

Voorkomt rosuvastatine een CVA bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP?

- **Klinische vraag** Wat is het effect van 20 mg rosuvastatine versus placebo op een cardiovasculair accident bij patiënten met een LDL-cholesterol lager dan 130 mg/l, maar met een hooggevoelige CRP $\geq 2,0$ mg/l.
- **Achtergrond** Observationeel onderzoek heeft aangetoond dat een toegenomen hooggevoelige CRP (hg-CRP) leidt tot een verhoogd cardiovasculair risico en dat die stijging onafhankelijk is van de hoogte van het LDL-cholesterol¹. Ook is aangetoond dat statines het hg-CRP doen dalen². De rol van CRP als bruikbare risicovoorspeller voor cardiovasculaire aandoeningen blijft controversieel³.

Duiding
M. Lemiengre

Referentie
Everett BM, Glynn RJ, MacFadyen JC, Ridker PM. Rosuvastatin in the prevention of stroke among men and women with elevated levels of C-Reactive Protein: justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER). *Circulation* 2010;121:143-50.

Bestudeerde populatie

- 17802 (van de 89890 gescreende) patiënten met een mediane leeftijd van 66 jaar (mannen ≥ 50 jaar en vrouwen ≥ 60 jaar), 38,2% vrouwen, zonder cardiovasculaire voorgeschiedenis, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (gemiddeld 108 mg/dl); hg-CRP ≥ 2 mg/l; triglyceriden < 500 mg/dl
- exclusiecriteria: o.a. hypolipemiserende behandeling nu of vroeger, diabetes, systolische BD > 190 mmHg, diastolische BD > 100 mmHg.

Onderzoeksopzet

- multicenter (1315 centra in 26 landen), dubbelblinde, placebogecontroleerde RCT met 1/1 randomisatie
- interventiegroep: 20 mg rosuvastatine (n= 8901) versus placebogroep (n= 8901)
- follow-up: na dertien weken en vervolgens halfjaarlijks tot vijf jaar na inclusie
- vroegtijdige stopzetting na de eerste doeltreffendheidsanalyse; het onderzoek naar ongewenste effecten werd wel geblindeerd verdergezet.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaat: één van de elementen van de samengestelde primaire uitkomstmaat (secundaire uitkomst) van de studie namelijk fataal en niet-fataal CVA (hemorragisch, athero-embolisch, trombo-embolisch); men meet de tijd tot het eerste voorval
- subgroepanalyse in functie van het cardiovasculaire risico
- **intention to treat analyse.**

Resultaten

- mediane follow-up: 1,9 jaar
- secundaire uitkomstmaat: 33 CVA's in de rosuvastatine-groep en 64 in de placebogroep, incidentie: 0,18 per 100 persoonjaren in de rosuvastatinegroep en 0,34 per 100 persoonjaren in de placebogroep (**HR** voor rosuvastatine 0,52; 95% BI van 0,34 tot 0,79, $p = 0,002$)
- niet-fataal CVA: HR 0,52, 95% BI van 0,33 tot 0,80, $p = 0,003$
- ischemisch CVA: HR 0,49, 95% BI van 0,30 tot 0,81, $p = 0,004$
- geen statistisch verschil voor hemorragische CVA's en TIA's
- er was geen evidentie van heterogeniteit bij de evaluatie van het effect in de verschillende subgroepen
- ongewenste effecten: geen verschillen tussen de placebo- en de interventiegroep wat betreft de ongewenste klinische effecten voorzien in het studieprotocol.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat rosuvastatine de incidentie van CVA met de helft verlaagt bij mannen en vrouwen met een laag LDL-cholesterol maar met een verhoogd cardiovasculair risico door een verhoogd hoog-gevoelige CRP.

Financiering: AstraZeneca verzamelde de data en coachte de verschillende centra maar speelde geen rol bij de analyse van de gegevens noch bij de publicatie. De firma had geen toegang tot de geblindeerde gegevens tot na de publicatie van het manuscript.

Belangenconflicten: alle onderzoekers hebben heel wat banden met de farmaceutische industrie. Eén onderzoeker zou mede-patenthouder zijn van de methode voor CRP-bepaling, gebruikt in dit onderzoek⁴.

1. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident coronary heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-42.
2. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
3. Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM, et al. An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006;166:1342-4.
4. Lemiengre M. Voorkomt rosuvastatine cardiovasculaire aandoeningen bij mannen en vrouwen met een verhoogd CRP? *Minerva* 2009;8(5):62-3.
5. Campbell-Scherer DL, Montori VM. Rosuvastatin prevented cardiovascular events in people with elevated C-reactive protein. *Evid Based Med* 2009;14:48.
6. Cushman M, McClure LA, Lakoski SC, Jenny NS. Eligibility for statin therapy by the JUPITER trial criteria and subsequent mortality. *Am J Cardiol* 2010;105:77-81.
7. Lubsen J, Hoes A, Grobbee D. Implications of trial results: the potentially misleading notions of number needed to treat and average duration of life gained. *Lancet* 2000;356:1757-9.
8. Thavendiranatham P, Bagai A, Brookhart MA, Choudhry NK. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:2307-13.
9. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
10. Boland B, Christiaens T, Goderis C, et al. Globaal cardiovasculair risicobeheer. *Huisarts Nu* 2007;36:339-69.

