

Editoriaal: De aanpak van cardiovasculair risico op de eerste lijn

Dat cardiovasculaire ziekten door hun belangrijke morbiditeit en mortaliteit een bedreiging vormen voor de volksgezondheid behoeft geen betoog. De gedeeltelijke omkeerbaarheid van dit risico is voldoende aangetoond¹. Screening en behandeling van cardiovasculaire risicofactoren is het werkterrein van de huisarts. Dus ligt de verantwoordelijkheid voor een kwalitatief hoogstaand management van deze problematiek in de eerste plaats bij de huisarts. En deze is zich hiervan bewust.

In het verleden is aangetoond dat er niet altijd sprake was van een efficiënte behandeling. Op basis van een onderzoek bij de bevolking toonde bijvoorbeeld Mancia in 1997 in Milaan aan dat er geen verschil bestond tussen behandelde en niet-behandelde hypertensieve patiënten wat het niveau van de gemiddelde 24-uurs systolische bloeddruk betreft². Meer recent toonde Fagard in een Belgisch beschrijvend onderzoek aan dat 80% van alle hypertensiepatiënten (n=3 761) behandeld wordt, maar dat dit in 69% van de gevallen onvoldoende gebeurt³. Tevens stelde hij vast dat het globaal cardiovasculair risico van de patiënt in mindere mate dan de bloeddrukwaarden bijdraagt tot het starten van de antihypertensieve therapie.

Het nieuwe model bestaat er inderdaad in niet langer te focussen op één risicofactor, maar eerder het globaal individueel risico te berekenen. Dit is ook het besluit van de consensusconferentie over hypolipemiërende middelen die het RIZIV in mei 2002 inrichtte⁴. Hierin stelde men voor om als basis voor behandeling de lipidendosering te vervangen door het globaal risicoprofiel van de patiënt. De beste oefening in deze richting is voorlopig de herziene CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk'⁵. Hierbij weet de huisarts in één oogopslag hoe de bloeddruk én de cholesterolwaarde van zijn patiënt behandeld moeten worden.

De werkgroep 'preventie' van de Wetenschappelijke Vereniging van Vlaamse Huisartsen (WVVH) en een interuniversitaire werkgroep (UCL, KUL, ICHO, SSMG) zoeken verder naar een globaal cardiovasculair risico algoritme, dat bruikbaar is voor de huisarts en voorzien is van richtlijnen voor de benadering van alle risicofactoren. Hiervoor worden zorgplannen ontworpen met de volgende principes als vertrekpunt: efficiënte screening op basis van case-finding, handelen gebaseerd op het berekenen van het globale risicoprofiel, bruikbare in de praktijk getoetste aanbevelingen voor de huisarts die volledig gebaseerd zijn op de principes van evidence-based medicine, een 'horizontale' samenwerking tussen nulde, eerste, tweede en derde lijn met duidelijke afspraken en afbakening van de verantwoordelijkheden, een maximale 'communicatieve' huisartsengeneeskunde die door middel van 'counseling' de patiënt volledig betreft, ondersteuning van bevolkingscampagnes door het ministerie, het invullen van de noodzakelijke randvoorwaarden en ten slotte samenwerking met alle andere partners zoals apothekers, paramedici, ziekenfondsen, farmaceutische industrie enzovoort.

Bij de realisatie van een dergelijk zorgenplan zijn de huisartsen bereid om de kwaliteit van hun werk permanent bij te sturen. Individuele feedback betreffende voorschrijfgedrag en andere beleidsparameters (zoals bijvoorbeeld de Farmanet-profielen of praktijkaudits) kunnen waardevolle instrumenten zijn voor het realiseren van een cultuur van permanente bijsturing en peer review. Een werkgroep van het RIZIV bereidt momenteel een dergelijk programma voor rond het voorschrijfgedrag van antihypertensiva.

De beroepsgroep zelf zit ook niet stil: zowel de WVVH (realiseren van aanbevelingen), de SSMG (implementatiecampagnes van richtlijnen onder andere in de provincie Henegouwen) als de universitaire centra (aangepaste interactieve leertrajecten) nemen volop initiatieven ter verbetering van de kwaliteit.

Het ultieme doel is de constante kwaliteitsverbetering van het huisartsengeneeskundig handelen omtrent cardiovasculaire ziekten. Elke huisarts weet dat dit één van de juiste reflecties is om de (her)waardering van het beroep waar te maken. Minerva draagt hieraan haar EBM-steentje bij.

P. De Cort

Literatuur

1. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. *Lancet* 1990;335:827-38.
2. Mancia G, Sega R, Milesi C, et al. Blood pressure control in the hypertensive population. *Lancet* 1997;349:454-7.
3. Fagard R, Van Den Enden M, Leeman M, Warling X. Survey on treatment of hypertension and implementation of WHO/ISH risk stratification in primary care in Belgium. *J Hypertens* 2002;20:1297-302.
4. Het doelmatig gebruik van de hypolipemiërende geneesmiddelen. Systematisch literatuuronderzoek. Consensusvergadering 28 mei 2002, Brussel. Brussel: RIZIV, 2002.
5. Grobbee DE, Tuut MK, Hoes AW. CBO-richtlijn 'Hoge bloeddruk' (herziening). *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;43: 2071-6.

Losartan of atenolol bij hypertensie: resultaten van de LIFE-studie

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.

Duiding: P. De Cort

SAMENVATTING

Klinische vraag

Beschermen angiotensine-II-antagonisten beter dan β -blokkers tegen cardiovasculaire complicaties bij hypertensie?

Achtergrond

Over het bloeddrukverlagend effect van β -blokkers en diuretica en het effect hiervan op de preventie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij hypertensie bestaat voldoende evidentie. Angiotensine-II-antagonisten zouden, naast het verlagen van de bloeddruk, ook linkerventrikelhypertrofie (LVH) reduceren. Omdat LVH beschouwd wordt als een onafhankelijke risicofactor voor cardiovasculaire complicaties bij hypertensie, zou behandeling met angiotensine-II-antagonisten kunnen resulteren in een grotere reductie van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit.

Bestudeerde populatie

In deze studie includeerde men patiënten tussen 55 en 80 jaar met essentiële hypertensie en LVH zichtbaar op ECG. Patiënten met secundaire hypertensie, door-gemaakt myocardinfarct of CVA in de afgelopen zes maanden werden geëxcludeerd. Bij aanvang van de studie waren de relevante karakteristieken gelijkmatig verdeeld over de onderzoeksgroepen. De gemiddelde leeftijd van de deelnemers was 70 jaar en 54% was vrouw. De gemiddelde bloeddruk was systolisch 174,4 mm Hg en diastolisch 97,8 mm Hg. De Sokolow-Lyon-Index voor LVH was gemiddeld 30 mm en een kwart van de deelnemers had een voorgeschiedenis van cardiovasculaire ziekte.

Onderzoekopzet

In deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie werden na een inlooperperiode van één à twee weken met placebo 9 193 patiënten met een bloeddruk van 160-200/95-115 mm Hg behandeld met losartan (n=4 605) of atenolol (n=4 588). Er werd gestart met een dosis van 50 mg losartan of 50 mg atenolol. Om een streefbloeddruk van 140-90 mm Hg te bereiken, werd zonodig in een eerste stap 12,5 mg hydrochloorthiazide toegevoegd en in een tweede

stap de dosis losartan opgedreven tot 100 mg. In een volgende stap werden eventueel andere antihypertensiva ingeschakeld.

Uitkomstmeting

Het primaire eindpunt was een combinatie van cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en CVA. Secundaire eindpunten waren: totale mortaliteit, angor, hartfalen met hospitalisatie, coronaire of perifere revascularisatieprocedures, CPR en ontwikkeling van diabetes.

De analyse gebeurde volgens het intention-to-treat principe. De resultaten zijn uitgedrukt in **hazard ratio's**. Er werd gecorrigeerd voor LVH en Framingham-risicoscore bij de start van de studie. Het primaire eindpunt werd uitgezet in een **Kaplan Meier-curve**.

Resultaten

Na een gemiddelde follow-up van 4,8 jaar bereikten 1 096 patiënten het primaire eindpunt. Met hetzelfde percentage additieve medicatie bereikt men een bloeddrukreductie van 30,2/16,6 mm Hg in de losartangroep en van 29,1/16,8 mm Hg in de atenololgroep. Enkel de reductie in systolische bloeddruk is hoger in de losartangroep. Voor het gecombineerde primaire eindpunt ziet men in de losartangroep een **relatieve risicoreductie (RRR)** van 13%, vergeleken met de atenololgroep (*zie tabel 1*).

De **Kaplan Meier-curves** tonen dat het verschil in het gecombineerde primaire eindpunt en het CVA-eindpunt tussen de twee groepen groter wordt met de tijd. **Cox-regressie** toont een verband tussen daling in LVH en het effect van losartan op het primaire eindpunt. Voor variatie in bloeddruk bestaat dit verband niet. Significant meer patiënten in de atenololgroep hebben last van duizeligheid, moeheid, oedeem van de onderste ledematen, rugpijn en dyspneu. Significant minder patiënten in de losartangroep stoppen omwille van nevenwerkingen.

De auteurs besluiten dat losartan met hetzelfde bloeddrukverlagend effect als atenolol, beter beschermt tegen cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit en beter wordt verdragen.



Tabel 1: Resultaten van het gecombineerde primaire eindpunt, de drie primaire eindpunten en twee secundaire eindpunten.

Eindpunt	Losartan (n=4 605)	Atenolol (n=4 588)	Gecorrigeerde HR (95% BI; p-waarde)**
Gecombineerd primair eindpunt	508 (11%)*	588 (13%)	0,87 (95% BI 0,77-0,98; p=0,021)
Cardiovasculaire mortaliteit	204 (4%)	234 (5%)	0,89 (95% BI 0,73-1,07; p=0,206)
CVA	232 (5%)	309 (7%)	0,75 (95% BI 0,63-0,89; p=0,001)
Myocardinfarct	198 (4%)	188 (4%)	1,07 (95% BI 0,88-1,31; p=0,491)
Totale mortaliteit	383 (8%)	431 (9%)	0,90 (95% BI 0,78-1,03; p=0,128)
Ontwikkeling van diabetes	241 (6%)	319 (8%)	0,75 (95% BI 0,63-0,88; p=0,001)

*Het aantal (n) en het percentage (%) patiënten dat het eindpunt bereikt.

