

Voorkomt rosuvastatine cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van 20 mg rosuvastatine versus placebo op de cardiovasculaire morbiditeit bij patiënten met een LDL-cholesterol dat lager is dan de aanbevolen behandelingsdrempel, maar met een verhoogde hooggevoelige CRP?
- **Achtergrond** Observatoneel onderzoek heeft aangetoond dat een toegenomen hooggevoelige CRP (hg-CRP) leidt tot een verhoogd cardiovasculair risico en dat die stijging onafhankelijk is van de hoogte van het LDL-cholesterol¹. Ook is aangetoond dat statines het hg-CRP doen dalen².

Analyse
M. Lemiengre

Referentie
Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207.

Bestudeerde populatie

- 17 802 (van de 89 890 gescreende) patiënten met een mediane leeftijd van 66 jaar (mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 60 jaar); 38,2% vrouwen; zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis; LDL-cholesterol < 130 mg% (gemiddeld 108 mg%); hg-CRP ≥ 2 mg/l; triglyceriden < 500 mg%
- andere kenmerken: gemiddelde totale cholesterol 186 mg%, HDL-cholesterol 49 mg%; 15,8% rokers; 25,2% zwart of hispanic; 16,6% aspirinegebruikers; 41,4% met metabool syndroom
- exclusiecriteria: o.a. hypolipemiërende behandeling nu of vroeger, diabetes, systolische BD > 190 mm Hg, diastolische BD > 100 mm Hg.

Onderzoeksopzet

- multicenter (1 315 centra in 26 landen), dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 1/1 randomisatie
- interventie: 20 mg rosuvastatine (n= 8901) versus placebo (n= 8901)
- follow-up: na dertien weken en vervolgens halfjaarlijks tot vijf jaar na inclusie
- vroegtijdige stopzetting na eerste doeltreffendheidsanalyse; wel verder geblindeerd onderzoek naar ongewenste effecten.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor onstabiele angor, arteriële revascularisatieprocedure, bevestigde sterfte door een cardiovasculaire aandoening
- secundaire uitkomstmaten: elk onderdeel van het samengestelde eindpunt afzonderlijk en totale mortaliteit
- subgroepanalyse in functie van het cardiovasculaire risico
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- mediane follow-up: 1,9 jaar
- primaire uitkomstmaat: 0,77 per 100 persoonjaren in de rosuvastatine- versus 1,36 per 100 persoonjaren in de placebogroep; HR 0,56 (95% BI van 0,46 tot 0,69; $p < 0,00001$); NNT 95 voor twee jaar behandeling (geschat op basis van Kaplan Meier curve)
- secundaire uitkomstmaten: significante winst in de rosuvastatinegroep voor elk onderdeel van het samengestelde eindpunt, behalve voor 'hospitalisatie voor onstabiele angor'; totale sterfte: 1,00 per 100 persoonjaren met rosuvastatine versus 1,25 per 100 persoonjaren met placebo (HR 0,80; 95% BI van 0,67 tot 0,97; $p = 0,02$)
- geen verschil in primaire uitkomstmaat tussen de verschillende subgroepen (mannen, vrouwen, laagrisicogroep, hoogrisicogroep)
- ongewenste effecten: geen verschillen voor de ongewenste klinische effecten voorzien in het studieprotocol; statistisch significante toename van gemiddelde HbA1c (0,1%) met rosuvastatine wat correleert met een significante toename van het aantal nieuwe gevallen van diabetes in de rosuvastatinegroep (270 versus 216 in de placebogroep, $p = 0,01$).

Besluit van de auteurs

Bij schijnbaar gezonde personen zonder hyperlipidemie maar met een verhoogd hoog-gevoelig CRP verlaagt rosuvastatine significant de incidentie van belangrijke cardiovasculaire gebeurtenissen.

Financiering: AstraZeneca verzamelde de data en coachte de centra maar speelde geen rol bij de analyse van de gegevens of bij de publicatie. Tot na de publicatie van het manuscript kregen ze geen toegang tot de geblindeerde gegevens.

Belangenvermenging: alle onderzoekers hebben banden met de farmaceutische industrie. De eerste onderzoeker zou mede-patenthouder zijn van de methode voor CRP-bepaling gebruikt in dit onderzoek³.

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:230-5.
3. Lubsen J. Jupiter-studie over rosuvastatine en risico op hart- en vaatziekten. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:216-7.
4. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(4):55-7.
5. 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.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment

to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;299:3007.

7. Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events. *BMJ* 2008;337:1182-3.
8. Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention—moving beyond JUPITER. [Comment]. *N Engl J Med* 2008;359:2280-3.
9. Koopmans PR. Jupiter-studie: voorlopig geen reden om meer mensen een statine te geven. *Ned Tijdschr Geneesk* 2009;153:218-9.
10. De JUPITER-studie over het gebruik van rosuvastatine in primaire preventie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:5-7.
11. Vandenbroucke JP. Dwalingen in de methodologie. XIV. Het voortijdig beëindigen van een gerandomiseerde trial. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:1305-8.

Methodologische beschouwingen

Methodologisch is er op het eerste zicht weinig op te merken. Het vertrekpunt is een hypothese, door observationeel onderzoek¹ onderbouwd en met een klinisch experiment als volgende logische stap. Men definieerde een onderzoekspopulatie die volgens de criteria van bestaande richtlijnen niet in aanmerking kwam voor statinetherapie (geen cardiovasculaire antecedenten, geen diabetes, geen hypertensie, laag cholesterol). Binnen deze onderzoeksgroep selecteerde men personen met een verhoogd hooggevoelig CRP. De randomisatie gebeurde correct. Voor het samengestelde eindpunt is per onderdeel een aparte analyse uitgevoerd zodat we kunnen uitmaken welk onderdeel het zwaarst doorweegt op het primaire eindpunt. Ook is er een analyse van de verschillende subgroepen. Het voorkomen van ongewenste effecten wordt opgevolgd.

