



# Alternatieve medicamenteuze behandelstrategieën voor een hoog-intensieve statinebehandeling in secundaire cardiovasculaire preventie?

### Referentie

Lee Y, Hong B, Yun KH, et al. Alternative LDL cholesterol-lowering strategy vs high-intensity statins in atherosclerotic cardiovascular disease. A systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2025;10:137-44. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.3911

### Duiding

Paul De Cort, em.  
Huisartsgeneeskunde, KU Leuven  
Geen belangenvermenging met het onderwerp

## Klinische vraag

Wat is bij patiënten met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte na 3 jaar het effect op overlijden, myocardiinfarct, beroerte of coronaire revascularisatie en veiligheid van een alternatieve LDL-cholesterolverlagende behandeling met de titratie van statines in functie van LDL-cholesterolstreefwaarden of de combinatie met andere geneesmiddelen versus een vaste hoog-intensieve statinebehandeling?

## Achtergrond

Een meta-analyse van RCT's leverde bewijs dat er bij patiënten die een cardiovasculaire gebeurtenis doormaakten, minder cardiovasculaire recidieven voorkomen met een intensieve behandeling met statines (hogere doses of potentere statines) in vergelijking met een minder intensieve LDL-cholesterolverlagende behandeling (1). Er zijn echter ook aanwijzingen dat het gebruik van potentere statines gepaard kan gaan met meer ongewenste effecten en intolerantie, zoals leverfunctiestoornissen en spierkrampen (2,3). Daarom is de zoektocht naar alternatieve strategieën om een LDL-cholesterolstreefwaarde van 50 tot 70 mg/dl te bereiken wetenschappelijk zeer relevant. Uit de bespreking van een grote RCT in Minerva bleek dat de toevoeging van ezetimibe (10 mg per dag) aan een initiële behandeling met statine (simvastatine 40 mg per dag) bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom de incidentie van een samengestelde primaire uitkomstmaat bestaande uit cardiovasculaire sterfte, majeure coronaire gebeurtenissen en niet-fataal CVA statistisch significant deed dalen. Voor de afzonderlijke componenten van deze uitkomstmaat was het effect echter niet bewezen en de klinische relevantie van de resultaten was bovendien twijfelachtig (4). Recente RCT's onderzochten zowel het effect van een combinatietherapie van statines met ezetimibe (5) als een getitreerde opbouw van statines om een LDL-cholesterolstreefwaarde van 50 tot 70 mg/dl te bereiken (6). In beide studies kon een statistisch significant therapeutisch effect aangetoond worden maar er was onvoldoende power om iets te besluiten over ongewenste effecten en tolerantie. Een recente studie zocht naar meer duidelijkheid hierover (7).

## Samenvatting

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse met individuele patiëntengegevens.

### *Geraadpleegde bronnen*

- PubMed, Embase, ClinicalTrials.gov, European Society of cardiology, tctMD
- vanaf het begin tot 19 april 2024.

### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: 1) RCT's, 2) minstens 1 000 deelnemers met atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, 3) vergelijking tussen een hoog-intensieve statinebehandeling en een alternatieve statinebehandeling al dan niet in combinatie met een niet-statine geneesmiddel, 4) minstens 1 jaar follow-up met cardiovasculaire uitkomstmaten en 5) een deskundige gestandaardiseerde definitie van de klinische eindpunten
- exclusiecriteria: 1) niet-RCT's, 2) focus op statine-intolerante deelnemers, 3) hoge-intensieve statinebehandeling in de alternatieve studiearm, 4) gericht op het toegevoegde effect van een niet-statine geneesmiddel aan een statine met dezelfde intensiteit en 5) lopende studies
- uiteindelijke inclusie van 2 RCT's:
  - de open-label RACING-studie (5): een matig-intensief\* statine in combinatie met ezetimibe versus een vaste dosis hoog-intensief\* statine gedurende 3 jaar
  - de open-label LODESTAR-studie (6): het bereiken van een streef-LDL-cholesterolwaarde tussen 50 en 70 mg/dl met de titratie van een hoog-intensief\* statine (10 mg rosuvastatine of 20 mg atorvastatine) versus een vaste dosis hoog-intensief\* statine (40 mg atorvastatine of 20 mg rosuvastatine) gedurende 3 jaar.

