

# Het effect van medicamenteuze cholesterolverlaging op cardiale mortaliteit en morbiditeit

Een nadere analyse

## Inleiding

Al of niet behandelen van matige hypercholesterolemie met statines is op het moment een controversie in de geneeskunde. Het terughoudende beleid ten aanzien van medicamenteuze behandeling staat onder druk sinds de verschijning van drie geruchtmakende studies over het gunstige effect van statines op de cardiale mortaliteit en morbiditeit: de Schotse WOSCOP-studie met betrekking tot de primaire preventie, de Scandinavische 4-S-studie en de CARE-studie, met betrekking tot de secundaire preventie.<sup>1-3</sup> Bij de eerste twee studies bedroeg de reductie in cardiale sterfte of niet-fatale myocardinfarcten ongeveer 30 procent, bij de derde was dat 23 procent.

Ondanks waarschuwend commentaren om geen cholesterolverlaging voor iedereen te propageren,<sup>4,5</sup> verschijnen er ook ‘vuistregels’: 5-3-2-1 voor de maximaal toelaatbare waarden voor respectievelijk totaal cholesterol, LDL-cholesterol en triglyceriden, en de minimale waarde voor HDL-cholesterol.<sup>6</sup> In de Brabantpers werd zelfs een pleidooi gehouden voor drastische, desnoods medicamenteuze cholesterolverlaging om atherosclerose ‘bij de wortel’ aan te pakken. Een en ander heeft ertoe geleid dat de prescriptie van de statines sterk is toegenomen.

In dit artikel zullen we de statistische significantie en de klinische relevantie van de drie bovengenoemde studies aan een onderzoek onderwerpen.

gen een myocardinfarct ( $Z^+$ ); in de controlegroep waren dit er 248. Dit betekent een risicoreductie van 29 procent door behandeling met pravastatine.<sup>1</sup>

In tabel 1 zijn deze cijfers samengebracht in een kruis- of vierveldentabel. De absolute risico’s –  $R_1$  voor de interventiegroep en  $R_0$  voor de controlegroep – bedragen:

$$R_1 = 174/3302 = 0,053$$

$$R_0 = 248/3293 = 0,075$$

Het risicoverschil – RV – bedraagt:

$$RV = R_0 - R_1 = 0,075 - 0,053 = 0,022$$

Dat is afgerond 2%.

De maat waarmee de onderzoekers naar buiten zijn gekomen, is de relatieve risicodaling:

$$RV/R_0 = 0,022/0,075 = 0,29$$

Dat is 29%.

De relatieve risicodaling is in het dagelijks leven een zeer gebruikelijke maat om veranderingen aan te geven: de werkloosheid is met 5 procent gedaald, het schoolverzuim is met 10 procent toegenomen, etc. Bij lage absolute risico’s is deze maat echter misleidend.<sup>7</sup> Als door behandeling het absolute risico daalt met 2 procent, stijgt de kans om gezond te blijven door behandeling met diezelfde 2 procent. De gezondheidswinst is dus slechts 2 procent. Bovendien is de kans dat een behandeling zinloos is liefst 98 procent, enerzijds doordat men zonder behandeling niet ziek geworden zou zijn (93 procent), anderzijds doordat men ondanks behandeling toch ziek is geworden (5 procent).

Een andere maat om dit te verduidelijken is ‘number needed to treat’ (NNT). Als we het RV schrijven als een breuk – 1/44 –, dan is NNT 1/RV = 44: er moeten 44 personen 5 jaar worden behandeld om één geval van ziekte te voorkomen. Er wordt dus een groot beroep gedaan op de solidariteit van velen om dit ene geval te voorkomen.

## De 4S-Scandinavian Simvastatine Study

De 4S-Scandinavian Simvastatine Study had betrekking op 4444 mannen en vrouwen van middelbare leeftijd met een coro-

W.J. VAN GELDROP

**Van Geldrop WJ. Het effect van medicamenteuze cholesterolverlaging op cardiale mortaliteit en morbiditeit. Een nadere analyse. Huisarts Wet 1998;41(10):476-9.**

**Doel** Bepaling van de sterkte van de samenhang tussen enerzijds medicamenteuze cholesterolverlaging en anderzijds risicodaling en daarvan afgeleide individuele gezondheidswinst met betrekking tot mortaliteit en niet-fatale myocardinfarcten.

