Perioperative statin therapy: understanding the evidence in a Bayesian context

Lee A. Fleisher, MD · W. Scott Beattie, MD, PhD

Received: 13 February 2012 / Accepted: 19 March 2012 / Published online: 31 March 2012
© Canadian Anesthesiologists' Society 2012

Over the past decade, there has been a marked increase in the level of interest in studying different pharmacologic approaches to reduce the perioperative cardiovascular risk for noncardiac surgery.¹ The focus of much of the work has been on two specific classes of drugs: beta-blockers and statins. There is widespread consensus that these drugs should be continued perioperatively in those patients already taking them, but there is a great deal of controversy regarding initiation of these agents immediately prior to surgery. This controversy has been further heightened by conflicting study results and recent questions regarding the quality of some of the related randomized-controlled trials.² In attempting to determine the optimal strategy, it is important to understand both the protocols utilized in the studies and the underlying pharmacologic basis for therapy. In this context, the study by Neilipovitz *et al.* in this issue of the *Journal* examines the short-term effects of an atorvastatin regimen for vascular-prone subjects and contributes significantly to the literature.³

Perioperative cardiac morbidity is clearly multifactorial, involving supply/demand imbalances as well as inflammatory changes and thrombosis. The multifactorial etiology has led investigators to approach treatment in a multimodal manner. Beta-blockers have been advocated primarily for their hemodynamic effects. There has been a great deal of interest in statin therapy since these drugs

have both anti-inflammatory and plaque-stabilizing effects, properties that Neilipovitz *et al.* discuss in their article.³ However, most package inserts for this class of agents recommend drug discontinuation in the perioperative period because of the risk of rhabdomyolysis. This recommendation is not based on clinical trials of risk versus benefit, but rather on data extrapolated from individual cases, which has led investigators to hypothesize that statins may have beneficial effects worth studying in a clinical trial setting.

In that case, how do we respond to new information? To answer this question, it is important to understand the influence of prior beliefs on the acceptance of new evidence. Bayes' theorem postulates that the existing view (the prior probability) of the evidence and/or pathophysiologic basis for treatment influences the way we perceive the importance of new information. If our prior belief is strongly positive, then new evidence will be embraced strongly even if the quality of the new evidence is weaker. In considering the role of statins in perioperative cardioprotection, as physicians, we are predisposed to believe that statins may be beneficial on the basis of outcome studies in nonsurgical patients.⁴ These beliefs are further strengthened to the perioperative period by Lindenauer *et al.*⁵ Thus, clearly a case was to be made for the use of statins on the basis of studies in which statins were initiated prior to surgery. In 2004, Durazzo *et al.* performed a small randomized trial comparing preoperative atorvastatin with placebo in vascular surgery patients, and they found a significant reduction in cardiac events at six months.⁶ The study had a very large treatment effect (three times larger than those seen in the cardiology literature) despite the small sample size, which led many investigators and guidelines committees to embrace the results. In light of new evidence, it is important when interpreting the study to

L. A. Fleisher, MD (✉)
Department of Anesthesiology and Critical Care and Medicine,
Perelman School of Medicine of the University of Pennsylvania,
3400 Spruce Street, Dulles 680, Philadelphia, PA 19104, USA
e-mail: lee.fleisher@uphs.upenn.edu

