



# Gunstig effect van statines bij chronische nierinsufficiëntie zonder nierdialyse

### Referentie

Tunncliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Cochrane Database Syst Rev 2023, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub3

### Duiding

Jean-Paul Sculier, Jules Bordet;  
Laboratoire de Médecine Factuelle,  
Faculté de Médecine, ULB.  
Geen belangenvermenging met het  
onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de voor- en nadelen van statines in vergelijking met placebo, geen behandeling, standaardzorg of een ander statine bij volwassenen met chronische nierinsufficiëntie zonder nood aan nierdialyse?

## Achtergrond

Cardiovasculaire aandoeningen zijn de voornaamste oorzaak van mortaliteit bij personen met chronische nierinsufficiëntie (CNI). Het absoluut risico van cardiovasculaire gebeurtenissen is vergelijkbaar met dat van personen met een coronaire hartziekte. Minerva beoordeelde in 2014 een meta-analyse waarin men een voordeel zag van statines bij personen met nierinsufficiëntie en al dan niet met bekende cardiovasculaire risicofactoren (1,2). Het gunstige effect was kleiner en minder duidelijk naarmate de nierinsufficiëntie toenam. Tien jaar later verscheen een update van deze systematische review met meta-analyse (3).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review.

### Geraadpleegde bronnen

- Cochrane Kidney and Transplant Register of Studies dat zich zelf baseert op
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
  - MEDLINE OVID SP
  - EMBASE OVID SP
  - International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal en ClinicalTrials.gov
- raadplegen van wetenschappelijke tijdschriften over nefrologie en transplantatie
- zoektocht naar andere studies via de referenties in de geselecteerde artikels en overleg met experts
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- inclusiecriteria:
  - RCT's en quasi-RCT's (RCT's waarbij de toewijzing van de behandeling gebeurde door alternering, alternerende medische dossiers, geboortedatum of een andere voorspelbare methode)
  - evaluatie van de voor- en nadelen van statines

- volwassenen met CNI (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid 90 tot 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, inclusief patiënten met persisterende afwijkingen in de urine - proteïnurie of albuminurie - of een structurele nieraandoening met normale nierfunctie)
- vergelijking van statines met placebo, standaardzorg zonder statinebehandeling of behandeling met een ander statine
- exclusiecriteria:
  - nierdialysepatiënten
  - niertransplantatiepatiënten
  - studieduur minder dan acht weken
  - vergelijking van statine met andere lipidenverlagende behandelstrategie, waaronder fibraten en ezetimibe
- in totaal selecteerde men 53 studies (n=42 752 deelnemers) die een statine vergeleken met placebo of geen behandeling, 9 studies (n=7 851 deelnemers) die een lage dosis met hoge dosis vergeleken en 1 studie (n=122 deelnemers) die een continue versus een intermitterende afgifte van statines vergeleek
- deze update identificeerde 13 nieuwe relevante studies ten opzichte van de vorige Cochrane review die 47 studies (n=39 738 deelnemers) includeerde met statines versus placebo of geen behandeling, en drie studies (n=5 547 deelnemers) die twee statines vergeleken.

#### *Bestudeerde populatie*

- patiënten met CNI zonder nood aan nierdialyse.

#### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaten:
  - ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen
  - overlijden
  - rhabdomyolyse
- secundaire uitkomstmaten:
  - cardiovasculair overlijden
  - myocardinfarct (fataal en niet-fataal)
  - CVA (fataal en niet-fataal)
  - ziekenhuisopname voor hartfalen
  - nierinsufficiëntie
  - verdubbeling van serumcreatinine
  - acute nierschade
  - verhoogd creatinekinase
  - verhoogde leverenzymen
  - terugtrekking uit de studie wegens ongewenste effecten
  - kanker
  - optreden van diabetes
  - revascularisatieprocedure
  - creatinineklaring of GFR op het einde van de behandeling (alle metingen)
  - proteïnurie op het einde van de behandeling
  - serumlipiden:
    - totaal cholesterol
    - LDL-cholesterol
    - HDL-cholesterol
    - triglyceriden
  - vermoeidheid
  - invloed op dagelijks leven
  - geheugenverlies.

