

Is de cholesterolconsensus aan herziening toe?

J.C.C. van Niel, *ziekenhuisapotheker,*
Vakgroep ziekenhuisfarmacie Isala klinieken, Zwolle
F.G.A. Jansman, *ziekenhuisapotheker,*
Vakgroep ziekenhuisfarmacie Isala klinieken, Zwolle

The *Lancet* publiceerde op 6 juli 2002 de resultaten van de MRC/BHF Heart Protection Study [1]. Deze studie met ruim 20.000 patiënten bestond in feite uit twee grote deelonderzoeken. Het effect van het cholesterolverlagende middel simvastatine (40 mg) werd vergeleken met dat van placebo. Daarnaast werd bij dezelfde patiëntengroep (2 × 2 factorial design) het effect van antioxidantia (vitaminen) vergeleken met dat van placebo. De uitkomsten van dit laatste onderzoek worden hier niet besproken.

De aanleiding voor de studie was het gegeven dat binnen het gebied waarin het LDL-cholesterolgehalte in serum bij de westerse populaties zich beweegt, lagere serumconcentraties geassocieerd zijn met een verminderd risico op cardiovasculaire aandoeningen. Verlaging van het LDL-cholesterolgehalte zou dan ook in deze populaties het ontstaan van cardiovasculaire aandoeningen moeten kunnen verminderen.

Methode

20.536 volwassenen vrouwen en mannen (leeftijd 40-80 jaar) met een coronaire hartziekte, een andere occlusieve arteriële aandoening of diabetes werden voor deze studie gerandomiseerd. Als inclusie criterium gold een niet-nuchter totaal cholesterol van ten minste 3,5 mmol/l. Er was geen bovengrens gesteld aan het totaal cholesterol, maar iedereen die bij opname in de studie volgens de eigen arts een duidelijke indicatie had behandeld te worden voor een verhoogd cholesterol, werd uitgesloten [2].

De patiënten kregen ofwel simvastatine 40 mg per dag ofwel een placebo. De behandelduur was 5 jaar. In beide armen van de studie konden de patiënten op indicatie ook met een statine behandeld worden. Het gebruik van een statine in de placebogroep kwam daardoor uit op gemiddeld 17% van de patiënten. De therapietrouw in de simvastatinegroep was 85%.

De primaire uitkomsten waren totale mortaliteit en fatale of niet-fatale vasculaire gebeurtenissen. Daarnaast werd gekeken naar de incidentie van kanker en andere belangrijke morbiditeit.

Resultaten

Er was een significante afname in de totale mortaliteit in de simvastatinegroep (n = 10.269) in vergelijking met de placebogroep (n = 10.267) (12,9% versus 14,7%, p = 0,0003). Dit werd vooral veroorzaakt door een hoog-significante afname van overlijden door coronaire aandoeningen, met een relatieve risicoreductie van 18% (586 versus 707, p = 0,0005). Daarnaast was er geen significant verschil in dood door andere vasculaire (194 versus 230, p = 0,07) en niet-vasculaire oorzaken (547 versus 570, p = 0,4).

Voor de belangrijke vasculaire gebeurtenissen zijn de resultaten in tabel 1 weergegeven.

Uit dit resultatenoverzicht blijkt dat er voor alle belangrijke primaire vasculaire incidenten een relatieve risicoreductie optreedt van circa 25%. Bij nadere analyse van deze groep op basis van de reeds bekende aandoening bij opname in de studie, bleek dat deze gunstige effecten in dezelfde mate gezien werden in alle categorieën, dus zowel bij patiënten met cerebrovasculair of perifere vaatlijden als met diabetes.

Nadere analyse van de beroertes gaf geen negatief effect te zien van het gebruik van simvastatine op de hemorrhagische beroerte. Dit in tegenstelling tot eerdere resultaten uit observationele studies.

Veiligheid

Simvastatine 40 mg per dag gaf geen toename van nieuwe primaire maligniteiten.

De effecten op de leverenzymwaarden (alanine-aminotransferase) waren van placeboniveau, dat gold eveneens voor de waarden van spierenzymen (creatinekinase) en klachten van myopathie (spierpijn en creatinekinase >10 × upper limit of normal).

Ook bij de beoordeling van andere effecten, zoals neuropsychiatrische aandoeningen, luchtwegziekten en fracturen bleken noch negatieve effecten noch positieve effecten op te treden in de simvastatinegroep.

Beschouwing

Door de behandeling met simvastatine 40 mg per dag van de breed

Tabel 1

VASCULAIRE GEBEURTENISSEN PER ONDERZOEKSGROEP

Vasculaire gebeurtenis	Simvastatinegroep n = 10.269	Placebogroep n = 10.267	Risicoratio (BI95)
<i>Coronaire incidenten</i>			
• niet-fataal myocardinfarct	357 (3,5%)	574 (5,6%)	
• coronaire dood	587 (5,7%)	707 (6,9%)	
Subtotaal coronair incident	898 (8,7%)	1212 (11,8%)	0,73 (0,67-0,79), p < 0,0001
<i>Beroertes</i>			
• niet-fatale beroerte	366 (3,6%)	499 (4,9%)	
• fatale beroerte	96 (0,9%)	119 (1,2%)	
Subtotaal beroertes	444 (4,3%)	585 (5,7%)	0,75 (0,66-0,85), p < 0,0001
<i>Revascularisaties</i>			
• coronair	513 (5,0%)	725 (7,1%)	
• niet coronair	450 (4,4%)	532 (5,2%)	
Subtotaal revascularisatie	939 (9,1%)	1205 (11,7%)	0,76 (0,70-0,83), p < 0,0001
Alle vasculaire gebeurtenissen	2033 (19,8%)	1205 (25,2%)	0,76 (0,72-0,81), p < 0,0001