W. S. Beattie, MD, PhD
Department of Anesthesia, University Health Network,
University of Toronto, Toronto, ON, Canada

recognize that the investigators started these drugs an average of 30 days prior to surgery, which may mimic chronic statin therapy. In the interim, several retrospective studies have shown that chronic statin therapy has a marked benefit on both perioperative morbidity and mortality.⁷⁻⁹ In retrospect, it is also important to recognize the *publication bias* that exists against negative retrospective studies and to appreciate the possible major influence of a healthy user bias, which is pervasive in these observational studies and tends to overestimate the benefits of statins.¹⁰ Subsequent to the Durazzo study, the Erasmus group performed two large-scale trials of statins in high-risk patients and a combination of beta-blockers and statins in intermediate-risk patients.^{11,12} Both studies were published in high-impact journals, and they showed strikingly positive results in the highest-risk surgical group and a “signal” in the intermediate group. This new evidence led the *European Society of Cardiology Clinical Practice Guidelines* to suggest initiation of statin therapy as a Class I indication, while the *American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines* suggest initiation of therapy as a Class IIA recommendation.^{1,13} Clearly, prior beliefs led these clinical trials to be embraced and incorporated into recommendations for practice.

Should our belief paradigm change? As more evidence emerges regarding acute myocardial infarction (MI), we are finding that perioperative MI is different from MIs described in the cardiology literature. Perioperative MI is now known to be predominantly asymptomatic, non-ST elevation in nature, with an incidence that peaks on the first postoperative day.¹⁴ Thus, therapies known to reduce MI in day-to-day life may not apply to the surgical situation. Furthermore, the trial by Dunkelgrun *et al.* has several methodological shortfalls given that the study was stopped early, and the study population was poorly defined. The effect size observed in the trial by Schouten *et al.* was greater than 50%, much larger than an effect seen in most randomized trials; furthermore, statin therapy was initiated an average of 37 days in advance of surgery. Recent investigations carried out independently by the administration of Erasmus suggest that the quality of the studies is further in question, particularly with regard to outcome assessment (www.erasmusmc.nl).

The prior belief that statins were efficacious was sufficiently strong that these trials were embraced and published in the *Annals of Surgery* and in the *New England Journal of Medicine*. Given these recent events, we must re-evaluate the current recommendations and the underlying basis for our beliefs.

It is in this context that the current study in this month's issue of the *Journal* adds importantly to the literature. The authors ask a key question regarding the underlying pathophysiological basis for the belief that statins are

beneficial. They undertook to pursue a larger confirmatory study but chose first to perform a smaller pilot study to evaluate the impact of timing on preoperative administration. Importantly, the investigators were unable to confirm an anti-inflammatory effect of statins when administered immediately prior to surgery or up to seven days before surgery. This trial could be criticized for its small sample size and a lack of extensive markers of inflammation, limitations which are acknowledged by the authors. The sample size clearly obviates any ability to assess cardiac outcome. Additionally, the authors focused on only seven days of preoperative therapy (the European Society of Cardiology recommendation) and not the approximately 30 days of therapy in several of the other trials. Perhaps a longer preoperative treatment would have made some difference in the findings, but practically speaking, as shown in this trial, longer preoperative treatment regimens are not feasible and would occur rarely. Finally, the focus of the trial is on inflammation and not the other proposed benefits of statin therapy, including plaque stabilization, since there is no practical way to assess these results. Incorporating the current concern regarding the randomized trial data with the new concern about the underlying pathophysiologic basis for action will likely lead many, including these authors, to incorporate them according to Bayes' theorem and lower our expectations about short-term therapy as an efficacious treatment regimen.

So, how do we incorporate this new evidence into future directions and guidelines? Clearly, guidelines committees must weigh the best available evidence, including the quality of the studies and their underlying pathophysiologic basis, and use explicit documentation to form the basis for the decisions they make regarding recommendations. It is clear that the evidence for statin therapy has changed. There is a need for additional high-quality evidence from large-scale randomized trials incorporating protocols that mimic current clinical practice.

