit met beperkte overleving, acuut coronair syndroom of revascularisatie in de maand vóór randomisatie of verwachte cardiale chirurgische interventie binnen drie maanden na randomisatie, lever- of nierinsufficiëntie, ALT en AST vijf maal boven de normale waarde, zwangere en zogende vrouwen, inadequate contraceptie.

### Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter studie (357 centra in Italië, 13 inclusies per centrum)
- interventiegroep (n= 2 314): 10 mg rosuvastatine; placebo-groep (n= 2 317): placebo
- na randomisatie werden de patiënten uitgebreid cardiologisch nagezien op één, drie, zes en twaalf maanden, daarna om de zes maanden; elke behandeling met bewezen werkzaamheid voor hartfalen werd aanbevolen
- follow-up: 3,9 jaar (IQR 3,0 - 4,4)
- **intention to treat** analyse; voor de primaire uitkomstmaten ook **per protocolanalyse** van de patiënten zonder belangrijke protocolinbreuken, die minstens gedurende 80% van de studieduur hun medicatie hadden gebruikt.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: overleving (tijd tot overlijden door elke oorzaak) en overleving of tijd tot hospitalisatie voor cardiovasculair lijden
- secundaire uitkomstmaten: cardiovasculaire mortaliteit, cardiovasculaire mortaliteit of hospitalisatie voor elke indicatie, plotse dood, opname voor elke indicatie, opname voor cardiovasculair lijden, opname voor chronisch hartfalen, myocardinfarct en CVA
- centrale registratie van de gebeurtenissen
- dichotome stratificatie: <70 jaar, LVEF ≤40%, ischemische oorzaak, NYHA II, diabetes, totale cholesterol ≤4,97 mmol.

### Resultaten

- stopzetten van de behandeling: 35% met rosuvastatine en 36% met placebo
- primaire uitkomstmaat volgens intention to treat analyse:
  - overleving: gecorrigeerde HR 1,00 (95% BI van 0,89 tot 1,22; p=0,943)
  - overleving of tijd tot hospitalisatie voor cardiovasculair lijden: gecorrigeerde HR 1,01 (99% BI van 0,90 tot 1,11; p=0,903)
- primaire uitkomstmaat volgens per protocol analyse: overleving: gecorrigeerde HR 1,12 (95,5% BI van 0,97 tot 1,29; p=0,16)
- secundaire uitkomstmaten: geen enkel statistisch significant verschil.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een dagelijkse dosis van 10 mg rosuvastatine veilig is bij patiënten met chronisch hartfalen als gevolg van elke mogelijke oorzaak, maar geen invloed heeft op de klinische uitkomsten.

**Financiering:** Società Prodotti Antibiotici, Pfizer, Sigma Tau, AstraZeneca

**Belangenvermenging:** verschillende auteurs kregen van AstraZeneca ondersteuning voor onderzoek en honoraria voor lezingen.

1. Deedwania PC, Javed U. Statins in heart failure. *Cardiol Clin* 2008;26:573-87.
2. Krum H, Latini R, Maggioni AP, et al. Statins and symptomatic chronic systolic heart failure: a post-hoc analysis of 5010 patients enrolled in Val-HeFT. *Int J Cardiol* 2007;119:48-53.
3. Krum H, Bailey M, Meyer W, et al. Impact of statin therapy on clinical outcomes in chronic heart failure patients according to beta-blocker use: results of CIBIS II. *Cardiology* 2007;108:28-34.
4. Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting

enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients ≥65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008;101:217-22.

5. Ramasubbu K, Estep J, White DL, et al. Experimental and clinical basis for the use of statins in patients with ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:415-28.
6. 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.

## Methodologische beschouwingen

Voor de beschrijving van de studieopzet verwijzen de auteurs naar een publicatie in een tijdschrift dat niet geïndexeerd is in PubMed. Dit maakt het beoordelen van de studie niet gemakkelijk. Zo werd er bij 'de methodologie' niet vermeld dat het eigenlijk gaat om een RCT met factorial design en dat het tweede geteste product een n-3 meervoudig onverzadigd vetzuur is (met name omega-3). Bij de statistische analyse werd rekening gehouden met de mogelijke beïnvloeding van deze tweede interventie. Er werd geen beïnvloeding vastgesteld. Verder is dit een goed opgezet onderzoek. De randomisatie verliep computergestuurd en leidde tot twee perfect vergelijkbare groepen. Concealment of allocation werd gerespecteerd. Patiënten en alle studiepersoneel waren geblindeerd. De klinische eindpunten werden centraal beoordeeld door een ad hoc comité aan de hand van vooraf vastgelegde definities en procedures. Het grote verschil tussen het aantal patiënten dat voor randomisatie in aanmerking kwam en de patiënten die uiteindelijk werden gerandomiseerd, wordt grotendeels verklaard door het feit dat 1871 patiënten ofwel op een statine stonden, ofwel dat statines gecontraïndiceerd waren. Op indicatie van de onderzoekers werd 6,1% van de patiënten uitgesloten. De power van de studie zou 90% zijn indien er een totale mortaliteit van 25% zou bereikt worden. De totale sterfte in de interventiegroep was 28,8% en in de placebogroep 28,1%. De per protocol analyse kon de resultaten van de intention to treat analyse van het primaire eindpunt niet verbeteren.

