

Statinen voor alle diabetespatiënten?

Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. on behalf of the CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.

Duiding: P. Sunaert, T. Christiaens, L. Feyen

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is bij patiënten met diabetes mellitus type 2 zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis en met relatief lage LDL-waarden de werkzaamheid van 10 mg atorvastatine versus placebo ter preventie van cardiovasculair lijden?

Achtergrond

Evaluatie van het cardiovasculaire risicoprofiel (leefstijlfactoren, bloeddruk en lipiden) en de aanpak van cardiovasculaire risicofactoren zijn bij diabetes mellitus type 2-patiënten minstens even belangrijk als de controle van de glykemie. Het belang van dergelijke multifactoriële aanpak werd aangetoond in de Stenostudie¹. Bij diabetespatiënten met cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis start men in dit kader met een statine, ook bij lipidenwaarden die tot voor kort als gunstig werden beschouwd. Over de preventieve werkzaamheid van een statine bij diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis bestaat nog onduidelijkheid.

Bestudeerde populatie

Uit 132 centra in het Verenigd Koninkrijk en Ierland rekruteerde men 2 838 diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden (angor, infarct, coronaire heelkunde, CVA, ernstig perifere vasculair lijden) in de voorgeschiedenis, met minstens één van de volgende risicofactoren: hypertensie, retinopathie, micro- of macro-albuminurie of roken en met een LDL-cholesterol <160 mg/dl en triglyceriden <600 mg/dl. De deelnemers waren gemiddeld 62 jaar oud

(40 tot 75 jaar), 68% was man en 94% blank. Hun gemiddelde LDL-cholesterol was 117 mg/dl, 65% van de patiënten werd behandeld met orale antidiabetica en 19% met insuline.

Onderzoeksopzet

In deze gecontroleerde dubbelblinde gerandomiseerde multicenterstudie kregen de patiënten dagelijks ofwel 10 mg atorvastatine, ofwel een placebo aan hun bestaande behandeling toegevoegd. De follow-up verliep maandelijks gedurende de eerste drie maanden en daarna zesmaandelijks. Tijdens de follow-up mocht de behandelende arts indien nodig een statine aan de onderzoeksmedicatie toevoegen.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis, met name acuut coronair lijden (instabiele angor, myocardinfarct inclusief 'stil infarct', acute coronaire dood en reanimatie bij hartstilstand), coronaire heelkunde en CVA. Secundaire eindpunten waren het effect van atorvastatine op de totale mortaliteit en op een samengesteld cardiovasculair eindpunt. De analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe.

Resultaten

Omwille van de positieve tussentijdse resultaten werd de studie in juni 2003 afgesloten, twee jaar vroeger dan voorzien. De gemiddelde follow-up was 3,9 jaar. Gemiddeld 85% van de deelnemers in de interventiegroep en 9% in de placebogroep nam tijdens de studie



Tabel: Primaire en secundaire eindpunten van de CARDS-studie.

	Placebo n=1 410	Atorvastatine 10 mg n=1 428	HR (95% BI)	p-waarde	NNT/ 4 jaar [#]
Primaire eindpunten					
Acuut coronair lijden*	127 (9,0%)	83 (5,8%)	0,63 (0,48-0,83)	0,001	27
Acuut coronair lijden (excl. instabiele angor)	77 (5,5%)	51 (3,6%)	0,64 (0,45-0,91)	nb	45
Coronaire revascularisatie	68 (4,8%)	47 (3,3%)	0,67 (0,53-0,97)	nb	58
CVA	34 (2,4%)	24 (1,7%)	0,69 (0,41-1,16)	nb	NS
Secundaire eindpunten					
Totale sterfte	39 (2,8%)	21 (1,5%)	0,52 (0,31-0,89)	nb	69
Alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen	82 (5,8%)	61 (4,3%)	0,73 (0,52-1,01)	0,059	NS
	189 (13,4%)	134 (9,4%)	0,68 (0,55-0,85)	0,001	23

* acuut coronair lijden: myocardinfarct, inclusief 'stil infarct', instabiele angor, coronaire sterfte, reanimatie na hartstilstand

[#] NNT berekend op basis van aantal patiëntjaren (5 166 patiëntjaren in de placebogroep en 5 384 in de atorvastatinegroep)

NS: niet significant

nb: niet beschikbaar in het artikel

een statine. In totaal werden 210 eerste cardiovasculaire gebeurtenissen geregistreerd: 83 (5,8%) in de interventiegroep en 127 (9%) in de placebogroep. De ongecorrigeerde **hazard ratio** voor het optreden van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis bedroeg 0,63 (95% BI 0,48 tot 0,83; $p=0,0001$) in het voordeel van de atorvastatinegroep (*zie tabel*). Correctie voor leeftijd, geslacht en onderzoekscentrum had geen substantieel effect: HR 0,64 ($p=0,002$). Patiënten die bij randomisatie een LDL-waarde boven of onder de mediaanwaarde van 120 mg/dl hadden, vertoonden hetzelfde effect van de behandeling (HR 0,62; 95% BI 0,43 tot 0,91 versus HR 0,63; 95% BI 0,42 tot 0,94 voor het primaire eindpunt). Tweeëntachtig patiënten uit de placebogroep en 61 uit de atorvastatinegroep overleden tijdens het onderzoek. In beide groepen stopte de arts bij 1% van de patiënten de therapie omwille van bijwerkingen die mogelijk te wijten waren aan de studiemedicatie. Er waren geen gevallen van rhabdomyolyse.

