



# Genetisch profiel als selectie criterium voor statines

De meeste patiënten die een statine krijgen in het kader van primaire preventie, slikken deze voor niets. De numbers needed to treat (NNT) om een cardiovasculair event te voorkomen zijn nog steeds hoog, ook in de hoogrisicogroep. Onderzoekers streven daarom al jaren naar een verfijning van de bestaande cardiovasculaire risicoscores om gerichtere behandeling mogelijk te maken. Zou een genetisch profiel daarbij kunnen helpen?

**D**o onderzoekers vergeleken de effectiviteit van de behandeling met statines tussen mensen met een hoog genetisch risico en mensen die dat niet hadden. Zij gebruikten hiervoor de gegevens van een gerandomiseerde trial, waarin statines als primaire preventie van coronaire hartziekten werden onderzocht (het WOSCOPS-onderzoek,  $n = 4910$ ), en twee observationele cohorten ( $n = 1154$  en  $n = 4392$ ). Voor elke deelnemer werd een polygenetische risicoscore berekend, afgeleid van 57 veelvoorkomende DNA-variaties die in eerder onderzoek werden geassocieerd met coronaire hartziekten. De onderzoekers vergeleken de effectiviteit van de behandeling met statines van de mensen met een hoog genetisch risico (top 20%) met alle anderen. Ook bekeken zij de samenhang van de genetische risicoscore met verkalking van de kransslagaders en plaque in de a. carotis.

Behandeling met statines bij deelnemers aan het WOSCOPS-onderzoek met een hoog genetisch risico gaf een risicoreductie van 44% (95%-BI 22 tot 60) voor het krijgen van een eerste coronair event, terwijl dat bij de andere deelnemers maar 24% was (95%-BI 8 tot 37) was. De bereikte LDL-cholesterolverlaging was vergelijkbaar. Als de resultaten van het WOSCOPS-onderzoek gepoold werden met de resultaten van de twee observationele onderzoeken, dan was de risicoreductie in de hoogrisicogroep 46%, versus 26% bij de andere deelnemers. In absolute percentages werd een risicoreductie bereikt van 3,6% (95%-BI 2 tot 5,1) in de hoogrisicogroep, en een risicoreductie van 1,3% (95%-BI 0,6 tot 1,9) bij de andere deelnemers. De genetische risicoscore hing ook samen met het hebben van verkalkte kransslagaders en plaque in de carotis.

Mensen met een hoog genetisch risico hebben meer subklinische atherosclerose en hebben, zowel in relatief als in absoluut opzicht, meer baat bij behandeling met statines om een eerste coronair event te voorkomen.

## RISICOSCORES VERFIJNEN

Het liefst zouden we alleen statines voorschrijven aan de patiënten die er het meest baat bij hebben. Tot nu toe schrijven we ze voor aan patiënten die de grootste cardiovasculaire ri-

sico's lopen. Van statines is namelijk bekend dat de relatieve risicoreductie binnen verschillende patiëntengroepen (hoog en laag risico) vergelijkbaar is, met zo'n 20% afname van het risico voor een coronair event per mmol/L LDL-reductie. Door alleen hoogrisicopatiënten te behandelen, bereiken we dus de grootste absolute risicoreductie. De bevinding dat niet alleen de absolute risicoreductie maar ook de relatieve risicoreductie groter is bij een bepaalde groep patiënten, is daarmee bijzonder.

De NHG-Standaard adviseert om een belaste familieanamnese – gedefinieerd als het hebben van een vader, moeder, broer of zus die voor het 65e levensjaar een hart- en vaatziekte kreeg – mee te wegen boven op het gecalculerde risico. Dit is een grove maat voor de genetische belasting, maar deze zou mogelijk verfijnd kunnen worden met een genetische score. In de beschreven onderzoeken was het NNT bijna een factor 3 lager voor mensen met een hoge genetische risicoscore dan voor de anderen. In de 13,6 jaar durende follow-up van het WOSCOPS-onderzoek bedroeg het NNT om één coronair event te voorkomen 13 voor mensen met een hoog genetisch risico, versus 38 voor de anderen. Deze resultaten zijn veelbelovend, maar ze zijn gezien de onderzoeksopzet en de populatie niet rechtstreeks te vergelijken met de risicoschatting van de NHG-Standaard.

In de toekomst kunnen we patiënten mogelijk gericht behandelen door genetische informatie toe te voegen aan traditionele risicoscores. Om te bepalen of dit echt wat oplevert voor de praktijk, is het eerst nodig te kwantificeren in hoeverre de traditionele risicoschatting en NNT daadwerkelijk verbeteren voor de totale populatie. Mogelijk kunnen we dan ook statines afraden aan mensen met een gunstig genetisch risicoprofiel en een middelmatig risico op basis van traditionele risicoscores. Nog altijd zullen dokter en patiënt samen de kosten en baten van behandeling moeten wegen, waarbij verschillende NNT acceptabel kunnen zijn. Daarbij zitten er nogal wat implicaties aan het gebruik van genetische gegevens in de dagelijkse zorgpraktijk. Een discussie hierover is nodig. ■

## LITERATUUR

- 1 Natarajan P, Young R, Stitzel NO, Padmanabhan S, Baber U, Mehran R, et al. Polygenic risk score identifies subgroup with higher burden of atherosclerosis and greater relative benefit from statin therapy in the primary prevention setting. *Circulation* 2017;135:2091-2101.