

Is rosuvastatine nuttig in primaire preventie bij personen met een intermediair cardiovasculair risico?

Referentie

Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1600176

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Wat is over een periode van 5 jaar het effect van rosuvastatine 10 mg versus placebo op cardiovasculaire gebeurtenissen bij mannen van minstens 55 jaar en vrouwen van minstens 65 jaar zonder cardiovasculair lijden en met een intermediair tot verhoogd cardiovasculair risico volgens de INTERHEART-score?

Achtergrond

Het nut van statines na een cardiovasculaire gebeurtenis (strikt gezien in tertiaire preventie, maar soms ook bestempeld als secundaire preventie) is op het vlak van werkzaamheid goed aangetoond met een NNT van ongeveer 30 personen/5 jaar voor cardiovasculaire mortaliteit met uitzondering van hemorrhagische CVA's (1). Bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen is de vermindering van de vasculaire of totale mortaliteit alleen statistisch significant voor personen met een hoog cardiovasculair risico, maar momenteel bestaat er geen gevalideerde drempelwaarde voor het risico (1). De hier besproken grootschalige HOPE-3-studie wil het nut aantonen van een krachtig statine in primaire preventie bij personen zonder cardiovasculair lijden en met een intermediair risico.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 12 705 deelnemers: mannen vanaf 55 jaar en vrouwen vanaf 65 jaar met minstens 1 risicofactor of mannen en vrouwen vanaf 60 jaar met minstens 2 risicofactoren (*lijst risicofactoren: zie verder*); gerekruteerd in 21 landen; zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen en met een intermediair cardiovasculair risico; geen specifieke lipidenconcentraties of specifieke bloeddrukwaarden vereist bij inclusie
- intermediair cardiovasculair risico (niet gering en niet hoog) gedefinieerd als aanwezigheid van minstens 1 van de volgende risicofactoren: verhoogde buik-heup-ratio ($\geq 0,90$ voor mannen en $\geq 0,85$ voor vrouwen), anamnese van laag HDL-cholesterol ($< 1,0$ mmol/l voor mannen en $< 1,3$ voor vrouwen), actief of recent roken, onregelde glykemie (maar geen diabetes behandeld met orale antidiabetica, na een wijziging van het protocol), milde nierinsufficiëntie (micro-albuminurie of GFR < 60 ml/min/1,73 m² of creatinine $> 1,4$ mg/dl), familiale voorgeschiedenis van vroegtijdige coronaire pathologie
- exclusiecriteria: o.a. deelnemers met cardiovasculair lijden en deelnemers met een indicatie of een contra-indicatie voor statines, sartanen, ACE-inhibitoren of thiazidediuretica; deelnemers met leverinsufficiëntie of nierinsufficiëntie (GFR < 45 ml/min/1,73 m²)
- kenmerken van de geïncludeerde populatie: gemiddelde leeftijd van 65,7 jaar, 46,2% vrouwen, 20% blanke deelnemers, 49,1% van Aziatische en 27,5% van Spaanse afkomst, 46 tot 47% van de deelnemers had 2 risicofactoren en 24% had minstens 3 risicofactoren, gemiddelde

INTERHEART-score van 14,5 (SD 5,2), gemiddelde LDL-cholesterol van 127,8 mg/dl, gemiddelde systolische bloeddruk van 138,1 mmHg, 5,8% van de deelnemers had diabetes (waarvan 44% behandeld met orale antidiabetica), gemiddelde BMI van 27,1.

Onderzoekopzet

- gerandomiseerde, pragmatische, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenter (228 centra), internationale (21 landen), intercontinentale (6 continenten) studie met een **2x2 factorieel opzet**
- behandeling: rosuvastatine 10 mg per dag versus placebo (samen met candesartan 16 mg per dag + hydrochloorthiazide 12,5 mg per dag versus placebo); ongeveer 3 180 deelnemers per studie-arm (4 in het totaal)
- enkelblinde **inloophase** met de 2 andere actieve behandelingen gedurende 4 weken; patiënten zonder therapietrouw en met onaanvaardbare ongewenste effecten waren niet opgenomen in de randomisatieprocedure.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: eerste samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of niet-fataal CVA; tweede samengestelde uitkomstmaat van de elementen uit de eerste primaire uitkomstmaat + revascularisatie, hartfalen en reanimatie na een hartstilstand
- secundaire uitkomstmaat: tweede primaire uitkomstmaat + angor met gedocumenteerde ischemie
- andere uitkomstmaten: globale mortaliteit, de afzonderlijke elementen van de primaire en secundaire uitkomstmaten, cognitieve functie (bij 70-plussers), ontstaan van diabetes, erectiestoornissen (voor de mannen)
- mediane follow-up van 5,6 jaar
- intention to treat-analyse in functie van het cardiovasculaire risico (verdeling in tertielen) en van de LDL-cholesterol en de systolische bloeddruk bij aanvang.