**Er werd gecorrigeerd voor LVH en Framingham-risicoscore bij start van de studie.

Belangenvermenging/financiering

Deze studie werd gefinancierd door de firma Merck. Eén van de auteurs is werknemer bij deze firma.

BESPREKING

Dit is een eerste grote gerandomiseerde dubbelblinde interventiestudie met als onderwerp de behandeling van essentiële hypertensie met een angiotensine-II-receptor antagonist (het 'sartaan' losartan) versus de meer beproefde β -blokker atenolol. Het resultaat met losartan blijkt na vier jaar het voordeligst: een significante vermindering van het aantal beroerten ten opzichte van de behandeling met een β -blokker, plus een **relatieve risicoreductie** van 25% voor de ontwikkeling van diabetes. Er is geen significant verschil tussen de twee geneesmiddelen wat cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, totale mortaliteit, frequentie van hospitalisatie en revascularisatie-ingrepen betreft. Maar als men de som maakt van al deze niet-significante eindpunten, scoort de behandeling met losartan beter: de relatieve winst bedraagt 13% (p=0,021). Vooral dit cijfer wordt in de medische pers breed uitgesmeerd. Volgens de auteurs zijn deze resultaten trouwens voldoende om hun publicatie als volgt te besluiten: "Our results are directly applicable in clinical practice and should affect future guidelines".

De juiste plaats voor sartanen?

Het is inderdaad belangrijk dat artsen de resultaten van deze methodologisch correcte studie *de juiste plaats geven* in hun beleid bij de hypertensiepatiënt. En hierbij maken we enkele kanttekeningen.

De in deze studie geïnccludeerde patiënten zijn bejaard tot hoogbejaard (gemiddelde leeftijd 67 jaar), vertonen een ernstige graad van hypertensie (gemiddeld 174/98 mm Hg) en een ernstige graad van linker-kamerhypertrofie (**Sokolow-Lyon-index (SL)**) bij inclusie minstens 38 mm).

Wat is het aandeel van deze patiëntengroep in een huisartsenpraktijk? Hiervoor bekijken we een recent epidemiologisch onderzoek in één Vlaamse huisartsenpraktijk (n=2 044) met 462 zestigplussers¹. Van de

420 subjecten (91%) die bereid zijn deel te nemen aan deze **cross-sectionele studie**, vertonen er 155 (37%) hypertensie. Slechts tien van hen bereiken de SL-inclusiecriteria van de LIFE-studie. Dus minder dan één op vijftien hypertensiepatiënten uit deze huisartsenpraktijk zou in aanmerking komen voor de LIFE-studie, tenminste als ze daarenboven ook nog een *ernstige* graad van hypertensie (bloeddruk >160/95 mm Hg) vertonen. De studiepopulatie van de LIFE-studie is dus zeer select. In de huisartsenpraktijk is het dat groepje patiënten met de meest ernstige vorm van essentiële hypertensie én LVH. Deze patiënten zullen altijd behandeld moeten worden met een combinatie van verschillende antihypertensieve medicaties. In de LIFE-studie krijgen ook slechts 11% van de patiënten in de losartangroep en 12% in de atenololgroep, een monotherapie. En wat is er op dit ogenblik al bekend over de veiligheid en de interacties van en tussen een combinatietherapie met een sartaan en alle andere medicatiegroepen?

Bèta-blokkers gecombineerd met diuretica zijn de eerstekeusgeneesmiddelen in meerdere interventiestudies bij hypertensie. We zijn geïnteresseerd in het effect van β -blokkers in studies met een gelijkaardige patiëntenpopulatie als de LIFE-studie (alhoewel ECG-criteria nergens als inclusiecriteria zijn behouden). Een eerste voorbeeld is de 'Swedish Trial in Old Patients with hypertension (STOP)'². De gemiddelde leeftijd van de deelnemers (n=1 627) was in deze studie 75,7 jaar, de gemiddelde bloeddruk was 195/102 mm Hg en de startbehandeling bestond uit een thiazidediureticum en één van drie β -blokkers. Een vergelijkbare studie is de 'Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP)'³. De gemiddelde leeftijd in deze placebogecontroleerde studie (n=4 736) over geïsoleerde systolische hypertensie was 71,6 jaar en de gemiddelde bloeddruk bedroeg 170/77 mm Hg. De eerstekeus-

behandeling was eveneens een thiazidediureticum en een β -blokker. Tabel 2 geeft een samenvatting van de absolute en procentuele aantallen van beroerte (som van fataal en niet-fataal), hartinfarct (som van fataal en niet-fataal) en totale mortaliteit in deze studies en in de twee armen van de LIFE-studie ter vergelijking.

Het is opvallend dat zowel in de STOP- als in de SHEP-studie de β -blokkers een beter resultaat geven dan in de LIFE-studie: respectievelijk 4% en 4,4% vergeleken met 7% beroerten in de LIFE-studie. Wat myocardinfarct betreft, zijn de drie studies gelijk en de LIFE-studie scoort slechter voor totale mortaliteit. Beta-blokkers doen het dus in vergelijkbare populaties beter dan in de LIFE-studie. De juiste vraag hierbij is dus niet 'waarom de sartanen het in LIFE beter doen', maar wel 'wat is hier mis met de β -blokkers'. De specifieke eigenschap van LVH zou het antwoord kunnen zijn. Het is bekend dat de blokkering van het renine-angiotensinesysteem de LVH, op zichzelf een autonome cardiovasculaire risicofactor, reversibel maakt ⁴. Het is de aandachtige lezer trouwens niet ontgaan dat men halverwege de studie de inclusiecriteria voor LVH zonder uitleg flink verhoogt! Zodanig zelfs dat bij analyse de onderzoekspopulatie niet meer voldoet aan de inclusiecriteria voor LVH. De enige verklaring voor deze bedenkelijke ingreep is dat de onderzoekers onderweg beseften dat er problemen zouden rijzen met de significantie, tenzij er meer patiënten met zeer ernstige LVH werden geïncludeerd. Een andere tactische zet van deze onderzoekers is om sartanen versus atenolol te onderzoeken en niet versus een ACE-inhibitor. Van een ACE-inhibitor kan eigenlijk hetzelfde effect verwacht worden maar hiermee heeft men meer ondervinding inzake veiligheid, nevenwerkingen, kostprijs en specifieke indicaties. Een head-to-head onderzoek tussen ACE-inhibitoren en sartanen zou in deze optiek nuttiger zijn geweest.

Verder vragen wij ons af wat de *echte* winst is van deze behandeling met losartan. Een relatieve risicoreductie van 25% voor het optreden van beroerte, wat betekent dit echt? Een berekening geeft slechts een absolute risicoreductie van 1,7%, wat overeenkomt met een NNT van 59 over vier jaar. Dit betekent dat 59 patiënten gedurende één jaar behandeld moeten wor-

den met losartan in plaats van met atenolol, om één beroerte te voorkomen. Op dezelfde manier betekent de relatieve risicoreductie van 13% voor de som van alle cardiovasculaire eindpunten, dat per jaar 62 patiënten gedurende vier jaar moeten worden behandeld om deze winst te kunnen verzilveren. En het gaat dan praktisch altijd om het vermijden van een CVA (zie kader).

Ongewenste effecten

Dat een behandeling met losartan geen bijwerkingen geeft, is zeker niet juist. Er zijn significante verminderingen van bepaalde bijwerkingen ten voordele van het sartaan, maar de werkelijke verschillen zijn klein: bradycardie (1% versus 9%), koude extremiteiten (4% versus 6%), seksuele disfunctie (4% versus 5%), albuminurie (5% versus 6%), hyperglykemie (5% versus 7%), moeheid (15% versus 17%), enkeloedeem (12% versus 14%) en kortademigheid (10% versus 14%). De meeste van deze bijwerkingen zijn bekend en gerelateerd aan de β -blokkers, maar ze komen ook frequent voor met sartanen (onverwacht). Patiënten behandeld met losartan vertonen daarbij significant meer hypotensie (3% versus 2%), lage rugpijn (12% versus 10%) en thoracale pijn (11% versus 10%).

Besluit

De LIFE-studie toont aan dat voor een zeer kleine groep van essentiële hypertensiepatiënten in een huisartsenpraktijk (bejaarden met ernstige hypertensie en ernstige linkerventrikelhypertrofie) losartan een kleine winst geeft (voor beroerte en de som van alle cardiovasculaire gebeurtenissen) ten opzichte van atenolol. Men moet 62 patiënten gedurende vier jaar met losartan behandelen in plaats van met een β -blokker, om bij één patiënt een eindpunt te vermijden (NNT 62/4 jaar). Dit gaat niet zonder nevenwerkingen. Het is niet onderzocht of ACE-inhibitoren in deze indicatie niet even doeltreffend zouden zijn.

Bij de behandeling van de ernstigste vormen van essentiële hypertensie is een combinatietherapie steeds noodzakelijk ⁵. Hierbij zijn de ACE-inhibitoren een vaste waarde ⁶. Of, in geval van ernstige linkerventrikelhypertrofie, een sartaan hieraan kan worden toegevoegd of eventueel een ACE-inhibitor kan vervangen, is uit deze studie niet af te leiden.

Tabel 2: Vergelijking tussen drie studies voor het optreden van fataal en niet-fataal CVA, fataal en niet-fataal myocardinfarct en totale sterfte in absolute cijfers (n) en in procenten (%).

Studie	Populatie (behandeld)	CVA		Myocardinfarct		Totale sterfte	
		n	%	n	%	n	%
STOP	812	32	4	31	3,8	36	4,4
SHEP	2 365	106	4,4	109	4,6	109	4,6
LIFE							
-Losartangroep	4 605	232	5	198	4	383	8
-Atenololgroep	4 588	309	7	188	4	431	9

Risicoberekeningen voor de LIFE-studie

Risicoberekeningen in de LIFE-studie voor het optreden van CVA gebaseerd op de resultaten uit tabel 1.

Absoluut risico (AR) op CVA in de losartangroep: $232/4\ 605 = 0,05$	5%
Absoluut risico (AR) op CVA in de atenololgroep: $309/4\ 588 = 0,067$	6,7%
Relatief risico (RR) op CVA tussen de losartan- en de atenololgroep: $0,05/0,067 = 0,75$	75%
Absoluut risicoverschil (ARV) voor CVA tussen de twee groepen: $0,067-0,05 = 0,017$	1,7%
Relatieve risicoreductie (RRR) voor CVA door sartanen: $ARV/AR\ atenolol: 0,017/0,067 = 0,25$	25%
Number Needed to Treat (NNT): $1/ARV = 1/0,017 =$	59/4 j.