### *Bestudeerde populatie*

- 37 80 deelnemers van de RACING-studie hadden minstens één van de volgende atherosclerotische cardiovasculaire ziekten: doorgemaakt myocardinfarct, acuut coronair syndroom, coronaire revascularisatie, ischemisch CVA, perifeer arterieel lijden
- 4 400 deelnemers van de LODESTAR-studie hadden ofwel een stabiele coronaire hartziekte ofwel een acuut coronair syndroom
- de basiskarakteristieken tussen beide studiepopulaties waren statistisch significant verschillend op vlak van gemiddelde leeftijd (63,8 en 65,1 jaar), geslacht (25,2% en 27,9% vrouwen), gemiddelde BMI (25,1 en 24,7 kg/m<sup>2</sup>), prevalentie van diabetes (37% en 33,4%), prediabetes (44,4% en 38,5%), chronische nierinsufficiëntie (10,4% en 7,2%), roken (16,9% en 13,7%), perifeer vaatlijden (3,6% en 1,8%), coronaire hartziekte en LDL- en HDL-concentratie (respectievelijk 31,3 en 32,1 mg/dl en 13,0 en 11,5 mg/dl).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: samengesteld eindpunt van totale sterfte, hartinfarct, beroerte en coronaire revascularisatie na 3 jaar
- secundaire uitkomstmaten op vlak van effectiviteit: (1) samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte en coronaire revascularisatie, (2) samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte, coronaire revascularisatie en hospitalisatie voor hartfalen, (3) samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, hartinfarct en beroerte, (4) alle afzonderlijke componenten van de samengestelde uitkomstmaten
- secundaire uitkomstmaten op vlak van veiligheid: (1) nieuwe diagnose van diabetes, (2) initiatie van antidiabetica, (3) cataractoperatie, (4) stoppen of dosis verminderen van de toegewezen behandeling wegens intolerantie en (5) verhoging van transaminasen of creatinekinase in het bloed
- intention-to-treatanalyse.

### **Resultaten**

- van de primaire uitkomstmaat: geen statistisch significant verschil tussen hoog-intensief statine en alternatieve medicamenteuze strategieën
- van de secundaire uitkomstmaten:

- geen statistisch significant verschil voor de 3 samengestelde eindpunten, noch voor alle afzonderlijke componenten (totale sterfte, cardiovasculaire sterfte, hartinfarct, beroerte, coronaire revascularisatie en hospitalisatie voor hartfalen)
- in de groepen met de alternatieve medicamenteuze behandelingen zag men minder nieuwe diagnoses van diabetes (10,2% versus 11,9%;  $p=0,047$ ), minder initiatie van antidiabetica (6,5% versus 8,2%;  $p=0,02$ ) en minder stopzetting of dosisvermindering wegens intolerantie voor de behandeling (4,0% versus 6,7%;  $p<0,001$ )
- er was geen statistisch significant verschil voor cataractoperatie en verhoging van transaminasen of creatinekinase in het bloed.

### **Besluit van de auteurs**

De resultaten van deze systematische review en meta-analyse gebaseerd op individuele patiëntgegevens suggereert dat, vergeleken met een hoog-intensieve statinebehandeling, een alternatieve LDL-cholesterolverlagende strategie na 3 jaar een vergelijkbaar effect heeft op sterfte of cardiovasculaire gebeurtenissen bij patiënten met een voorgeschiedenis van atherosclerotische cardiovasculaire ziekte, en dat gecombineerd met een sterkere daling van LDL-cholesterol en een lager risico op de ontwikkeling van diabetes en intolerantie.

### **Financiering van de studie**

Zonder details worden fondsen voor administratieve, technische en materiële steun vermeld.

### **Belangenvermenging van de auteurs**

Enkel de hoofdauteur vermeldt voordracht vergoedingen door meerdere farmaceutisch firma's.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

De onderzoekers van deze Chinese systematische review en meta-analyse selecteerden van de 29 studies die in aanmerking kwamen slechts 2 Chinese RCT's die voldeden aan de in- en exclusiecriteria. De selectiecriteria waren zeer strikt, maar de relevantie van sommige inclusiecriteria zoals 'studies met minstens 1 000 deelnemers' is niet duidelijk. De onderzoekers gebruikten de Cochrane Risk of Bias tool om de methodologische kwaliteit van deze twee studies te beoordelen. De randomisatie in beide studies verliep op een correcte manier waardoor het risico van selectiebias klein was. Ook kon er geen bias aangetoond worden op vlak van ontbrekende gegevens en selectieve rapportering. Omdat het gaat om open-label studies is er wel een reële kans op performance- en rapporteringsbias. Het risico van detectiebias voor cardiovasculaire uitkomstmaten is echter laag omdat men koos voor 'harde' klinische eindpunten die strikt geobjectiveerd werden door een centraal onafhankelijk comité dat blind was voor de randomisatie. Tijdens het verloop van de studie werd afgeweken van de vooropgestelde interventies. Zo kregen meerdere deelnemers in de groep met een alternatieve medicamenteuze behandeling hoog-intensieve statines en dat gebruik nam progressief toe van 25,4% bij de start van de studie tot 31% na 3 jaar. En omgekeerd kregen deelnemers in de groep met hoog-intensieve statines ook vaak ezetimibe gaande van 0,3% bij de start tot 6,9% na 3 jaar. De hoog-intensieve statinebehandeling overlapt dus gedeeltelijk met de alternatieve behandelstrategieën en daarmee moet rekening gehouden worden bij de interpretatie van de resultaten. Niettegenstaande er geen statistische heterogeniteit bestond voor de primaire uitkomstmaat ( $I^2=0\%$ ) moeten we toch wijzen op een belangrijke klinische heterogeniteit op vlak van basiskarakteristieken, alternatieve strategieën en keuze voor aard en dosis van de gebruikte statines.

