



Het nut van een intensievere controle van LDL-cholesterol die verder gaat dan de huidige aanbevelingen?

Referentie

Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2

Duiding

Clément Dequiedt, médecin généraliste.

Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is het effect van een daling van 1 mmol/l (38,7 mg/dl) in LDL-cholesterolgehalte dankzij een lipidenverlagende behandeling op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen in de algemene bevolking?

Achtergrond

De impact van een statinebehandeling op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is een van de onderwerpen die Minerva reeds lang behandelt. Al in 2003 werd vastgesteld dat in secundaire preventie (al dan niet een arteriële occlusieve coronaire aandoening in de persoonlijke voorgeschiedenis) een statinebehandeling resulteerde in een reductie van het cardiovasculaire risico, ongeacht het initiële LDL-cholesterolgehalte (1,2). In 2007 kwam men tot dezelfde vaststelling in primaire preventie (3,4) en nogmaals in 2012 (5,6), hoewel de reductie toen groter was bij personen met een initieel hoog cardiovasculair risico. Tot slot duidde Minerva in 2016 een meta-analyse die een reductie van majeure vasculaire gebeurtenissen aantoonde door een daling van het LDL-cholesterolgehalte, ongeacht het soort behandeling (statines, fibraten, bariatrische heelkunde, ezetimibe, enzovoort) (7,8).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review en meta-analyse (9).

Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, Embase en Cochrane Central Register of Controlled Trials
- alleen Engelstalige publicaties

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
 - RCT's die de effecten bestudeerden van statines, ezetimibe of proproteïne convertase subtylisine/kexine type 9 (PCSK9)-remmers op het optreden van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen met een minimale follow-up van 1 000 patiëntjaren
 - de studies hadden betrekking op primaire en secundaire preventie en onderzochten één geneesmiddel versus geen geneesmiddel, intensieve behandeling versus minder intensieve behandeling of versus verschillende doses van hetzelfde geneesmiddel
- exclusiecriteria: studies die een geneesmiddel versus placebo of een ander type lipidenverlagend geneesmiddel onderzochten; studies met hemodialysepatiënten
- uiteindelijk inclusie van 52 studies met 327 037 patiënten

Uitkomstmeting

- gebruik van een random effects model met gepoolde resultaten uitgedrukt als relatief risico (RR)
- de heterogeniteit van de RR's werd beoordeeld met I^2 , terwijl de Cochrane's Q statistiek werd gebruikt om verschillen tussen subgroepen te toetsen
- de analyse gebeurde voor 4 subgroepen, verdeeld volgens het initiële LDL-cholesterolgehalte
- bij voldoende primaire gegevens voerden de auteurs een aanvullende subgroepanalyse uit voor een initieel LDL-cholesterolgehalte $<2,07$ mmol/l (80 mg/dl) en een andere subgroepanalyse in functie van de patiëntkenmerken (geslacht, diabetes, chronische nierinsufficiëntie en hartfalen)
- tot slot werden regressieanalyses uitgevoerd met de volgende covariabelen: initieel LDL-cholesterol, mate van cholesterolverlaging, gemiddelde leeftijd, 10-jaarsrisico van arteriosclerotische cardiovasculaire aandoeningen en mediane duur van de follow-up.

Resultaten

- het optreden van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen was een samengesteld eindpunt en omvatte cardiovasculaire mortaliteit, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal ischemisch CVA of coronaire revascularisatie
- voor elke verlaging van het LDL-cholesterolgehalte met 1 mmol/l daalde het relatieve risico (RR) op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen met 19%, en dit voor alle geneesmiddelenklassen (RR van 0,81 met 95% BI van 0,78 tot 0,84); men zag een vergelijkbare reductie van het RR op majeure cardiovasculaire gebeurtenissen voor de verschillende geneesmiddelenklassen (RR 0,79 met 95% BI van 0,75 tot 0,82 voor statines; RR 0,83 met 95% BI van 0,78 tot 0,89 voor ezetimibe; RR 0,85 met 95% BI van 0,80 tot 0,90 voor PCSK9-remmers) ongeacht het initiële LDL-cholesterolgehalte of de aan- of afwezigheid van type 2-diabetes of chronische nierinsufficiëntie
- de daling van het RR was groter bij patiënten met een laag risico voor een arteriosclerotische cardiovasculaire aandoening na 10 jaar (verandering in RR voor elke daling van 10% in cardiovasculair risico na 10 jaar was 0,97 met 95% BI 0,95-0,98; $p<0,0001$) en bij jongere patiënten met een gemiddelde leeftijd van 50 tot 75 jaar (verandering in RR voor elke 10 jaar jonger was 0,92 met 95% BI van 0,83 tot 0,97; $p=0,015$).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat voor elke verlaging van het LDL-cholesterolgehalte met 1 mmol/l, de reductie van het risico van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen onafhankelijk is van het initiële LDL-cholesterolgehalte of van de aanwezigheid van diabetes of een chronische nieraandoening. Volgens hen zorgt een LDL-cholesterolverlagende behandeling bij patiënten met een lager cardiovasculair risico of bij jongere patiënten mogelijk voor een vergelijkbare reductie van het relatieve risico, en zouden toekomstige studies de potentiële voordelen van een meer vroegtijdige interventie moeten onderzoeken.

