



# Is er een verband tussen LDL-cholesterol en de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen bij personen van 75 jaar en ouder?

### Referentie

Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the national institutes of health pooled cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:2560-7. DOI: 10.1111/jgs.16123

### Duiding

Kézia Korpak, Service de gériatrie, CHU Charleroi

In 2017 analyseerde Minerva een systematische review die geen verband vond tussen een hoog LDL-cholesterolgehalte en de cardiovasculaire of globale mortaliteit bij personen van 60 jaar of ouder (1,2). Andere epidemiologische studies die een verband probeerden aan te tonen tussen LDL-cholesterol en cardiovasculaire gebeurtenissen bij oudere patiënten, bleken tegenstrijdig te zijn (3). Rekening houdend met de demografische stijging van het aantal 75-plussers (4), is de vraag naar de relatie tussen het risico van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (AVD) en LDL-cholesterol (LDL-C) in een populatie zonder of met bekende risicofactoren zoals roken, hoge bloeddruk en diabetes, meer dan terecht.

De hier geanalyseerde prospectieve cohortstudie omvat een gepoolde analyse van gegevens van 4 cohorten die de risicofactoren voor en de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen prospectief gemeten hebben: de Cardiovascular Health Study, de Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, de Framingham Study en de Framingham Offspring Study (5). Alleen deelnemers van 75 jaar en ouder, zonder cardiovasculaire aandoeningen zoals hartfalen, perifere arteritis, coronaire hartziekte (angor en infarct) en cerebrovasculaire aandoeningen (CVA en TIA), werden in de studie geïnccludeerd. De auteurs selecteerden deelnemers vroegtijdig voor follow-up met de bedoeling om over een minimale periode van 5 jaar het aantal personen onder hypolipemiërende behandeling te verminderen. De belangrijkste doelstellingen waren: 1) het niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde globale risico te beoordelen tussen cardiovasculaire gebeurtenissen en LDL-C bij oudere volwassenen (leeftijd  $\geq 75$  jaar) zonder bekende atherosclerotische cardiovasculaire ziekte; en 2) de impact van hyperlipidemie te beoordelen op het risico van een nieuwe atherosclerotische cardiovasculaire ziekte bij ouderen met verschillende risicoprofielen. Variabelen die tijdens het initiële onderzoek werden verzameld zijn: leeftijd, geslacht, etniciteit, LDL-C, totaal cholesterol, HDL-C, triglyceriden, hypolipemiërende behandeling, diabetes en roken, BMI, creatinineklaring (berekend aan de hand van de Cockcroft-Gault-formule), systolische en diastolische bloeddruk, bloeddrukverlagende medicatie en ten slotte het percentage personen onder aspirine. Het primaire eindpunt was een combinatie van cardiovasculaire mortaliteit, myocardinfarct en CVA gedurende de hele follow-upperiode.

In totaal werden 2 667 deelnemers met een gemiddelde leeftijd van 78 jaar (range 76 tot 82) opgevolgd over een mediane duur van 8,3 jaar. Van hen was 59% vrouw, 5,4% rookte, 12,5% had diabetes en 67,9% leed aan hypertensie. Van de personen met hyperlipidemie was de mediane LDL-C 143 mg/dl (IQR 132-158 mg/dl). Van degenen zonder hyperlipidemie (n=1 501) bedroeg de mediane LDL-C 104 mg/dl (IQR 89-117 mg/dl). De groep met hyperlipidemie bestond zowel uit mensen die statines en andere lipidenverlagende medicatie namen (26,2%) als uit personen met een LDL-C van  $\geq 130$  mg/dl. De niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde analyses toonden geen verband tussen LDL-C en atherosclerotische cardiovasculaire ziekte (gecorrigeerd risicoverschil=1,022 met 95% BI van 0,998 tot 1,046; p=0,07). Bij volwassenen zonder andere risicofactoren (niet-roker, geen diabetes noch hypertensie) waren de percentages gebeurtenissen vergelijkbaar tussen degenen met en zonder hyperlipidemie (percentage gebeurtenissen op de Kaplan-Meiercurve bedraagt respectievelijk 5,8% en 7,0%; p=0,25). Bij volwassenen met een of twee of meerdere andere risicofactoren, bleek hyperlipidemie evenmin geassocieerd met het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen na 5 jaar (percentage gebeurtenissen op de Kaplan-Meiercurve 12,8% versus 15,0%; p=0,44 voor een andere risicofactor en 21,9% versus 24,0%; p=0,59 voor ten minste twee andere risicofactoren).