De behandelingsstop van de studiemedicatie op het einde van de studie was vrij groot: 35% in de rosuvastatinegroep en 36% in de placebogroep. Er waren wel geen significante verschillen in melding van ongewenste effecten tussen beide groepen.

De keuze voor 10 mg rosuvastatine is verantwoord omdat de gerealiseerde LDL-daling na drie jaar 27% bedraagt. Dit effect is vergelijkbaar met de standaard studiedoses van andere statines.

## Resultaten in perspectief

Het toevoegen van een statine aan de standaardbehandeling van chronisch hartfalen heeft niets te maken met de verschijning van een witte merel. Naast vermeende 'pleiotrope effecten' brengen retrospectieve analyses van de belangrijke statinestudies ook argumenten aan die een gunstig effect op CHF voorspellen<sup>1,2</sup>. Prospectieve cohortstudies ondersteunen eveneens het effect van statines voor deze indicatie<sup>3,4</sup>.

### ● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met matig tot ernstig chronisch hartfalen, het toevoegen van 10 mg rosuvastatine aan een standaardbehandeling geen effect heeft op de overleving van de patiënten en ook niet op de duur tot hun eerstvolgende hospitalisatie.

Een recente meta-analyse suggereerde dat het gebruik van statines bij patiënten met CHF een 26% RRR gaf van de totale mortaliteit (HR 0,74; 95%BI van 0,68 tot 0,8)<sup>5</sup>. Twee grote prospectieve cohortstudies en één retrospectieve cohortstudie leverden 83% van de geïnccludeerde patiënten. Ondanks alle suggesties afkomstig uit retrospectieve analyses kan alleen een goed opgezet, placebogecontroleerd klinisch experiment de vooropgestelde hypothese toetsen. Naast de hier besproken GISSI-HF-studie is er slechts één andere studie die het effect van rosuvastatine voor deze indicatie heeft onderzocht, nl. de CORONA-studie<sup>6</sup>. Deze studie vertoonde veel gelijkenissen met de GISSI-HF-studie. De interventie was eveneens rosuvastatine 10 mg en het profiel van de patiënten en de basisbehandeling waren vergelijkbaar. Ook hier werd een indrukwekkende reductie van het LDL-cholesterol gerealiseerd (-45%). Er kon echter voor het primaire samengestelde eindpunt (sterfte ten gevolge van een cardiovasculaire gebeurtenis, fataal of niet-fataal myocardinfarct of CVA) geen significant verschil aangetoond worden. Voor hospitalisatie, een secundaire uitkomstmaat, kon in tegenstelling met de GISSI-HF-studie wel een significant verschil worden aangetoond<sup>6</sup>. In de GISSI-HF-studie was hospitalisatie echter een primair eindpunt en kon er geen significante winst aangetoond worden. De recente aanbeveling van de European Society of Cardiology<sup>7</sup> geeft aan dat men een statine zou kunnen aanbevelen bij ouderen met CHF op basis van ischemisch hartlijden om hospitalisaties te vermijden. Deze aanbeveling is echter alleen op de resultaten van de CORONA-studie gebaseerd (niveau van aanbeveling IIb, niveau van bewijskracht B).

## Voor de praktijk

Tot hertoe kon nog niet worden aangetoond dat rosuvastatine aan 10 mg per dag bij patiënten met matig tot ernstig CHF leidt tot een significante daling van de sterfte of van de cardiale morbiditeit. Op grond van deze bevindingen is er dan ook geen indicatie om statines op te starten bij deze patiënten met een beperkte levensverwachting. Hartfalen is veelal het eindstadium van ischemisch hartlijden. Er bestaat uiteraard wel een indicatie om een statine toe te voegen aan de behandeling in een vroeger stadium van de ziekte. Er is wellicht ook geen dwingende reden om de behandeling met een statine te stoppen op het ogenblik dat CHF optreedt<sup>8</sup>. In beide studies werd nauwkeurig toegezien dat de patiënten een standaardbehandeling kregen voor CHF. In de praktijk focussen we best hierop.

7. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

8. Stalenhoef AF. Geen reden om te starten met statinen bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2008;152:486-8.