Risicoberekeningen in de LIFE-studie voor het optreden van de som van cardiovasculaire eindpunten gebaseerd op de resultaten uit tabel 1.

Absoluut risico (AR) op CVA in de losartangroep: $508/4\ 605 = 0,11$	11%
Absoluut risico (AR) op CVA in de atenololgroep: $580/4\ 588 = 0,126$	13%
Relatief risico (RR) op CVA tussen de losartan- en de atenololgroep: $0,11/0,126 = 0,87$	87%
Absoluut risicoverschil (ARV) voor CVA tussen de twee groepen: $0,126-0,11 = 0,016$	1,6%
Relatieve risicoreductie (RRR) voor CVA door sartanen: $ARV/AR\ atenolol = 0,016/0,126 = 0,13$	13%
Number Needed to Treat (NNT): $1/ARV = 1/0,016 =$	62/4 j.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



Sartanen zijn niet geïndiceerd in de behandeling van niet-gecompliceerde essentiële hypertensie in de huisartsenpraktijk.

De redactie

Literatuur

1. De Cort P. Vergelijkende studie van de bloeddruk, verkregen met verschillende methoden, bij personen boven de 60 jaar [proefschrift]. Leuven: Katholieke Universiteit Leuven, 1998.
2. Dahlöf B, Lindholm LH, Hansson L, et al. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* 1991;338:1281-5.
3. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the SHEP. *JAMA* 1991;265:3255-64.
4. Dahlöf B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: a meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992;5:95-110.
5. De Cort P. De rol van de huisarts in de aanpak van hypertensie. *Tijdschr Geneeskunde* 2002;58:1168-71.
6. Christiaens T, De Sutter J. Hypertensiebehandeling in de eerste lijn: consensus en evidentie. *Tijdschr Geneeskunde* 2001;57:1671-5.

Statines en cardiovasculaire preventie: de 'Heart Protection Study'

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.

Duiding: M. Lemiengre

SAMENVATTING

Klinische vraag

Wat is het effect van simvastatine op de cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit bij patiënten met verschillende risicoprofielen ongeacht het initieel (LDL) cholesterolniveau?

Achtergrond

Er is een relatie tussen het LDL-cholesterolniveau en het optreden van coronair hartlijden. Een daling van de cholesterol heeft een daling van coronair hartlijden tot gevolg. Deze is het meest uitgesproken bij patiënten die een hoog risico hebben van cardiovasculair vaatlijden (rokende mannen met hypertensie, hypercholesterolemie, overgewicht, diabetes en een occlusieve arteriële pathologie). De belangrijkste RCT's die het effect van statines onderzochten in zowel primaire als secundaire preventie toonden een daling aan van de frequentie van fataal en niet-fataal hartinfarct van 24 tot 34% voor een behandelingsduur van gemiddeld vijf jaar. Dit effect ligt hoger dan het verwachte effect van epidemiologische projecties die enkel rekening houden met de daling van het LDL-cholesterolniveau. De studies gaven ook aan dat statines relatief veilige farmaca zijn. Enkele specifieke populaties werden nog niet bestudeerd: patiënten bij wie nog geen coronaire pathologie werd vastgesteld, vrouwen, hoogbejaarden, diabetici en mensen met een LDL-cholesterol die lager is dan de gemiddelde concentraties in de westerse bevolking. De 'Heart Protection Study' of HPS wil het effect van een vrij hoge dosis simvastatine onderzoeken in een populatie met een zeer verscheiden cardiovasculair risico. De hoge dosis werd gekozen om een maximale LDL-reductie te realiseren. De grote verscheidenheid aan risicoprofielen laat ook latere analyses toe.

Bestudeerde populatie

Men includeerde in de studie patiënten tussen 40 en 80 jaar met een niet-nuchtere totale cholesterol die hoger was dan 135 mg/dl en met een belangrijk vijfjaarsrisico op overlijden door coronaire hartziekte door een voorgeschiedenis van coronaire hartziekte (myocardinfarct, stabiele en onstabiele angor, coronair bypass en angioplastiek) en/of een occlusieve aandoening ter hoogte van andere arteriën (ischemisch CVA, TIA, perifeer obstructief vaatlijden en chirurgie van

de carotiden). Ook patiënten met diabetes en/of mannen ouder dan 65 jaar met hypertensie werden geïncludeerd. Patiënten met chronisch lever- en nierlijden, met inflammatoire spierziekte, in behandeling met ciclosporine, fibraten en niacine werden geëxcludeerd. Ook vruchtbare vrouwen, patiënten met ernstig hartfalen of beperkte levensverwachting werden niet in de studie opgenomen. Van de geïncludeerde deelnemers was 28% ouder dan 70 jaar en 25% van het vrouwelijk geslacht. Van de 65% patiënten met een voorgeschiedenis van coronair hartlijden had 11% bijkomend een cerebrovasculaire pathologie, 30% perifeer arterieel vaatlijden en 14% diabetes mellitus. Bij de patiënten zonder coronair hartlijden had 25% een cerebrovasculaire pathologie, 37% perifeer obstructief arterieel vaatlijden en 55% diabetes mellitus. Slechts 1% van de geïncludeerde patiënten had enkel hypertensie als geïsoleerd risico. De gemiddelde waarden van de totale cholesterol was 227 mg/dl, LDL-cholesterol 131 mg/dl en HDL-cholesterol 41 mg/dl.

Onderzoekopzet

Aan deze gerandomiseerde, dubbelblinde, multicenter studie werkten 95 Britse centra mee. Na vier weken behandeling met placebo, gevolgd door vier tot zes weken behandeling met 40 mg simvastatine per dag (run-in fase) werden 20 536 patiënten behandeld met 40 mg simvastatine (n=10 269) of placebo (n=10 267). Van de 32 145 oorspronkelijk geselecteerde personen werd 36% niet behouden voor randomisatie. Bij 26% was dit omdat men niet zeker was van hun therapietrouw voor de vijf studie jaren. De follow-up bestond uit controles vier, zes en twaalf maanden na inclusie, gevolgd door zesmaandelijks controle.

Uitkomstmeting

De primaire uitkomsten waren: totale mortaliteit, mortaliteit door coronaire hartziekte en mortaliteit door alle andere oorzaken. Secundaire eindpunten waren: mortaliteit door specifieke niet-coronaire oorzaken, belangrijke coronaire gebeurtenissen (coronaire dood en niet-fataal myocardinfarct), belangrijke vasculaire gebeurtenissen (belangrijke coronaire gebeurtenissen, CVA en revascularisatie), fataal en niet-fataal CVA en subanalyse van belangrijke vasculaire gebeur-



tenissen. Tertiaire uitkomsten waren: kanker, hemorragisch CVA, vasculaire ingrepen, hospitalisatie voor acute angor en fracturen, cognitieve achteruitgang en respiratoir lijden. De analyse gebeurde op basis van **intention-to-treat**. De resultaten werden uitgedrukt in **relatieve risicoreductie (RRR)** van de simvastatinegroep ten opzichte van de placebogroep.

Resultaten

De gemiddelde follow-up was vijf jaar. Van de simvastatinegroep was het statinegebruik gedurende de studie gemiddeld 85%. In 2% werd ook een niet-studie statine en in 3% werd enkel een niet-studie statine gebruikt. In de placebogroep was er een gemiddeld statinegebruik van 17%. In deze groep was er meer gebruik van statines bij jongere patiënten met coronai-

re hartziekte in de voorgeschiedenis en met een hogere cholesterol en LDL-cholesterol bij inclusie. Het gemiddeld verschil in statinegebruik tussen de simvastatinegroep en de placebogroep was 67%. Tijdens de studie was de LDL-cholesterol gemiddeld 38,5 mg/dl lager in de simvastatinegroep dan in de placebogroep. De daling in LDL-cholesterol gebeurde onafhankelijk van de LDL-cholesterol bij inclusie.

Voor de totale mortaliteit berekende men een **relatieve risicoreductie (RRR)** van 13% (95% BI 6-19; $p=0,0003$), voor mortaliteit door vasculaire oorzaken een RRR van 17% (95% BI 9-25; $p<0,0001$) en voor mortaliteit door coronaire hartziekte een RRR van 18% ($p=0,0005$). De RRR voor mortaliteit door andere vasculaire ziekten en totale niet-vasculaire mortaliteit waren niet significant (*zie tabel 1*).

Tabel 1: Resultaten van de HPS: eindpunten in verband met mortaliteit.

	Simvastatine 40 mg (n=10 269)	Placebo (n=10 267)	p-waarde	RRR	ARV*	NNT*
Totale mortaliteit	1 328 (12,9%)	1 507 (14,7%)	$p=0,0003$	13%	1,8%	56
Totale vasculaire mortaliteit	781 (7,6%)	937 (9,1%)	$p<0,0001$	17%	1,5%	67
Coronaire mortaliteit	587 (5,7%)	707 (6,9%)	$p=0,0005$	18%	1,2%	84
Mortaliteit door andere vasculaire ziekten	194 (1,9%)	230 (2,2%)	$p=0,07$			
Totale niet-vasculaire mortaliteit	574 (5,3%)	570 (5,6%)	$p=0,4$			

*Absoluut risicoverschil (ARV) en Number Needed to Treat (NNT) werden berekend door de duider.

Men berekende voor niet-fataal myocardinfarct een RRR van 38% (95% BI 30-46; $p<0,0001$) en voor belangrijke coronaire gebeurtenissen (niet-fataal myocardinfarct én coronaire dood) een RRR van 27% (95% BI 21-33; $p<0,0001$). Er was eveneens een significante reductie ($p=0,0003$) van het aantal opnames omwille van onstabiele angor. Er was een 25% (95% BI 15-34; $p<0,0001$) reductie in het optreden van CVA met een RRR van 30% (95% BI 19-40;

$p<0,0001$) voor ischemisch CVA. Er was geen significant verschil in optreden van hemorragisch CVA. De reductie was even groot voor fataal of ernstig CVA als voor niet-fataal CVA. Er was eveneens een significante reductie ($p=0,02$) voor het optreden van TIA.

Ten slotte was er 24% (95% BI 17-30; $p<0,0001$) reductie voor de noodzaak tot revascularisatie (*zie tabel 2*).