Resultaten kritisch doorlicht

Statinestudie?

Er was sowieso een positief resultaat te verwachten. Het risico op hart- en vaatziekten neemt continu toe van lage tot hoge waarden van LDL-cholesterol en een behandeling met statines in standaarddosering verlaagt dit risico met ongeveer 25%. Deze procentuele daling zien we zowel in de primaire als in de secundaire preventiestudies⁴. De dosis die in deze studie gebruikt werd, is hoger dan de standaarddosering (10 mg). Niemand uit de placebogroep nam een statine. Daarin verschilt deze studie met eerdere statine-studies, waar 17% van de placebogroep tijdens de studie toch een statine nam waardoor de resultaten enigszins verdunnen^{5,6}. Deze studie geeft zeker niet aan in welke mate de verlaging van of het LDL-cholesterol of de CRP een risicoverlaging voorspelt. Er werd enkel aangetoond dat rosuvastatine zowel het LDL-cholesterol als de CRP, als het risico van hart- en vaatziekten verlaagt zonder verduidelijking van enige samenhang^{3,7}.

Patiënten⁷⁻⁹

Nogal wat commentatoren plaatsen vraagtekens bij de patiëntenpopulatie en merken op dat een belangrijk deel van de populatie wel in aanmerking zou komen voor behandeling. Zo had 41% van de patiëntengroep een 'metabool syndroom'. Dit 'metabool syndroom' kan men echter niet gebruiken voor de berekening van het cardiovasculaire risicoprofiel. 17% van de geïncludeerde patiënten gebruikte 'profylactisch' aspirine. De auteurs geven hier geen uitleg over. Omwille van het ontstekingswerend effect was een vergelijking met aspirine misschien zinvol geweest. Het absolute risico van een 'hard' eindpunt bestaande uit myocardinfarct, CVA en cardiovasculaire mortaliteit was bijzonder laag in de placebogroep (0,85 per 100 patiëntjaren). Nochtans had 50% van de onderzoekspopulatie een Framingham risicoscore van >10%, wellicht als gevolg van de hogere leeftijd (gemiddeld 66 jaar). Alleen de patiënten die

tijdens een run-in periode van vier weken minstens 80 procent van de medicatie correct hadden genomen, werden uiteindelijk geïncludeerd. Dit zorgde ervoor dat 1 521 (2%) patiënten werden uitgesloten, wat kan wijzen op selectiebias.

Interpretatie van de resultaten

'The primary outcome was the occurrence of a first major cardiovascular event'. Deze zin laat er geen twijfel over bestaan dat deelname aan het onderzoek werd beëindigd op het ogenblik dat zich een primaire uitkomst voordeed. Eventuele cardiovasculaire gebeurtenissen die zich voordeden na de primaire uitkomst werden dus niet meer geregistreerd. We kunnen dus bijvoorbeeld niet nagaan of er zich toch nog een infarct voordeed na een revascularisatieprocedure³. Hebben we op die manier een correct zicht op de sterfte binnen de populatie?

Het voortijds beëindigen van de studie omdat het voordeel voor de behandelde groep te overtuigend was, is om ethische redenen te rechtvaardigen maar er blijft een risico van overschatting van het effect^{10,11}.

Voor de subgroepanalyse publiceert men enkel de HR en geen absolute incidentiecijfers. Als gevolg hiervan kunnen we niet uitmaken hoe belangrijk het risico is per gestratificeerde subgroep. Hadden vrouwen een hoger risico dan mannen, of hoe groot was nu het risico bij de patiënten met een metabool syndroom^{2,3}?

De berekening van een NNT van 25 voor het primaire eindpunt voor een gemiddelde studieduur van vijf jaar is eerder een flatterende hypothese. Er is trouwens voor geen enkel voorgesteld NNT een betrouwbaarheidsinterval berekend waardoor we geen idee hebben van de spreiding van de resultaten. Dit gunstige resultaat wegen we best af tegen de eventuele ongewenste effecten. Zo is het zeker wenselijk het aantal nieuwe diagnoses van diabetes type-2 op te volgen, zelfs na het stopzetten van de studie.

Voor de praktijk

De hoge NNT's voor harde eindpunten (zonder vermelding van het betrouwbaarheidsinterval) laten toe te berekenen dat het momenteel 112.600 euro zou kosten om één eindpunt te vermijden, zonder rekening te houden met de grote screeningskosten⁸. Dit is maatschappelijk gezien niet verdedigbaar. Bovendien geeft deze studie geen antwoord op de volgende vragen: moeten hoog sensitieve CRP-bepalingen het cardiovasculaire risico mee bepalen bij patiënten met lage lipidemie en zonder hypertensie of diabetes? Behandelen we patiënten met een dergelijk profiel met rosuvastatine aan de studiedosis of kunnen we eenzelfde effect verwachten met een andere statine in een analoge dosis? De bestaande aanbevelingen blijven dus ongewijzigd.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij patiënten met een hg-CRP >2, een normaal lipidenprofiel en zonder hypertensie of diabetes, een behandeling met rosuvastatine (20 mg per dag) een 1,2% daling geeft van het absolute risico van een eerste incident (niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, hospitalisatie voor onstabiele angor, arteriële revascularisatieprocedure of overlijden door een cardiovasculaire aandoening). Het gaat hier om een eerste studie die dit onderzoekt. De absolute risico's in de bestudeerde populatie zijn zeer klein en de ongewenste effecten van de interventie op lange termijn zijn onvoldoende bekend.