Resultaten

- geen gegevens beschikbaar op het einde van de studie voor minder dan 1% van de patiënten
- primaire uitkomstmaten:
 - eerste primaire uitkomstmaat: 3,7% in de rosuvastatinegroep versus 4,8% in de placebogroep (HR 0,76; 95% BI van 0,64 tot 0,91; p=0,002; NNT=91)
 - tweede primaire uitkomstmaat: 4,4% in de rosuvastatinegroep versus 5,7% in de placebogroep (HR 0,75; 95% BI van 0,64 tot 0,88; p<0,001; NNT=73)
 - resultaten voor rosuvastatine bleven gunstig in de vooropgestelde subgroepen volgens initieel cardiovasculair risico, lipidengehalte, CRP, systolische bloeddruk, ras of etnische groep
- secundaire uitkomstmaat: 4,8% in de rosuvastatinegroep versus 6,2% in de placebogroep (HR 0,77; 95% BI van 0,66 tot 0,89; p<0,001)
- ongewenste effecten: geen significante verschillen in het aantal patiënten met nieuw ontstane diabetes of kanker; significant meer cataractoperaties (3,8% versus 3,1%) en spierpijn en -stijfheid (5,8% versus 4,7%) in de rosuvastatinegroep
- geen significant verschil voor globale mortaliteit.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een behandeling met rosuvastatine aan een dosis van 10 mg per dag het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen significant vermindert versus placebo bij een etnisch diverse populatie met een intermediair risico en zonder cardiovasculair lijden.

Financiering van de studie

Canadian Institutes of Health Research en AstraZeneca.

Belangenconflicten van de auteurs

8 van de 31 auteurs verklaren vergoedingen te hebben ontvangen met betrekking tot deze HOPE-3-studie. 4 van de 8 kregen vergoedingen van AstraZeneca (producent van rosuvastatine) of van Bristol-Myers Squibb; de overige auteurs verklaren geen vergoedingen te hebben ontvangen met betrekking tot deze publicatie.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

Deze RCT includeert een groot aantal deelnemers. Deze steekproefgrootte was vereist om met meer dan 80% power in de rosuvastatinegroep een risicodaling van 22,5% aan te tonen versus placebo. Voor de 2 primaire uitkomstmaten is dit verschil ook bereikt. Het studieprotocol is methodologisch correct en werd goed nageleefd. Toch zijn er enkele beperkingen. De lijst met wijzigingen in het protocol is niet opgenomen in het EU Clinical Trials Register van het Europees Geneesmiddelenagentschap (2), maar de auteurs vermelden in de bijlage op de website van de NEJM dat ze aanvankelijk diabetespatiënten includeerden die behandeld werden met hoogstens 1 oraal antidiabeticum, maar die later excludeerden. Diabetes kwam voor bij 5,8% van de geïncludeerde populatie en 44% van deze patiënten werd behandeld met een antidiabeticum.

Tijdens de inloophase kregen alle patiënten de actieve studiemedicatie toegediend (rosuvastatine, hydrochloorthiazide en candesartan). Maar bij de randomisatie werd 13,5% van deze patiënten geëxcludeerd omwille van ongewenste effecten (3,5%) of slechte therapietrouw (5,7% met <80% therapietrouw). De studiepopulatie is dus vooraf geselecteerd en het is deze geselecteerde populatie die opgenomen is in de intention to treat-analyse.

De auteurs spreken over een pragmatische studie, zeker omdat de patiënten in aanmerking kwamen en geïncludeerd werden volgens het principe van onzekerheid over het voordeel van de behandeling: patiënten met een duidelijke indicatie of contra-indicatie voor statines werden niet opgenomen en de lijst met cardiovasculaire risicofactoren voor inclusie werd door de auteurs (in het studieprotocol) voorgesteld als suggestie voor mogelijke risicofactoren. Het lijkt ons niet zeer correct om dan te spreken over 'intermediair risico'. In hun publicatie vermelden de auteurs dat dit intermediaire risico zou overeenkomen met een jaarlijks risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen van ongeveer 1%. De gemiddelde INTERHEART-score van de studiepopulatie bedroeg echter 14,5 (SD 5,2), wat overeenkomt met een intermediair tot hoog risico en niet met een strikt intermediair risico zoals de auteurs vermelden. Een derde van de studiepopulatie had een hoog risico (>16) volgens de INTERHEART-score. Deze score voorspelt het risico van myocardinfarct bij patiënten die in het ziekenhuis terechtkomen voor precordiale pijn (3). We weten niet in welke mate INTERHEART en SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation) overeenstemmen en hierover is niets vermeld in de recente Europese richtlijn (4).

We willen ook nog benadrukken dat er bij inclusie geen drempelwaarde vereist was voor cholesterolemie of voor systolische bloeddruk.