Tabel 2: Resultaten van de HPS: uitkomsten in verband met vasculaire gebeurtenissen.

	Simvastatine 40 mg n=10 269	Placebo n=10 267	p-waarde	RRR (95% BI)	AVR*	NNT*
Coronaire pathologie	898 (8,7%)	1 212 (11,8%)	$p<0,0001$	27% (21-33)	3,1%	33
Niet-fataal MI	357 (3,5%)	574 (5,6%)	$p<0,0001$	38%	2,1%	48
Fataal MI	587 (5,7%)	707 (6,9%)	$p=0,0005$	18%	1,2%	84
CVA	444 (4,3%)	585 (5,7%)	$p<0,0001$	25% (15-34)	1,4%	72
Niet-fataal CVA	366 (3,6%)	499 (4,9%)			1,3%	77
Fataal CVA	96 (0,9%)	119 (1,2%)			0,3%	-
Ischemisch CVA	290 (2,8%)	409 (4,0%)	$p<0,0001$	30%	1,2%	83
Hemorragisch CVA	51 (0,5%)	53 (0,5%)	$p=0,8$	-	-	-
Revascularisatie	939 (9,1%)	1205 (11,7%)	$p<0,0001$	24% (17-30)	2,6%	38
Coronaire revascularisatie	515 (5,0%)	725 (7,1%)	$p<0,006$	30% (22-38)	2,1%	48
Elke belangrijke vasculaire pathologie	2 033 (19,8%)	2 558 (25,2%)	$p<0,0001$	24% (19-28)	5,4%	19

*Absoluut risicoverschil (ARV) en Number Needed to Treat (NNT) werden berekend door de duider.

Er was een relatieve risicoreductie van 24% (95% BI 19-28; $p < 0,0001$) voor de combinatie van alle belangrijke vasculaire gebeurtenissen (coronaire pathologie, CVA en revascularisatie). Het verschil tussen de groepen begon pas na één jaar significant te worden. De proportionele reductie van het risico is gelijklopend (en significant) voor verschillende subcategorieën van patiënten: met of zonder coronaire voorgeschiedenis, verschillen in LDL-cholesterol en totaalcholesterol bij inclusie of LDL-respons tijdens de run-in fase, verschillen in leeftijd,

geslacht, roken, hypertensiebehandeling. Er werden geen significante verschillen gezien in kankerincidentie, stijging van leverenzymen, spierpijn en spierzwakte, cognitieve achteruitgang, respiratoire gebeurtenissen en osteoporotische fracturen.

De auteurs besluiten dat toevoeging van 40 mg simvastatine aan de bestaande behandeling bij hoogrisicopatiënten de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit significant verlaagt. Deze reductie is onafhankelijk van de initiële cholesterolwaarde.

Belangenvermenging/financiering

De onderzoekers, betrokken bij de studieopzet, de follow-up, de analyse en interpretatie van de resultaten werden niet gesponsord door de farmaceutische industrie. Er is geen belangenvermenging gemeld.

BESPREKING

Opzet van de studie: cardiovasculair risicoprofiel als uitgangspunt

Tot nu toe werden er vijf RCT's gepubliceerd die het effect van statines op het voorkomen van coronaire hartziekten bestudeerden¹⁻⁵. Deze studies maakten een onderscheid tussen primaire en secundaire preventie, respectievelijk afwezigheid of aanwezigheid van coronaire hartziekte vóór inclusie. De focus van deze studies was de hypercholesterolemie. Uit beschrijvend epidemiologisch onderzoek was reeds duidelijk dat naast hypercholesterolemie nog andere factoren het risico van coronaire hartziekten bepalen. De HPS-studie maakt dit onderscheid tussen primaire en secundaire preventie niet, maar includeert patiënten met een hoog risico van cardiovasculaire pathologie. Daarnaast wordt voor het eerst een belangrijke groep vrouwen opgenomen in een studie. Deze zeer brede inclusiecriteria en de grote groep geïncludeerde patiënten met verschillende risicoprofielen maakt een gestratificeerde analyse van de resultaten mogelijk.

Methode: bronnen van vertekening

De HPS includeert 20 536 patiënten; dit is 40% van de patiënten die tot nu toe in een statinetrial werden opgenomen. Oorspronkelijk waren 32 145 personen geselecteerd: 36% werd niet gerandomiseerd, 10% ervan om een ondubbelzinnige reden, 26% viel af omdat ze weigerden deel te nemen aan de studie of omdat men vermoedde dat de personen de studiemedicatie niet trouw zouden innemen. Dit is een belangrijke groep. In elk geval geeft het aan hoe onderzoekers om perfect aanneembare redenen door de selectie van patiënten de resultaten van hun studie kunnen beïnvloeden.

De studie is zeer omvangrijk en laat zich moeilijk vatten in één artikel, zelfs wanneer het van de redactie meer ruimte heeft gekregen dan gebruikelijk. Maar een tabel met de verdeling van de basiskarakteristieken in de placebo en de interventiegroep ontbreekt.

Bij de presentatie van de resultaten beperkt men zich tot een **forest plot** van het relatieve risico en de weergave van een p-waarde en betrouwbaarheidsinterval voor de belangrijkste uitkomstmaten. Er wordt nergens een NNT vermeld. Dit maakt het inschatten van de klinische relevantie van de studie minder toegankelijk.

Bij de interpretatie van de resultaten moet men rekening houden dat er gemiddeld 67% verschil was in gebruik van statines tussen de interventiegroep en de placebogroep. Tijdens het verloop van de studie kregen steeds meer patiënten uit de twee groepen een andere statine toegediend, omdat de behandelende arts dit noodzakelijk vond. Een dergelijke manier van omgaan met het studieprotocol was niet toegestaan in de vorige statinetrials.

Op welke vragen brengt de HPS een antwoord waar de vorige statinetrials dat niet deden?

Effect op totale mortaliteit en myocardinfarct

De onderzochte populatie is deze met het hoogste absolute risico op sterfte van alle statinetrials (*zie tabel 3*). Dit risico kan men afleiden uit de mortaliteitscijfers van de placebogroep. De hogere leeftijd van de deelnemers aan de HPS-studie levert wellicht de belangrijkste bijdrage hieraan. Wanneer we het eindpunt fataal en niet-fataal hartinfarct bekijken, dan stellen we vast dat dit risico in de secundaire preventietrials hoger lag (*zie tabel 4*). Op deze wijze kunnen we de resultaten van de HPS situeren ten opzichte van de vorige studies. De twee primaire preventiestudies laten we buiten beschouwing omdat men hier gecumuleerde eindpunten gebruikt die een vergelijking onmogelijk maken. Voor fataal en niet-fataal hartinfarct stellen we vast dat het absolute risico 11,8% is. Als we dit risico plaatsen op de risicokaartjes van 'The National Heart Foundation of New Zealand'⁶ dan valt dit samen met dat van de CARE-studie⁷, binnen de groep van de

gemiddelde risico's (10-15% kans op coronaire of vasculaire pathologie binnen een periode van vijf jaar). Dit helpt bij het interpreteren van de resultaten. Vermoedelijk zouden 40% van de patiënten uit de HPS-studie in aanmerking gekomen zijn voor inclusie in de statinetrials die het effect na een myocardinfarct onderzochten. De reductie van het aantal nieuwe fatale en niet-fatale infarcten is statistisch zeker significant, maar met een NNT van 33 is de klinische bete-

kenis van dezelfde grootteorde als de resultaten van de CARE-studie. Gezien het initiële risico van de onderzoekspopulatie ligt dit in de lijn der verwachtingen. Hetzelfde zien we wanneer we het effect bekijken op de totale mortaliteit. De RRR van 13% is statistisch significant, maar de NNT van 56 is hoger dan in de vorige studies. Deze vaststelling onderbouwt de stelling dat statines het grootste effect hebben bij patiënten met een hoog absoluut cardiovasculair risico.

Tabel 3: Absoluut risico voor de primaire eindpunten van de verschillende statinetrials.

	Risicoprofiel	Secundaire preventie			Primaire preventie	
	HPS	LIPID ⁵	4S ³	CARE ⁴	WOSCOPS ¹	AFCAPS/TextCAPS ²
Mortaliteit	14,7%	14,1%	11,5%	9,4%	4,1%	2,3%
Fataal en niet-fataal MI	11,8%	15,9%	36,4%	13,2%		

Tabel 4: Vergelijking van de uitkomsten bij de verschillende statinetrials.

	HPS		4S ³		CARE ⁴		LIPID ⁵	
	P	I	P	I	P	I	P	I
	10 269	10 267	2 223	2 221	2 078	2 081	4 502	4 512
Fataal/niet-fataal MI	1 212 11,8%	898 8,7%	881 36,4%	542 24,3%	274 13,2%	212 10,2%	715 15,9%	557 12,3%
ARV (%)	3,1		10,1		3		3,6	
RRR (95% BI)	27% (21-33)		33% (20-34)		24% (9-36) p=0,003		24% (15-32) p<0,001	
NNT	33		10		33		28	
Totale sterfte	1 507 14,7%	1 328 12,9%	256 11,5%	182 8,2%	196 9,4%	180 8,6%	633 14,1%	498 11%
ARV (%)	1,8		3,3		0,8		3,1	
RRR (95% BI)	13% (6-19)		28,9% (15-42)		NS		22% (13-31) p<0,001	
NNT	56		30		NS		32	

P: Placebo

I: Interventie

NS: Niet significant

CVA

De HPS-studie bevestigt de aanwijzingen uit vorige trials dat statines een effect hebben op de preventie van CVA's. Het ARV is 1,4% en de RRR is 25% (95% BI 15-34). Deze cijfers zijn van eenzelfde grootteorde als die van de vorige studies. De betrouwbaarheidsintervallen zijn door de omvang van de HPS-studie wel smaller geworden. Het NNT is 72. De berekende NNT's uit vorige studies vallen tussen de 34 en de 125^{4,5,8}.

Revascularisatieprocedures

In de HPS vindt men een significante reductie van het aantal coronaire revascularisaties, zoals reeds was vastgesteld in de CARE- (ARV 4,7%; RRR 27%; NNT 23) en de LIPID-studie (ARV 2,7%; RRR

20%; NNT 38)^{4,5}. De hoge RRR van 30% contrasteert met een beperkte absolute risicodaling van 2,1% en een hoog NNT van 48. Dit komt neer op een prijskaartje van 204 256 euro per vermeden revascularisatie. Daarbij moet men ermee rekening houden dat revascularisatieprocedures sterk worden bepaald door de plaatselijke medische cultuur en mogelijkheden.

