

Primaire cardiovasculaire preventie met combinatie van antihypertensiva en statines in vaste dosis met of zonder aspirine?

Referentie

Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4

Duiding

Paul De Cort, em.
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een combinatie van minstens twee antihypertensiva en een statine in vaste dosis, met of zonder aspirine, als primaire preventiestrategie voor cardiovasculaire ziekten in de algemene bevolking ten opzichte van usual care of placebo?

Achtergrond

Twee van de belangrijkste beïnvloedbare cardiovasculaire risicofactoren zijn hypertensie en hyperlipidemie (1). Er is veel belangstelling voor eenvoudige benaderingen om deze risicofactoren aan te pakken. Combinatieregimes met een vaste dosis van preventieve medicatie, ook bekend als de 'polypill', komen dan in het vizier. De strategie werd voorgesteld in het begin van de 21^e eeuw en de verwachtingen waren zeer hoog (2). Meerdere RCT's konden een gunstig effect aantonen (3-6). Recent werd er een nieuwe systematische review en meta-analyse over dit onderwerp uitgevoerd (7).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse van individuele patiëntgegevens.

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials; tot april 2021.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: RCT's met minstens 1 000 deelnemers zonder voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte die gemiddeld (of mediaan) minstens twee jaar werden opgevolgd na de opstart van een medicamenteuze behandeling als primaire preventiestrategie, bestaande uit een combinatie van minstens twee antihypertensiva plus een statine in vaste dosissen, met of zonder aspirine, samen (als 'combinatiepil' of 'polypill') of apart ingenomen, in vergelijking met usual care of placebo
- uiteindelijke inclusie van 3 RCT's: TIPS-3 (4), HOPE-3 (5) en PolyIran (6) met een mediane follow-up van 5 (IQR 4,8 tot 5,6) jaar.

Bestudeerde populatie

- totale inclusie van 18 162 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 63,0 jaar (SD 7,1), waarvan 9 038 (49,8%) vrouwen; 11 519 (63,4%) deelnemers hadden hypertensie, 3 523 (19,4%) diabetes en 4 243 (23,4%) rookten of hadden gerookt; de gemiddelde systolische bloeddruk was 137,7 mmHg (SD 19,1 mmHg) en de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie 121,7 mm/dl (SD 37,4 mm/dl); het gemiddelde voorspeld 10-jaars risico voor een cardiovasculaire gebeurtenis volgens de Framingham risicotabel bedroeg 17,7% (SD 8,7%).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte en arteriële revascularisatie
- secundaire uitkomstmaat: primaire uitkomstmaat, uitgebreid met angina pectoris en met angina pectoris en hartfalen; afzonderlijke cardiovasculaire eindpunten; globale mortaliteit
- intention-to-treatanalyse
- Kaplan-Meier overlevingscurves en Cox proportional hazards model
- subgroepanalyses voor aspirine versus geen aspirine en voor aan-of afwezigheid van verschillende cardiovasculaire risicofactoren.

Resultaten

- van de primaire uitkomstmaat: 276 (3%) gebeurtenissen in de groep met vaste dosis combinatie versus 445 (4,9%) in de controlegroep; HR 0,62 met 95% BI van 0,53 tot 0,73, $p < 0,0001$
- van de secundaire uitkomstmaten: statistisch significant minder gebeurtenissen met vaste combinatie versus controlegroep voor de uitgebreide samengestelde uitkomstmaten, cardiovasculaire sterfte (HR 0,65 met 95% BI van 0,52 tot 0,81), hartinfarct (HR 0,52 met 95% van 0,38 tot 0,70), beroerte (HR 0,59 met 95% BI van 0,45 tot 0,78) en revascularisatie (HR 0,54 met 95% BI van 0,36 tot 0,80), maar niet voor niet-cardiovasculair overlijden ($p=0,36$) en globale mortaliteit ($p=0,13$)
- grotere effectgroottes wanneer aspirine is toegevoegd aan de behandeling; effectgroottes waren vergelijkbaar in subgroepen gebaseerd op LDL-cholesterolconcentratie, bloeddruk, diabetes, rookstatus, BMI, geslacht, 10-jaars risico voor een cardiovasculaire gebeurtenis
- statistisch significant meer voorkomen van duizeligheid in de vaste combinatiegroep versus de controlegroep (11,7% versus 9,2%; $p < 0,0001$)
- geen statistisch significante toename van gastro-intestinale bloedingen in de groep met vaste combinatie én aspirine versus de controlegroep (0,4% versus 0,2%; $p=0,15$)
- geen verschil tussen beide groepen in nierfalen, hemorragische beroerte, fatale bloeding en peptisch ulcus.