Traitement périopératoire aux statines: comprendre les données probantes dans un contexte bayésien

L'intérêt pour l'étude des différentes approches pharmacologiques destinées à réduire le risque cardiovasculaire périopératoire de la chirurgie non cardiaque s'est considérablement accru au cours de la dernière décennie.¹ L'essentiel du travail a porté sur deux classes particulières de médicaments: les bêta-bloquants et les statines. Il existe un large consensus sur le fait que ces

médicaments doivent être poursuivis dans la période périopératoire chez les patients qui les prennent déjà, mais une controverse importante s'est développée au sujet de la pertinence de débiter ces médicaments immédiatement avant la chirurgie. Cette controverse a culminé avec les résultats d'études contradictoires et les questions récentes concernant la qualité de certains essais randomisés et contrôlés sur ce sujet.² En tentant de déterminer la stratégie optimale, il est important de comprendre à la fois les protocoles utilisés au cours des études et les bases pharmacologiques sous-jacentes du traitement. Dans ce contexte, l'étude présentée par Neilipovitz et coll. dans ce numéro du *Journal* analyse les effets à court terme d'un traitement à l'atorvastatine chez des sujets à risque vasculaire et contribue de façon significative au corpus des études publiées.³

La morbidité cardiaque périopératoire est indiscutablement multifactorielle, impliquant des déséquilibres entre l'apport et la demande, ainsi que des modifications inflammatoires et la thrombose. L'étiologie multifactorielle a conduit les chercheurs à aborder le traitement de manière multimodale. Les bêta-bloquants ont été préconisés en raison, principalement, de leurs effets hémodynamiques. Le traitement aux statines ont soulevé un grand intérêt en raison des effets anti-inflammatoires et stabilisateurs de plaques de ces médicaments, qui sont des propriétés discutées par Neilipovitz et coll. dans leur article.³ Toutefois, la plupart des notices pour ces classes de médicaments recommandent leur arrêt au cours de la période périopératoire en raison d'un risque de rhabdomyolyse. Cette recommandation ne repose pas sur des essais cliniques évaluant le rapport risque-bénéfice, mais plutôt sur l'extrapolation de données de cas isolés; cela a conduit les investigateurs à émettre l'hypothèse que les statines pouvaient avoir des avantages intéressants justifiant des études dans le cadre d'essais cliniques.

Alors, comment réagissons-nous à cette nouvelle information? Pour répondre à cette question, il est important de comprendre l'influence des convictions antérieures sur l'acceptation de nouvelles données probantes. Le théorème de Bayes postule que le point de vue existant (la probabilité antérieure) d'une donnée probante et/ou la base physiopathologique d'un traitement influence la façon dont nous percevons la nouvelle information. Si notre conviction antérieure est fortement positive, alors les nouvelles données probantes seront largement adoptées même si elles sont de piètre qualité. En considérant le rôle des statines dans la cardioprotection périopératoire, nous sommes prédisposés, en tant que médecins, à croire que les statines pourront être bénéfiques sur la base des résultats obtenus chez des patients non chirurgicaux.⁴ Ces convictions sont encore renforcées à la période périopératoire par Lindenauer et coll.⁵ Il existait

donc une bonne raison d'utiliser les statines en s'appuyant sur des études au cours desquelles ces dernières étaient débutées avant l'intervention chirurgicale. En 2004, Durazzo et coll. ont réalisé une petite étude randomisée comparant l'atorvastatine préopératoire à un placebo chez des patients de chirurgie vasculaire et ils ont constaté une réduction significative des événements cardiaques à six mois.⁶ L'étude montrait un très grand effet thérapeutique (trois fois plus important que celui observé dans la littérature de cardiologie) en dépit de la petite taille de l'échantillon, ce qui a conduit de nombreux investigateurs et comités d'experts à adopter les résultats. À la lumière des nouvelles données, il est important, lors de l'interprétation de l'étude, de noter que les investigateurs avaient commencé ces médicaments 30 jours, en moyenne, avant la chirurgie, ce qui peut s'assimiler un traitement chronique aux statines. Dans l'intervalle, plusieurs études rétrospectives ont montré qu'un traitement chronique aux statines entraînait un avantage marqué sur la mortalité et sur la morbidité périopératoires.⁷⁻⁹ De façon rétrospective, il est également important de reconnaître le *biais de publication* qui existe contre des études négatives et rétrospectives, et d'évaluer l'influence majeure possible d'un biais lié à des utilisateurs en bonne santé. Ce biais est omniprésent dans ces études observationnelles et tend à surestimer les avantages des statines.¹⁰ À la suite de l'étude de Durazzo, le groupe Erasmus a réalisé deux études de grande ampleur, l'une sur les statines chez des patients à haut risque et l'autre sur une association de bêta-bloquants et de statines chez des patients à risque intermédiaire.^{11,12} Les deux études ont été publiées dans des revues ayant un fort impact et elles ont montré de surprenants résultats positifs dans le groupe chirurgical à plus haut risque et un « signal » dans le groupe à risque intermédiaire. Ces nouvelles données probantes ont poussé les *Recommandations de pratique clinique de la Société européenne de cardiologie* à proposer de débiter un traitement aux statines comme une indication de Classe I, tandis que les directives de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* proposaient que le début du traitement soit une recommandation de Classe IIA.^{1,13} À l'évidence, les convictions antérieures ont mené à adopter les résultats de ces essais cliniques et à les incorporer dans les recommandations de pratique clinique.