Interpretatie van de resultaten

De gerandomiseerde studiepopulatie (*zie vorige paragraaf*) bestond dus uit patiënten die trouw waren aan de te evalueren geneesmiddelen en geen onaanvaardbare ongewenste effecten ondervonden. Bij dezelfde studiepopulatie onderzochten de auteurs ook het effect van 2 andere behandelingen, waarvan de resultaten afzonderlijk gepubliceerd zijn. Een andere studie-arm van de HOPE-3-studie onderzocht het effect van een antihypertensieve behandeling (5). Candesartan 16 mg per dag plus hydrochloorthiazide 12,5 mg per dag leidden versus placebo niet tot een vermindering van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen. De auteurs bevestigen in hun analyse dat een antihypertensieve behandeling in primaire preventie geen voordeel biedt en zelfs nadelig kan zijn bij personen met een systolische bloeddruk <140 mmHg.

In een laatste publicatie geven de auteurs de resultaten van de derde studie-arm: een combinatie van een hypolipidemiërende behandeling (rosuvastatine) met een antihypertensieve behandeling (candesartan + hydrochloorthiazide) versus placebo (6). De resultaten zijn iets beter dan de resultaten

met rosuvastatine in monotherapie, maar de betrouwbaarheidsintervallen zijn ruimer: HR van 0,71 (95% BI van 0,56 tot 0,90) voor de eerste primaire uitkomstmaat en HR van 0,72 (95% BI van 0,57 tot 0,89) voor de tweede primaire uitkomstmaat. Spierzwakte, evenwichtsstoornissen, hypotensie, duizeligheid en sufheid komen frequenter voor in de actieve medicatiegroepen dan in de placebogroep. We willen erop wijzen dat deze behandelingen gestart werden bij personen zonder een formele indicatie: een antihypertensieve behandeling bij personen die gemiddeld geen hypertensie hebben (initiële systolische bloeddruk van gemiddeld 138 mmHg) en een statine bij personen met een gemiddelde LDL-cholesterol van 128 mg/dl als primaire preventie.

Resultaten in perspectief

Minerva gaf in 2009 commentaar op de JUPITER-studie over het effect van rosuvastatine aan een dosis van 20 mg per dag in primaire preventie bij patiënten met een hooggevoelige CRP >2, een normaal lipidenprofiel en zonder hypertensie of diabetes (7,8). Rosuvastatine leidde tot 1,2% daling van het absolute risico van een eerste cardiovasculaire gebeurtenis. In de HOPE-3-studie verschilt de werkzaamheid van rosuvastatine 10 mg niet naargelang het CRP-niveau (≤ 2 (gemiddeld 1,1) of > 2 (gemiddeld 6,2)).

De auteurs van een RCT met open onderzoeksofzet in Japan (2006) onderzochten het effect van pravastatine + dieet in primaire preventie versus dieet in monotherapie (9). De studiepopulatie bestond uit patiënten zonder voorgeschiedenis van coronaire gebeurtenissen of CVA. Over gemiddeld 5,3 jaar verminderde 10 tot 20 mg pravastatine per dag de incidentie van coronaire gebeurtenissen (HR 0,67; 95% BI van 0,49 tot 0,91; $p=0,01$).

Besluit van Minerva

De HOPE-3-studie toont aan dat 10 mg rosuvastatine per dag tijdens een periode van ongeveer 5 jaar nuttig is voor de preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen, maar geen verschil geeft in globale mortaliteit. De studiepopulatie bestond uit vooraf geselecteerde personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen, met een intermediair tot hoog cardiovasculair risico en met normale cholesterolwaarden.

Voor de praktijk

Het juryrapport van de RIZIV-consensusconferentie over het rationele gebruik van hypolipidemiërende geneesmiddelen (2014) vermeldt dat bij personen zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire gebeurtenissen de toediening op lange termijn van statines de vasculaire of totale mortaliteit alleen statistisch significant vermindert bij personen met een hoog cardiovasculair risico, maar momenteel bestaat er geen gevalideerde drempelwaarde voor het risico (1). De Belgische richtlijn ‘Globaal cardiovasculair risicobeheer’ (2007) raadt een statine aan in primaire preventie bij een risico op de SCORE-tabel $\geq 10\%$ binnen de 10 jaar (10).

De meest recente Amerikaanse richtlijn (2013) beveelt in primaire preventie voor niet-diabetici tussen 40 en 75 jaar een statinebehandeling aan bij een 10-jaarsrisico voor een cardiovasculaire atherosclerotische gebeurtenis (zelfde risicofactoren als in de hier besproken studie + ras) van $\geq 7,5\%$ (11). Tot slot raadt de recentste Europese richtlijn (2016) een cholesterolverlagende behandeling aan bij een SCORE tussen ≥ 5 en < 10 + een LDL-cholesterolwaarde van minstens 100 mg/dl en bij een SCORE ≥ 10 + een LDL-cholesterolwaarde van minstens 70 mg/dl (4).

De HOPE-3-studie brengt geen nieuwe elementen aan om een drempelwaarde te bepalen van het risico waarbij een statinebehandeling best gestart wordt in primaire preventie, omdat de patiënten niet geselecteerd werden volgens een gevalideerde cardiovasculaire risicoscore.

Referenties: zie website