BESPREKING

Primaire preventie in een hoogrisicopopulatie

Diabetes type 2-patiënten hebben een twee- tot viermaal hogere kans op cardiovasculaire sterfte in vergelijking met niet-diabetespatiënten. In een Finse cohortstudie (follow-up van zeven jaar) was het risico van myocardinfarct bij diabetespatiënten zonder coronair lijden in de voorgeschiedenis even hoog als bij niet-diabetespatiënten mét coronair lijden in de voorgeschiedenis^{2,3}. Een dergelijk hoog risico vraagt een strikte aanpak van de cardiovasculaire risicofactoren, vergelijkbaar met die in secundaire preventie. Gegevens over de werkzaamheid van een statine bij diabetespatiënten zonder cardiovasculair lijden waren beperkt en tegenstrijdig⁴. De CARDS-studie is de eerste, goed opgezette studie die exclusief bij diabetes type 2-patiënten het effect van een statine nagaat bij patiënten zonder bewezen cardiovasculair lijden. De patiënten in het onderzoek hadden naast diabetes wel minstens één bijkomende risicofactor voor cardiovasculair lijden. Het onderzoek geeft dus geen uitsluitend over de diabetespatiënt zonder additionele risicofactoren.

Implicaties voor de praktijk

Het is niet eenvoudig om in de tekst resultaten te vinden die klinisch relevant zijn. Het aantal patiënten dat gedurende vier jaar moet worden behandeld om één eerste cardiovasculaire gebeurtenis te voorkomen (NNT), wordt enkel vermeld voor het samengestelde primaire eindpunt. Het vraagt zoek- en rekenwerk om de NNT's te berekenen voor de andere klinische eindpunten. Op basis van de beschikbare gegevens is het ook niet mogelijk om de spreiding rond de NNT te berekenen. Dit maakt het voor de doorsnee lezer moeilijk om de resultaten te vergelijken met eerder onderzoek.

De CARDS-studie bevestigt de resultaten van de HPS-studie, waarin men aantoonde dat het opstarten

Conclusie van de auteurs

De auteurs besluiten dat 10 mg atorvastatine werkzaam en veilig is ter preventie van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis bij diabetes type 2-patiënten zonder hoge LDL-waarden. Er zijn geen argumenten voor een drempelwaarde van LDL-cholesterol. Volgens de auteurs moet de focus in de discussie worden verlegd van "is het nodig om een statine te geven aan alle diabetespatiënten" naar "zijn er diabetici met een risico dat laag genoeg is om geen statine te krijgen".

Financiering

'UK Department of Health', 'Diabetes UK' en Pfizer

Belangenvermenging

De sponsors waren stemgerechtigd lid van de stuurgroep van de studie. Opvolging, verzameling en gegevensinvoer gebeurde bij de firma Pfizer. Verschillende auteurs ontvingen vergoedingen van Astra Zeneca, Merck Sharp & Dohme en Pfizer. Het coördinatiecentrum werd gefinancierd door Pfizer.

van 40 mg simvastatine bij 2 912 diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, het risico van cardiovasculair lijden verminderde met 33% (NNT 24 gedurende vijf jaar)⁵. De auteurs van de CARDS-studie adviseerden om bij elke diabetes type 2-patiënt een statine voor te schrijven, tenzij men kan aantonen dat het risico van cardiovasculair lijden voldoende klein is. Op basis van cohortstudies en de positieve resultaten van deze twee trials hebben onder andere de 'European Societies Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice'⁶ en de 'ADA'⁷ hun richtlijnen aangepast. Zij bevelen aan om bij alle diabetes type 2-patiënten een statine voor te schrijven, ook bij patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis. Argumenten voor deze aanpak zijn dat een belangrijk percentage van de diabetes type 2-patiënten een hoog risico hebben van cardiovasculair lijden en dat een dergelijk advies eenvoudig te vertalen is naar de praktijk, namelijk 'een statine voor alle diabetes type 2-patiënten'.

Enige terughoudendheid verantwoord?

