

DE JUPITER-STUDIE OVER HET GEBRUIK VAN ROSUVASTATINE IN PRIMAIRE PREVENTIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 21/11/08]

De JUPITER-studie evalueerde het effect van rosuvastatine in de primaire preventie van cardiovasculaire incidenten. De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd > 50 jaar voor de mannen, > 60 jaar voor de vrouwen, geen antecedenten van cardiovasculair lijden, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (3,4 mmol/dl), “high sensitivity C-reactive protein” (hsCRP)-spiegel \geq 0,2 mg/dl (2 mg/l). De studie werd vroegtijdig (na 1,9 jaar in plaats van na 4 jaar) gestopt: het risico van cardiovasculaire incidenten was in de groep die rosuvastatine had gekregen, gedaald met 44%. In absolute cijfers is de winst beperkt: 120 patiënten dienden gedurende 1,9 jaar te worden behandeld om één extra myocardinfarct, cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak te voorkómen. Dit voordeel moet afgewogen worden tegenover de hoge kostprijs en de mogelijke, nog onduidelijke risico's op lange termijn van onder andere zeer lage LDL-spiegels. De studie laat niet toe uit te maken in welke mate de daling van het LDL-cholesterol dan wel de daling van het hsCRP bijdroeg tot de resultaten. Volgens twee editoriaalen bij de studie is het in ieder geval te vroeg om bij de bepaling van het cardiovasculaire risico routinematig hsCRP te bepalen, en wijzig de JUPITER-studie op dit ogenblik het beleid in primaire preventie van cardiovasculaire incidenten niet.

In de *New England Journal of Medicine* werden de resultaten gepubliceerd van de JUPITER-studie, een gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde studie over het gebruik van het statine rosuvastatine (20 mg per dag, Crestor®) in de primaire preventie van cardiovasculaire incidenten [*New Engl J Med* 2008; 359:2195-2207, met editoriaal 2280-2; een editoriaal verscheen ook in *British Medical Journal* 2008;337:a2576].

De belangrijkste inclusiecriteria waren: leeftijd > 50 jaar voor de mannen, > 60 jaar voor de vrouwen, geen antecedenten van cardiovasculair lijden, LDL-cholesterol < 130 mg/dl (3,4 mmol/dl), “high sensitivity C-reactive

protein” (hsCRP)-spiegel \geq 0,2 mg/dl¹ (2,0 mg/l). O.a. patiënten met diabetes of met niet-gecontroleerde hypertensie werden uitgesloten.

Het gecombineerde primair eindpunt was optreden van myocardinfarct, cerebrovasculair accident, arteriële revascularisatie, hospitalisatie omwille van onstabiele angor, of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak.

¹ In België worden de CRP-waarden meestal uitgedrukt in mg/dl, met normaalwaarden tussen 0 en 1 mg/dl (overeenkomend met 0-10 mg/l)

Ongeveer 80% van de patiënten die werden gescreend voor deelname aan de studie, werden niet opgenomen in de studie, vooral omwille van een te hoog LDL of een niet-verhoogd hsCRP. De JUPITER-studie betreft dus een geselecteerde populatie.

De vooropgezette studieduur bedroeg 4 jaar, maar de studie werd vroegtijdig (na een mediane behandelingsduur van 1,9 jaar) stopgezet omwille van de gunstige effecten van rosuvastatine op het primair eindpunt.

- De incidentie van het primair eindpunt na 1,9 jaar bedroeg 142/8.901 (1,6%) in de rosuvastatinegroep versus 251/8.901 (2,8%) in de placebogroep.
- Het relatieve risico bedroeg 0,56 [95%-betrouwbaarheidsinterval van 0,46 tot 0,69]; dit betekent dus een risicodaling van 44%.
- De *Number Needed to Treat* (NNT) bedroeg 82, d.w.z. dat 82 patiënten gedurende 1,9 jaar dienden te worden behandeld met rosuvastatine in plaats van met placebo om één bijkomend cardiovasculair incident te voorkómen.
- In het editoriaal in de *New England Journal of Medicine* wordt als “hard” cardiaal eindpunt het “optreden van myocardiinfarct, cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak” genomen. De NNT voor het optreden van één hard cardiaal eindpunt bedroeg 120 (1,9 jaar).

Het LDL-cholesterol daalde in de rosuvastatinegroep naar 55 mg/dl (1,4 mmol/l), en bleef in de placebogroep stabiel. De hsCRP-spiegels daalden naar 0,18 mg/dl (1,8 mg/l) in de rosuvastatinegroep en naar 0,33 mg/dl (3,3 mg/l) in de placebogroep.