**Methode** Kritische beschouwing van de resultaten van drie recente onderzoeken naar het effect van de toediening van statines.

**Resultaten** De individuele gezondheidswinst in de WOSCOP-studie bedroeg 2% (de kans om gezond te blijven steeg door behandeling van 93 naar 95%). In de 4-S-studie was de gezondheidswinst 8,6% (van 72 naar 81%). In de CARE-studie bedroeg de gezondheidswinst 3% (87 naar 90%). Er moesten respectievelijk 44, 12 en 33 mensen worden behandeld om één ‘event’ (sterfte of niet-fatale infarct) te voorkomen (‘numbers needed to treat’ – NNT). De correlatiecoëfficiënten ( $r$ ) van de samenhang van risicodaling en interventie door statines bedroegen respectievelijk 0,05, 0,10 en 0,05. Van een betekenisvolle samenhang is pas sprake als  $r$  minstens 0,3 bedraagt. De bijbehorende maximale NNT’s waaronder behandeling met statines op grond van voldoende samenhang aanbevolen kan worden, bedragen respectievelijk 7, 4 en 5.

**Conclusies** De individuele gezondheidswinst door primaire interventie met cholesterolverlagende middelen is zeer gering. Dit geldt ook voor de secundaire preventie bij personen met normaal cholesterol. Secundaire preventie met statines bij personen met verhoogd cholesterol is mogelijk klinisch relevant. Het terughoudende beleid van de NHG-standaard met betrekking tot medicamenteuze therapie wordt door deze recente studies niet ondermijnd.

W.J. van Geldrop, huisarts,  
Ameidepark 21, 5701 ZZ Helmond.

## Klinische relevantie

### De WOSCOP-studie

De WOSCOP-studie werd uitgevoerd bij 6595 mannen van middelbare leeftijd met een matig verhoogd cholesterol –  $7 \pm 0,6$  mmol/l –, maar zonder coronaire hartziekten. Ongeveer de helft (3302) kreeg pravastatine 40 mg daags: de interventiegroep ( $X^+$ ). De overigen (3293) kregen een placebo en vormden de controlegroep ( $X^-$ ). De follow-up bedroeg gemiddeld 4,9 jaar. In de interventiegroep overleden 174 personen aan coronaire hartziekte of kre-

naire hartziekte (myocardinfarct of angina pectoris) en een licht verhoogd cholesterol (5,5-8 mmol/l, gemiddeld 6,75 mmol/l). Gedurende gemiddeld 5,4 jaar werden de cardiale sterfte en de niet-fatale myocardinfarcten in de interventiegroep, behandeld met simvastatine, en in de placebogroep met elkaar vergeleken. De relatieve risicoreductie bedroeg 31 procent.<sup>2</sup>

De resultaten zijn in samengevat in *tabel 2*. We lezen hieruit af:

$$R_1 = 431/2221 = 0,194$$

$$R_0 = 622/2223 = 0,280$$

$$RV = R_0 - R_1 = 0,086 = 8,6\%$$

Relatieve risicodaling:  $RV/R_0 = 31\%$ .

Het absolute risicoverschil van 8,6% levert een gezondheidswinst op van 72 naar 81 procent. De kans dat de behandeling zinloos is, is gelijk aan 91,4% ( $1 - RV$ ) en NNT = 12.

### CARE-studie

De CARE-studie had betrekking op 4159 mannen en vrouwen met een myocardinfarct en een normaal cholesterol (gemiddeld 5,4 en <6,2 mmol/l).<sup>3</sup> Gedurende 5 jaar werd het effect van simvastatine nagegaan. De gezondheidswinst bedroeg 3 procent (van 87 naar 90 procent); het NNT was 33.