Gestratificeerde analyse: primaire versus secundaire preventie

Voor de verdere analyse van de resultaten gebruikt men nog één uitkomstmaat: 'belangrijke vasculaire gebeurtenissen', de optelsom van het aantal fatale en niet-fatale infarcten, het aantal CVA's en het aantal revascularisaties. Hier worden vergelijkingen met

vorige studies moeilijk. Men heeft voor deze uitkomstmaat verschillende gestratificeerde analyses gemaakt die ofwel stratificeerden voor een combinatie van risico's of dat deden op basis van patiëntenkarakteristieken. Tabel 5 toont de gestratificeerde analyse op basis van het bestaan van cardiovasculaire pathologie bij inclusie (primaire versus secundaire preventie). Deze tabel is eerder confronterend omdat tegen de verwachting in de verschillen tussen 'primaire preventie' en 'secundaire preventie' voor het effect van de interventie verdwijnen.

Perifeer arterieel lijden als risicofactor

De aanwezigheid van perifeer arterieel obstructief vaatlijden is een belangrijk bijkomend risico waarbij behandeling met een statine effectief is. Wanneer men verschillende patiëntenkarakteristieken analyseert, zien we dat de RRR schommelt tussen 13% en 18% met een NNT tussen 10 en 31. De moeilijkheid bij de interpretatie van dit cijfermateriaal is dat men geen zicht heeft op de verdeling van de risico's binnen elke groep en dat men de gecumuleerde en dus meest flaterende uitkomst gebruikt.

Tabel 5: Gestratificeerde analyse voor primaire versus secundaire preventie met als uitkomstmaat 'elke belangrijke vasculaire gebeurtenis' in de HPS.

	P	I	RRR	ARV	NNT
Geen coronair hartlijden bij inclusie					
+ CV	23,6%	18,7%	21% p=0,001	4,9%	21
+ PAOV	30,5%	24,7%	19% p<0,0001	6,8%	15
+ DM	18,6%	13,8%	26% p<0,0001	3,8%	27
Subtotaal	20,8%	16,1%	25% (16-33) p<0,0001	5,7%	18
MI of coronair hartlijden bij inclusie					
+ CVA	37,4%	32,4%	13%	5%	20
+ PAOV	34,3%	27,6%	20%	6,7%	15
+ DM	37,8%	33,4%	12%	4,4%	23
+ niets van bovenstaande	22,5%	16,8%	25%	5,7%	18
Subtotaal	27,5%	21,8%	24% (18-24) p<0,0001	5,7%	18
Alle patiënten	25,2%	19,8%	24% (19-28) p<0,0001	5,4%	19

P: Placebo

I: Interventie

MI: Myocardinfarct

De p-waarde en het 95% BI zijn in het artikel niet voor elke subanalyse vermeld, maar de forest plots tonen dat elke uitkomst statistisch significant is.

CVA: Cerebrovasculaire vaatpathologie

PAOV: Perifeer arterieel obstructief vaatlijden

DM: Diabetes mellitus

Ondergrens van LDL en totaalcholesterolwaarden houden geen stand

Het is belangrijk om even stil te staan bij de effecten van behandeling bij lage cholesterolwaarden. We zien een RRR van 21% voor een eerste cardiovasculair incident (p<0,0001; ARV 4,6%; NNT 22) bij een LDL-cholesterol <3,0 mmol/L (116 mg/dl). Bij een LDL-waarde <2,6 mmol/l (100 mg/dl) is er nog steeds een RRR van 22% (p=0,0006; ARV 4,6%; NNT 22). Dit stelt de ondergrens van LDL-cholesterol als criterium voor het al dan niet starten van een

behandeling met statines in vraag zoals die in recente aanbevelingen werd geformuleerd^{7,9}. Ook de grens van 5 mmol/l (193 mg/dl) totaalcholesterol lijkt geen stand te houden. In de groep patiënten met een cholesterolspiegel onder deze waarde wordt nog een RRR van 22% gerealiseerd (p<0,0001; ARV 5,4%; NNT 19). Men heeft tevens vastgesteld dat de initiële daling van de LDL-cholesterol tijdens de run-in fase van de studie wel toeliet de patiënten te verdelen in goede, matige en slechte 'responders', maar dit had geen effect op de uitkomst.

HDL-cholesterol een belangrijke onafhankelijke risicofactor?

Het effect op de verschillende HDL-waarden wordt door de auteurs niet toegelicht, maar dit effect is lineair met het initiële risico. Voor een HDL-cholesterol <0,9 mmol/l is het risico in de placebogroep 29,9% (net iets hoger dan roken), de RRR 24%, ARV 7,3% en de NNT 14. Wanneer de HDL-cholesterol $\geq 1,1$ mmol/l, dan is het absolute risico in de placebogroep 20,9%, RRR 19%, ARV 3,9% en de NNT 26. Deze vaststelling zou de verhouding totaalcholesterol/ HDL-cholesterol als risicomaat kunnen onderbouwen.

Vrouwen en hoogbejaarden

Twee groepen vragen nog om aandacht: vrouwen en hoogbejaarden. Zoals verwacht is het risico van een gecumuleerde uitkomst bij vrouwen laag (17,7%). De RRR is 19%, het ARV 3,3% en NNT 31, het hoogste van de reeks. De leeftijdsgroep die bij inclusie tussen 75 en 80 jaar oud was (1 263 patiënten) realiseerde voor de gecumuleerde uitkomst een RRR van 38% ($p=0,0002$; ARV 9,2%; NNT 11). Dit resultaat laat zeker niet toe om nog een leeftijdsgrens te hanteren voor de behandeling met statines.

AANBEVELING VOOR DE PRAKTIJK



De 'Heart Protection Study' (HPS) bevestigt de resultaten van eerdere studies die het effect onderzochten van statines op cardiovasculair risico: het klinisch belang van het effect van statines neemt toe naarmate het initiële absolute cardiovasculaire risico van de patiënt hoger is. Dit effect blijft bestaan bij toenemende leeftijd en is klinisch relevant bij personen ouder dan 75 jaar.

De meeste guidelines hanteren een ondergrens van de totaal- en LDL-cholesterol waarboven men dient te starten met een statinebehandeling. De HPS draagt argumenten aan om bij patiënten met een hoogrisicoprofiel deze ondergrens in vraag te stellen. Het afkappunt dat bepaalt of men dient te starten met een statinebehandeling, blijft onderwerp van een maatschappelijk debat, waarbij klinische winst en kostprijs moeten worden afgewogen ten opzichte van andere prioriteiten in de gezondheidszorg.

In een tweede luik van de HPS kon men met antioxidantia (vitamine E, C en bèta-caroteen) bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico geen reductie van mortaliteit of morbiditeit bereiken, hetgeen de resultaten van eerder onderzoek bevestigt^{10,11}.

De redactie

Literatuur

1. Shepperd J, Cobbe SM, Ford I, et al. (for the West of Scotland coronary prevention group). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
2. Down JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS, Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279:1615-22.
3. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
4. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
5. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Diseases (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
6. Dyslipidaemia Advisory Group. 1996 National Heart Foundation clinical guideline for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996;109:224-32.
7. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. Education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-97.
8. Lewis SJ, Moye LA, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Trial. *Ann Intern Med* 1998;129:681-9.
9. Wood D, De Backer G, Faergeman O, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998;19:1434-503.
10. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:23-33.
11. Christiaens T. Zijn vitamine E en polyonverzadigde vetzuren zinvol na een infarct? *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30(7):332-3.



Minerva kort biedt u korte commentaren op publicaties die door de redactie van Minerva zijn geselecteerd. Interessante en voor huisartsen relevante studies die niet direct in een ruimer kader kunnen of moeten worden besproken, krijgen een plaats in deze rubriek. Iedere selectie wordt kort samengevat en van enkele regels commentaar voorzien door een referent. De redactie van Minerva wenst u veel leesgenot.

Bloeddrukdeling: de kern van cardiovasculaire risicoreductie

Staessen J, Wang J, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. *Lancet* 2001;358:1305-15.

Duiding: P. De Cort

Samenvatting

Deze meta-analyse heeft twee onderzoeksvragen. Enerzijds wil men onderzoeken of er enig verschil bestaat tussen 'oudere' en 'nieuwe' antihypertensieve medicatie wat het voorkomen van cardiovasculaire complicaties betreft. Anderzijds wil men de eventuele specifieke meerwaarde van een medicatiegroep bepalen. Hiervoor selecteren de auteurs negen RCT's, allen prospectief vergelijkend onderzoek waarvan vijf open-label en vier dubbelblinde studies. Vergeleken met de 'oudere' middelen (thiazidediure-

tica en β -blokkers) bieden de 'nieuwere' middelen (calciumantagonisten en ACE-inhibitoren) dezelfde cardiovasculaire protectie. Calciumantagonisten bieden echter 13,5% meer bescherming tegen beroerte en 19,2% minder bescherming tegen myocardinfarct. De heterogeniteit tussen de studies is significant. Een meta-regressieanalyse van 27 studies toont aan dat het verschil in protectie kan worden verklaard door een verschil in systolische bloeddruk.

Bespreking

Opvallend is dat in deze meta-analyse enkele (kleinere) studies met **intermediaire** eindpunten worden geïncordeerd. De Japanse 'NICS trial' (n=414) is bijvoorbeeld in de eerste plaats een onderzoek naar 'quality of life' ¹. De MIDAS- (n=883) en VHAS-studies (n=1 414) onderzoeken in eerste instantie het effect van de bloeddruk op het ontstaan van atherosclerose ^{2,3}. Het is eveneens opmerkelijk dat in de vijf studies (n=19 913) waar een calciumantagonist wordt vergeleken met een diureticum (en in de NORDIL ook met een β -blokker) bij 61% van de proefpersonen wordt gebruikgemaakt van diltiazem of verapamil, calciumantagonisten die voor deze indicatie door de Belgische huisartsen bijna niet worden voorgeschreven ⁴. Wat de klasse van de ACE-inhibitoren betreft, is enkel captopril goed vertegenwoordigd.