Notre paradigme de conviction doit-il changer? Alors que davantage de données probantes apparaissent concernant l'infarctus du myocarde (IdM), nous voyons que l'IdM périopératoire est différent de l'IdM décrit dans la littérature cardiologique. On sait maintenant que l'IdM périopératoire est essentiellement asymptomatique, par nature sans élévation du segment ST et que son incidence est maximum durant le premier jour postopératoire.¹⁴ Les traitements connus pour réduire la fréquence des IdM dans

la vie de tous les jours ne s'appliquent donc pas dans un cadre chirurgical. En outre, l'essai mené par Dunkelgrun et coll. présente plusieurs lacunes méthodologiques considérant que l'étude a été interrompue précocement et que la population de l'étude était mal définie. L'effet de taille observé dans l'essai de Schouten et coll. a été supérieur à 50 %, de loin supérieur à l'effet observé dans la majorité des essais randomisés; en outre, le traitement par statine a débuté, en moyenne, 37 jours avant l'intervention chirurgicale. Des investigations menées récemment, de façon indépendante, par l'administration du groupe Erasmus remettent également en cause la qualité des études, notamment pour ce qui concerne l'évaluation de l'évolution (www.erasmusmc.nl).

La conviction antérieure que les statines étaient efficaces a été suffisamment forte pour que ces essais soient adoptés et publiés dans les *Annals of Surgery* et dans le *New England Journal of Medicine*. Compte tenu des événements récents, nous devons réévaluer les recommandations actuelles et le fondement sous-jacent de nos convictions.

C'est dans ce contexte que l'étude publiée ce mois-ci dans le numéro du *Journal* ajoute des éléments importants au débat. Les auteurs posent une question essentielle concernant la base physiopathologique soutenant la conviction que les statines sont bénéfiques. Ils ont entrepris de mener à bien une plus grande étude de confirmation, mais ils ont d'abord choisi de réaliser une petite étude pilote pour évaluer l'impact de la date sur l'administration préopératoire. Il est important de noter que les investigateurs ont été dans l'impossibilité de confirmer l'effet anti-inflammatoire des statines quand elles étaient administrées immédiatement avant ou jusqu'à sept jours avant la chirurgie. Cet essai pourrait être critiqué pour la petite taille de son échantillon et l'absence de nombreux marqueurs de l'inflammation, limites qui sont reconnues par les auteurs. La taille de l'échantillon rend clairement impossible toute évaluation d'un critère de jugement cardiaque. De plus, les auteurs se sont concentrés sur seulement sept jours de traitement préopératoire (c'est-à-dire la recommandation de la Société européenne de cardiologie) et non sur les trente jours, environ, de traitement rencontrés dans plusieurs autres essais cliniques. Un traitement préopératoire plus long aurait peut-être fait une différence dans les résultats, mais d'un point de vue pratique, et comme le montre cet essai, un traitement préopératoire plus long n'est pas faisable et n'aurait été que rarement mis en œuvre. Enfin, cet essai se focalise sur l'inflammation et non sur les autres bénéfices suggérés du traitement par statine, y compris la stabilisation de la plaque, dans la mesure où il n'y a aucun moyen d'évaluer ces résultats. Incorporer la préoccupation actuelle concernant les données des essais randomisés et la nouvelle