### Conclusies

- De relatieve risicodaling is een misleidende effectmaat bij studies met lage absolute risico's.
- Bij een laag absoluut risicoverschil moeten veel mensen behandeld worden – van wie verreweg de meesten overbodig – om bij een substantieel aantal een 'event' te voorkomen.

### Statistische significantie

#### Chi-kwadraattoets

Bij de WOSCOP-studie werd een absoluut risicoverschil van  $RV = 0,022$  gevonden. Dit verschil is statistisch significant:  $p < 0,05$ : de kans dat een studie hetzelfde (of een groter) verschil laat zien, terwijl er in werkelijkheid geen verschil in effect bestaat tussen de interventie- en placebogroep, is kleiner dan 5 procent. Bij een dergelijke p-waarde acht men de veronderstelling dat er geen verschil is, niet in overeenstemming met de uitkomsten van het onderzoek, en besluit men dat er een verschil in effect is tussen de groepen. Het gevonden verschil van 0,022 is daar een afspiegeling van.

Voor de kruistabel (*tabel 3*) wordt de p-waarde algemeen berekend met behulp van de toetsingsgroothed chi-kwadraat:

$$\chi^2 = \frac{(ad - bc)^2}{e \cdot f \cdot g \cdot h} \cdot N$$

In de WOSCOP-studie is chi-kwadraat:

$$\chi^2 = \frac{(174 \times 3045 - 3128 \times 248)^2}{422 \times 6173 \times 3302 \times 3293} \cdot 6595 = 14$$

Uit statistische tabellen kan men aflezen, dat p kleiner is dan 0,05, als  $\chi^2$  groter is dan 4. In de WOSCOP-studie is er met 14 dus een duidelijk significant verschil in effect tussen de interventie- en de controlesgroep.

Bekijken we de algemene formule nadere, dan zien we dat chi-kwadraat afhankelijk is van het totale aantal onderzoeks-personen (N). Dit betekent dat bij zeer grote studies zwakke, mogelijk zelfs klinisch niet relevante verschillen toch statistisch significant kunnen zijn.

**Tabel 1** Kruistabel van de resultaten van de WOSCOP-studie<sup>1</sup>

	Z <sup>+</sup>	Z <sup>-</sup>	
X <sup>+</sup>	174	3128	3302
X <sup>-</sup>	248	3045	3293
	422	6173	6595

X<sup>+</sup> interventiegroep met pravastatine.

X<sup>-</sup> controlesgroep.

Z<sup>+</sup> 'ziekte' aanwezig: cardiale sterfte of niet-fataal myocardinfarct.

Z<sup>-</sup> 'ziekte' afwezig.

**Tabel 2** Kruistabel van de resultaten van de 4-S-studie<sup>2</sup>

	Z <sup>+</sup>	Z <sup>-</sup>	
X <sup>+</sup>	431	1790	2221
X <sup>-</sup>	622	1601	2223
	1053	3391	4444

X<sup>+</sup> interventiegroep met simvastatine.

X<sup>-</sup> controlesgroep.

Z<sup>+</sup> 'ziekte' aanwezig: cardiale sterfte of niet-fataal myocardinfarct.

Z<sup>-</sup> 'ziekte' afwezig.

**Tabel 3** Gedaante van de algemene kruistabel

	Z <sup>+</sup>	Z <sup>-</sup>	
X <sup>+</sup>	a	b	g
X <sup>-</sup>	c	d	h
	e	f	N

X<sup>+</sup> interventiegroep.

X<sup>-</sup> controlesgroep.

Z<sup>+</sup> ziekte aanwezig.

Z<sup>-</sup> ziekte afwezig.

Stel dat we in een onderzoek vinden dat het nieuwe antihypertensieve middel B statistisch zeer significant de bloeddruk verlaagt met gemiddeld 1 mm Hg meer dan het gangbare middel A, dan zullen we toch, wegens de geringe klinische relevantie van het verschil, niet geneigd zijn over te stappen naar het nieuwe middel B (met wellicht nog onbekende bijwerkingen). Als middel B echter de bloeddruk duidelijk sterker verlaagt dan het gebruikelijke middel A, dan behoeft de onderzoekspopulatie niet erg groot te zijn om een statistisch significant verschil op te leveren. Is het verschil in werking daarentegen miniem, dan zullen zeer veel onderzoeks personen nodig zijn om dit kleine verschil ook aan te tonen. Bij een studie met veel onderzoeks personen moeten we dan ook verdacht zijn op een geringe klinische relevantie van het gevonden verschil in effect.