Besluit van de auteurs

Een vaste dosis combinatiestrategie in het kader van primaire cardiovasculaire preventie vermindert substantieel cardiovasculaire ziekte, hartinfarct, beroerte, revascularisatie en cardiovasculaire sterfte. Deze voordelen zijn consistent en worden niet beïnvloed door cardiovasculaire risicofactoren.

Financiering van de studie

Population Health Research Institute voor de meta-analyse ; er is gemeld dat de financierders van elke geïncludeerde studie in deze meta-analyse geen rol hadden in het studiedesign, de rekrutering, de analyses, de interpretatie van de resultaten en het schrijven van het rapport.

Belangenvermenging van de auteurs

20 van de 25 auteurs verklaren financiële vergoeding te hebben ontvangen voor consultancy van minstens één (meestal meerdere) farmaceutische firma.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

De auteurs kiezen voor een literatuurzoektocht naar gepubliceerde studies met minstens 1 000 deelnemers die men over een periode van minstens 2 jaar opvolgde. Ze verantwoorden hun keuze omdat dit - volgens hen - de diversiteit van de bevolking het beste zou benaderen en de kans op publicatiebias zou verminderen. Kleinere studies worden immers niet altijd gepubliceerd en bovendien worden subgroepen vaker over-vertegenwoordigd. Maar houdt deze methode van

selecteren niet a priori een selectiebias in? Hierbij denken we meteen ook aan het feit dat voor grote studies veel financiering nodig is, dikwijls afkomstig van de farmaceutische industrie.

Een andere belangrijke methodologische tekortkoming is dat er nergens pogingen zijn ondernomen om de kwaliteit van de geïncludeerde studies te objectiveren: informatie over blinding is afwezig en de andere risico's van bias komen niet aan bod. Het enige wat de lezer dan rest, is de verschillen in methodologie van de individuele studies narratief te vergelijken:

1. *De TIPS-3* ($n=5\ 713$, vrouwen 53,3%, leeftijd 63 jaar) is een dubbelblinde gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie met 2×2 factorial design. Van de 7 534 geselecteerde kandidaten konden er 1 821 personen (24,2%) niet worden geïncludeerd omdat ze na de 3 tot 4 weken run-in fase ongewenste effecten van de proefmedicatie hadden ($n=715$) of een gebrek aan therapietrouw vertoonden ($n=560$). Tijdens deze run-infase kregen de patiënten de halve dosis van de combinatiepil (100 mg atenolol, 25 mg hydrochlorthiazide, 10 mg ramipril, 40 mg simvastatine) met 75 mg aspirine. Bij minstens 80% therapietrouw en afwezigheid van ongewenste effecten werd er gerandomiseerd naar de volledige dosis combinatiepil versus placebo, aspirine versus placebo en maandelijks 60 000 IU vit D versus placebo. Deze run-in fase kan de studie-uitval vertekenen en het aantal gerapporteerde ongewenste effecten minimaliseren. Er waren opvallend ook veel patiënten met hypertensie (83,8%) en diabetes (36,7%).
2. *De Hope-3 studie* ($n=12\ 705$, vrouwen 45,5%, leeftijd 65,7 jaar) is een dubbelblinde, multicentrische, placebogecontroleerde studie met 2×2 factorial design, van dezelfde auteursgroep als de vorige studie. Ze had ook een run-infase van 4 weken met single-blind polypill toediening, en deelnemers met ongewenste effecten werden eveneens uitgesloten zonder details te geven. Deze studie had geen 'aspirine-arm' omdat volgens de auteurs 'de voordelen hiervan voor primaire cardiovasculaire preventie niet bewezen zijn'. De bloeddrukmedicatie is candesartan 16 mg/d en hydrochlorthiazide 12,4 mg/d. De arts besliste of rosuvastatine al of niet werd toegediend (versus placebo, open-label). Hier bedroeg het aantal hypertensieven 37,7% en diabetici 12,3%.
3. *De PolyIran studie* ($n=6\ 838$, vrouwen 51%, leeftijd <65 jaar 82%) is een pragmatische, niet-geblindeerde, clustergerandomiseerde RCT die de polypill onderzocht in primaire en secundaire preventie van cardiovasculaire ziekten (alleen de individuele gegevens van primaire preventie patiënten worden gebruikt in de meta-analyse). De rekruteringscriteria waren vaag omschreven. De titrering van de samenstelling van de polypill gebeurde op basis van de nevenwerkingen (hoest, duizeligheid, hypotensie). De ACE-I kon vervangen worden door 40 mg valsartan. De initiële polypill bevatte aspirine (81 mg), atorvastatine (20 mg), hydrochlorthiazide (12,5 mg), enalapril (5 mg). De lokale gezondheidswerkers en de huisarts bekleedden een centrale onderzoeksrol. Zij zorgden ook voor 3-maandelijkse educatieve trainingsmomenten over gezonde levensstijl (voeding met weinig vet, zout en suiker, oefeningen, gewicht, verbod op roken). De randomisatie naar clusters met ofwel enkel niet-farmacologische interventies ofwel samen met de polypill (allocation 1:1) gebeurde door statistici van de universiteit van Birmingham UK. Cardiovasculaire ziekten waren aanwezig bij 10,7%, hypertensie bij 46,8% en diabetes bij 16,9%.