## Resultaten

- statines versus placebo :
  - primaire uitkomstmaten:
    - vermindering van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (14 studies, 36 56 deelnemers) met RR 0,72; 95% BI van 0,66 tot 0,79;  $I^2=39%$ ; bewijs van hoge zekerheid
    - reductie van mortaliteit (13 studies, 34 978 deelnemers) met RR 0,83; 95% BI van 0,73 tot 0,96;  $I^2=53%$ ; bewijs van hoge zekerheid
    - geen statistisch significant effect op rhabdomyolyse (2 studies, 2 618 deelnemers) met RR 3,07; 95% BI van 0,13 tot 75,37; zeer lage zekerheid van bewijs
  - secundaire uitkomstmaten:
    - reductie van cardiovasculaire mortaliteit (8 studies, 19 112 deelnemers) met RR 0,77; 95% BI van 0,69 tot 0,87;  $I^2=0%$ ; bewijs van hoge zekerheid
    - reductie van aantal myocardinfarcten (10 studies, 9 475 deelnemers) met RR 0,55; 95% BI van 0,42 tot 0,73;  $I^2=0%$ ; matige zekerheid van bewijs
    - geen statistisch significant effect op CVA (7 studies, 9 115 deelnemers) met RR 0,64; 95% BI van 0,37 tot 1,08;  $I^2=39%$ ; matige zekerheid van bewijs en op nierinsufficiëntie (3 studies, 6 704 deelnemers) met RR 0,98; 95% BI van 0,91 tot 1,05;  $I^2=0%$ ; matige zekerheid van bewijs
    - toxiciteit: analyse beperkt door gebrek aan systematische rapportering
- hoge versus lage dosis statines
  - geen statistisch significant effect op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (2 studies, 3 226 deelnemers) met RR 1,17; 95% BI van 0,25 tot 5,55;  $I^2=59%$ ; lage zekerheid van bewijs
  - geen statistisch significant effect op mortaliteit (3 studies, 3 465 deelnemers) met RR 1,05; 95% BI van 0,29 tot 3,83;  $I^2=56%$ ; lage zekerheid van bewijs
  - geen melding van rhabdomyolyse
- statine versus ander statine
  - 7 studies beschikbaar
  - geen meta-analyse uitgevoerd omdat er voor elke vergelijking minder dan drie studies beschikbaar waren.

## Besluit van de auteurs

Statines verminderen de mortaliteit en de incidentie van ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen met ongeveer 20%, waarschijnlijk zonder een verschil te maken op vlak van CVA's of nierinsufficiëntie bij personen met chronische nierinsufficiëntie zonder nood aan dialyse. Wegens een te beperkte rapportering is het effect van statines op verhoogde creatininekinase of rhabdomyolyse onduidelijk. Statines spelen een belangrijke rol in de primaire preventie van cardiovasculaire gebeurtenissen en mortaliteit bij personen met chronische nierinsufficiëntie zonder nood aan dialyse.

## Financiering van de studie

Geen financieringsbron gerapporteerd.

## Belangenconflicten van de auteurs

Twee auteurs melden banden met de farmaceutische industrie.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Voor hun systematische review gebruikten de auteurs de methodologie van de Cochrane Collaboration. Ze includeerden ook zogenaamde quasi-RCT's waarbij de toewijzing van de behandeling gebeurde via alternering, alternerende medische dossiers, geboortedatum of andere

voorspelbare methoden. Er werd geen subgroepanalyse uitgevoerd om deze studies te vergelijken met andere RCT's. Ze vormen sowieso een bron van bias. De gegevensextractie werd uitgevoerd door 2 auteurs onafhankelijk van elkaar met behulp van Robot Reviewer (<https://www.robotreviewer.net/>). Deze extractie werd geverifieerd door de auteurs onafhankelijk van elkaar met behulp van standaardformulieren. Twee auteurs beoordeelden het risico van bias aan de hand van de Cochrane Risk of Bias Assessment Tool. Door de beperkte rapportering was er voor de meeste studies een onzeker risico van bias voor de meeste domeinen. De statistische heterogeniteit werd beoordeeld met visuele inspectie (*forest plot*) en gekwantificeerd met behulp van de I<sup>2</sup>-statistiek. De GRADE-methodologie (Grades of Recommendation, Assessment Development and Evaluation) gebruikte men om de kwaliteit van het bewijsmateriaal te beoordelen.