De auteurs vermelden zelf de belangrijke heterogeniteit in uitkomst tussen enkele studies: het significant meer optreden van fataal en niet-fataal hartfalen in de ALLHAT-studie (door behandeling met een perifere alfa-blokker) en een hoger risico van beroerte in één captopril-studie (CAPPP) kunnen zeker het eindresultaat vertekenen ^{5,6}. De aangetoonde tendens tot vermindering van de kans op beroerte en het mogelijk verhoogde risico van myocardinfarct door behandeling met calciumantagonisten, is mogelijk te verklaren door het includeren van deze afwijkende studieresultaten in de meta-analyse. Ook door de brede betrouwbaarheidsintervallen kan de omvang van de werkelijke verschillen tussen de behandelingsschemata niet worden bepaald. We moeten wachten op de resultaten van lopend onderzoek met bloeddrukverlagende geneesmiddelen om eventuele bestaande verschillen tussen de diverse behandelingsstrategieën te kennen.

De resultaten van vorige belangrijke meta-analyses over hetzelfde onderwerp worden in deze meta-analyse van Staessen et al. bevestigd: de 'nieuwere' middelen zijn niet beter dan de 'oudere' wat preventie van cardiovasculaire accidenten en dood betreft ^{7,8}. Hierbij moet echter worden opgemerkt dat in geval van hypertensie zonder orgaanschade bij niet-diabetische patiënten onder de 65 jaar, de absolute risicoreductie door behandeling steeds gering blijft: NNT=833 ⁹. De effectiviteit kan waarschijnlijk worden verbeterd door de behandeling te sturen aan de hand van een globale risicobepaling van de patiënt en steeds te starten met de niet-medicamenteuze maatregelen.

De meerwaarde van deze meta-analyse voor de huisarts is ongetwijfeld dat wordt aangetoond dat in de eerste plaats de bloeddrukvermindering verantwoordelijk is voor de behaalde risicoreductie. De huisarts zal dus rigoureuus nastreven om door middel van de ingestelde behandeling steeds de streefbloeddruk te bereiken. In geval

van hypertensie bij patiënten op middelbare leeftijd en ouderen bedragen deze streefwaarden minstens 140/90 mm Hg en voor diabetici en nierpatiënten zelfs minstens 130/85 mm Hg. Als het gemiddelde van thuismetingen van de bloeddruk door de patiënt zelf of zijn verwant als leidraad dient, liggen deze streefbloeddrukwaarden voor systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 10 mm Hg en 5 mm Hg lager¹⁰.

BESLUIT

Bij een hypertensieve patiënt is het belangrijk om de *streefbloeddruk* zo nauwkeurig mogelijk te bereiken. Hierbij zijn in geval van ongecompliceerde essentiële hypertensie, diuretica en β -blokkers de eerste keuze.

Belangenvermenging/financiering:

Er wordt geen melding gemaakt van belangenvermenging van de auteurs of financiële ondersteuning van het project.

Literatuur

1. Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives NICS. *Hypertension* 2000;23:33-7.
2. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-91.
3. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti, et al. Clinical results of the verapamil in hypertension and atherosclerosis study. *J Hypertens* 1997;15:1337-44.
4. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
5. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1867-75.
6. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
7. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:324-7.
8. De Cort P. Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:328-30.
9. Het onderbouwd voorschrijven van antihypertensiva. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33(10).
10. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. (Publicatie in voorbereiding)

Vetarm dieet ter preventie van cardiovasculaire ziekten

Hooper L, Summerbell CD, Higgings JPT, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001;322: 757-63.

Duiding: P. De Cort

Samenvatting

Het doel van deze **meta-analyse** is het inschatten van het effect van een gewijzigde vetconsumptie op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Door middel van een systematische zoektocht in de literatuur (Cochrane Library, Medline, ...) werden 27 relevante studies geïdentificeerd met een totaal van 30 902 **personen**. Deze studies concluderen dat vermindering

en/of verandering van de vetinname nauwelijks (allesszins niet statistisch significant) een gunstig effect heeft op de totale mortaliteit terwijl de cardiovasculaire mortaliteit licht afneemt (9%). Er is wel een relatieve vermindering met 23% van de gecombineerde cardiovasculaire eindpunten, als de inspanningen minstens twee jaar worden volgehouden.

van hypertensie bij patiënten op middelbare leeftijd en ouderen bedragen deze streefwaarden minstens 140/90 mm Hg en voor diabetici en nierpatiënten zelfs minstens 130/85 mm Hg. Als het gemiddelde van thuismetingen van de bloeddruk door de patiënt zelf of zijn verwant als leidraad dient, liggen deze streefbloeddrukwaarden voor systolische en diastolische bloeddruk respectievelijk 10 mm Hg en 5 mm Hg lager¹⁰.

BESLUIT

Bij een hypertensieve patiënt is het belangrijk om de *streefbloeddruk* zo nauwkeurig mogelijk te bereiken. Hierbij zijn in geval van ongecompliceerde essentiële hypertensie, diuretica en β -blokkers de eerste keuze.

Belangenvermenging/financiering:

Er wordt geen melding gemaakt van belangenvermenging van de auteurs of financiële ondersteuning van het project.

Literatuur

1. Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives NICS. *Hypertension* 2000;23:33-7.
2. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, et al. Final outcome results of the multicenter isradipine diuretic atherosclerosis study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:785-91.
3. Rosei EA, Dal Palu C, Leonetti, et al. Clinical results of the verapamil in hypertension and atherosclerosis study. *J Hypertens* 1997;15:1337-44.
4. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000;356:359-65.
5. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000;283:1867-75.
6. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999;353:611-6.
7. De Cort P. Het effect van antihypertensiva: een overzicht. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:324-7.
8. De Cort P. Calciumantagonisten bij hypertensie: een meta-analyse. *Huisarts Nu (Minerva)* 2001;30:328-30.
9. Het onderbouwd voorschrijven van antihypertensiva. *Geneesmiddelenbulletin* 1999;33(10).
10. WVVH-Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Hypertensie. (Publicatie in voorbereiding)

Vetarm dieet ter preventie van cardiovasculaire ziekten

Hooper L, Summerbell CD, Higgings JPT, et al. Dietary fat intake and prevention of cardiovascular disease: systematic review. *BMJ* 2001;322: 757-63.

Duiding: P. De Cort

Samenvatting

Het doel van deze **meta-analyse** is het inschatten van het effect van een gewijzigde vetconsumptie op de cardiovasculaire mortaliteit en morbiditeit. Door middel van een systematische zoektocht in de literatuur (Cochrane Library, Medline, ...) werden 27 relevante studies geïdentificeerd met een totaal van 30 902 **personen**. Deze studies concluderen dat vermindering

en/of verandering van de vetinname nauwelijks (allesszins niet statistisch significant) een gunstig effect heeft op de totale mortaliteit terwijl de cardiovasculaire mortaliteit licht afneemt (9%). Er is wel een relatieve vermindering met 23% van de gecombineerde cardiovasculaire eindpunten, als de inspanningen minstens twee jaar worden volgehouden.

Bespreking

Het gunstig effect van medicamenteuze reductie van het serumcholesterol op cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit is goed bestudeerd, maar de invloed van een vetarm dieet op harde eindpunten is, eigenaardig genoeg, veel minder bekend. De meeste studies beperken zich tot het bewijs van de gunstige invloed van dieetaanpassingen op de lipidenspiegel. Hieruit besluiten dat dit ook resulteert in een nuttig effect op de morbiditeit en de mortaliteit is echter een (niet-wetenschappelijke) sprong te ver¹. Sedert een halve eeuw wordt een **AVVZ-dieet** geadviseerd ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen, maar deze hypothese is enkel ondersteund door observationele studies en **systematische reviews** van RCT's met als eindpunt het beheersen van het serumcholesterol^{2,3}. Een vermindering van het serumcholesterol met 5% bereikt men met een reductie van de dagelijkse vetconsumptie tot 30% van de totale dagelijkse energiebehoefte. Hiervan bestaat < 10% uit verzadigd vet en is de dagelijkse cholesterolinname < 300 mg. De effectiviteit van deze adviezen in een eerstelijnsituatie is zelfs nog nooit aangetoond. Deze meta-analyse hoopt duidelijkheid te scheppen in de mate waarin aangepaste dieetmaatregelen een resultaat hebben op harde eindpunten.

De auteurs van deze systematische review ondervinden blijkbaar veel problemen met het rekruteren van geschikte studies. Het aantal behouden artikels in de tekst (n=27) komt niet overeen met het aantal vermeld in de samenvattende figuur (n=11). En waarom worden dertien studies waarin geen enkel eindpunt optrad, niet in aanmerking genomen?

Over de **homogeniteit** worden geen details gepubliceerd, maar ze lijkt ondermaats. Studies met verschillende primaire onderzoeksvragen (zoals invloed van vetvrij dieet op cardiovasculaire eindpunten, maar ook op atherosclerose, mastopathie, gewichtsreductie, huidkanker, borstkanker, recidief infarct,...) worden samen geanalyseerd. Een overzichtstabel met gegevens over de invloed van dieetmaatregelen op de daling van serumlipiden wordt niet gegeven, hoewel deze gegevens later wel in de analyse worden betrokken! Deze review is de naam 'meta-analyse' nauwelijks waard.

De review handelt over 30 902 **persoonjaren** van observatie. De invloed van vetarme voeding op de reductie van de totale mortaliteit is nihil en de vermindering van cardiovasculaire mortaliteit en cardiovasculaire accidenten is enkel tendentius, zeker als een interventiestudie met visolie uit de analyse wordt geschrapt. Hierbij kunnen we opmerken dat in de tekst de vermindering op cardiovasculaire voorvallen significant is (16% reductie) maar in de **forest plots** duidelijk niet! Een subanalyse met studies op langere termijn (> twee jaar) tonen wel een significante vermindering van het risico van gecombineerde cardiovasculaire gebeurtenissen (OR 0,77; 95% BI 0,62-0,96). **Metaregressieanalyses** om het verband aan te tonen tussen de eindpunten en vermindering van de serumcholesterolconcentraties (11%) tonen een positieve correlatie maar significantie wordt niet bereikt.

De auteurs concluderen dat bij mannen (er zijn onvoldoende gegevens over vrouwen) pas na twee jaar een kleine maar significante vermindering van cardiovasculaire problemen en een tendens tot vermindering van totale mortaliteit kan worden aangetoond als een patiënt wordt behandeld met vetarm dieet. Het is opvallend dat zelfs na tientallen jaren van overtuigende preventieve inspanningen om via dieet de cardiovasculaire sterfte te doen dalen, er nauwelijks wetenschappelijke bewijsvoering bestaat over de effectiviteit ervan. Het is even typerend hoe moeizaam een poging tot meta-analyse over dit onderwerp verloopt. De vraag rijst dan of er ooit wel genoeg fondsen zullen worden gevonden om dit toch wel belangrijk gezondheidsprobleem beter te laten onderzoeken.