Studiefinanciering

Een van de auteurs wordt ondersteund door een onderzoeksbeurs.

Belangenverstrengeling van de auteurs

Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze meta-analyse is van goede kwaliteit. De totale studiepopulatie is groot (327 037 patiënten) maar het artikel geeft geen verdere details over de kenmerken van deze populatie. Het studieprotocol is opgesteld volgens de PRISMA-aanbevelingen en de risico's van bias zijn beoordeeld aan de hand van de Cochrane risk of bias assessment tool (10,11). Zes studies werden beoordeeld met een hoog risico van bias. De meta-analyse heeft nog andere beperkingen. De eerste beperking is, zoals hierboven aangegeven, dat er in de verschillende studies meestal geen informatie beschikbaar was over de patiënten, wat mogelijk aanleiding heeft gegeven tot een **ecologische bias**. Het heeft de auteurs verplicht om de hazard ratio's en de overeenkomstige risk ratio's te gebruiken, die het gunstige effect van een behandeling sterk kunnen overschatten (12). Ook vertonen de geselecteerde studies enige heterogeniteit, met name wat betreft de duur van de follow-up en de definitie van majeure cardiovasculaire gebeurtenissen.

Bespreking van de resultaten

Met betrekking tot de schijnbaar grotere risicoreductie bij patiënten met een lager cardiovasculair risico of bij jongere patiënten, vestigen de auteurs onze aandacht op de onzekerheid van deze resultaten, aangezien ze gebaseerd zijn op gepoolde synthesegegevens terwijl de gemiddelde leeftijd van de deelnemers tussen 50 en 75 jaar lag. Het was interessant geweest om bij de regressieanalyse rekening te houden met het soort preventie (primaïr versus secundair), vermits het verwachte percentage gebeurtenissen over 10 jaar werd berekend door een lineaire extrapolatie van het percentage jaarlijkse gebeurtenissen. Tot slot is het opmerkelijk dat, hoewel vergelijking met een placebo een exclusie criterium was (hetgeen anders ook moeilijk te rechtvaardigen was), de meeste geïncludeerde studies placebo als comparator hadden.

Bij de interpretatie van de resultaten moeten we ook rekening houden met de recentste Belgische en Europese aanbevelingen over dit onderwerp waarin ook rekening gehouden wordt met de kosteneffectiviteitsratio. Die is alleen gunstig voor patiënten in secundaire preventie of voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De richtlijnen van ESC 2019 bevelen aan om, ongeacht het initiële LDL-gehalte en het cardiovasculaire risicoprofiel van de patiënt, een lipidenverlagende behandeling op te starten in primaire preventie (13). In dezelfde geest publiceerde het RIZIV in 2014 een rapport over het rationele gebruik van lipidenverlagende middelen, waarin het gebruik van statines alleen wordt aanbevolen in secundaire preventie of in primaire preventie in geval van een hoog cardiovasculair risico (14). Het gebruik van andere lipidenverlagende middelen alleen of in combinatie met statines wordt niet aanbevolen.

Besluit van Minerva

Op basis van de resultaten van deze systematische review en meta-analyse van goede methodologische kwaliteit kunnen we besluiten dat elk lipidenverlagend geneesmiddel doeltreffend en veilig is om majeure cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen, ongeacht het initiële LDL-gehalte, het cardiovasculaire risico en de aan- of afwezigheid van diabetes of een chronische nieraandoening. De variatie in effectgrootte naargelang cardiovasculair risico en leeftijd moet verder onderzocht worden.

Referenties

1. Lemiengre M. Statines en cardiovasculaire preventie: de 'Heart Protection Study'. *Minerva* 2003;2(1):8-13.
2. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)09327-3
3. Lemiengre M. Primaire preventie van cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit met statines. *Minerva* 2007;6(5):55-7.
4. 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
5. 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.
6. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al; for the 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
7. 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
8. Sculier JP. Invloed van LDL-cholesterolverlaging op majeure vasculaire complicaties. *Minerva Duiding* 15/09/2017.
9. Wang N, Fulcher J, Abeysuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:36-49. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30388-2
10. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009;6:e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100
11. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343: d5928. DOI : 10.1136/bmj.d5928
12. Sutradhar R, Austin PC. Relative rates not relative risks: addressing a widespread misinterpretation of hazard ratios. *Ann Epidemiol* 2018;28:54-7. DOI 10.1016/j.annepidem.2017.10.014
13. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz455
14. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22/05/2014. Conclusies. Juryrapport. Texte long. 22/05/2014.