### **Beoordeling van de resultaten**

Deze update van een Cochrane systematische review includeerde in totaal 63 studies (50 725 patiënten) en voegde slechts 13 nieuwe studies toe wat neerkwam op een toename van ongeveer tien procent in aantal patiënten ten opzichte van de vorige review. De auteurs analyseerden niet wat het aandeel was van de nieuwe studies ten opzichte van de oude studies. Rekening houdend met het geschatte baseline risico van patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder nood aan dialyse, berekenden de auteurs dat men gedurende één jaar aan 1 000 mensen met chronische nierinsufficiëntie een statine moet toedienen om 32 majeure cardiovasculaire gebeurtenissen, 10 overlijdens door alle oorzaken en zeven niet-fatale of fatale myocardinfarcten te voorkomen. Door gebrek aan gegevens (schaarste aan nieuwe studies) kon men bepaalde uitkomsten – waaronder sommige primaire uitkomstmaten, zoals rhabdomyolyse, maar vooral veel secundaire uitkomstmaten - niet analyseren. We kunnen ons dus afvragen of de update van deze systematische review wel echt zinvol was. Omdat de studiepoulaties klein en heterogeen zijn en er relevante vergelijkingen ontbreken, kunnen we geen antwoord geven op enkele praktische vragen, zoals welk statine of welke dosering te gebruiken. De auteurs waren bovendien niet in staat om veel informatie te geven over de toxiciteit van een langdurige behandeling met statines bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie zonder nood aan dialyse.

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

De consensusvergadering van het RIZIV van 2014 over dit onderwerp besloot dat "patiënten met matige tot ernstige nierinsufficiëntie worden beschouwd als hoogrisicopatiënten en daarom ook zo behandeld moeten worden (GRADE C, sterke aanbeveling) (4). Hoge doses statines moeten worden vermeden en fenofibraat is gecontra-indiceerd (GRADE C, sterke aanbeveling). Bij de beslissing om therapie op te starten, moet rekening gehouden worden met het profiel van de patiënt (levensverwachting, voedingstoestand, comorbiditeit, enzovoort) en met andere risicofactoren."

## **Besluit van Minerva**

De auteurs besluiten dat bewijs van matige tot hoge kwaliteit het huidige systematische gebruik van statines ondersteunt bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) zonder nood aan dialyse - inclusief personen zonder bestaande cardiovasculaire aandoeningen - om overlijden en cardiovasculaire gebeurtenissen te voorkomen. Statines verminderen de mortaliteit en het aantal cardiovasculaire gebeurtenissen, inclusief myocardinfarct, maar het effect op het risico van CVA is echter minder zeker. Een statine toedienen aan 1 000 patiënten met CNI zonder nood aan dialyse zou 32 ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen en 10 overlijdens in één jaar kunnen voorkomen. Het effect van statines op de progressie van CNI is onzeker en daarom kunnen ze niet worden aanbevolen om de progressie van CNI te vertragen. Momenteel is de toxiciteit van statines voor patiënten met CNI onvoldoende onderzocht en hiermee moet dan ook rekening gehouden worden bij de start van de behandeling. De update (na een periode van tien jaar) van deze Cochrane systematische review heeft slechts een beperkte hoeveelheid nieuwe informatie opgeleverd. Daarom is Minerva van mening dat deze resultaten niets veranderen aan de huidige praktijk: statines zijn voordelig voor personen met nierinsufficiëntie, met of zonder bekende cardiovasculaire risicofactoren.

## Referenties

1. Rédaction de Minerva. Statines en nierinsufficiëntie. Minerva Duiding 15/02/2014.
2. Hou W, Lv J, Perkovic V, et al. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2013;34:1807-17. DOI: 10.1093/eurheartj/ehf065
3. Tunncliffe DJ, Palmer SC, Cashmore BA, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2023, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD007784.pub3
4. RIZIV. Het rationeel gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Consensusvergadering van 22-05-2014. Conclusies - Juryrapport - Korte tekst. Beschikbaar op: <https://www.riziv.fgov.be/nl/publicatie/consensusvergaderingen-juryrapporten>