### **Beoordeling van de resultaten**

In deze meta-analyse werd geen statistisch significant verschil gevonden in het voorkomen van een samengesteld eindpunt van totale sterfte, hartinfarct, beroerte en coronaire revascularisatie tussen

twee strategieën om LDL-cholesterol te doen dalen. De gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie was tijdens de studie echter wel statistisch significant lager met de alternatieve behandelstrategie dan met de hoog-intensieve statinebehandeling (64,8 (SD 19,0) versus 68,5 (SD 20,7) mg/dl;  $p < 0,001$ ). Mogelijk is er een gebrek aan power door gedeeltelijke overlapping van de studiearmen (*zie hoger*). Op vlak van veiligheid zijn er wel statistisch significante verschillen tussen de twee strategieën aangetoond: minder nieuwe gevallen van diabetes, minder opstart van antidiabetica bij nieuw ontstane diabetes en minder stopzetting en dosisvermindering wegens intolerantie met de alternatieve behandelstrategie. Het minder opstarten van antidiabetica onder de alternatieve behandelstrategie was alleen statistisch significant lager in de titratiestudie en niet in de studie waar gecombineerd werd met ezetimibe. Is dat toeval of moet dit verder onderzocht worden?

De extrapolatie van deze Chinese studie met alleen Aziatische mensen naar de Belgische situatie is problematisch. De studie beperkte zich bovendien tot secundaire preventie. De combinatietherapie bleef ook beperkt tot de toevoeging van ezetimibe aan een bestaande statinebehandeling. Een extrapolatie naar andere combinatiestrategieën is dus evenmin mogelijk. Noteren we ook dat 3 jaar follow-up eerder beperkt is om de langetermijneffecten van de gebruikte strategieën correct in te schatten.

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

De NHG-richtlijn cardiovasculaire preventie vermeldt om bij niet bereiken van de streefwaarde van LDL-cholesterol in geval van secundaire preventie na coronair syndroom een hogere dosis statine (als de maximale dosering nog niet bereikt is) te overwegen of 10 mg ezetimibe aan de statinebehandeling toe te voegen (8).

## **Besluit van Minerva**

Deze systematische review en meta-analyse die gebruikmaakt van de individuele patiëntgegevens van slechts twee Chinese studies toont aan dat er geen statistisch significant verschil bestaat in het voorkomen van een samengesteld eindpunt van totale sterfte, hartinfarct, beroerte en coronaire revascularisatie tussen enerzijds een vaste hoog-intensieve statinebehandeling en anderzijds alternatieve strategieën zoals titratie van hoog-intensieve statines op geleide van de LDL-cholesterolstreefwaarden en combinatietherapie met ezetimibe. De gedeeltelijke overlap tussen beide strategieën bemoeilijkt de interpretatie van de resultaten. Met de alternatieve strategieën waren er wel minder gevallen van diabetes en minder stopzettingen van de behandeling wegens intolerantie. Door de klinische heterogeniteit blijft het op basis van deze studie nog onduidelijk welke combinatie van 10 mg ezetimibe met welk statine (laag-, matig- of hoog-intensief) en in welke dosis optimaal is, noch hoe de titratie van een statine optimaal gebeurt.

### **Referenties**

1. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-cholesterol: a meta-analysis lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 2010;376:1670-81. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Cai T, Abel L, Langford O, et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021;374:n1537. DOI: 10.1136/bmj.n1537
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Lancet* 2026;407:689-703. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)01578-8
4. Chevalier P. Post acuut coronair syndroom : ezetimibe toevoegen aan simvastatine? *Minerva* 2016;15(5):110-3. Duiding van 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

5. Kim BK; Hong SJ, Lee YJ, et al; RACING investigators. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy vs high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease : a randomized, open-label, noninferiority trial. *Lancet* 2022;400:380-90. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00916-3
6. Hong SJ, Lee YL, Lee SJ, et al: 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
7. Lee Y, Hong B, Yun KH, et al. Alternative LDL cholesterol-lowering strategy vs high-intensity statins in atherosclerotic cardiovascular disease. A systematic review and individual patient data meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2025;10:137-44. DOI: 10.1001/jamacardio.2024.3911
8. Cardiovasculair risicomanagement. NHG-Standaard (M84). Gepubliceerd: juni 2019. Laatste aanpassing: september 2024.

\*Criteria en voorbeelden van hoog-intensief, matig-intensief en laag-intensief statine volgens de American College of Cardiology:

	Hoog-intensief	Matig-intensief	Laag-intensief
LDL-cholesterolverlaging	≥50%	30-49%	<30%
	atorvastatine 40-80 mg rosuvastatine 20-40 mg	atorvastatine 10-20 mg rosuvastatine 5-10 mg simvastatine 20-40 mg pravastatine 40-80 mg	simvastatine 10 mg pravastatine 10-20 mg

*Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002. Epub 2013 Nov 12. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2014 Jul 1;63(25 Pt B):3024-3025. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2015 Dec 22;66(24):2812.*