De onderzoekspopulaties van de drie besproken studies zijn relatief zeer groot ( $>4000$ ). Bij een kwart van deze omvang zou nog steeds sprake zijn geweest van grote populaties. Bij gelijke verhoudingen in de kruistabel zou echter de statistische significantie bij alle drie de studies zijn verdwenen en was men wellicht tot de conclusie gekomen dat cholesterolverlagende middelen de mortaliteit en cardiale morbiditeit *niet* verlagen.

#### **Samenhang en correlatiecoëfficiënt**

De associatiemaat phi meet de helft van het gestandaardiseerde verschil tussen twee proporties en is *onafhankelijk* van de grootte van de onderzoekspopulatie. Deze maat is gelijk aan de correlatiecoëfficiënt

r, die bekender is bij numerieke variabelen, zoals lichaamslengte en gewicht.

De correlatiecoëfficiënt r is een getal tussen 0 (geen enkele samenhang) en 1 (maximale samenhang). Pas bij een waarde van 0,3 vindt men de samenhang betekenisvol.<sup>7</sup> Daaronder is de samenhang te verwaarlozen. Dit heeft te maken met de grootte van de zogenoemde verklaarde variantie: de mate waarin de ene variabele (bijvoorbeeld al dan niet mortaliteit/myocardinfarct) verklaard wordt door de andere variabele (al dan geen gebruik van cholesterolverlagend middel). De verklaarde variantie is gelijk aan het kwadraat van de correlatiecoëfficiënt:  $r^2$ . Bij  $r = 0,3$  wordt 0,09 (9 procent) van de variatie van de ene variabele verklaard door de andere variabele. Anderzijds moet 91 procent van de variatie worden toegeschreven aan andere oorzaken. Vinden we bijvoorbeeld een correlatiecoëfficiënt van 0,16 voor de correlatie tussen lichaamslengte en gewicht van mannelijke spreekuurbezoekers, dan is er wel *enige* samenhang, maar die is zeker niet betekenisvol: slechts  $0,16^2 = 2,6$  procent van het gewicht wordt verklaard door de lengte. Ruim 97 procent van de gevonden variatie in gewicht moet dus worden toegeschreven aan andere oorzaken.

De correlatiecoëfficiënt voor een kruistabel met vier velden wordt als volgt berekend:

$$r = \sqrt{\frac{\chi^2}{N}}$$

De verklaarde variantie is dus:  $\chi^2/N$

Doordat chi-kwadraat door N wordt gedeeld, valt de invloed van de grootte van de onderzoekspopulaties weg.

In *tabel 4* zijn de belangrijkste parameters van de drie studies weergegeven. We zien enerzijds een duidelijke statistische significantie (chi-kwadraat  $>4$ ) en anderzijds zeer lage correlatiecoëfficiënten. Deze combinatie wijst erop dat de zeer zwakke – klinisch irrelevante – samenhang tussen interventie en effect statistisch significant is ‘gemaakt’ door de onderzoekspopulatie sterk te vergroten. Dit is geheel in overeenstemming met onze bevindingen op grond van de behaalde gezondheidswinst of het absolute risicoverschil.

#### **Conclusies**

- De statistische significantie in de drie studies is bereikt door een zeer groot aantal onderzoeks personen in de studie te betrekken.
- De klinische relevantie, uitgedrukt in de sterkte van de samenhang r, is gering.

