



Invloed van LDL-cholesterolverlaging op majeure vasculaire complicaties

Referentie

Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2016;316:1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet, Université Libre de Bruxelles (ULB) ; Laboratoire de Médecine Factuelle de l'ULB

Minerva gaf in 2007 kort commentaar op een meta-analyse over het effect van statines op cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit bij patiënten zonder bewezen cardiovasculaire aandoening (1,2). We besloten dat een behandeling met statines wel het risico van cardiovasculaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen kan reduceren bij deze populatie, maar niet de mortaliteit. In 2012 publiceerde Minerva de bespreking van een meta-analyse over de werkzaamheid van statines in primaire preventie bij personen met een laag cardiovasculair risico (3,4). De meta-analyse toonde aan dat een behandeling met statines bij deze populatie het risico van coronaire en cerebrovasculaire gebeurtenissen en de globale mortaliteit kan reduceren, maar niet de mortaliteit als gevolg van een myocardinfarct of een CVA. In The Lancet publiceerde de Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration in 2016 een klinische review over de evidentie van de werkzaamheid en de veiligheid van statines die is vastgesteld in de verschillende meta-analyses (5). De auteurs suggereren dat er een dosisrespons bestaat tussen LDL-cholesteroldaling en de reductie van majeure vasculaire gebeurtenissen. In het editoriaal van deze maand geven we meer uitgebreid commentaar op deze review (6).

Behalve statines zijn er ook andere behandelingen die de cardiovasculaire risico's verbonden aan het LDL-cholesterolgehalte kunnen verminderen. Zo gaf Minerva in 2011 kort commentaar op een systematische review met meta-analyse over het effect van fibraten op cardiovasculaire uitkomstmaten (7,8). Voor een samengestelde uitkomstmaat van cardiovasculaire eindpunten leidden fibraten in primaire preventie tot een verschil dat net de drempel van statistische significantie haalde. Het verschil in coronaire gebeurtenissen was statistisch significant.

In 2016 publiceerden Silverman et al. een systematische review met meta-analyse van studies in primaire en secundaire preventie over het verband tussen LDL-cholesterolverlaging en reductie van het cardiovasculaire risico (9). De auteurs includeerden 49 RCT's (n=312 175) met verschillende cholesterolverlagende interventies (al dan niet statines). De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 62 jaar en 24% was vrouw. De gemiddelde initiële LDL-cholesterol bedroeg 122,3 mg/dl en er waren 39 645 majeure vasculaire gebeurtenissen (cardiovasculaire sterfte, coronair of cerebrovasculair accident). De auteurs onderzochten het effect van verschillende interventies: statines (N=25), interventies die upregulatie veroorzaken van de LDL-receptor zoals dieet, galzuursequeranten, ileale bypass, ezetimibe (N=8), interventies die LDL-cholesterol verlagen via een ander mechanisme zoals fibraten (N=9), niacine (N=3) of CETP (cholesteryl ester transfer protein)-inhibitoren (N=3), en ten slotte PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9)-inhibitoren (N=2).

Voor majeure vasculaire gebeurtenissen gaf een 38,7 mg/dl vermindering in LDL-cholesterol (= -1 mmol/L) een **relatief risico (RR)** van

- 0,77 met statines (95% BI van 0,71 tot 0,84; p<0,001)
- 0,75 met de 8 interventies die upregulatie veroorzaken van de LDL-receptor (95% BI van 0,66 tot 0,86; p=0,002)

Bij behandeling met niacine en CETP-inhibitoren was de vermindering van het risico van majeure vasculaire gebeurtenissen op basis van de mate van LDL-cholesterolverlaging geringer dan verwacht:

- RR van 0,94 met niacine (95% BI van 0,89 tot 0,99) versus een verwachte RR van 0,91 (95% BI van 0,90 tot 0,92)
- RR van 1,01 met de CETP-inhibitoren (95% BI van 0,94 tot 1,09) versus een verwachte RR van 0,90 (95% BI van 0,89 tot 0,91) met p=0,002

Voor fibraten was er een grotere risicoreductie dan verwacht: RR van 0,88 (95% BI van 0,83 tot 0,92) versus een verwachte RR van 0,94 (95% BI van 0,93 tot 0,94) met $p=0,02$.

Voor de PCSK9-inhibitoren was de risicoreductie niet significant verschillend van de verwachte risicoreductie: RR van 0,49 (95% BI van 0,34 tot 0,71) versus een verwachte RR van 0,61 (95% BI van 0,58 tot 0,65) met $p=0,25$.

Deze **meta-regressie-analyse** toont aan dat er bij LDL-cholesterolverlagende interventies (alleen statines en interventies die LDL-cholesterol verlagen via upregulatie van de LDL-receptor) een verband bestaat tussen de vastgestelde LDL-cholesteroldaling en het aantal majeure cardiovasculaire gebeurtenissen over 5 jaar, zowel in primaire als in secundaire preventie.

Besluit

Deze analyse brengt argumenten aan voor LDL-cholesterol als cardiovasculaire risicofactor met een gelijkaardig effect voor de verschillende cholesterolverlagende behandelingen (statines, CETP-inhibitoren, fibraten, PCSK9-inhibitoren). Vanuit fysiopathologisch standpunt zijn deze bevindingen dus interessant. We moeten er wel op wijzen dat dit soort van meta-analyses geen rekening houdt met behandelingsmodaliteiten (onder andere dosis en duur) en met ongewenste effecten (10,11). Om deze therapeutische aanpak toe te passen in de praktijk zou het, op basis van de resultaten van de hier besproken meta-regressie-analyse, nuttig kunnen zijn om pragmatische studies op te zetten die de gebruikelijke zorg vergelijken met aangepaste behandelingen die een precieze LDL-cholesterolvermindering nastreven.

Referenties

1. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(4):55-7.
2. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13. DOI: 10.1001/archinte.166.21.2307
3. De Weirdt S, Lemiengre M. Het nut van statines als preventie bij patiënten met een laag cardiovasculair risico: een meta-analyse. *Minerva* 2012;11(4):43-4.
4. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011;183:E1189-202. DOI: 10.1503/cmaj.101280
5. Collins R, Reith C, Emberson J, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016;388:2532-61. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5
6. Sculier JP. Een review over de werkzaamheid en veiligheid van statines in *The Lancet*: hoe interpreteren? [Editoriaal] *Minerva* 2017;16(7):161-2.
7. Lemiengre M. Effect van fibraten op cardiovasculaire uitkomsten. *Minerva* bondig 28/01/2011.
8. Jun M, Foote C, Lv J, et al. Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:1875-84. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60656-3
9. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1289-97. DOI: 10.1001/jama.2016.13985
10. Navarese EP, Kolodziejczak M, De Servi S. Interventions to lower low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;317:439. DOI: 10.1001/jama.2016.19058
11. Zafar K, Inayat M. Interventions to lower low-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular risk. *JAMA* 2017;317(4):439-40. DOI: 10.1001/jama.2016.19061