Uit dit overzicht leren we dat er dus duidelijke verschillen bestaan in de methodologie, het medicatieschema en de run-in fase. Het laatste geeft aanleiding tot inclusiebias met vertekening van de (in)tolerantie voor een gestandaardiseerde polypill. Er bestaat ook een duidelijke klinische heterogeniteit tussen de geïncludeerde studies. Zo is de aard en de toepassing van niet-medicamenteuze maatregelen alleen bij de PolyIran-studie duidelijk beschreven. Er bestaat ook een opmerkelijk verschil in cardiovasculaire risicofactoren tussen de drie studies.

Beoordeling van de resultaten

Blijft nog de belangrijke vraag van extrapolatiebaarheid van deze studie naar de Belgische situatie want het merendeel van de proefpersonen leeft in niet-Westerse landen. De TIPS-3-studie rekruteert voor 88% in India, Bangladesh en Indonesië, slechts 2,1% in Canada als enig Westers land. De Hope-

3-studie rekruteert in 21 landen waarbij blanke Westerse onderzoekpersonen slechts 20,5% van de totale onderzoekspopulatie vormen die verder bestaat uit Chinese (29%) Latijns Amerikaanse (27%) en Aziatische (20%) mensen. De PolyIran-studie rekruteert vooral (82,7%) Turkmeense mensen in het rurale Noord-Oosten van Iran. De overige zijn niet-Turkse Iranezen uit dezelfde regio (provincie Golestan). Van al deze landen hebben we geen idee hoe de reguliere primaire preventie van cardiovasculaire aandoeningen verloopt en of ze vergelijkbaar is met de onze. Het betreffen alleszins regio's met een verschillend socio-economisch profiel dan het Belgische bevolking. Mogelijk is ook door het uitvoeren van de studie de toegang tot medicatie toegenomen, wat een vertekend beeld van de resultaten kan geven.

