

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 geïnccludeerde 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.