#### **Beschouwing**

Dat er een verband bestaat tussen cholesterolverlaging en verminderd cardiovasculair risico, is boven elke twijfel verheven. Dat deze risicoreductie afhankelijk is van de sterkte van de cholesterolverlaging, maakt een causale relatie aannemelijk. Er lijkt bovendien een organisch substraat te bestaan, nu een verminderde progressie van coronaire atherosclerose is aangetoond door behandeling met statines.<sup>8,9</sup>

De vraag is echter wat de praktische betekenis van het gevonden verband is. Er blijken immers nog steeds veel mensen te overlijden of een niet-fataal myocardinfarct te krijgen, ondanks behandeling met cholesterolverlagende middelen. Bovendien bedraagt het verschil tussen de gemiddelden van de cholesterolspiegel bij mensen zonder en met doorgemaakt myocardinfarct slechts iets meer dan 0,5 mmol/l.<sup>10</sup> Verreweg de meeste patiënten met een myocardinfarct hebben een normaal cholesterol.

De onderzoekers hebben statistische significantie bereikt door zeer veel mensen in hun studie te betrekken. Hierdoor was men in staat om kleine verschillen in

**Tabel 4** Overzicht van de belangrijkste parameters van de WOSCOP-studie<sup>1</sup>, 4-S-studie<sup>2</sup> en CARE-studie<sup>3</sup>

	N	$\chi^2$	r	Verklaarde variantie
WOSCOP-studie	6595	14,1	0,05	0,25%
4-S-studie:	4444	45,2	0,10	1,0%
CARE-studie	4159	9,1	0,05	0,25%

N grootte onderzoekspopulatie.

$\chi^2$  toetsingsgroothed chi-kwadraat.

r correlatiecoëfficiënt.

risico's te ontdekken. In de 4-S-studie werd het minimale klinisch relevant geachte verschil vooraf benoemd: een relatieve risicodaling van 30 procent (neerkomend op een absolute risicodaling van 3 procent). Het vereiste aantal onderzoeks-personen kwam daarbij op ongeveer 4400. In de CARE-studie werd 20 procent reductie als minimaal relevant verschil opgegeven (een absolute risicodaling van 2,6 procent). Voor de WOSCOP-studie zijn deze gegevens niet vermeld; met een studiepopulatie ter grootte van 6595 was men kennelijk vooral uit op statistische significantie.

Volgens Feinstein dient een correlatiecoëfficiënt minimaal 0,3 te bedragen om betekenisvol te kunnen zijn.<sup>7</sup> Uitgaande van dit criterium hadden de 'numbers needed to treat' in de drie besproken studies maximaal respectievelijk 7, 4 en 5 mogen bedragen, wilde de correlatie zo sterk zijn dat een conclusie ten gunste van medicamenteuze cholesterolverlaging was gerechtvaardigd. De feitelijk gevonden 'numbers needed to treat' (respectievelijk 43, 12 en 33) liggen daar ver boven, met name in het geval van de WOSCOP- en de CARE-studie.

Wordt uitgegaan van het effect op alleen de sterfte, dan zijn de absolute risicodalingen in de WOSCOP-, de 4-S en de CARE-studie respectievelijk 0,9, 3,3 procent en 0,8 procent, met als 'numbers needed to treat' 111, 30 en 125. Het effect van medicamenteuze cholesterolverlaging op alleen de mortaliteit is dus zeer beperkt.

Men kan redetwisten of een absoluut risicoverschil van 2-3 procent met 'numbers needed to treat' van 12-40 klinisch relevant is. Een verloren leven is er altijd een te veel. Het is moeilijk een afkappunt te kiezen voor het absolute risicoverschil of NNT. Maar als we de drie studies met elkaar vergelijken, zien we dat de 4-S-studie met een correlatiecoëfficiënt van 0,1 verreweg het hoogste scoort. Als we het criterium van Feinstein versoepelen, dan komt alleen de secundaire preventie bij een verhoogd cholesterol in aanmerking voor cholesterolverlagende medicatie. Boot & Thomas kwamen door berekeningen van

persoonlijk profijt, kosten en benoemen van afkappunten tot dezelfde conclusie.<sup>11</sup>

Het valt niet te hopen dat de diagnose hypercholesterolemie in de toekomst vanaf een serumcholesterolspiegel van 5 mmol/l zal worden gesteld. In Nederland zou het dan gaan om ruim 5,5 miljoen mensen. Het gegeven dat behandeling bij 90-98 procent van deze mensen zinloos zou zijn, geeft in ieder geval te denken.