Binnen de groep van diabetes type 2-patiënten zonder cardiovasculair lijden in de voorgeschiedenis bestaan belangrijke verschillen in risico naargelang de aanwezigheid van andere risicofactoren naast diabetes. In de CARDS-studie had 63% van de patiënten één, 30% twee en 7% meer dan twee bijkomende risicofactoren. Meer dan 80% van de patiënten had hypertensie, waarvan men weet dat dit het risico van cardiovasculair lijden sterk verhoogt. Over de winst van het opstarten van een statine bij diabetespatiënten zonder bijkomende risicofactoren ontbreken gegevens, evenals over het langdurige gebruik van statinen. Daarnaast kan men niet buiten beschouwing laten dat twee eerdere onderzoeken, de ALLHAT-LLA- en ASCOT-LLA-studies geen effect hebben kunnen aantonen in

primaire preventie bij diabetes type 2-patiënten^{8,9}. In de ALLHATT-studie kan dit eventueel verklaard worden door het feit dat het verschil in statinegebruik tussen de placebo- en de interventiegroep op het einde van de studie slechts 40% bedroeg, met als resultaat een beperkt verschil in LDL-cholesterol (23,8 mg/dl)⁸. In de CARDS-studie verminderde de LDL-cholesterolwaarde met 40% (-47 mg/dl). Voor de ASCOT-LLA wordt het beperkt aantal coronaire gebeurtenissen (3% in de atorvastatine- en 3,6% in de placebo-

groep) dat bij de diabetespatiënten was opgetreden tijdens de studieperiode als mogelijke verklaring aangehaald⁸⁻¹⁰.

Zowel in de HPS- als in de CARDS-studie wordt de risicoreductie niet beïnvloed door de uitgangswaarden van de lipiden. Niet de waarden van de lipiden, maar het globale risicoprofiel is dus bepalend voor de beslissing om een statine op te starten. Op de vraag welke waarden men moet nastreven, wordt in dit onderzoek geen antwoord gegeven.

BESLUIT



Deze studie toont aan dat het opstarten van atorvastatine 10 mg het aantal eerste cardiovasculaire gebeurtenissen reduceert bij diabetes type 2-patiënten met minstens één bijkomende cardiovasculaire risicofactor. De reductie treedt op onafhankelijk van de startwaarde van het LDL-cholesterol. Hoewel bepaalde richtlijnen aanraden om op basis van deze resultaten bij alle diabetes type 2-patiënten een statine op te starten, blijft het belangrijk om bij de individuele patiënt een globaal risicoprofiel op te maken en op basis van deze evaluatie te beslissen om al dan niet een statine voor te schrijven. Er zijn nog onvoldoende argumenten om bij diabetes type 2-patiënten zonder additionele risicofactoren systematisch een statine voor te schrijven.

Literatuur zie blz. 101

Beschermt koffie tegen diabetes?

Tuomilehto J, Hu G, Bidel S, et al. Coffee consumption and risk of type 2 diabetes mellitus among middle-aged Finnish men and women. *JAMA* 2004;291:1213-9.

Duiding: G. Laekeman

SAMENVATTING

Klinische vraag

Is er een verband tussen het drinken van koffie en de incidentie van diabetes mellitus type 2?

Achtergrond

Verschillende epidemiologische studies onderzochten positieve of negatieve gevolgen van koffie en cafeïne op cardiovasculaire ziekte, neurologische aandoeningen, vormen van kanker, blaas- en nierstenen en diabetes. In een recent cohortonderzoek vond men dat zware koffiedrinkers (meer dan zeven koppen per dag) minder kans hadden om diabetes te ontwikkelen¹.

Bestudeerde populatie

Deze studie combineert de resultaten van drie cohorten in drie verschillende Finse regio's. Men includeerde personen tussen 35 en 64 jaar die bij aanvang geen diabetes hadden en van wie alle follow-up gegevens beschikbaar waren. Personen die tijdens de follow-up een coronaire hartziekte of CVA hadden doorgemaakt, werden geëxcludeerd. Uiteindelijk werden de

gegevens bestudeerd van 6 974 mannen en 7 655 vrouwen met een gemiddelde leeftijd van ongeveer 47 jaar en een BMI van ongeveer 27.

Onderzoeksopzet

Bij de aanvang van elke cohort (in 1982, 1987 en 1992) werd aan de deelnemers gevraagd om thuis een vragenlijst in te vullen over medische voorgeschiedenis, sociaal-economische factoren, lichaamsbeweging (weinig, gematigd of sterk), rookgewoonten, gebruik van alcohol, koffie en thee en scholingsgraad. Koffiegebruik werd ingedeeld in vijf categorieën: 0-2, 3-4, 5-6, 7-9 en 10 of meer koppen. De diagnose van diabetes mellitus type 2 was gebaseerd op de WGO-criteria van 1980. De follow-up liep tot december 1998.

Uitkomstmeting

Men gebruikte het **Cox proportional hazards model** om het verband te analyseren tussen de consumptie van koffie en het risico van diabetes mellitus type 2. Men corrigeerde voor leeftijd, studiejaar, BMI, systo-