Enkele opmerkingen, o.a. op basis van de editorialen in de *New England Journal of Medicine* en de *British Medical Journal*

- De JUPITER-studie is de eerste studie waarin voor rosuvastatine een voordeel op klinisch belangrijke eindpunten wordt aangetoond. Door het vroegtijdig stoppen van de studie gaat echter bepaalde informatie verloren. Zo kan men bijvoorbeeld niet weten of het gunstig effect van rosuvastatine aanhoudt op langere termijn.
- Met andere statines (simvastatine, pravastatine, atorvastatine) zijn al studies uitgevoerd in primaire preventie, met evidentie van een gunstig effect op morbiditeit en soms op cardiovasculaire mortaliteit. In absolute cijfers is de winst in primaire preventie lager dan in secundaire preventie (d.w.z. bij patiënten met antecedenten van cardiovasculair lijden): er moeten immers veel meer patiënten worden behandeld om één cardiovasculair incident te voorkomen. Bij de beslissing een behandeling met een statine in primaire preventie te starten, zijn factoren als veiligheid op lange termijn en kostprijs dan ook zeer belangrijk.
- In de JUPITER-studie was een verhoogde hsCRP-spiegel een belangrijk inclusiecriteria. In epidemiologische studies is een verband gezien tussen verhoogde hsCRP-spiegels en cardiovasculaire incidenten, maar de samenhang is onduidelijk. Ook van het effect van statines op de hsCRP-spiegel (een zogenaamd “pleiotroop” effect) is de betekenis nog niet helemaal duidelijk, en men weet niet of dit een klasse-effect is. In hoeverre dit “pleiotroop” effect bijdraagt tot de vermindering van het

risico van cardiovasculaire incidenten is evenmin duidelijk. Ook de JUPITER-studie brengt de oplossing niet: de studie laat immers niet toe te bepalen in welke mate de daling van het hsCRP dan wel de daling van het LDL-cholesterol bijdroeg tot de daling van het cardiovasculaire risico. Volgens de auteurs van de editoriaalen wijzigt deze studie dan ook de huidige aanbeveling niet dat bepaling van de hsCRP-spiegels in het kader van cardiovasculaire risicobepaling selectief en uitzonderlijk, en niet routinematig dient te gebeuren.

- Het vroegtijdig stoppen van de JUPITER-studie beperkt sterk de mogelijkheid om informatie te verzamelen over de veiligheid op langere termijn. De incidentie van “de novo” diabetes was hoger in de rosuvastatinegroep dan in de placebogroep; dit is een signaal dat verder moet worden onderzocht. Ook blijft een mogelijk verband tussen zeer lage cholesterolspiegels en optreden van kanker een controverse.
- We hebben op basis van de *Number Needed to Treat* (120 voor 1,9 jaar behandeling) berekend wat in België de kostprijs zou zijn om één extra myocardinfarct,

cerebrovasculair accident of overlijden omwille van een cardiovasculaire oorzaak te voorkómen bij gebruik van rosuvastatine (Crestor® verpakking van 98 x 20 mg). De kostprijs voor een behandeling gedurende 1,9 jaar van 120 patiënten bedraagt ongeveer € 112.600 (dus, ongeveer € 940 per patiënt). Binnen een populatie patiënten die vergelijkbaar is met de patiënten geïncludeerd in de JUPITER-studie, zullen er een aantal voldoende hoog cardiovasculair risicoprofiel hebben om in aanmerking te komen voor terugbetaling (categorie b).

- Een gezonde levensstijl is belangrijk. Maatregelen zoals stoppen met roken, voldoende lichaamsbeweging, een dieet arm aan verzadigde vetzuren, en rijk aan fruit, groenten en vis, en beperking van de alcoholinname, dienen steeds te worden aangemoedigd ter preventie van cardiovasculair lijden, maar ook ter preventie van andere aandoeningen zoals diabetes of osteoporose. Rookstop bijvoorbeeld leidt tot een minstens even grote risicodaling als een behandeling met statines. Het starten van een medicamenteuze behandeling, bv. met statines, mag deze maatregelen niet doen vergeten.

Erratum

Er is een fout geslopen in de Folia van november 2008, blz. 92, rechterkolom.

Lees: “- Depallethrine **0,66%** + piperonyl-

butoxide 2,64% spray: applicatieduur van 30 minuten.” In de elektronische versie op onze website werd de fout verbeterd.