



# Welke doseringsstrategie van statines voor de secundaire preventie van coronaire hartziekten?

### Referentie

Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ. LODESTAR Investigators. Treat-to-target or high-Intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. JAMA 2023;329:1078-87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487

### Duiding

Kézia Korpak, Service de Gériatrie, CHU Charleroi.  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Is een doseringsstrategie waarbij men een statine optitreert tot een LDL-cholesterolstreefwaarde van 50 tot 70 mg/dl even werkzaam als de onmiddellijke toediening van een hoge dosis statine om het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen te verminderen bij patiënten met een coronaire hartziekte?

## Achtergrond

In 2016 besprak Minerva de IMPROVE-IT-studie (1,2) binnen een context van strategieën om cardiovasculaire gebeurtenissen te reduceren bij patiënten met een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte. Hieronder valt de aanbeveling om statines toe te dienen teneinde het LDL-cholesterolgehalte te doen dalen tot minder dan 70 mg/dl. Tot nu toe wordt een hoge dosis statines aanbevolen omdat hiermee het LDL-cholesterolgehalte verder verlaagt, echter ten koste van meer ongewenste effecten (3). De hier geduide studie vergelijkt de veiligheid en klinische werkzaamheid van een doseringsstrategie waarbij men een statine optitreert tot een LDL-cholesterolstreefwaarde van 50 tot 70 mg/dl bereikte wordt versus de onmiddellijke toediening van een hoge dosis statine bij patiënten met een coronaire hartziekte (4).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- inclusie van 4 400 patiënten, ouder dan 19 jaar (gemiddelde leeftijd 65 jaar), 72% mannen, met een gediagnosticeerde coronaire hartziekte (stabiele of instabiele angor, myocardinfarct met of zonder ST-elevatie), gerekruteerd in 12 centra in Zuid-Korea tussen september 2016 en november 2019; 25% gebruikte een matige dosis en 57% een hoge dosis statine
- exclusiecriteria:
  - zwangere vrouwen of vrouwen die zwanger kunnen worden
  - ernstige ongewenste effecten of intolerantie voor statines
  - inname van geneesmiddelen met een risico op interacties met statines (krachtige cytochroom P450-, 3A4- of 2C9-inhibitoren)
  - risicofactoren voor myopathie, erfelijke spierziekten, hypothyroïdie, alcoholmisbruik, ernstige leverfunctiestoornissen (3 x hoger dan normaal) of rhabdomyolyse
  - levensverwachting van minder dan 3 jaar
  - geen opvolging langer dan een jaar mogelijk.

### Studieprotocol

Open-label gerandomiseerde gecontroleerde non-inferioriteitsstudie

- gestratificeerd volgens LDL-cholesterol  $\geq 100$  mg/dl, acuut coronair syndroom (instabiele angor of myocardinfarct), aanwezigheid van diabetes, toediening van rosuvastatine of atorvastatine

- interventie: ‘treat-to-target’-groep waarbij de dosis statine wordt opgetitreerd tot het LDL-cholesterol tussen 50-70 mg/dl bereikt wordt
- comparator: ‘high-intensity’-groep waarbij meteen een hoge dosis statine (20 mg rosuvastatine of 40 mg atorvastatine, volgens de ACC/AHA-richtlijnen van 2013 (5) wordt opgestart
- een additionele behandeling zoals ezetimibe is toegestaan maar wordt niet aangemoedigd
- controle van andere risicofactoren (hypertensie, roken, lichaamsbeweging, glykemiecontrole, gewicht) wordt wel aangemoedigd
- non-inferioriteitsmarge van 3 procentpunten tussen de twee groepen
- follow-up na 6 weken, vervolgens na 3, 6, 12, 24 en 36 maanden.

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van overlijden (cardiovasculair en niet-cardiovasculair), myocardinfarct, CVA en invasieve coronaire revascularisatie (endovasculair of bypass)
- secundaire uitkomstmaten:
  - optreden van diabetes
  - ziekenhuisopname voor hartfalen, veneuze trombo-embolie, endovasculaire revascularisatie voor perifere arteriële aandoeningen of aortachirurgie
  - eindstadium nierfalen
  - onderbreking of stopzetting van statine wegens intolerantie
  - behandeling voor cataract
  - afwijkende bloedresultaten.