Het lijkt verstandig om het terughoudende beleid van de NHG-standaard met betrekking tot medicamenteuze therapie te blijven volgen.

<sup>11</sup> Boot CPM, Thomas S. Wanneer is behandeling van een hoog serumcholesterol zinvol? Is behandeling van een 'normaal' serumcholesterol zinvol? Med Contact 1997;52:1348-57. ■

## Abstract

**Van Geldrop WJ. The effect of medicinal lowering of the blood cholesterol level on cardiac mortality and morbidity. A further analysis. Huisarts Wet 1998;41(10):476-9.**

**Aim** To determine the relationship between medicinal lowering of the blood cholesterol level and absolute risk reduction, and to deduce the individual health benefit with respect to mortality or nonfatal myocardial infarctions.

**Method** Analysis of results from the Scottish WOSCOP study on primary prevention of cardiovascular diseases, and from the Scandinavian 4-S-study and the CARE study on secondary prevention, all of which used drug therapy with statins.

**Results** The individual health gain in the WOSCOP study amounts to 2 per cent (treatment increases the chances of remaining healthy from 93 to 95 per cent). In the 4-S study the health gain is 8.6 per cent (from 72 to 81 per cent). In the CARE study the health gain amounts to 3 per cent (87 to 90 per cent). In order to prevent one event (death or nonfatal myocardial infarction) 44, 12 and 33 persons have to be treated, respectively (numbers needed to treat: NNT). The correlation coefficients (*r*) between risk reduction and statin intervention for the three studies amount to 0.05, 0.10 and 0.05, respectively. A correlation can only be considered significant if *r* is at least 0.3. The corresponding maximum NNT values that make treatment with statins advisable on the basis of a correlation between risk reduction and intervention, amount to 7, 4 and 5, respectively.

**Conclusion** The individual health gain due to primary intervention with cholesterol lowering drugs is very small. This conclusion also holds in the case of secondary prevention applied to people with a normal cholesterol level. Secondary prevention with statins administered to subjects with a raised cholesterol level may turn out to be clinically relevant. The recent studies do not undermine the conservative policy of the NHG standard with regard to drug therapy and cholesterol.

**Correspondence** W.J.van Geldrop, MD, Ameidepark 21, 5701 ZZ Helmond, The Netherlands.

## Literatuur

- 1 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention study Group (WOSCOP). N Engl J Med 1995;333:1301-7.
- 2 Scandinavian simvastatin survival study group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patient with coronary heart disease: the Scandinavian simvastatin survival study (4-S). Lancet 1994;344:1383-9.
- 3 Sacks M, Pfeffer MA, Moye 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.
- 4 Westendorp RCJ, Smelt AHM. Cholesterolsynthetaseremmers: cholesterolverlaging voor iedereen? Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:411-4.
- 5 Peters RJG. Secundaire preventie bij patiënten met coronairaanroeping: ruimere indicatie voor cholesterolverlagende geneesmiddelen. Ned Tijdschr Geneeskd 1995;139:604-6.
- 6 De Bruin TWA, Wolffenbuttel BHR, Bonnier JJRM, et al. Aanvullingen op het consensusbeleid bij diagnostiek en behandeling van hyperlipidemie in de praktijk. Ned Tijdschr Geneeskd 1996;140:2227-30.
- 7 Feinstein AR. Meta-analysis: statistical alchemy for the 21st century. J Clin Epidemiol 1995; 48:71-9.
- 8 MAAS-investigators. Effect of simvastatin on coronary atheroma: the multicentre anti-atheroma study (MAAS). Lancet 1994;344:633-8.
- 9 Jukema JW, Bruschke AVG, Van Boven AJ, et al. Effect of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in symptomatic men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels. The Regression growth evaluation statin study (REGRESS). Circulation 1995;2528-40.
- 10 Wald NJ, Law M, Wath HC, et al. Apolipoproteins and ischaemic heart disease: implications for screening. Lancet 1994;343:75-9.