préoccupation sur la base physiopathologique de l'activité en conduira beaucoup, y compris ces auteurs, à adopter ces résultats selon le théorème de Baye et à abaisser nos attentes concernant l'efficacité d'un traitement à court terme.

En conséquence, comment allons-nous inclure ces nouvelles données probantes dans de futures orientations et recommandations? À l'évidence, les comités de recommandations doivent s'appuyer sur les meilleures données probantes disponibles, y compris la qualité des études et leur base physiopathologique sous-jacente, puis utiliser une documentation claire pour fonder les décisions qu'ils prendront concernant ces recommandations. Il est clair que les preuves concernant le traitement par statine ont changé. Il est nécessaire d'ajouter de nouvelles données probantes de grande qualité issues d'essais randomisés de grande envergure comportant des protocoles imitant la pratique clinique actuelle.

Competing interests None declared.

References

1. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2009; 120: e169-276.
2. Devereaux PJ, Yang H, Yusuf S, et al. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 1839-47.
3. Neilipovitz DT, Bryson GL, Taljaard M. STAR VaS - Short Term Atorvastatin Regime for Vasculopathic Subjects: a randomized placebo-controlled trial evaluating perioperative atorvastatin therapy in noncardiac surgery. *Can J Anesth* 2012; 59: this issue. DOI:10.1007/s12630-012-9702-z.
4. 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.
5. Lindenauer PK, Pekow P, Wang K, Gutierrez B, Benjamin EM. Lipid-lowering therapy and in-hospital mortality following major noncardiac surgery. *JAMA* 2004; 291: 2092-9.
6. Durazzo AE, Machado FS, Ikeoka DT, et al. Reduction in cardiovascular events after vascular surgery with atorvastatin: a randomized trial. *J Vasc Surg* 2004; 39: 967-75.
7. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD, et al. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major noncardiac vascular surgery. *Circulation* 2003; 107: 1848-51.
8. Le Manach Y, Godet G, Coriat P, et al. The impact of postoperative discontinuation or continuation of chronic statin therapy on cardiac outcome after major vascular surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 1326-33.

9. *Le Manach Y, Ibanez Esteves C, Bertrand M, et al.* Impact of preoperative statin therapy on adverse postoperative outcomes in patients undergoing vascular surgery. *Anesthesiology* 2011; 114: 98-104.
10. *Beattie WS, Wijeysondera DN.* Statins and the “healthy user bias” in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2010; 111: 261-3.
11. *Dunkelgrun M, Boersma E, Schouten O, et al.* Bisoprolol and fluvastatin for the reduction of perioperative cardiac mortality and myocardial infarction in intermediate-risk patients undergoing noncardiovascular surgery: a randomized controlled trial (DECREASE-IV). *Ann Surg* 2009; 249: 921-6.
12. *Schouten O, Boersma E, Hoeks SE, et al.* Fluvastatin and perioperative events in patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 980-9.
13. *Poldermans D, Bax JJ, Boersma E, et al.* Guidelines for preoperative cardiac risk assessment and perioperative cardiac management in non-cardiac surgery. The Task Force for Preoperative Cardiac Risk Assessment and Perioperative Cardiac Management in Non-cardiac Surgery of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Anaesthesiology (ESA). *Eur Heart J* 2009; 30: 2769-812.
14. *Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, et al.* Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 154: 523-8.