### **Resultaten**

- 4 341 deelnemers voltooiden de follow-up van 3 jaar
- totaal aantal persoonsjaren: 6.449 in de ‘treat-to-target’-groep; 6.461 in de ‘high-intensity’-groep
- in de ‘treat-to-target’-groep werd de statinedosis in 17% van de gevallen verhoogd, in 9% verlaagd en in 73% van de gevallen behouden; aan het einde van de follow-up kreeg 56% een hoge dosis statine, vergeleken met 89% in de ‘high-intensity’-groep
- voor de primaire uitkomstmaat: 8,1% bereikte een samengesteld eindpunt in de ‘treat-to-target’-groep versus 8,7% in de ‘high-intensity’-groep wat neerkomt op een statistisch niet-significant verschil
- voor de secundaire uitkomstmaten: geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen
- alleen een post-hocanalyse van een samengesteld eindpunt met de novo diabetes, verhoging van aminotransferasen en creatinekinases en eindstadium nierfalen toonde een lager aantal gebeurtenissen in de ‘treat-to-target’-groep (6,1% versus 8,2%; absoluut verschil -2,1% met 95% BI van -3,6% tot -0,5%;  $p=0,009$ )
- de streefwaarde van LDL-cholesterol werd na 3 jaar bij minder dan 60% van de deelnemers bereikt, zonder significant verschil tussen beide groepen ( $p=0,21$ )
- alleen na 6 weken was het LDL-cholesterol in de ‘treat-to-target’-groep significant hoger (69,6 mg/dl) versus de controlegroep (66,8 mg/dl); verschil van 2,8 mg/dl met 95% BI van 1,3 tot 4,3;  $p<0,001$ ).

### **Besluit van de auteurs**

Bij patiënten met een coronaire hartziekte is een doseringsstrategie waarbij men de dosis statine aanpast teneinde een LDL-cholesterolstreefwaarde tussen 50 en 70 mg/dl te bereiken niet slechter dan de onmiddellijke toediening van een hoge dosis statine om cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd gefinancierd door Zuid-Koreaanse bedrijven (Samjin Pharmaceutical (producent van rosuvastatine) en Chong Kun Dang Pharmaceutical (producent van atorvastatine en ezetimibe)), en ondersteund door het Seoul Cardiovascular Research Centre.

## Belangenconflicten van de auteurs

De auteurs ontvingen subsidies van farmaceutische bedrijven (Samjin Pharmaceutical en Chong Kun Dang Pharmaceutical) en spreekgelden van Medtronic, Edward Lifesciences en Viatrix Korea.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Het studieprotocol was niet geblindeerd voor deelnemers en zorgverleners, maar de gebeurtenissen werden wel blind beoordeeld door een gegevens- en veiligheidscontroleteam. De auteurs gebruikten een geschikte analysemethode, namelijk een **Kaplan-Meier-curve** met **log-ranktest**. Gezien het lage aantal waargenomen gebeurtenissen heeft deze studie onvoldoende statistische power. Een verschil tussen de studiearmen kan dus niet definitief uitgesloten worden. Het aanzienlijk meer voorschrijven van ezetimibe in de ‘treat-to-target’-arm kan de resultaten beïnvloed hebben ten gunste van de non-inferioriteit. We moeten opmerken dat na 6 weken en 3 maanden follow-up het percentage deelnemers dat de streefwaarde had bereikt, lager was in de ‘treat-to-target’-groep dan in de controlegroep. Het heeft dus langer geduurd om de streefwaarde te bereiken met een getitreerde dosis zonder dat dit de resultaten voor de klinische uitkomstmaten beïnvloed heeft. Tot slot had men mogelijks met een langere follow-upperiode verschillen in uitkomstmaten kunnen vaststellen. Een studie van 2018 toonde immers aan dat de werkzaamheid van een hooggedoseerde statinebehandeling na 5 jaar superieur was bij patiënten die percutane coronaire revascularisatie hadden ondergaan (6).