Methodologische beschouwingen

Methodologisch is er weinig op te merken⁴. Vanaf de start van de studie was CVA als eindpunt vastgelegd, maar een powerberekening is niet vermeld. Een geblindeerd comité controleerde de eindpunten volgens duidelijke criteria. Het gaat hier echter om een tweede publicatie met gegevens uit een eerder gepubliceerde studie. In de nieuwe publicatie ligt de focus op één element van het samengestelde primaire eindpunt. Alle resultaten waren trouwens reeds vermeld in de eerste publicatie⁴. Men stopte de studie voortijdig. Dit heeft voor gevolg dat de precisie van de voorgestelde efficiëntie en de inschatting van de veiligheid daalt en dat een overschatting van het effect mogelijk is terwijl effecten op lange termijn onbekend blijven⁵.

Resultaten kritisch doorgelicht

De generaliseerbaarheid van de studieresultaten is moeilijk te verdedigen. Zo zijn de patiënten geselecteerd op een lage LDL-cholesterol en een hoog hg-CRP. Dat zou kunnen suggereren dat deze patiënten een laag cardiovasculair risico hadden en dus niet in aanmerking kwamen voor een behandeling met statines. Vijftig procent van de deelnemers had echter een Framingham-score voor cardiovasculair risico hoger dan 10%, 41% had een metabool syndroom. Een belangrijk deel van deze patiënten zou men dus binnen de reguliere zorg op een statine plaatsen. Wanneer men de criteria voor inclusie van de JUPITER-studie toepast op een Amerikaanse populatie van minstens 45 jaar, zou 21% meer mensen in aanmerking komen voor een behandeling met statines buiten de klassieke criteria⁶. Een significante toename van het risico van de ontwikkeling van diabetes in de rosuvastatinegroep is niet vastgesteld in andere statinestudies.

Men neemt als eindpunt CVA, maar de observatie stopt na het eerste voorval. De tijd tot het eerste voorval bepaalt de incidentie van dit voorval (proportional hazards model). De resultaten worden dan ook gepresenteerd als een incidentie per 100 persoonjaren. Zonder enige uitleg of reserveponeren de auteurs een NNT van 123 voor vijf jaar veronderstelde behandeling. Ze vermelden geen 95% BI, waardoor het onmogelijk is de precisie van deze puntschatting te beoordelen. Wanneer we de NNT berekenen op de uitkomst zoals ze vermeld zijn voor het einde van de studie, dan is er een ARV van 0,35% wat overeenkomt met een NNT van 287 (95% BI van 177 tot 752). Dat cijfer stemt overeen met de berekening van Campbell et al.⁵. Zowel de toekomstprojectie van de auteurs van de JUPITER-studie als de voorgestelde berekening zijn zinloos. Het vroegtijdige stopzetten van de studie en het berekenen van de NNT voor studies waarvan de uitkomst de tijd is tot wanneer een gebeurtenis zich voordoet blijft moeilijk, onderschatting en overschatting blijven mogelijk⁷.

Andere studies

Dit is de eerste studie die in primaire preventie een statistisch significante maar klinisch betwistbare daling kan aantonen van het aantal fatale en niet-fatale CVA's. De WOSCOPS-, AFCAPS/TextCAPS- en de Mega-studies, drie klassieke primaire preventiestudies slaagden er niet in om een significant verschil voor fataal en niet-fataal CVA aan te tonen. De auteurs van de JUPITER-studie voegden hun resultaten toe aan de resultaten van deze studies in een meta-analyse. Hierdoor kon men net een 25% reductie van het risico van CVA aantonen (RR 0,75; 95% BI van 0,57 tot 0,99, $p=0,03$). De breedte van het betrouwbaarheidsinterval maakt de puntschatting van het RR minder betrouwbaar. Er was geen statistische heterogeniteit, maar de klinische heterogeniteit maakte de resultaten minder betrouwbaar. Een andere meta-analyse analyseerde de gegevens van 21 409 patiënten (10% secundaire preventie)⁸. Voor de uitkomst fataal en niet-fataal CVA was het RR 0,86 (95% BI van 0,75 tot 0,97; $p=0,02$). Nog een andere meta-analyse die 90 056 patiënten includeerde (primaire en secundaire preventie) kwam voor CVA uit op een RR van 0,83 (95% BI van 0,78 tot 0,85, $p<0,001$)⁹. Ook deze twee meta-analyses worstelen met het probleem van de klinische heterogeniteit. De resultaten houden misschien statistisch stand, maar zonder consequenties voor de praktijk¹⁰.

Hoewel behandeling met statines bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico effect heeft op de primaire preventie van ischemische CVA's, blijft de klinische relevantie hiervan in primaire preventie problematisch. De hoge dosis rosuvastatine (minstens het dubbele of het viervoudige van de dosis gebruikt in andere studies), de kostprijs, de relevante toename van het aantal gevallen van diabetes en de klinische onbetrouwbaarheid van de interventie door het brede betrouwbaarheidsinterval van de NNT en de vervroegde stopzetting van de studie waardoor het effect uitvergroet kan zijn, zijn vijf argumenten om rosuvastatine niet te gebruiken bij patiënten met een relatief laag cardiovasculair risico.

Voor de praktijk

Voor de primaire preventie blijven de niet-medicamenteuze interventies het belangrijkste: bewegen, rookstop en gezonde voeding. Het Boland-algoritme kan helpen bij de selectie van de groep patiënten die wel baat kan hebben bij een statine¹⁰. Momenteel is er in aanbevelingen geen plaats voor het hg-CRP om het cardiovasculaire risico in te schatten.

● Besluit Minerva

Deze studie toont aan dat bij schijnbaar gezonde personen (40% metabool syndroom, 20% familiale antecedenten, 16% rokers en 50% met een Framingham-score >10) zonder hyperlipidemie maar met een verhoogd hoog-gevoelig CRP, rosuvastatine de incidentie van CVA met de helft verlaagt. De omvang en de betrouwbaarheid van het voordeel kan men echter in vraag stellen.