De vergelijking tussen de groep met hyperlipidemie (n=1 166) en zonder hyperlipidemie (n=1 501) liet geen significant verschil zien voor het primaire eindpunt, zelfs niet na correctie voor mogelijke confounders (gecorrigeerd risicoverschil=1,022; 95% BI 0,998 tot 1,046; p=0,07). Interacties voor leeftijd ( $<80/\geq 80$  jaar) en etniciteit werden

nagegaan en veranderden de resultaten niet. In een sensitiviteitsanalyse met volwassenen die lipidenverlagende medicatie kregen (n=306), werd bij de niet-gecorrigeerde analyses geen verband gevonden tussen LDL-C en het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen (niet-gecorrigeerde HR 1,013 met BI 95% van 0,991 tot 1,036; p=0,25), maar wel een borderline verschil na correctie voor andere cardiovasculaire risicofactoren (gecorrigeerde HR 1,024 met 95% BI van 1,001 tot 1,047; p=0,04). Ten slotte toonden de subgroepanalyses een hogere 'niet-cardiovasculaire mortaliteit/cardiovasculaire mortaliteitsratio' in de 3 laagste LDL-C-decielen. De studie hield geen rekening met belangrijke risicofactoren zoals sociaaleconomisch niveau.

Deze studie roept vragen op over het werkelijke nut van de LDL-cholesterolbepaling als primaire preventiestrategie bij deze populatie. De analyse van een subgroep met een zeer laag LDL-cholesterol wijst op een hoger risico van globale mortaliteit. Een systematische review uit 2016 stelde reeds een omgekeerd verband vast tussen LDL-cholesterol en mortaliteit bij mensen ouder dan 60 jaar (2).

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

De ESC-richtlijn benadrukt dat leeftijd de belangrijkste factor is om het cardiovasculaire risico te bepalen, en dat de meeste mensen al een (zeer) hoog risico vertonen vanaf 65 jaar (6). Vooral bij ouderen is cardiovasculair risicobeheer controversieel. De richtlijn stelt bovendien dat verhoogde plasma LDL-cholesterolspiegels verantwoordelijk zijn voor atherosclerose en dat een verlaging van LDL-cholesterol cardiovasculaire gebeurtenissen vermindert. Ebpracticenet beveelt niet aan om bij asymptomatische mensen ouder dan 75 jaar het cardiovasculair risico te bepalen (7). NICE beveelt het gebruik van de QRISK2 aan om het cardiovasculair risico in primaire preventie te beoordelen; deze tool berekent het cardiovasculair risico tot 84 jaar (8). Wat de lipidenbalans betreft, gebruikt deze tool de cholesterol/HDL-ratio, maar niet de LDL-cholesterol. Dit is ook zo in de nieuwe versie van de tool, de QRISK3 (9).

## **Besluit**

Deze prospectieve cohortstudie omvat een gepoolde analyse van gegevens van 4 cohorten die de risicofactoren voor en de incidentie van cardiovasculaire aandoeningen prospectief gemeten hebben. Het doel was om het globale niet-gecorrigeerde en gecorrigeerde risico te beoordelen tussen cardiovasculaire gebeurtenissen en het LDL-cholesterolgehalte bij volwassenen van  $\geq 75$  jaar zonder bekende atherosclerotische cardiovasculaire ziekte en om de impact van hyperlipidemie na te gaan op het risico van nieuwe atherosclerotische cardiovasculaire ziekte bij ouderen met verschillende risicoprofielen. De resultaten tonen dat een hoog LDL-cholesterolgehalte niet geassocieerd is met een hogere cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit, ook niet na combinatie met meerdere risicofactoren, zoals hypertensie, roken of diabetes.

### **Referenties**

1. Sculier JP. Verhoogde LDL-cholesterolwaarden bij 60-plussers: geen toename van het globale en cardiovasculaire sterfterisico? *Minerva bondig* 15/04/2017.
2. Ravnskov U, Diamond DM, Hama R, et al. Lack of an association or an inverse association between low-density-lipoprotein cholesterol and mortality in the elderly: a systematic review. *BMJ Open* 2016;6:e010401. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-010401
3. Lewington S, Whitlock G, Clarke R, et al; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007;370:1829-39. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61778-4
4. Vanaf 2040 blijft de vergrijzing van de Belgische bevolking stabiel door de geleidelijke uitdoving van het babyboomeffect. *Statbel* 22/02/2018 (website geraadpleegd op 12/04/2021).
5. Nanna MG, Navar AM, Wojdyla D, Peterson ED. The association between low-density lipoprotein cholesterol and incident atherosclerotic cardiovascular disease in older adults: results from the national institutes of health pooled cohorts. *J Am Geriatr Soc* 2019;67:2560-7. DOI: 10.1111/jgs.16123
6. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016;37:2315-81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
7. Cardiovasculaire risicobepaling in de eerste lijn. Ebpracticenet 1/09/2007. Laatste update 12/07/2019.
8. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline [CG181]. Published 18/07/2014. Last updated: 27/09/2016.
9. Welcome to the QRISK@3-2018 risk calculator. Url: <https://qrisk.org/three>