BESLUIT

Hoewel de doeltreffendheid op de eerste lijn nog niet is bewezen, is een vetarm dieet ter preventie van cardiovasculaire problemen en sterfte waarschijnlijk een nuttige maatregel. Dit moet echter wel lang genoeg (langer dan twee jaar) worden volgehouden.

Belangenvermenging/financiering:

Er is geen belangenvermenging vermeld. Financiële ondersteuning van de auteurs komt van de 'Systematic Reviews Training Unit, Institute of Child Health, University of London' en de 'British Heart Foundation'.

Literatuur

1. De Cort P. Het belang van lichaamsbeweging en dieet bij het verlagen van LDL-cholesterolwaarden. *Huisarts Nu (Minerva)* 1999;28:383-5.
2. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Dietary fat intake and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1997;337:1491-9.
3. Thorogood M, Hillsdon M, Summerbell C. What are the effects of advice to lower dietary cholesterol? *Clinical Evidence* 2002;7:47-8.



Geachte redactie

Met veel belangstelling lezen wij het themanummer van Minerva over hypercholesterolemie¹. Met belangstelling maar ook met enige verwondering, omdat er in de bijdragen weinig of niet gesproken wordt over de 'Globale Cardiovasculaire Risico Evaluatie'. Dit betekent het inschatten van het Absoluut Risico dat een persoon heeft om binnen een bepaalde termijn een hart- of vaataandoening te krijgen. Het is een relatief nieuwe benadering die stelt dat prioritair aandacht besteed moet worden aan patiënten die in absolute termen een hoog risico lopen. De berekening gebeurt in functie van meerdere risicofactoren. Verstoorde cholesterolwaarden vormen één risicofactor naast (hoge) bloeddruk, leeftijd en geslacht, roken, diabetes, hart- en vaataandoeningen in de voorgeschiedenis en het voorkomen van de ziekte bij vader (voor de leeftijd van 55 jaar) of moeder (voor de leeftijd van 65 jaar).

In het themanummer wordt op pagina 102 verwezen naar de risicotabellen van de 'New Zealand Heart Foundation'². *Globale Cardiovasculaire Risico Evaluatie* is echter iets anders dan wat wordt voorgesteld in de tekst. Zo blijft cholesterol in het themanummer het begin- en het eindpunt. De risicotabellen worden slechts gebruikt om na te gaan of de hypercholesterolemie behandeld moet worden. De globale methode daarentegen houdt van meet af aan rekening met alle factoren en is gericht op het behandelen van alle beïnvloedbare factoren. Zo worden ook patiënten geëvalueerd bij wie de cholesterolwaarden volstrekt normaal zijn maar die bijvoorbeeld suikerziekte en een verhoogde bloeddruk hebben en die roken. We evalueren en behandelen dus een veel ruimere patiëntengroep. De risicotabellen tonen ons dat het belangrijk is om alle risicofactoren aan te pakken en zich niet blind te staren op enkel hoge bloeddruk of enkel een verhoogde cholesterol. De mate waarin een risicofactor als ernstig beschouwd wordt én de agressiviteit waarmee hij wordt aangepakt, hangen af van het geschatte absolute risico. Het geheel van de risicofactoren bepaalt de aanpak van de individuele risicofactor.

Daarop verder bouwend zouden we kunnen stellen dat aparte richtlijnen over de aanpak van hypercholesterolemie weinig of geen nut hebben. Onderzoek wijst het volgende uit: de meeste personen met een verhoogde cholesterol krijgen nooit last van hart- of vaatziekten. De meeste hartpatiënten daarentegen

hebben cholesterolwaarden die gelijk zijn aan het gemiddelde van de Belgische bevolking³. Voor die risicopatiënten is die cholesterolwaarde echter wel toxisch, daar waar voor andere personen (die geen verhoogd risico hebben) eenzelfde cholesterolwaarde niet gevaarlijk is. Het daadwerkelijk nut van een vetverlagend middel hangt dus niet af van het triglyceriden- of cholesterolgehalte in het bloed, maar wel van het *absolute risico van een coronair incident* waarbij verschillende factoren in rekening gebracht worden. Alle bekende statines doen het risico van cardiovasculaire accidenten dalen, en dit onafhankelijk van de cholesterolwaarden. Het probleem zit hem dus niet in het feit dat de werkzaamheid van statines onvoldoende werd aangetoond, maar wel bij de hoge kost die het op grote schaal blind behandelen van de hele populatie met zich zou meebrengen. Zo wordt in de Britse NHS-richtlijn behandeling aanbevolen als het absolute risico over tien jaar op 30% geschat wordt⁴. De 'Joint British Societies' bevelen een statinebehandeling aan in primaire preventie als het risico hoger is dan 15%, terwijl de 'Joint European Task Force on Coronary Prevention' 20% aanbeveelt als actiedrempel^{5,6}. Er bestaan onderling nogal wat verschillpunten. Wij kennen één vergelijkende studie waarin de predictieve waarde van de tabellen wordt onderzocht en die komt tot de conclusie dat de 'Joint British Societies Tables' de meest accurate zijn⁷. Al deze methodes zijn gebaseerd op de Framingham-risicoformule. Het blijft controversieel of deze gegevens zonder meer toe te passen zijn op de westerse populatie en diverse correcties werden voorgesteld⁸. Op overtuigende wijze werd anderzijds aangetoond dat de risicoschatting verder kan worden verfijnd door het HDL-cholesterol als risicofactor te betrekken in de berekeningen^{7,9}.

Als risicostatificatie dus de rationele basis moet zijn van een beslissing om met een vetverlagende behandeling te starten, dan zal het er op aankomen om over betrouwbare methoden en instrumenten te beschikken om dat risico te kunnen bepalen. Over de nieuwe methode én over de instrumenten die werden ontwikkeld om risicostatificatie toe te passen, bestaat nog veel discussie. Zo bestaan er verschillende risicotabellen. De 'New Zealand Tables' zijn slechts één voorbeeld².

Verder is er ook nog discussie over de vraag op welke populatie risicobepaling moet worden toegepast en hoe

cardiovasculaire risicostratificatie kan worden geïmplementeerd in de praktijk. Moeten we bijvoorbeeld bij alle personen tussen 30 en 70 jaar onmiddellijk bloed afnemen? Of kunnen we eerst op een klinische manier een groep 'laagrisicopatiënten' uitsluiten zonder noodzakelijk de cholesterolwaarden te kennen?

Ten slotte blijft ook nog één centrale hamvraag onbeantwoord: "Zorgt een geïndividualiseerde en gerichte aanpak van cardiovasculaire risicofactoren op basis van

een zorgvuldige Globale Risico Evaluatie voor een grotere daling van het aantal cardiovasculaire incidenten?" Enkel prospectief onderzoek kan daar een antwoord op geven. Verder onderzoek blijft dus belangrijk, ook (en misschien vooral) in de eerste lijn. Laten we de unifactoriële risico-evaluatie verlaten en tot een consensus komen over het gebruik van de globale methode¹⁰. We hopen op een geanimeerd en boeiend debat.

G. Goderis*, J. Degryse **, J. Heyrman**

(*) Ecole de Santé Publique, Université Catholique de Louvain.

(**) Academisch Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven.

Literatuur

1. Themanummer hypercholesterolemie. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31(2).
2. National Heart Foundation. Clinical guidelines for the assessment and management of dyslipidaemia. *NZ Med J* 1996;109:224-32.
3. Tunstall-Pedoe H, Vanuzzo D, Hobbs M, et al. Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000;355:688-700.
4. Department of Health. National service framework for coronary heart disease: modern standards and service. London: Department of Health, 2000.
5. British Cardiac Society. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Heart* 1998;80:S1-S29.
6. Pyorala K, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. European recommendations revised and reinforced. *Eur Heart J* 1998;19:1413-5.
7. Jones AF, Walker J, Jewks C, et al. Comparative accuracy of cardiovascular risk prediction methods in primary care patients. *Heart* 2001;85:37-43.
8. Haq IU, Ramsay LE, Yeo WW, et al. Is the Framingham risk function valid for northern European populations? A comparison of methods for estimating absolute coronary risk in high risk men. *Heart* 1999;81:40-6.
9. Durrington PN, Prais H, Bhatnagar D. Indications for cholesterol lowering medication: comparison of risk-assessment methods. *Lancet* 1999;353:278-81.
10. <http://www.achg.kuleuven.ac.be/cvrisk>

Antwoord van de redactie

Geachte collegae

Het debat zal weinig geanimeerd zijn aangezien het standpunt van de redactie van Minerva volledig in de lijn ligt van uw brief. Wij citeren: "Men behandelt een patiënt met een ongunstig risicoprofiel en niet een cholesterolwaarde"¹. Het zal u ook zijn opgevallen dat de 'hypercholesterolomanie' een gevaarlijke aandoening is geworden die steeds bredere lagen van de bevolking aantast. De belangrijkste motor bij het verspreiden van deze nieuwe kwaal is vooral de voedingsnijverheid die elk medium aanwendt om de blijde boodschap te brengen. Een gedoseerde multifactoriële aanpak waarbij niet-medicamenteuze interventies, zoals rookstop, lichaamsbeweging en dieet, een belangrijke rol toebedeeld krijgen, verdwijnt hierdoor uit het gezichtsveld van zowel patiënt als arts.

In uw brief legt u de vinger op de pijnlijke plaats van de globale cardiovasculaire risico-evaluatie. Alle risicoprofielen zijn in belangrijke mate gebaseerd op gegevens uit het Framingham-onderzoek in de V.S.. Blijft de vraag in welke mate deze toepasbaar zijn op populaties uit andere regio's. De 'mediterrane paradox' is bijna een afdoend argument om aan te nemen dat verschillende bevolkingsgroepen ook een verschillend cardiovasculair risicoprofiel hebben. Zo is het niet toevallig dat één van de statinestudies in primaire preventie de Schotten als onderzoekspopulatie koos; deze vertonen immers een zeer hoog cardiovasculair risico. Het bepalen van het absoluut risico voor cardiovasculaire aandoeningen zou dus best rekening houden met regionale epidemiologische gegevens. Het lijkt niet gewenst om Noord-Amerikaanse gegevens als

universele norm te hanteren. Lokaal prospectief epidemiologisch onderzoek is dus nodig.