### Beoordeling van de resultaten

De studiepopulatie was goed gedefinieerd, maar omvatte patiënten die zowel een acute als een chronische gebeurtenis hadden doorgemaakt. Dit is in tegenstelling tot andere studies zoals IMPROVE-IT, waarin men alleen patiënten in de acute fase includeerde (1,2). Men vond geen verschil tussen beide groepen voor wat betreft de primaire uitkomstmaat. Aan het einde van de follow-upperiode zag men weinig aanpassingen van de statinedosis om de streefwaarde te bereiken. Zo werd slechts bij 9% van de deelnemers de dosis verlaagd, wat de werkelijke impact van de titratie strategie in vraag stelt. Er werd minder vaak een hoge dosis statine voorgeschreven in de ‘treat-to-target’-groep (56% vergeleken met 89% in de ‘high-intensity’-groep) maar een verschil in het optreden van statinegerelateerde ongewenste effecten kon niet aangetoond worden. Dat is een belangrijke vaststelling voor klinici. Slechts ongeveer 60% van de deelnemers bereikte de LDL-cholesterolstreefwaarde, wat mogelijks het gevolg is van het feit dat de combinatie met andere moleculen, waaronder ezetimibe, niet vaak is voorgeschreven.

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

De NICE-richtlijn voor de klinische praktijk van 2023 vermeldt dat statines het aantal recidives van myocardinfarct en het aantal sterfgevallen verminderen (7). De RIZIV-consensusconferentie van 2014 over het rationele gebruik van lipidenverlagende medicatie geeft met een matig niveau van bewijs aan dat statines het risico van cardiovasculaire gebeurtenissen verminderen en dat gebruik van een statine in een hoge dosis het risico verder verlaagt (8). NICE beveelt een dosis van 80 mg atorvastatine aan voor secundaire preventie, tenzij er een risico bestaat van interactie of ongewenste effecten (een update van deze aanbevelingen wordt verwacht) (9). Andere richtlijnen moedigen het gebruik van statines in een hoge dosis aan, ongeacht de individuele respons op de behandeling (10). De aanbevelingen van de European Society of Cardiology en de European Atherosclerosis Society van 2019 pleiten voor strengere streefwaarden voor patiënten met een zeer hoog risico (inclusief patiënten met coronaire hartziekte), zijnde <55 mg/dl LDL-cholesterol en  $\geq 50\%$  reductie met een stapsgewijze aanpak (11,12).

## Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie toont bij patiënten met een coronaire hartziekte geen verschil aan in veiligheid en werkzaamheid wanneer de statinedosis wordt opgetitreerd tot het bereiken van LDL-cholesterol-streefwaarde <70 mg/dl in vergelijking met de onmiddellijke toediening van een statine aan vaste hoge dosis. Hoewel een aanpak die rekening houdt met de individuele respons op de behandeling interessant kan zijn, moet hiervan de echte meerwaarde nog bepaald worden.

### Referenties

1. Chevalier P. Post acuut coronair syndroom: ezetimibe toevoegen aan simvastatine? *Minerva* 2016;15(5):110-3.
2. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1410489
3. Smith SC Jr, Grundy SM. 2013 ACC/AHA guideline recommends fixed-dose strategies instead of targeted goals to lower blood cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:601-12. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.06.1159
4. Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ. LODESTAR Investigators. Treat-to-target or high-Intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329:1078-87. DOI: 10.1001/jama.2023.2487
5. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2889-934. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
6. Kim J, Park KT, Jang MJ, et al. High-intensity versus non-high-intensity statins in patients achieving low-density lipoprotein cholesterol goal after percutaneous coronary intervention. *Am Heart Assoc* 2018;7:e009517. DOI: 10.1161/JAHA.118.009517
7. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline 181. Published: 18 July 2014. Last updated: 24 May 2023.
8. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22/05/2014. Samenvatting van het literatuuronderzoek. Url: [https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_literatuur\\_samenvatting\\_20140522.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_literatuur_samenvatting_20140522.pdf)
9. Lipid modification therapy for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. (1.4) in National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification. Clinical guideline 181. Published : 18/07/2014. Last updated : 24/05/2023.
10. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/PhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139:e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625
11. Kownator S, Kinnel M. Recommandations ESC 2019 : Dyslipidémies. Mis à jour le 17/11/2019. Url: <https://www.cardio-online.fr/Actualites/A-la-une/Recommandations-ESC-2019-Dyslipidemies>
12. European Atherosclerosis Society (EAS) en European Society of Cardiology. 2019 ESC/EAS Guidelines on management of dyslipidaemias.