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

samengestelde groep patiënten met hoog risico in de Heart Protection Study neemt de incidentie van belangrijke vasculaire aandoeningen significant af. Als belangrijk nieuw resultaat staat nu vast dat, onafhankelijk van de uitgangswaarde van het cholesterolgehalte, naast de groep patiënten met coronairlijden ook patiënten met cerebrovasculair of perifere arteriële vaatlijden of diabetes mellitus baat hebben bij de behandeling met deze statine. De studie toont aan dat 5 jaar behandelen van 1000 personen met simvastatine bij 70-100 personen een belangrijk vasculaire gebeurtenis voorkomt. Dit geldt evenzeer voor de oudere patiënten (>70 jaar), die tot nu toe buiten vele behandelingscriteria vielen. Of deze gunstige effecten ook bereikt zullen worden met een andere statine is niet te zeggen. Mede gelet op het gunstige bijwerkingenprofiel dat vaststaat voor simvastatine in een dosering van 40 mg, kan dit de discussie over substitutie binnen deze klasse weer doen oplaaien.

De vigerende CBO-Consensus Cholesterol beperkt de indicaties tot de behandeling van patiënten met risicofactoren én een verhoogd serumcholesterol [3]. Bovendien wordt een leeftijdsgrens genoemd. Dit onderzoek toont aan dat de behandeling van patiënten met een hoog risico zinvol is, onafhankelijk van de uitgangswaarde van het cholesterolgehalte en de leeftijd. De in de aanhef gestelde vraag moet dan ook positief beantwoord worden ●

LITERATUUR

- 1 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
- 2 www.hpsinfo.org.
- 3 CBO Consensus Cholesterol, tweede herziening. Behandeling en preventie van coronaire hartziekten door de verlaging van de plasmacholesterolconcentratie. CBO/MWR 1998. Utrecht: Centraal Begeleidingsorgaan voor de Intercollegiale Toetsing; 1998.



FORMOTEROL

Kinderen met astma die niet goed reageren op ontstekingsremmers, hebben baat bij het inhaleren van formoterol, zo concludeert *Annals of allergy, asthma & immunology* [2002;89:180-90]. Twaalf maanden lang behandelden onderzoekers 518 kinderen tweemaal daags met formoterol 12 of 24 mg of met placebo. Alle deelnemers hadden last van astma, ondanks therapie met ontstekingsremmers. Vergeleken met placebo verbeterde formoterol in beide behandelingsgroepen het volume van de uitgeademde lucht. Ook verminderden de symptomen en hadden de patiënten minder medicatie nodig, vooral in de groep met 24 mg formoterol. De kinderen verdroegen beide doseringen van het middel goed. Vreemd genoeg vonden er in de placebogroep geen hospitalisaties plaats, maar de onderzoekers suggereren dat kinderen uit deze groep frequenter astma-aanvallen vertoonden en daardoor het onderzoek eerder verlieten of beter werden gecontroleerd.



GEWICHTSVERLIES

Zowel voor de preventie van diabetes als voor gewichtsverlies is behandeling met orlistat (Xenical®) in combinatie met een verandering van leefgewoonten effectiever dan verandering van de manier van leven alleen. Dit blijkt volgens een persbericht van fabrikant Roche, gedateerd 27 augustus 2002, uit de XENDOS-studie. Aan dit vier jaar durende onderzoek namen 3304 patiënten deel. Degenen die naast meer lichaamsbeweging en caloriearm voedsel ook orlistat gebruikten, hadden 37% minder risico op diabetes type 2 dan de mensen die alleen hun gedrag veranderden. De deelnemers in de eerste groep hadden ook, zowel op korte als op lange termijn, een significant groter gewichtsverlies (11,4 kilo na een jaar, 6,9 kilo na vier jaar) dan die in de tweede groep (respectievelijk 7,5 en 4,1 kilo). Bij de met orlistat behandelde patiënten traden verbeteringen op van de cardiovasculaire risicofactoren en het middel werd goed verdragen. Een gewichtsverlies van 5-10% is voldoende om de complicaties van overgewicht te verminderen.



WEESGENEESMIDDELEN

Volgens de Rijksbegroting 2003, hoofdstuk XVI, Volksgezondheid, Welzijn en Sport, zal men ook in dit begrotingsjaar aandacht besteden aan de problematiek rond weesgeneesmiddelen. Inmiddels zijn zowel in EU-verband als in Nederland stimuleringsmaatregelen van kracht geworden voor de ontwikkeling van deze geneesmiddelen voor zeldzame ziekten. Voor onderzoek naar de werkzaamheid en voor de vergoeding van weesgeneesmiddelen is in 2002 € 5 miljoen gereserveerd. Voor 2003 € 30 miljoen en voor 2004-2006

€ 35 miljoen jaarlijks. De beoordeling van deze middelen is soms problematisch. Als er onvoldoende gegevens zijn om effectiviteit en therapeutische waarde vast te stellen, zullen deze gedurende enige tijd via aanvullend onderzoek bestudeerd moeten worden alvorens een beoordeling van deze beide aspecten gegeven kan worden. Ook is een volledig farmaco-economisch onderzoek vaak niet haalbaar. Daarom voert het Ministerie een verlichte procedure in voor weesgeneesmiddelen.