Blijft de vraag over de actiedrempel die men moet hanteren. Elke verschuiving van deze grens met 5% naar onder of boven heeft tot gevolg dat er een grote groep meer of minder voor de interventie in aanmerking komt, met alle gezondheidseconomische consequenties van dien, zeker wanneer men de grens naar onder verschuift. We beschikken ook niet over klinisch experimenteel onderzoek waarbij men een multifactoriële interventie heeft gedaan met duidelijke therapeutische doelstellingen. Wanneer men interverteert op één risicofactor dan resulteert dit in een daling van het absolute risico. Rookstop is hier de meest efficiënte tussenkomst, want dan daalt het risico met meer dan 10%. Een dergelijke daling kan met een medicamenteuze interventie nooit worden gerealiseerd.

Voor statines is in de experimenten bij *primaire preventie* geen stratificatie gedaan in functie van het absolute cardiovasculaire risico^{2,3}. Wanneer we kijken naar het risico van een primair eindpunt (fataal of niet-fataal hartinfarct) in de placebogroep van de verschillende RCT's die het effect bestudeerden van statines, krijgen we zicht op het absolute cardiovasculaire risico van de bestudeerde populatie. Aangezien de duur van de primaire preventiestudies slechts vijf jaar is en de absolute risico's laag zijn (7,5%² en 5,5%³) kennen we het absolute risico na tien jaar niet en weten we dus niet binnen welke richtlijn deze patiënten vallen. Bekijken we de resultaten van de 'Heart Protection Study', dan is het absolute risico op cardiovasculaire sterfte en cardiovasculaire morbiditeit 25,1% over gemiddeld vijf jaar⁴. De inclusiecriteria lieten toe dat patiënten in de studie werden opgenomen die men ook kon terugvinden in de 'primaire

preventiestudies'. Gezien het hoge vijfjaarsrisico zullen de meeste patiënten hier zeker de drempel halen van de aanbevelingen voor cholesterolverlagende medicatie.

De drie studies die het gebruik van statines onderzochten in *secundaire preventie* hadden als absoluut risico respectievelijk 36,4%⁵, 13,2%⁶ en 15,9%⁷. De looptijd van deze studies varieerde tussen vijf en zes jaar. Ook hier zullen zeer veel patiënten de drempel halen van de in de brief geciteerde aanbevelingen.

Waar situeert zich dan de discussie over de globale cardiovasculaire risico-evaluatie? Wanneer zich bij een patiënt cardiovasculaire pathologie manifesteert is dit een belangrijk argument om cholesterolverlagende therapie met een statine te starten, gezien het hoge absolute risico van een recidief. De cardiovasculaire morbiditeit selecteert de hoogrisicopatiënt. Hier zijn geen problemen. Het probleem situeert zich bij patiënten die niet ziek zijn, maar bij wie wel sprake is van enkele risico's. Hoe schat je dit risico in en hoe weeg je het effect af van de verschillende interventies? We beschikken nog niet over risicotabellen die rekening houden met culturele en eventueel genetische verschillen. Evenmin beschikken we over een instrument dat het risico van de patiënt precies en voldoende reproduceerbaar kan inschatten en prioriteiten kan vastleggen voor medicamenteuze interventies. Onderzoek dat stratificeert volgens absoluut risico en verschillende interventies afweegt ten opzichte van elkaar, kan hier helderheid scheppen. Daarbij komt dat westerlingen cardiovasculaire pathologie beschouwen als hun exclusiviteit, als een typische beschavingsziekte. Dit komt niet overeen met de realiteit; 80% van de cardiovasculaire pathologie komt voor in ontwikkelingslanden die noch over risicotabellen, noch over de noodzakelijke logistieke structuren beschikken om daar iets aan te doen⁸.

Literatuur

1. van Driel M, Lemiengre M, Christiaens T. Hypercholesterolemie: 'state of the art' anno 2002. *Huisarts Nu (Minerva)* 2002;31:101-4.
2. Shepperd J, Cobbe SM, Ford I, et al, for the West of Scotland coronary prevention group. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.
3. Down JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels. *JAMA* 1998; 279:1615-22.
4. 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.
5. Sandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383-9.
6. Sacks FM, Pfeffer MA, Moyer LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-9.
7. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Diseases (LIPID Study Group). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349-57.
8. Yusuf S. Two decades of progress in preventing vascular disease. *Lancet* 2002;360:2-3.

**AVVZ-dieet**

Dit is een dieet arm aan verzadigde vetzuren.

Cox proportional hazards model

Dit is een statistisch model (Cox 1972) om een overlevingscurve te berekenen die rekening houdt met de invloed van co-variabelen en waarbij niet elke persoon noodzakelijk evenlang aan het onderzoek heeft deelgenomen. In dit model gaat men ervan uit dat de verhouding (ratio) van het risico op overlijden in de verschillende onderzochte groepen constant is in de tijd en dat deze verhouding gelijk is voor alle subgroepen (bijvoorbeeld onderverdeeld naar leeftijd of geslacht).

Cross-sectionele studie, dwarsdoorsnedeonderzoek

Dit is een vorm van observationeel onderzoek, waarbij op een bepaald tijdstip gegevens over risicofactoren en/of uitkomsten in een populatie worden verzameld. Voorbeelden van cross-sectioneel onderzoek zijn: het bepalen van de prevalentie van een ziekte, het opsporen van een ziekte of risico (screening), onderzoek naar etiologische factoren.

Forest plot

Een forest plot is een grafische weergave van de resultaten van verschillende studies die in een meta-analyse zijn geïncludeerd. De puntschattingen en betrouwbaarheidsintervallen van elk van de studies worden onder elkaar gezet met onderaan het diamantvormige resultaat van de pooling, de schatting van het globale effect. Op deze wijze ontstaat een soort boomgrafiek.

Hazard ratio

Een hazard ratio (HR) is de relatieve kans op een uitkomst wanneer de analyse gebeurt met behulp van een Cox-regressiemodel.

Heterogeniteit/Homogeniteit

Studies zijn homogeen wanneer ze onderling goed overeenkomen wat onderzochte populatie, onderzoeksopzet en methode van analyseren betreft. Studies zijn heterogeen wanneer ze van elkaar verschillen. Bij meta-analyses is het belangrijk dat de betrokken studies zo homogeen mogelijk zijn. Men kan testen op de aanwezigheid van statistische heterogeniteit tussen verschillende studies door kritische analyse van de in de studies toegepaste onderzoeksmethoden, door het plotten van de resultaten van de verschillende studies of met behulp van een statistische toets (Q-toets).

Intermediaire eindpunten

Men kan een onderscheid maken in harde eindpunten zoals dood of aangetoonde morbiditeit en *intermediaire* of *surrogaat* eindpunten. De intermediaire eindpunten zijn afgeleide parameters die eventueel indirect samenhangen met harde eindpunten. De serumlipidenwaarden bijvoorbeeld kunnen worden beschouwd als intermediaire eindpunten in onderzoek naar het effect van medicatie waarbij cardiovasculair overlijden een harde uitkomst is. Wanneer er geen directe relatie is aangetoond tussen het intermediaire eindpunt en relevante harde eindpunten, is de waarde van studies die slechts intermediaire eindpunten weergeven, zeer beperkt.

Kaplan Meier-curve

Dit is een (non-parametrische) methode om overlevingstabellen te maken. Deze methode houdt rekening met het feit dat niet iedereen tot het gewenste eindpunt kan worden opgevolgd. Er worden hierbij geen co-variabelen in de analyse betrokken (univariate analyse). Dit in tegenstelling tot het Cox-model dat een vorm van multivariate analyse is.

Meta-analyse

In een meta-analyse worden de resultaten van een aantal vergelijkbare klinische studies kwantitatief samengevat. Hierdoor wordt het mogelijk om met een grotere betrouwbaarheid een uitspraak te doen over de effectiviteit van een interventie of behandeling.

Metaregressieanalyse

Dit is een multivariate meta-analysetechniek, zoals logistische regressie, die wordt toegepast om in een systematische review de relatie te onderzoeken tussen studiekekenmerken.

NNT = Number Needed to Treat

Dit getal geeft aan hoeveel personen behandeld moeten worden om bij één persoon één uitkomst te voorkomen.

$NNT = 1/ARV * 100$ ($ARV = \text{absoluut risicoverschil}$).

Open-label

Bij een open onderzoeksopzet zijn artsen en patiënten op de hoogte van de toegewezen interventie of behandeling, dit in tegenstelling tot *blind* onderzoek.

Odds ratio (OR)

De odds is de verhouding van de kans op het optreden van een ziekte of gebeurtenis en de kans op het niet-optreden ervan. De odds ratio (OR) is de verhouding van twee odds.

Persoonjaren

Bij cohortonderzoeken met een langdurige follow-up periode kunnen meestal niet alle onderzochte personen even lang worden geobserveerd. Om rekening te houden met de variërende observatieperioden wordt gebruikgemaakt van *patiëntjaren* of *persoonjaren* bij het berekenen van incidentiecijfers. Het aantal patiënt- of persoonjaren is de som van de observatieduur (deelname aan het onderzoek) van alle afzonderlijke deelnemende personen.

Relatieve Risico (RR) en Relatieve Risicoreductie (RRR)

Het quotiënt van twee (absolute) risico's noemt men het *relatieve risico*.

Een relatieve maat voor risicodaling is de RRR (*relatieve risicoreductie*). Dit is de verhouding van het risicoverschil tussen de interventiegroep en de controlegroep ten opzichte van het risico in de controlegroep. Deze uitkomstmaat geeft de proportionele reductie weer van de kans op een ongunstige uitkomst door de interventie.

Sokolow-Lyon-index

Dit is de som van de grootste S in V1 of V2 en de grootste R in V5 of V6 op het ECG. Men spreekt van linkerventrikelhypertrofie als de index ≥ 35 mm.

Systematische review

In een systematische review wordt op systematische wijze gezocht naar originele studies die een antwoord kunnen geven op een onderzoeksvraag. Hierbij worden de geraadpleegde databanken en de gebruikte analysemethoden vermeld. De gevonden resultaten en achtergrondkenmerken van de individuele studies worden beoordeeld en geanalyseerd. Elke meta-analyse wordt in principe voorafgegaan door een systematische review.