Voor de primaire uitkomstmaat vindt men een NNT van 37 over een behandelingsperiode van 5 jaar met de vaste combinatie strategie die tevens ook aspirine bevat. De beste resultaten worden bekomen bij oudere (>63 jaar) mannen met intermediair of hoger cardiovasculair risicoprofiel én hypertensie. Dit resultaat is aan de magere kant want in een Cochrane Review van 2018 berekende men voor de behandeling met alleen een lage dosis hydrochlorthiazide (12,5 mg) ter preventie van beroerte en alle cardiovasculaire gebeurtenissen samen bij patiënten met ongecompliceerde hypertensie in primaire preventie een NNT van ongeveer 20 over een periode van 5 jaar (8). De eerder beperkte behandelingsresultaten kunnen op wereldschaal misschien wel interessant zijn, maar zouden binnen onze zorgcontext vergeleken moeten worden met de optimalisatie van een individueel aangepaste strategie. Wat het nut van aspirine betreft binnen primaire preventie bespraken we in Minerva verschillende studies die wijzen op een negatieve balans tussen reductie in ischemisch vaatlijden en verhoogd risico van bloedingen (9-12).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In de richtlijn globaal cardiovasculair risicobeheer beveelt men aan om bij patiënten met een matig verhoogd risico (score 5-9%), naast de niet-medicamenteuze adviezen, te starten met medicatie, vooral als bijkomende risicofactoren aanwezig zijn (zoals obesitas, sedentariteit) (1). Men moet rekening houden met de motivatie van de patiënt en de comorbiditeit die een impact heeft op de levensverwachting. Een gestandaardiseerde farmacologische (en niet-farmacologische) benadering op een systematische basis in plaats van een individueel beleidsschema wordt niet aanbevolen. Als medicamenteuze behandeling stelt men voor: acetylsalicylzuur 80 mg (niveau van bewijskracht zeer laag, niveau van experten advies!), statine (simvastatine of pravastatine 40 mg) (niveau van bewijskracht 2), antihypertensiva (streefdoel <140/90 mmHg) (niveau van bewijskracht 2). Een nieuwe risicobepaling is zinvol na 1 jaar. Bij laag verhoogd risico (score 4%) dient een gezonde leefstijl aanbevolen te worden en moet het risico na 3 jaar opnieuw geëvalueerd worden.

Besluit van Minerva

Deze systematische review en meta-analyse van een selectie van grote RCT's die verschillen in studiedesign en onderzoekspopulatie toont een statistisch significante winst aan van een vaste combinatie met antihypertensiva, statines (en aspirine) versus een controlegroep voor de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een matig tot hoog cardiovasculair risicoprofiel in regio's met een lage tot matige socio-economische status. Naast onzekerheid over de klinische relevantie zijn de resultaten niet extrapol eerbaar naar de Belgische zorgcontext.

Referenties

1. Globaal cardiovasculair risicobeheer. Ebpracticenet. Domus Medica, bijgewerkt 2007.
2. Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419. DOI: 10.1136/bmj.326.7404.1419
3. Bahiru E, de Cates AN, Farr MR, et al. Fixed-dose combination therapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, Issue 3. DOI: 10.1002/14651858.CD009868.pub3

4. Yusuf S, Joseph P, Dans A, et al. Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:216-28. DOI: 10.1056/NEJMoa2028220
5. Yusuf S, Lonn E, Pais P, et al. Blood-pressure and cholesterol lowering in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2032-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1600177
6. Roshandel G, Khoshnia M, Poustchi H, et al. Effectiveness of polypill for primary and secondary prevention of cardiovascular diseases (PolyIran): a pragmatic, cluster-randomised trial. *Lancet* 2019; 394:672–83. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31791-X
7. Joseph P, Roshandel G, Gao P, et al; Polypill Trialists' Collaboration. Fixed-dose combination therapies with and without aspirin for primary prevention of cardiovascular disease: an individual participant data meta-analysis. *Lancet* 2021;398:1133-46. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01827-4
8. Wright JM, Musini V et al. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 4. DOI: 10.1002/14651858.CG001841.pub3
9. Mouzon A, Sennesael A-L. Wat is het risico van een intracranieële bloeding met aspirine als primaire preventie? *Minerva Duiding* 15/06/2020.
10. Huang WY, Saver JL, Wu YL, et al. Frequency of intracranial hemorrhage with low-dose aspirin in individuals without symptomatic cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2019;76:906-14. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.1120
11. Valentin S. Geen plaats voor aspirine in primaire cardiovasculaire preventie. *Minerva Duiding* 15/02/2020.
12. Mahmoud A, Gad M, Elgendy A, et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2019;40:607-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy813