

## PRIMAIRE PREVENTIE MET EEN POLYPIL

### Bescherming tegen myocardinfarct?

19 oktober 2021 Frans M. Helmerhorst, Anton J.F.A. Kerst,  
Niels H. Schut, Marielle A.E. Nieuwhof

#### Samenvatting

De polypil, een combinatiepil ter voorkoming van cardiovasculaire ziekten zoals een myocardinfarct, blijkt nog geen wondermiddel. Onderzoek naar primaire preventie met een polypil bij patiënten met een laag risico op hart- en vaatziekten laat geen eenduidig positief effect zien. De bijwerkingen zijn nog onvoldoende in kaart gebracht en dus kan nog niet worden geconcludeerd dat het mogelijke positieve effect van een polypil opweegt tegen de nadelige gevolgen voor de patiënt.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Het verminderen van risicofactoren, zoals stoppen met roken of afvallen bij overgewicht, blijft het eerste aandachtspunt bij de preventie van cardiovasculaire ziekten.**
- **Het concept van de polypil is om alle mensen van 55 jaar of ouder, zonder enig ander risico op een cardiovasculaire ziekte, altijd preventief te behandelen met een polypil met een statine en een bloeddrukverlager, en eventueel een trombocytenaggregatieremmer.**
- **De vraag of een polypil effectief is bij de primaire preventie van myocardinfarct kan nog niet worden beantwoord, omdat onderzoek geen eenduidig positief effect laat zien.**
- **Een polypil heeft wel bijwerkingen en het is nog onduidelijk of de positieve effecten opwegen tegen de hinder die de patiënt hiervan ondervindt.**
- **Er is geen reden om het gebruik van een polypil aan te raden voor primaire preventie van hart- en vaatziekten bij personen met een al dan niet verhoogd cardiovasculair risico.**

#### De polypil

Wald en Law bedachten in 2003 de term 'polypil' als strategie om cardiovasculaire ziekten te voorkomen. Ze stelden een combinatiepil voor met een statine, drie bloeddrukverlagers, foliumzuur en aspirine in een vaste dosering. Wald en Law gingen er van uit dat leeftijd de belangrijkste

risicofactor was voor het optreden van cardiovasculaire gebeurtenissen. Deze combinatie zou daarom kunnen worden gebruikt voor ieder individu van 55 jaar of ouder ongeacht de hoogte van de bloeddruk of het cholesterol.<sup>1</sup>

De polypil was niet alleen bedoeld als secundaire preventie voor patiënten met een myocardinfarct, beroerte of TIA in de anamnese, maar ook als primaire preventie voor patiënten met diabetes mellitus zonder cardiovasculaire comorbiditeit en zelfs gezonde mensen. Foliumzuur werd destijds toegevoegd met de gedachte dat foliumzuur de risicomarker homocysteïne verlaagt. Later werd aangetoond dat foliumzuur geen effect heeft op hart-vaatziekten.<sup>2</sup> Ook het gebruik van aspirine als primaire preventie is omstreven vanwege het risico op bloedingen.<sup>3</sup>

In de jaren daarna werd meer bewijs gevonden voor de effectiviteit van een combinatie van een bètablokker, een remmer van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem (RAAS), een cholesterolverlager en een trombocytenaggregatieremmer bij de secundaire preventie van een myocardinfarct.<sup>4</sup> Het bewijs voor een effect bij TIA en beroerte is minder robuust.<sup>5,6,7</sup> In navolging van de theorie van Wald en Law is de vraag of een polypil ook effectief zou kunnen zijn in een eerder stadium, als primaire preventie om een cardiovasculaire ziekte te voorkomen. Als klinisch eindpunt is in dit Ge-Bu-artikel het myocardinfarct genomen vanwege de in de studies gehanteerde definitie en de relatieve robuustheid van de diagnose (ten opzichte van bijvoorbeeld de diagnose beroerte).

#### Effectiviteit bij preventie van myocardinfarcten

Een onlangs gepubliceerde studie, de zogenoemde TIPS-3-studie, onderzocht de effectiviteit van een polypil met een combinatie van een cholesterolverlager en een bloeddrukverlager als primaire preventie bij cardiovasculaire

## I · N · H · O · U · D

**Primaire preventie met een polypil** 101

**PCSK9-remmers bij familiale hypercholesterolemie** 108

ziekten.<sup>8</sup> Daarnaast werden ook eerder al enkele gerandomiseerde onderzoeken naar de effectiviteit van een polypil gepubliceerd.<sup>9,10,11</sup>

In de zogenoemde Polytran- en HOPE-3-studies werden, evenals in de TIPS-3-studie, deelnemers boven de 50 jaar geïncludeerd, met deels een verhoogd cardiovasculair risicoprofiel. Twee kleinere studies zijn geïncludeerd in een Cochrane-review maar deze zijn te klein voor evaluatie en geven geen duidelijke antwoorden.<sup>11</sup> Meer informatie over de Cochrane-meta-analyse is terug te vinden in de Achtergrondinformatie.

In dit artikel worden de TIPS-3-studie, de HOPE-3-studie en de Polytran-studie besproken. Bij de bespreking wordt uitgegaan van het concept van Wald en Law, met als uitgangsvraag hoe effectief een polypil is bij de primaire preventie van een myocardinfarct. In de studies zijn echter patiënten geselecteerd met een hoger uitgangsrisico dan in het voorstel van Wald en Law.

### De TIPS-3-studie

In de gerandomiseerde dubbelblinde TIPS-3-studie werd de effectiviteit van een polypil onderzocht ten opzichte van een placebo bij de primaire preventie bij patiënten met een matig verhoogd cardiovasculair risicoprofiel.<sup>8</sup> De hoofdvraag werd opgesplitst in drie deelvragen:

- Wat is de effectiviteit van een polypil ten opzichte van placebo?
- Wat is de effectiviteit van acetylsalicylzuur ten opzichte van placebo?
- Wat is de effectiviteit van een polypil met acetylsalicylzuur ten opzichte van (dubbel) placebo?

De hier gebruikte polypil bestond uit 40 mg simvastatine, 100 mg atenolol, 25 mg hydrochloorthiazide en 10 mg ramipril. Acetylsalicylzuur werd toegediend in een dosering van 75 mg. De primaire uitkomstmaat was de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen.

In het onderzoek werden 5.713 deelnemers uit negen midden- en lage-inkomenslanden ingesloten. De meeste

deelnemers kwamen uit India en de Filipijnen. De potentiële deelnemers waren mannen van 50 jaar of ouder en vrouwen van 55 jaar of ouder. De deelnemers hadden een licht verhoogd cardiovasculair risicoprofiel gebaseerd op een 'Interheart Risk Score' groter dan 'intermediate' (meestal op grond van lichte hypertensie, roken of diabetes).<sup>12</sup> Mensen met maagklachten werden uitgesloten.

Het onderzoek begon met een inlooptijd van 4 weken waarin alle deelnemers een lichte versie van een polypil (halve dosering met uitzondering van de simvastatine) kregen, gecombineerd met acetylsalicylzuur. Bijna een kwart van de deelnemers viel vooraf al af, vooral door bijwerkingen (met name hypotensie met duizeligheid en flauwvallen) en onvoldoende therapietrouw. De 5.713 overgebleven patiënten (gemiddelde leeftijd 63,9 jaar, 53% vrouw) hadden een gemiddelde BMI van 26 kg/m<sup>2</sup> en een gemiddelde bloeddruk van 145/84 mmHg. Deze deelnemers werden gerandomiseerd naar vier behandelregimes. 1.432 deelnemers kregen een polypil en een placebo, 1.429 deelnemers kregen een polypil en acetylsalicylzuur, 1.431 deelnemers kregen acetylsalicylzuur en een placebo, en 1.421 deelnemers kregen twee placebo's. Elke deelnemer kreeg ook advies over gezond gedrag en werd tot het einde van het onderzoek gecontroleerd op bijwerkingen en ernstige cardiovasculaire incidenten, zoals overlijden, beroerte, hartfalen en myocardinfarct. De gemiddelde follow-up was 4,6 jaar.<sup>8</sup>

### Resultaten myocardinfarct

Voor het bepalen van de effectiviteit van de polypil ten opzichte van placebo is de groep polypilgebruikers samen genomen met de groep die een polypil kreeg samen met acetylsalicylzuur. Deze gecombineerde groep werd vergeleken met de groep die acetylsalicylzuur kreeg samen met de groep die alleen placebo kreeg.

Het aantal myocardinfarcten in de polypil/polypil-acetylsalicylzuurgroep was 17 en in de acetylsalicylzuur/placebogroep 26 (HR 0,66 [95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 0,36 tot 1,22]) een niet-significant verschil.

Tabel 1. Bijwerkingen gemeld in de TIPS-3-studie<sup>8</sup>

	Polypil	Placebo		Acetylsalicylzuur	Placebo
Aantal gerandomiseerd	2.861	2.852		2.860	2.853
Opname door ernstige bijwerking	23	33		29	27
Tijdelijk of permanent gestopt	1.775	1.690		1.681	1.692
reden:			reden:		
duizeligheid	28	17	gastritis	35	46
hypotensie	51	14	dyspepsie	5	4
hoesten	31	17	maagzweer	5	5
myalgie	9	11	maagbloeding	5	1
zwakte	5	4			
Permanent gestopt	1.221	1.190		1.117	1.153
reden:			reden:		
duizeligheid/hypotensie	45	25	grote bloeding	21	19
spierprobleem	13	10	gastritis	26	33
hoesten	13	5	dyspepsie	3	2
			maagbloeding	3	0

Voor het bepalen van de effectiviteit van acetylsalicylzuur ten opzichte van placebo is de groep polypil/acetylsalicylzuurgebruikers en de groep acetylsalicylzuur/placebo-gebruikers samengenomen en vergeleken met de groep die een polypil gebruikten gecombineerd met de placebogroep. Het aantal myocardinfarcten was gelijk in beide groepen, namelijk 22 (HR 1,04 [0,57 tot 1,89]).

Voor het bepalen van de effectiviteit van de polypil in combinatie met acetylsalicylzuur ten opzichte van placebo is de groep die een polypil en acetylsalicylzuur kreeg vergeleken met de placebogroep. Het aantal opgetreden myocardinfarcten verschilde niet significant, met 10 in de combinatiegroep ten opzichte van 14 in de placebogroep (HR 0,69 [0,31 tot 1,56]).<sup>8</sup>

### Bijwerkingen

Onderstaande tabel vat de meest voorkomende bijwerkingen samen die in de TIPS-3-studie werden geconstateerd. De bijwerkingen duizeligheid en hypotensie waren een belangrijke reden om te stoppen, bij acetylsalicylzuur waren dat maagklachten of een grote bloeding, maar deze kwamen eveneens veel voor in de placebogroep. De resultaten geven een onderschatting van het werkelijke aantal bijwerkingen, omdat patiënten met onacceptabele bijwerkingen in de inloofase werden uitgesloten bij randomisatie.<sup>8</sup>

### De HOPE-3-studie

De gerandomiseerde dubbelblinde HOPE-3-studie onderzocht het effect van een polypil ten opzichte van placebo bij preventie bij personen zonder cardiovasculaire ziekten, maar met een matig verhoogd cardiovasculair risicoprofiel.<sup>9</sup> De polypil was een combinatie van 10 mg rosuvastatine, 12,5 mg hydrochloorthiazide en 16 mg candesartan per dag. In het onderzoek werden de deelnemers gerandomiseerd naar vier groepen. Groep 1 kreeg een combinatie van candesartan, hydrochloorthiazide en rosuvastatine, groep 2 kreeg candesartan en hydrochloorthiazide en placebo, groep 3 kreeg rosuvastatine en placebo en groep 4 kreeg dubbel placebo. In de hier besproken publicatie worden alleen de resultaten van de vergelijking van de combinatie-toediening ten opzichte van dubbel placebo besproken.

Er waren twee primaire uitkomstmaten. De eerste was een combinatie van het aantal sterfgevallen door cardiovasculaire oorzaken, niet-fatale myocardinfarcten en niet-fatale beroertes. Voor de tweede werden ook het aantal gereanimeerde patiënten met een hartstilstand, hartfalen en revascularisatie-ingrepen ingesloten. De resultaten worden gefocust op de incidentie van myocardinfarct.

De potentiële deelnemers waren mannen van 55 jaar en ouder en vrouwen van 65 jaar en ouder met tenminste één cardiovasculaire risicofactor. Zij hadden een middel-hoog risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen van ongeveer 1%. Het onderzoek begon met een inlooftijd van 4 weken waarin alle deelnemers de combinatiebehandeling kregen. Patiënten met onacceptabele bijwerkingen of patiënten met onvoldoende therapietrouw werden uitgesloten van verdere deelname.

### Resultaten myocardinfarct

In het onderzoek werden in totaal 12.705 deelnemers ingesloten, daarvan werden 3.180 gerandomiseerd naar een behandeling met de combinatie rosuvastatine, candesartan en hydrochloorthiazide, en 3.168 naar (dubbel) placebo. De mediane follow-up was 5,6 jaar.

In de polypilgroep kwamen (niet-)fatale myocardinfarcten bij 21 van de 3.180 deelnemers voor en bij 28 van de 3.168 deelnemers in de placebogroep (HR 0,55 [95% BI 0,32 tot 0,93], NNT 185).<sup>9</sup>

### Bijwerkingen

Onderstaande tabel vat de meest voorkomende bijwerkingen samen die in de HOPE-3-studie werden geconstateerd. De bijwerkingen duizeligheid en hypotensie waren een belangrijke reden om te stoppen, bij acetylsalicylzuur waren dat maagklachten of een grote bloeding, maar deze kwamen eveneens veel voor in de placebogroep. De resultaten geven een onderschatting van het werkelijke aantal bijwerkingen omdat patiënten met onacceptabele bijwerkingen in de inloofase werden uitgesloten bij randomisatie.<sup>9</sup>

### De PolyIran-studie

De PolyIran-studie werd gebaseerd op een Iraanse pilotstudie uit 2010.<sup>10,13</sup> De eerste resultaten van dit gerandomiseerde open-labelonderzoek naar de langetermijneffecten

Tabel 2. Bijwerkingen gemeld in de HOPE-3-studie<sup>9</sup>

		Rosuvastatine/candesartan/HCT	Candesartan/HCT	Rosuvastatine	Placebo
Aantal gerandomiseerd		3.180	3.176	3.181	3.168
Tijdelijk gestopt*		768	729	693	731
	reden:				
	duizeligheid, hypotensie	47	43	28	20
	gastro-intestinaal	32	21	33	23
Permanent gestopt		697	697	718	757
	reden:				
	duizeligheid/hypotensie	48	42	28	40
	rabdomyolyse of myopathie	0	0	0	0
	renale dysfunctie	6	7	8	3

HCT: hydrochloorthiazide. \*In deze studie werden geen gecombineerde cijfers gepubliceerd

van een polypil met 81 mg acetylsalicylzuur, 20 mg atorvastatine, 12,5 mg hydrochloorthiazide en 5 mg enalapril werden in 2019 gepubliceerd. Enalapril werd vervangen door 40 mg valsartan als patiënten last hadden van de bijwerking hoest. In de studie werden bijna 7.000 Iraniërs van 50 tot 75 jaar ingesloten. De helft daarvan was vrouw, 11% had een bestaande hart- of vaatziekte, 49% had een hoge bloeddruk en 15% diabetes mellitus. Het primaire eindpunt was het optreden van een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis in een periode van 60 maanden. Een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis werd gedefinieerd als opname voor een niet-fataal myocardinfarct of instabiele angina pectoris, fataal myocardinfarct, plotselinge dood, hartfalen, een coronaire arteriële revascularisatie-procedure en (niet-)fatale beroerte.

**Resultaten ischemische hartziekte**

Een fatale ischemische hartziekte (myocardinfarct niet apart benoemd) kwam voor bij 21 van de 3.421 patiënten in de polypilgroep en bij 41 van de 3.417 patiënten in de placebogroep (RR 0,50 [95%BI 0,29 tot 0,85]). Een niet-fatale ischemische hartziekte kwam voor bij 127 van de 3.421 patiënten in de polypilgroep en bij 169 van de 3.417 patiënten in de placebogroep (RR 0,75 (0,59 tot 0,96)). De absolute risicoreductie voor zowel fataal als niet-fatale ischemische hartziekte was 1,82%, het bijbehorende NNT is 55. Het relatieve risico was onafhankelijk van eerder doorgemaakte cardiovasculaire incidenten. Er werden 21 intracranieële bloedingen gemeld, waarvan 10 in de polypilgroep (met onder meer acetylsalicylzuur).<sup>10</sup>

**Beschouwing**

**Waarom myocardinfarct als eindpunt?**

Het samengestelde eindpunt van de hier besproken drie studies was niet eenduidig. De definitie van myocardinfarct was in alle hier besproken studies goed omschreven en vergelijkbaar. In twee van drie grote studies werd er geen onderscheid gemaakt tussen ischemische en hemorragische beroerte, terwijl beide diagnoses waren opgenomen in het samengestelde eindpunt.<sup>8,9</sup> De laatst

genoemde diagnose kan ook een bijwerking van de gegeven medicatie zijn.

**Effectiviteit**

Zowel in de HOPE-3- als in de PolyIran-studie wordt een afname in het risico op myocardinfarct gevonden, maar met een groot verschil in NNT van respectievelijk 54 en 185 (tabel 3). In de TIPS-3-studie wordt geen significante afname van het aantal hartinfarcten gezien. Deze verschillen worden waarschijnlijk veroorzaakt door de heterogeniteit van de studies. Er waren onder meer verschillen in de onderzochte polypil, in de mate van het uitgangrisico op cardiovasculaire aandoeningen en leeftijd. Het is daarom onmogelijk een eenduidige conclusie te trekken over de effectiviteit van een polypil bij de primaire preventie van myocardinfarct.

In zowel de TIPS-3- als in de HOPE-3-studie werd gebruik gemaakt van een inlooffase. De deelnemers die in deze inlooffase onvoldoende therapietrouw waren, werden bij voorbaat uitgesloten van de studie. De therapietrouw onder de resterende deelnemers was daardoor waarschijnlijk hoger dan in de algemene populatie, met als mogelijk gevolg een overschatting van de effectiviteit. Bovendien wordt de effectiviteit in alle studies overschat doordat er niet uitsluitend deelnemers werden geïncludeerd zonder cardiovasculair risico. De effectiviteit bij relatief gezonde deelnemers van boven de 55 jaar (naar de uitgangspunten van Wald en Law) is met deze studies dus niet aangetoond. Patiënten met een hoger cardiovasculair risico worden in Nederland al behandeld aan de hand van de richtlijn voor cardiovasculair risicomanagement (zie Achtergrondinformatie).<sup>14</sup>

**Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn in deze studies onvoldoende onderzocht. Ze werden geregistreerd maar er werd geen kwantitatieve analyse op uitgevoerd. De vraag of de gevonden effectiviteit opweegt tegen de bijwerkingen die ontstaan bij het gebruik van de polypil is dan ook niet te beantwoorden. In zowel de TIPS-3- als de HOPE-3-studie werden deelnemers met onacceptabele bijwerking tijdens de inlooffase uitgesloten van deelname aan de verdere studie.

**Tabel 3. Samenvatting van de resultaten van TIPS-3, HOPE-3 en PolyIran**

Onderzoek	Gem. follow-up (maanden)	Gem. leeftijd (jaar)	cardiovasculaire ziekten	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Percentage diabetespatiënten	Gem. LDL	Actieve medicatie	Controle	RR myocardinfarct (95%BI)	NNT
TIPS-3 <sup>8</sup>	55	63,9	geen bekende	25,8	37%	3,1	Polypil 1	placebo	0,66 (0,36 – 1,22) NS	–
HOPE-3 <sup>9</sup>	67	65,7	geen bekende	27	6%	3,3	Polypil 2	placebo	0,55 (0,32 – 0,93)	185
PolyIran <sup>10</sup>	60	59,5	11% van de deelnemers	26,5	15%	3	Polypil 3		0,70 (0,57 – 0,86)*	54

Samenstelling polypil 1: simvastatine, atenolol, hydrochloorthiazide, ramipril

Samenstelling polypil 2: rosuvastatine, candesartan, hydrochloorthiazide

Samenstelling polypil 3: acetylsalicylzuur, atorvastatine, hydrochloorthiazide, enalapril (of valsartan)

\* In dit onderzoek werd myocardinfarct niet apart benoemd, de resultaten zijn voor ischemische hartziekte.

BI: betrouwbaarheidsinterval, BMI: Body Mass Index, Gem.: gemiddelde, NNT: number needed to treat, NS: niet significant, RR: relatief risico

Het aantal geregistreerde bijwerkingen is daarom waarschijnlijk een onderschatting van het aantal bijwerkingen dat in de praktijk zal voorkomen. Opvallend is bijvoorbeeld dat in de TIPS-3-studie geen melding werd gedaan van de bijwerking angio-oedeem, een bekende bijwerking van ramipril.<sup>15</sup>

### Polypil vs. leefstijl

De effectiviteit van de polypil is niet vergeleken met een individueel leefstijladvies. Het verminderen van de risicofactoren, zoals stoppen met roken of afvallen, heeft ook invloed op de risicoreductie. Het gevaar bestaat dat de polypil wordt gezien als een 'quick fix', terwijl een gezonde leefstijl op de langere termijn mogelijk meer gezondheidswinst oplevert.<sup>16</sup>

## Achtergrondinformatie

### Cardiovasculair risicomanagement in Nederland

De strategie van een polypil is in contrast met de huidige behandeling van risicogroepen. Bij deze laatste wordt aan de hand van gemeten risicofactoren een behandeling met geneesmiddelen geadviseerd aan patiënten met een hoog risico op een cardiovasculaire gebeurtenis.

Nederland kent een uitgebreide en breed gedragen richtlijn cardiovasculair risicomanagement.<sup>14</sup> Deze richtlijn vermeldt de situaties waarin primaire preventie met een cholesterolverlager of een bloeddrukverlager is aangewezen. Dit is wanneer er sprake is van bepaalde comorbiditeit (waaronder diabetes mellitus en chronische nierfunctiestoornis) of risicofactoren (bv. roken of obesitas) waarbij de patiënt een grotere kans heeft op het ontwikkelen van een cardiovasculaire aandoening. Behandeling met een cholesterolverlager is aangewezen om de LDL-cholesterolconcentratie onder de 2,6 mmol/l te houden en de bloeddruk onder 140 tot 150 mmHg. De keuze voor een specifiek geneesmiddel is bij cholesterolverlagers onder meer afhankelijk van de gewenste daling van het LDL-cholesterol en bij de bloeddrukverlagers van de comorbiditeit.<sup>14</sup> Tromboseprofylaxe wordt niet aangeraden bij primaire preventie. Een polypil voor primaire preventie zou als de richtlijnen worden gevolgd dus alleen een bloeddrukverlager en een cholesterolverlager moeten bevatten.

### Voor- en nadelen van behandeling met een polypil

Een combinatiepil zou, vanwege het gemak van de inname, de therapietrouw kunnen verbeteren ten opzichte van de afzonderlijke geneesmiddelen.<sup>17</sup> Een meta-analyse op basis van individuele patiëntengegevens van 3.140 patiënten onderzocht of de doelstellingen met betrekking tot cholesterol- en bloeddrukverlaging vaker werden behaald met een polypil ten opzichte van de gebruikelijke zorg.<sup>18</sup> De gebruikelijke zorg wordt in deze meta-analyse niet gedefinieerd. Voor het gebruik van een trombocytenuitremmer werd het bereiken van de doelstelling vastgesteld aan de door de patiënt zelf gemelde therapietrouw. Voor de bloeddrukverlaging en de LDL-

cholesterolverlaging werden na 12 maanden kleine maar significante verschillen gevonden in het voordeel van de polypil. Voor de bloeddruk werd een relatief risico gevonden van 1,08 (95%BI [1,02 tot 1,15], NNT 25), en voor de LDL-cholesterolconcentratie 1,13 [1,02 tot 1,25], NNT 20). De therapietrouw met betrekking tot het gebruik van acetylsalicylzuur was echter niet significant verschillend (RR 1,00 [0,98 tot 1,01]).<sup>18</sup>

Het Ge-Bu noemt in een eerder artikel de mogelijke nadelen van een combinatiepil:<sup>16</sup>

- Een combinatiepil is gericht op de primaire preventie in de gehele bevolking en is niet toegesneden op het individu (dosering, bijwerkingen, comorbiditeit, interacties met andere geneesmiddelen).
- Er bestaat een risico op onder- of overbehandeling.
- De absolute risicoreductie voor patiënten valt vaak tegen, zeker bij patiënten met een laag risicoprofiel.
- De patiënt kan bijwerkingen ondervinden, vooral bij een combinatie van meerdere geneesmiddelen.

### De Cochrane-review

De Cochrane systematische review uit 2017 onderzocht de effectiviteit van de polypil en had als primaire uitkomstmaat het aantal myocardinfarcten.<sup>11</sup> Deze systematische review sloot twee gerandomiseerde onderzoeken in die beide als uitkomstmaat daling van het LDL-cholesterol en daling van de diastolische bloeddruk hadden.<sup>13,19</sup> Beide onderzoeken waren (8 weken en 1 jaar) te kort om voldoende eindpunten op te leveren voor de meta-analyse. De meta-analyse liet dan ook geen verschil zien tussen de interventie en controlegroep.<sup>11</sup> Het trekken van een conclusie wordt verder bemoeilijkt door de grote verschillen tussen de studies, onder meer het verschil in controlegroepen en het verschil in gezondheidsstatus van de patiënten.

### Een Iraanse pilotstudie

Het eerste onderzoek in deze Cochrane-review was een pilotstudie uit 2010. Het primaire eindpunt in deze studie was verlaging van de bloeddruk en daling van het LDL-cholesterol na 1 jaar, een belangrijk tweede eindpunt was cardiovasculaire ziekte.<sup>13</sup> Een polypil met 81 mg acetylsalicylzuur, 2,5 mg enalapril, 20 mg atorvastatine en 12,5 mg hydrochloorthiazide werd gedurende 12 maanden vergeleken met placebo. De onderzoeksgroep bestond uit deelnemers in de leeftijd van 50 tot 79 jaar zonder cardiovasculaire ziekten, hoge bloeddruk of hyperlipidemie. Van de 475 deelnemers kreeg 241 de polypil en 234 een placebo. Bij geen van de 165 polypilgebruikers en bij 1 van de 183 placebogebruikers die de studie afmaakten, ontstond een myocardinfarct. In de polypilgroep stopten 2 deelnemers vanwege hoesten (bekende bijwerkingen van enalapril).<sup>13</sup>

### De Olsta-studie

De tweede studie uit de Cochrane-review, de 'Olsta'-studie uit 2016, includeerde 181 Koreaanse patiënten van 20 jaar of ouder met milde tot matig hoge bloeddruk en dyslipidemie.<sup>19</sup> Primaire uitkomstmaat was daling van de diastolische bloeddruk en verlaging van het LDL-cholesterol

na 8 weken. Deze patiënten werden verdeeld over vier groepen. De eerste groep met 71 patiënten kreeg een polypil met 40 mg olmesartan en 20 mg rosuvastatine. De tweede en derde groep met elk 38 patiënten kregen respectievelijk 40 mg olmesartan en 20 mg rosuvastatine. De vierde groep met 34 patiënten kreeg een placebo. De gemiddelde leeftijd lag rond de 61 jaar en ongeveer twee derde was man. Diabetes kwam voor bij respectievelijk 44, 39, 22 en 31% van de patiënten. Geen van de deelnemers was bekend met een cardiovasculaire ziekte. In de olmesartangroep werd na 8 weken bij één patiënt een myocardinfarct en in de rosuvastatinegroep bij één patiënt een subarachnoidale bloeding gediagnosticeerd.<sup>19</sup>

### Bijwerkingen

In de Cochrane-review werden de bijwerkingen van 11 geïncludeerde studies (naar zowel primaire als secundaire preventie) met in totaal 6.905 deelnemers in een meta-analyse ingesloten. Het risico op bijwerkingen was groter in de verschillende interventiegroepen dan in de controlegroep met een relatief risico van 1,16 (32% vs. 27%, [95%BI 1,09 tot 1,25]). Het relatieve risico op bijwerkingen van de primaire ten opzichte van de secundaire preventiestudies was 1,37 (1,17 tot 1,60).<sup>11</sup>

### Onderzoeksdetails

#### TIPS-3-onderzoek<sup>8</sup>

**Onderzoeksnaam:** The International Polycap Study-3 (TIPS-3)

**Opzet:** gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met 2x2 factorieel ontwerp

**Insluitingscriteria:** vrouwen van 55 jaar en ouder, mannen van 50 jaar en ouder zonder bekende hart- en vaatziekten en een niet op laboratorium uitkomsten gebaseerde risicoscore

**Interventie:**

1. Polypil (40 mg simvastatine, 100 mg atenolol, 25 mg hydrochloorthiazide, 10 mg ramipril) vs. placebo
2. 75 mg acetylsalicylzuur vs. placebo en
3. 75 mg acetylsalicylzuur + polypil vs. dubbel placebo.

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld uit belangrijke hart- en vaatziekten (beroerte, myocardinfarct, sterfte door hart- of vaatziekte). Duur 5 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 80% power 5.000 deelnemers. Het onderzoek, gecoördineerd door de McMaster Universiteit in Canada, was groot genoeg om verschillen in relatieve risico's tot 35% te ontdekken

**Randomisatie:** volgens CONSORT

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal 5.713, polypil n=1.432, polypil + acetylsalicylzuur n=1.429, acetylsalicylzuur n=1.431, dubbel placebo n=1.421. gem. lft 63,9 jaar, 52,9% was vrouw, afkomst uit India (47,9%), de Filipijnen (29,3%) en andere landen

**Trialregistratie:** NCT01646437

**Financiering:** grotendeels publiek, zoals Wellcome Trust, Canadian Institutes for Health Research

**Belangenverstrengeling:** 4 van de 16 onderzoekers

#### HOPE-3-onderzoek<sup>9</sup>

**Onderzoeksnaam:** Heart Outcomes Prevention Evaluation-3 (HOPE-3)

**Opzet:** gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek met 2x2 factorieel ontwerp

**Insluitingscriteria:** vrouwen  $\geq$  65 jaar, mannen  $\geq$  55 jaar zonder bekende hart- en vaatziekten en tenminste 1 risicofactor naast leeftijd. Matig-hoog risico op ernstige cardiovasculaire gebeurtenissen (ongeveer 1%)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** onacceptabele bijwerkingen of onvoldoende therapietrouw tijdens de inlooffase.

**Interventie:** 10 mg rosuvastatine, 16 mg candesartan, 12,5 mg hydrochloorthiazide vs. placebo (de resultaten van rosuvastatine vs. placebo en candesartan/hydrochloorthiazide vs. placebo worden in een andere publicatie besproken)

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** samengesteld uit belangrijke hart- en vaatziekten (beroerte, myocardinfarct, sterfte door hart- of vaatziekte). Mediane looptijd 5,6 jaar

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er moesten 12.700 deelnemers worden ingesloten om een verschil in relatief risico van 22,5% met 80% power te kunnen detecteren

**Randomisatie:** volgens CONSORT

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal 12.705, 3180 in de combinatiegroep, 3.181 in de rosuvastatinegroep, 3.176 in de candesartan/hydrochloorthiazinegroep en 3.168 in de placebogroep. Gemiddelde leeftijd 65,7 jaar, 46,2% vrouw, gemiddelde systolische bloeddruk 138,1 mmHg, gemiddeld LDL-cholesterol 3,3 mmol/l

**Trialregistratie:** ClinicalTrials.gov number, NCT00468923.

**Financiering:** AstraZeneca en Canadian Institutes for Health Research

**Belangenverstrengeling:** 8 van de 32 onderzoekers

#### PolyIran-studie<sup>10</sup>

**Onderzoeksnaam:** PolyIran (WHO-studie)

**Opzet:** gerandomiseerd open-labelonderzoek, als deel van een groter cohortonderzoek in de provincie Golestan, Iran (n=50.045)

**Insluitingscriteria:** > 50 jaar en wonende in niet-stedelijk gebied, voorafgaand acetylsalicylzuur of statinegebruik voor degenen die voor de polypil in aanmerking kwamen, werden overgezet naar de vastgestelde studiedosis

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** antistollingsgebruik, beroerte in de anamnese, systolische bloeddruk < 90 mmHg en diastolische bloeddruk < 60 mmHg

**Interventie:** polypil (acetylsalicylzuur 81 mg, enalapril 5mg (in geval van hoesten valsartan 40 mg), atorvastatine 20 mg en hydrochloorthiazide 12,5 mg + gebruikelijke zorg zoals preventie-informatie, of gebruikelijke zorg zoals preventie-informatie

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** o.a. (fataal) myocardinfarct, beroerte

**Beoogd patiëntenaantal en power:** 3.612 deelnemers per arm, 28 (na uitval 22) deelnemers per cluster, 80% power bij een alpha van 0,05

**Randomisatie:** per dorp: 130 (polypil) vs. 132 (controle), gestratificeerd naar 3 districten in de provincie

**Blinding:** pragmatisch onderzoek, dus deelnemers, onderzoekers en medewerkers die medicatie leverden waren niet geblindeerd, maar degenen die de resultaten evalueerden waren dat wel

**Geanalyseerde populatie:** na randomisatie toegewezen 6.999 in polypilgroep, 6.883 in controlegroep, doch na problemen met sommige dorpen, afzeggingen en uitsluiting 3.421 deelnemers in de polypilgroep en 3.417 in de controlegroep (analyse). Lost to follow-up 5 in de polypilgroep en 1 in de controlegroep

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntkenmerken:** 3.421 deelnemers in de polypilgroep en 3.417 in de controlegroep, gemiddelde leeftijd 59,5, 50,3% vrouw

**Trialregistratie:** [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT01271985

**Financiering:** Universiteit van Teheran, Barakat foundation (VK) en pillenfabrikant

**Belangenverstrengeling:** niet aangegeven

### **Cochrane-review 2017<sup>11</sup>**

**Opzet:** systematisch literatuuronderzoek en meta-analyse

**Primair(e) eindpunt(en):** aantal cardiovasculaire gebeurtenissen en het aantal bijwerkingen

**Insluitingscriteria:** gerandomiseerd onderzoek met volwassenen van 18 jaar of ouder met of zonder atherosclerotische hart- en vaatziekten, een arm met een combinatiepil gericht op hart- en vaatziekten met tenminste één statine en een middel tegen hypertensie, controlegroep met standaardzorg, placebo of een actieve controle

**Aantal geanalyseerde artikelen:** 36 publicaties over 13 onderzoeken, waarvan 2 onderzoeken over primaire preventie

**Aantal patiënten:** 656 patiënten

**Kwaliteitsnormen toegepast:** GRADE

**Methoden vaststellen risico op bias:** 'Cochrane risk of bias tool'

**Financiering:** Warwick Medical School, University of Warwick, UK, Department of Non-Communicable Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, UK, NIHR Cochrane Programme Grant, UK, National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care West Midlands at University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, UK

**Belangenverstrengeling:** 1 van de 3 auteurs

### **Literatuurreferenties**

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

## PCSK9-REMMERS BIJ FAMILIAIRE HYPERCHOLESTEROLEMIE

19 oktober 2021

Melvin Lafeber, Gerard A. Rongen

### Samenvatting

Een verhoogde LDL-cholesterolconcentratie is één van de risicofactoren voor atherosclerotisch vaatlijden die met leefstijlmaatregelen of medicatie te beïnvloeden zijn. Patiënten met familiale hypercholesterolemie (FH) hebben ten gevolge van een sterk verhoogd LDL-cholesterol een hoog risico op het ontwikkelen van deze vorm van vaatlijden op jonge leeftijd. Er is vrijwel altijd farmacotherapie nodig om de LDL-cholesterolconcentratie te verlagen. Er zijn bij FH echter geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van het verlagen van het LDL-cholesterol op cardiovasculaire eindpunten. Op basis van observationele onderzoeken is aannemelijk dat verlaging van het cholesterol, de dominante risicofactor bij FH, leidt tot een reductie van het risico op atherosclerotisch vaatlijden. Daarnaast is het effect van het verlagen van het LDL-cholesterol bij patiënten zonder FH wel aangetoond in gerandomiseerde studies. Ook is in gerandomiseerd onderzoek aangetoond dat PCSK9-remmers toegepast naast een statine het LDL-cholesterol aanvullend verlagen bij patiënten zonder FH en daarmee ook een rol kunnen hebben. Vanwege de relatief hoge prijs worden de PCSK9-remmers gereserveerd voor patiënten met een hoog cardiovasculair risico en een te hoge LDL-cholesterolconcentratie volgens de richtlijn, ondanks behandeling met reguliere cholesterolverlagende middelen in maximaal verdraagbare dosering, zoals een potente statine en ezetimib.

### Ge-Bu Plaatsbepaling

#### Wat is het standpunt van het Ge-Bu?

- **Er zijn geen gerandomiseerde studies verricht naar het effect van de verlaging van de LDL-cholesterolconcentratie op het risico op atherosclerotisch vaatlijden bij patiënten met familiale hypercholesterolemie. Dergelijke studies zijn op ethische gronden onaanvaardbaar en zullen daarom niet worden uitgevoerd.**
- **Uit de resultaten van observationeel onderzoek kan worden aangetoond dat bij patiënten met familiale hypercholesterolemie een causaal verband bestaat tussen de hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie en het ontstaan van atherosclerotisch vaatlijden.**
- **Het gebruik van PCSK9-remmers leidt bij patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie die al worden behandeld met een statine en/of ezetimib tot een daling van de LDL-cholesterolconcentratie van circa 50% in gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies.**
- **In navolging van nationale en internationale richtlijnen wordt het effect van PCSK9-remmers bij heterozygote familiale hypercholesterolemie voldoende bewezen geacht om de prognose op atherosclerotisch vaatlijden te verbeteren.**

### Discussie over PCSK9-remmers bij familiale hypercholesterolemie

Eind 2020 heeft het televisieprogramma Radar (AVRO/TROS) een uitzending gemaakt over de relatie tussen de hoogte van het 'low density'-lipoproteïne (LDL)-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden (hartinfarct, cerebrovasculair accident (CVA)/transient ischemic attack (TIA) of claudicatio intermittens) (Radar 2020). In de uitzending is het bestaan van familiale hypercholesterolemie (FH) en het belang van het verlagen van het LDL-cholesterol bij patiënten met FH in twijfel getrokken. De behandeling van patiënten met FH met de cholesterolverlagende PCSK (proteïne-convertase subtilisine-kexine) type 9-remmers werd als onvoldoende bewezen aangemerkt. Er werd gesteld dat deze middelen onterecht werden toegepast bij patiënten met FH. De Nederlandse Hartstichting heeft in samenwerking met de beroepsverenigingen van cardiologen, internisten, kinderartsen en huisartsen direct afstand genomen van de uitzending.<sup>1</sup> Het belangrijkste argument in de uitzending om terughoudend te zijn met cholesterolverlagende behandeling bij FH was het ontbreken van het hoogste niveau van wetenschappelijk bewijs, de gerandomiseerde dubbelblinde studie naar harde klinische eindpunten.

### Is onderzoek naar harde eindpunten haalbaar?

Bewijs voor de effectiviteit van LDL-cholesterolverlaging uit gerandomiseerd onderzoek ontbreekt. Ondanks de ernst van FH is het echter onwaarschijnlijk dat er ooit gerandomiseerde studies naar LDL-cholesterolverlaging bij FH zullen worden opgezet. Voor onderzoek naar klinisch relevante eindpunten is een groot aantal patiënten nodig of een jarenlange follow-up. Er bestaat echter uitgebreid bewijs voor de oorzakelijke relatie tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en vasculaire eindpunten bij patiënten zonder FH. Ook zijn er aanwijzingen voor gebruik van cholesterolverlagers bij FH uit observationele studies naar het natuurlijk beloop bij patiënten met FH en het beloop na behandeling. Tenslotte zijn er ook gegevens uit gerandomiseerde studies naar het effect van PCSK9-remmers op de LDL-cholesterolconcentratie bij FH.

De bewezen oorzakelijke relatie tussen LDL-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden maakt het onthouden van een behandeling aan patiënten met FH in gerandomiseerde placebogecontroleerde studies ethisch onaanvaardbaar. 'Normalisatie' van het LDL-cholesterol als surrogaat-eindpunt is in nationale en internationale richtlijnen een onderbouwd behandelingsdoel voor de behandeling van patiënten met FH.

### Kan een klinisch relevant effect worden verwacht?

Cholesterolverlaging is geen wondermiddel. Zonder behandeling zal niet iedere patiënt atherosclerotisch vaatlijden ontwikkelen, en bij preventieve behandeling zullen niet alle eindpunten worden voorkomen. Het aantal patiënten



dat behandeld dient te worden om één relevant eindpunt te voorkomen (number needed to treat, NNT) toont het effect van de behandeling. Het NNT is afhankelijk van twee factoren, het absolute risico op vaatlijden en het effect van een behandeling op de risicofactor. Bij patiënten met FH is het absolute risico op atherosclerotisch vaatlijden groot en ontwikkelen deze patiënten vroegtijdig (veelal voor het 50ste levensjaar) atherosclerotisch vaatlijden. De meeste winst van de behandeling valt te verwachten bij patiënten met het hoogste LDL-cholesterol, zoals patiënten met FH. Hoewel de NNT bij patiënten met FH niet bekend is, zal deze lager zijn dan in een populatie zonder FH.

### Oorzakelijke relatie tussen LDL-cholesterol en eindpunten

De hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie draagt oorzakelijk bij aan het risico op atherosclerotisch vaatlijden zoals een myocardinfarct of CVA/TIA. Of een patiënt uiteindelijk een uiting van atherosclerose ontwikkelt is ook afhankelijk van de aanwezigheid van andere risicofactoren, waaronder toenemende leeftijd, mannelijk geslacht, roken, hypertensie of diabetes mellitus.

Er bestaat veel literatuur die een oorzakelijke relatie tussen het LDL-cholesterol en de ontwikkeling en progressie van atherosclerose onderbouwt.<sup>2,3</sup> Aan de hand van de Bradford-Hill-criteria (tabel 1) is te bepalen hoe sterk het bewijs is voor deze oorzakelijke relatie. In observationele cohortstudies wordt gezien dat het LDL-cholesterol een onafhankelijke risicofactor voor vaatlijden is. Diverse meta-analyses met meer dan 200 prospectieve en genetische studies (Mendeliaanse randomisatiestudies) tonen een relatie tussen LDL-cholesterol en cardiovasculaire eindpunten.<sup>4</sup> Deze Mendeliaanse randomisatiestudies tonen dat erfelijke variaties die leiden tot een lager LDL-cholesterol geassocieerd zijn met een circa 50% afname van cardiovasculaire eindpunten per 1 mmol/l

daling van het LDL-cholesterol ten opzichte van de bevolking zonder FH met een 'normale', gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie. Tenslotte tonen gerandomiseerde placebogecontroleerde interventiestudies aan dat verlaging van het LDL-cholesterol door behandeling met geneesmiddelen leidt tot een afname van het risico op atherosclerotisch vaatlijden in een populatie zonder FH.<sup>2</sup> In een meta-analyse wordt een circa 20% afname van vasculaire eindpunten (sterfte, myocardinfarcten en CVA's) gezien per 1 mmol/l daling van de LDL-cholesterolconcentratie.<sup>3</sup> Een grotere daling van het LDL-cholesterol leidt tot grotere, evenredige afname van het risico op eindpunten, zo leidt 2 mmol/l daling van de LDL-cholesterolconcentratie tot een 36% afname van atherosclerotische eindpunten.<sup>3</sup>

### Klinisch beloop van familiale hypercholesterolemie

De risicofactor LDL-cholesterol is bij patiënten met FH uitzonderlijk hoog vergeleken met patiënten zonder FH. Er is geen duidelijke afkapwaarde om te spreken van 'een hoog LDL-cholesterol'. De normaalwaarde van de LDL-cholesterolconcentratie is afhankelijk van de leeftijd en het geslacht van de patiënt. Het gaat bij FH om een sterk verhoogde LDL-cholesterolconcentratie ten opzichte van leeftijdsgenoten van hetzelfde geslacht. Voor FH geldt dat het LDL-cholesterol al van jongs af aan sterk verhoogd is. Veelal is de concentratie boven de 99ste percentiel. Dit hoge LDL-cholesterol leidt ertoe dat deze populatie een aanzienlijk risico heeft op atherosclerotisch vaatlijden naast cholesteroldeposities in de pezen en het gezicht (zie Achtergrondinformatie). Het risico op vaatlijden is afhankelijk van de hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie en het type genmutatie. Patiënten met homozygote FH hebben een genmutatie van beide ouders geërfd waardoor er minder of geen werkend eiwit kan worden gemaakt. Dit heeft een sterk effect op de stofwisseling

**Tabel 1. Bradford-Hill-criteria toegepast op het verband tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden<sup>2</sup>**

Bradford Hill criteria	Verband tussen hoogte LDL-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden
Sterkte van verband	genetische verhoging van het LDL-cholesterol leidt tot een levenslang groter risico op atherosclerotisch vaatlijden dan een verhoogd LDL-cholesterol door een ongezonde leefstijl. In totaal leidt 1 mmol/l LDL-cholesteroldaling tot een 50% risicoreductie op cardiovasculaire eindpunten.
Consistentie	meer dan 200 studies (in meta-analyses met meer dan 2.000.000 deelnemers met 20.000.000 persoonsjaren follow-up en met meer dan 150.000 cardiovasculaire eindpunten) tonen een evenredige/lineaire relatie tussen de hoogte van het LDL-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden.
Specificiteit	Mendeliaanse randomisatiestudies en gerandomiseerde interventiestudies met een minimaal risico op confounding tonen dat het LDL-cholesterol betrokken is bij het ontwikkelen van atherosclerotisch vaatlijden, onafhankelijk van andere risicofactoren.
Relatie in de tijd	monogenetische mutaties in het cholesterolmetabolisme en Mendeliaanse randomisatiestudies tonen dat een verhoogd LDL-cholesterol voorafgaat aan atherosclerotisch vaatlijden en dat de duur van de expositie aan een verhoogd LDL-cholesterol geassocieerd is met atherosclerotisch vaatlijden.
Dosis-responsrelatie	diverse studies (observationele studies, genetisch en niet-genetisch, en zowel medicamenteuze als niet-medicamenteuze interventiestudies), tonen een dosisafhankelijke, lineaire relatie tussen (cumulatieve blootstelling aan) LDL-cholesterol en het risico op atherosclerotisch vaatlijden.
Plausibiliteit	LDL-cholesterol en andere apoB-houdende lipoproteïnen zijn direct betrokken bij de initiatie en progressie van atherosclerotisch vaatlijden. Experimenteel geïnduceerde verhoging van het LDL-cholesterol en apoB-houdende lipoproteïnen leidt tot atherosclerose in onderzochte zoogdieren.
Coherentie	monogenetische cholesterolaanvoeringen, prospectieve cohortstudies, Mendeliaanse randomisatiestudies en gerandomiseerde interventiestudies tonen een dosisafhankelijke, lineaire relatie tussen langdurige blootstelling aan LDL-cholesterol en het risico op atherosclerotisch vaatlijden.
Experimenteel bewijs	zowel dierexperimentele als humane interventiestudies tonen een relatie tussen LDL-cholesterol en atherosclerotisch vaatlijden.
Analogie	relatie met hartinfarcten, CVA's en cardiovasculaire sterfte wordt ook gezien bij andere risicofactoren, zoals bloeddruk

van het LDL-cholesterol en daarmee het risico op vaatlijden. Bij homozygote FH met zeer hoge LDL-cholesterolconcentraties (circa > 10 mmol/l) worden al op vroege kinder- of adolescentie leeftijd hartinfarcten gezien. Onbehandeld overlijden de meeste patiënten vóór het 20ste tot 25ste levensjaar.<sup>5</sup> Bij patiënten met heterozygote FH is er één defect gen. Er wordt op 20- tot 39-jarige leeftijd een circa tienmaal groter risico op hart- en vaatziekten gevonden ten opzichte van mensen zonder FH.<sup>6</sup> Van 1980 tot 1995, toen beperkt behandeling voorhanden was, steeg het jaarlijks risico op sterfte ten gevolge van een hartinfarct van 0,2% voor vrouwen en 0,5% per jaar vanaf 20-jarige leeftijd naar 1,1% per jaar vanaf 60-jarige leeftijd.<sup>7,8</sup> De soort mutatie is voorspellend voor de hoogte van het LDL-cholesterol en daarmee het risico op atherosclerotisch vaatlijden. Bij patiënten met FH wordt een circa tweemaal groter risico op hartinfarcten gezien dan bij patiënten met dezelfde leeftijd en een gelijkwaardig LDL-cholesterol door multifactoriële hypercholesterolemie door onder meer een ongezonde leefstijl. De hypothese is dat patiënten met FH vanaf de geboorte worden blootgesteld aan een hoog LDL-cholesterol in tegenstelling tot patiënten met multifactoriële hypercholesterolemie waarbij het LDL-cholesterol op latere leeftijd oploopt.<sup>9</sup>

### Onderzoek naar klinisch relevante eindpunten

Het gunstige effect van cholesterolverlaging op klinisch relevante eindpunten bij homozygote FH wordt aannemelijk gemaakt in kleine cohortstudies met minder dan 100 tot 150 patiënten per studie. In dergelijke studies zijn patiënten geïncludeerd met een LDL-cholesterolconcentratie > 10 mmol/l. De onderzochte behandeling is veelal plasmaferese (bloedplasmawisseling), dunne darmchirurgie en/of statinetherapie. De behandeling is vergeleken met de dossiers van eerdere patiënten (historische controles) of controles uit een ander geografisch gebied. Hoewel bij dergelijke studies diverse epidemiologische beperkingen zijn aan te merken, wordt een sterke verbetering van de prognose gezien bij verlagen van de verhoogde LDL-cholesterolconcentratie. Desalniettemin wordt, ondanks alle mogelijke behandelingen gericht op het cholesterol, nog een sterk afgenomen levensverwachting gezien bij patiënten met homozygote FH.<sup>10,11</sup>

Ook bij heterozygote FH zijn geen gerandomiseerde studies om het effect op harde eindpunten te beoordelen. Het effect van behandeling kan worden beschouwd in observationele onderzoeken.<sup>7,12,13,14</sup> Verlaging van het LDL-cholesterol met een statine bij patiënten met heterozygote FH in de primaire preventie zou zelfs tot normalisatie van het risico op atherosclerotische eindpunten leiden.<sup>8</sup> Ook dergelijke onderzoeken zijn onderhevig aan confounding. Laagdrempelige preventie met een gezonde leefstijl en behandeling van andere cardiovasculaire risicofactoren naast cholesterol door zowel de patiënt als behandelaar spelen hierin mogelijk een rol.

### Effectiviteit van PCSK9-remmers bij heterozygote FH

PCSK9-remmers worden bij patiënten met FH ingezet als de LDL-cholesterolconcentratie boven de streefwaarde is

ondanks de maximaal verdraagbare behandeling met een statine en/of ezetimib (zie ook Achtergrondinformatie). Op dit moment zijn er twee PCSK9-remmers op de markt, alirocumab (Praluent®) en evolocumab (Repatha®).

### Werkingsmechanisme

PCSK9 in het plasma bindt aan LDL-cholesterolreceptoren in de lever. Dit leidt ertoe dat de LDL-cholesterolreceptor in de levercel wordt afgebroken na opname van cholesterol gebonden aan de receptor (figuur 1). Bij een afname van LDL-cholesterolreceptoren wordt minder LDL-cholesterol uit de circulatie door de lever opgenomen, waardoor de concentratie LDL-cholesterol stijgt. PCSK9-remmers remmen dit proces en maken het mogelijk de LDL-cholesterolreceptor opnieuw te gebruiken. De plasmaklaring van het LDL-cholesterol neemt daarmee toe en de concentratie van het LDL-cholesterol in het bloed neemt af.<sup>15</sup>

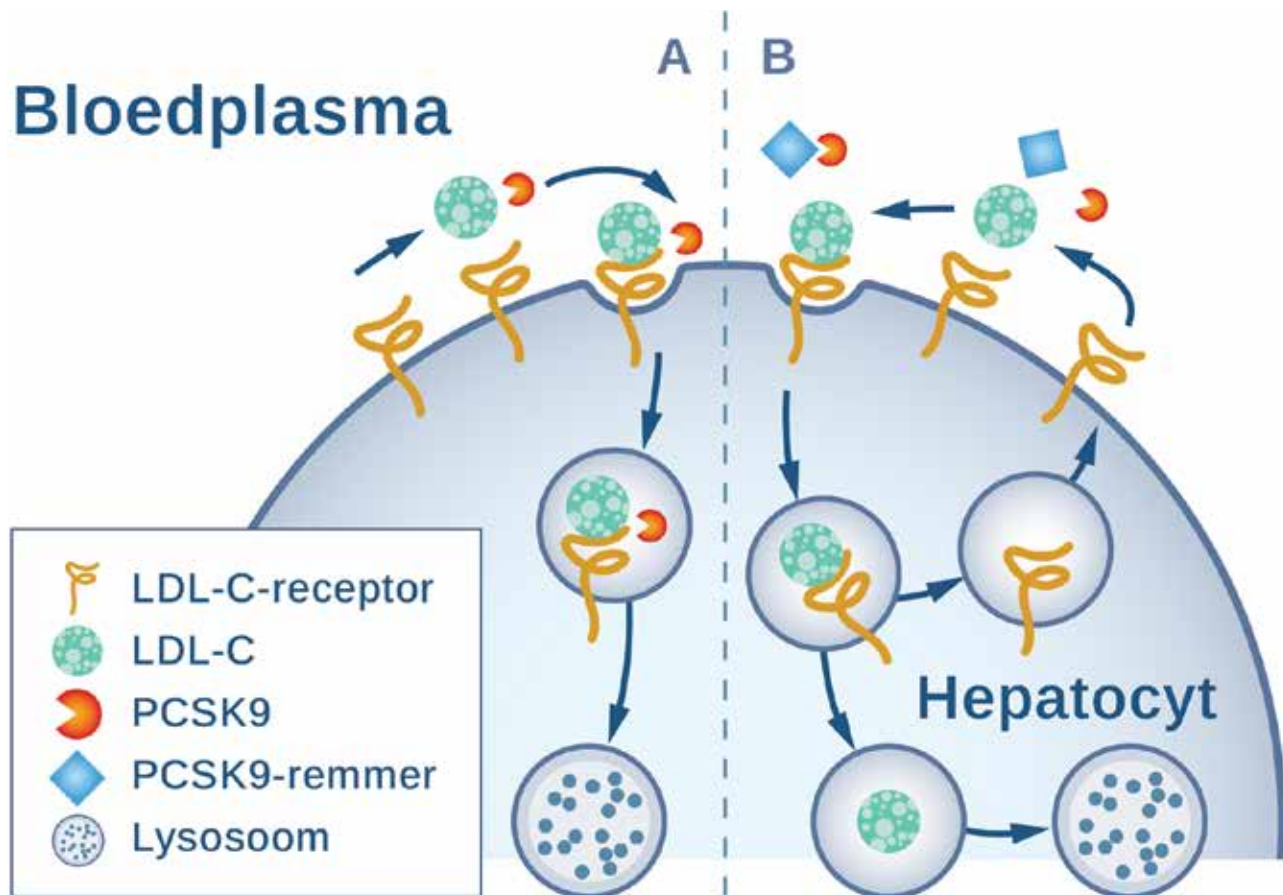
Een voorwaarde voor de werking van een PCSK9-remmer is dat de patiënt functionerende LDL-cholesterolreceptoren kan maken. Bij heterozygote FH-patiënten met één gemuteerd allel is er veelal nog voldoende mogelijkheid normaal functionerende LDL-receptoren te produceren. Homozygote FH-patiënten reageren over het algemeen minder goed op PCSK9-remmers. Er wordt alleen een afname van het LDL-cholesterol gezien wanneer er nog voldoende restfunctie is van de gemuteerde LDL-cholesterolreceptor. Dit is afhankelijk van het type mutatie. Omdat PCSK9-remmers vooral effectief zijn bij heterozygote FH beperkt het vervolg van dit artikel zich tot het onderzoek van PCSK9-remmers bij deze doelgroep.

### Effectiviteit van alirocumab bij heterozygote FH

Het effect van alirocumab op het LDL-cholesterol bij patiënten met heterozygote FH is onderzocht in de ODYSSEY-studies. Dit overkoepelende onderzoek bestaat uit tien deelstudies die het effect van alirocumab in verschillende populaties onderzoeken. In de FH 1, FH 2 en HIGH FH-studie werd gezien dat het gebruik van alirocumab gecombineerd met een statine en/of ezetimib leidt tot een daling van de LDL-cholesterolconcentratie met 40 tot 50% bij patiënten met heterozygote FH. De voornaamste bijwerking die werd gezien was een huidreactie ter plaatse van de injectie bij ruim 10% van de deelnemers.<sup>16,17</sup>

### Onderzoeksoepzet FH 1 en 2

In de ODYSSEY FH 1 en FH 2-studie werd alirocumab toegepast bij patiënten met heterozygote FH. De twee studies zijn gepubliceerd in een gecombineerd artikel. Beide studies waren gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies. Deelnemende patiënten hadden een LDL-cholesterolconcentratie boven de streefwaarde volgens internationale richtlijnen (primaire preventie hart- en vaatziekten  $\geq 2,6$  mmol/l en secundaire preventie  $\geq 1,8$  mmol/l) ondanks behandeling met een hoog potente statine en ezetimib. Patiënten werden gerandomiseerd naar alirocumab in een dosering van één keer per twee weken 75 mg of placebo in een verhouding van 2:1 respectievelijk. Wanneer de LDL-cholesterolconcentratie op week 12 hoger of gelijk

**Figuur 1. Werkingsmechanisme van PCSK9-remmers**

A: Binding van LDL-cholesterol aan de receptor en de daaropvolgende lysis van LDL-cholesterol inclusief de receptor

B: Binding van LDL-cholesterol aan de receptor in aanwezigheid van een PCSK9-remmer, en daaropvolgende regeneratie van de LDL-C-receptor en lysis van de LDL-cholesterol.

aan 1,8 mmol/l was, werd de dosering alirocumab verhoogd naar 150 mg per twee weken. De primaire uitkomstmaten waren de procentuele daling van de LDL-cholesterolconcentratie bij 24 weken en de bijwerkingen.<sup>16</sup>

### Resultaten FH 1 en 2

In FH 1 werden 486 patiënten met heterozygote FH geïncludeerd en 249 patiënten in FH 2. De gemiddelde leeftijd in beide studies was 52 jaar. In FH 1 had 45% van de patiënten eerder een myocardinfarct doorgemaakt en in FH 2 circa 35%. Circa 85% van de patiënten gebruikte bij aanvang van de studie een statine en circa 60% ezetimib.

De gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie bij aanvang van FH 1 was 3,7 mmol/l. Bij gebruik van alirocumab daalde het LDL-cholesterol met 57,9% (95% betrouwbaarheidsinterval (BI) 52,6 tot 63,3%) na 24 weken behandeling. Bij alirocumab was de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie na behandeling 1,7 en bij placebo 4,0 mmol/l. Bij FH 2 was de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie bij aanvang van de studie 3,5 mmol/l en daalde bij gebruik van alirocumab na 24 weken behandeling met 51,4% (44,8 tot 58,1%). Bij alirocumab was de gemiddelde cholesterolconcentratie na behandeling 1,8 versus 3,5 mmol/l bij placebo.<sup>16</sup>

In totaal stopte circa 3,4% van de patiënten met het gebruik van alirocumab versus 6,1% met placebo in FH 1

en 3,6% met alirocumab versus 1,2% met placebo in FH 2. Met name huidreacties op de injectieplek kwamen voor. Deze bijwerking werd gemeld door 12,4% van de patiënten met alirocumab versus 11,0% met placebo in FH 1. Bij FH 2 was dit respectievelijk 11,4% en 7,4%.<sup>16</sup>

### Onderzoeksopzet HIGH FH

De onderzoeksopzet ODYSSEY HIGH FH komt overeen met die van FH 1 en FH 2. De deelnemende patiënten met heterozygote FH hadden echter een LDL-cholesterolconcentratie gelijk of hoger dan 4,1 mmol/l ondanks het gebruik van een maximaal getolereerde dosering van een statine, ezetimib en/of fenofibraat. Patiënten werden gerandomiseerd naar het gebruik van alirocumab in een dosering van één keer per twee weken 150 mg of een placebo in een verhouding 2:1. Na 24 weken werd het effect op het LDL-cholesterol en het optreden van bijwerkingen geëvalueerd.<sup>17</sup>

### Resultaten HIGH FH

In totaal werden 107 patiënten geïncludeerd. Alle patiënten gebruikten een statine en circa 15% gebruikte ook ezetimib. Bij aanvang van de studie was de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie 5,1 mmol/l. Bij gebruik van alirocumab daalde het LDL-cholesterol met 39,1% (95%BI 27,1 tot 51,1) na 24 weken behandeling.

De gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie na behandeling met alirocumab was 2,8 mmol/l en bij placebo 4,7 mmol/l.<sup>17</sup>

In totaal stopte 4,2% van de patiënten met het gebruik van alirocumab en 5,7% met placebo. De meest voorkomende bijwerking was een huidreactie, dit kwam voor bij 8,3% van de patiënten met alirocumab en 5,7% van de patiënten met placebo.<sup>17</sup>

### **Evolocumab**

Ook het effect van evolocumab is beoordeeld in een serie onderzoeken waaronder ook een patiëntenpopulatie met heterozygote FH. In de RUTHERFORD-1- en RUTHERFORD-2-studie werd bij het gebruik van evolocumab in een dosering van 420 mg eenmaal per maand een daling van de LDL-cholesterolconcentratie van circa 55% gezien en bij 140 mg eenmaal per twee weken een daling van circa 60%. De meest voorkomende bijwerking was nasofaryngitis. Dit kwam voor bij circa 15% van de patiënten.<sup>18,19</sup>

### **Onderzoekopzet RUTHERFORD-1 en RUTHERFORD-2**

RUTHERFORD-1 (fase 2-studie) en RUTHERFORD-2 (fase 3-studie) zijn onderzoeken naar het effect van evolocumab op het LDL-cholesterol bij volwassen patiënten met heterozygote FH. Beide studies waren gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studies. Alle deelnemende patiënten hadden heterozygote FH en een LDL-cholesterolconcentratie van 2,6 mmol/l of hoger ondanks reguliere cholesterolverlagende behandeling. In RUTHERFORD-1 werden patiënten gerandomiseerd naar één keer per maand 350 mg of 420 mg evolocumab of placebo. In RUTHERFORD-2 werden patiënten in een ratio van 2:2:1:1 gerandomiseerd naar respectievelijk één keer per twee weken 140 mg evolocumab, één keer per maand 420 mg evolocumab, één keer per twee weken placebo of één keer per maand placebo. Het primaire eindpunt was de LDL-cholesterolconcentratie na twaalf weken behandeling.<sup>18,19</sup>

### **Resultaten RUTHERFORD-1 en RUTHERFORD-2**

RUTHERFORD-1 includeerde 168 patiënten en RUTHERFORD-2 331 patiënten. In RUTHERFORD-1 had circa 20% van de patiënten eerder een myocardinfarct doorgemaakt en in RUTHERFORD-2 circa 35%. In RUTHERFORD-1 was de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie bij aanvang 4,0 mmol/l en daalde het 43,8% (95%BI 36,5 tot 51,4) bij 420 mg per maand en 56,4% (48,8 tot 64,0) bij 350 mg evolocumab per maand ten opzichte van placebo. De gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie daalde bij behandeling met 350 mg evolocumab naar 2,3 mmol/l en bij 420 mg evolocumab naar 1,7 mmol/l. Bij behandeling met placebo steeg de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie naar 4,2 mmol/l.<sup>18</sup>

In RUTHERFORD-2 was de gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie bij aanvang 4,0 mmol/l en daalde bij het gebruik van evolocumab tweewekelijks met 59,2% (53,4 tot 65,1) en bij evolocumab maandelijks 61,3% (53,6 tot 69,0) na 12 weken ten opzichte van placebo. De gemiddelde LDL-cholesterolconcentratie daalde bij evolocumab

tweewekelijks naar 1,7 mmol/l en bij placebo naar 3,8 mmol/l, en bij evolocumab maandelijks naar 1,8 mmol/l en bij placebo naar 4,1 mmol/l.<sup>19</sup>

In RUTHERFORD-1 stopte in iedere behandelarm één patiënt en in RUTHERFORD-2 geen van de patiënten vanwege bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerking was nasofaryngitis bij circa 15% van de deelnemers.<sup>18,19,20</sup>

### **Achtergrondinformatie**

#### **PCSK9-remmers bij patiënten zonder FH**

Bij patiënten zonder FH met eerder atherosclerotisch vaatlijden en een LDL-cholesterolconcentratie > 1,8 mmol/l is aangetoond dat het gebruik van PCSK9-remmers het risico op een nieuwe vaatziekte verkleint. Het gebruik van alirocumab gedurende gemiddeld 2,8 jaar leidde tot een 15% (95%BI 12 tot 17) afname van het gecombineerde eindpunt (fatale coronaire hartziekte, niet-fataal myocardinfarct, fataal of niet-fataal ischemische beroerte of instabiele angina pectoris waarvoor ziekenhuisopname nodig was).<sup>21</sup> Ook het gebruik van evolocumab gedurende gemiddeld 2,2 jaar in een gelijkwaardige populatie zonder FH leidde tot een 15% (11 tot 18) afname van het gecombineerde eindpunt (vasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, niet-fataal CVA, instabiele angina pectoris waarvoor ziekenhuisopname of cardiale revascularisatie).<sup>22</sup> Ingezet in een populatie zonder FH is de NNT circa 67. Deze waarde van de NNT wordt voor diverse preventieve behandelingen als acceptabel beschouwd. Daarentegen is er ook veel discussie of de kosten opwegen tegen het effect van de behandeling voor patiënten zonder FH.<sup>23,24</sup>

#### **Nieuw type PCSK9-remmers**

De huidige geregistreerde PCSK9-remmers zijn monoklonale antilichamen die circulerend PCSK9 neutraliseren. Deze therapie vereist regelmatige toediening van een subcutane injectie (meestal 1 keer per 2 weken of 4 weken). De behandeling kan minder effectief zijn bij therapieontrouw of wanneer in zeldzame gevallen de ontvanger antilichamen ontwikkelt gericht tegen de toegediende PCSK9-remmer. Deze beperkingen worden (deels) ondervangen door een nieuwe klasse geneesmiddelen, de antisense oligonucleotiden tegen PCSK9. Deze middelen remmen de synthese van PCSK9 door binding aan het messenger-RNA (mRNA) van PCSK9. Vervolgens degradeert het mRNA en wordt de PCSK9-synthese geremd. Het fase 3-onderzoek naar de eerste vertegenwoordiger van deze nieuwe klasse (inclisiran) is afgerond en is ter beoordeling voor registratie aangeboden.<sup>25</sup>

#### **LDL-cholesterolmetabolisme**

De vetoplosbare triglyceriden en cholesterolesters worden in het bloed getransporteerd door ze te verpakken in een wateroplosbaar deeltje. Het skelet van dit partikel bestaat uit apolipoproteïne (apo) en wordt omringd door een hydrofiele schil met fosfolipiden. Het 'very low-density lipoproteïn'(VLDL)-, 'intermediate-density lipoproteïn'(IDL)- en 'low-density lipoproteïn'(LDL)-cholesterol bestaan uit apolipoproteïne B (apoB) en het 'high-density lipoproteïn' (HDL)-cholesterol uit apolipoproteïne A (apoA).

Het relatief grote VLDL wordt door de lever uitgescheiden en voorziet de perifere weefsels van lipiden. In de circulatie worden voornamelijk triglyceriden en in mindere mate cholesterolesters opgenomen waardoor de partikels kleiner worden tot IDL-cholesterol en uiteindelijk het kleinste deeltje LDL-cholesterol. Het IDL- en LDL-cholesterol wordt in de lever opgenomen middels de LDL-cholesterolreceptor om de resterende triglyceriden en cholesterolesters opnieuw te verpakken tot VLDL.<sup>20</sup>

### Familiaire hypercholesterolemie

FH is één van de meest voorkomende erfelijke stofwisselingsaandoeningen in Nederland. Het is een autosomaal dominante aandoening waarbij er een pathogene variant is in het LDL-cholesterolreceptorgen, het apoB-gen, of een 'gain of function'-mutatie van het PCSK9-gen. Naar schatting wordt bij circa 1 op de 200 tot 600 Nederlanders één pathogene mutatie gevonden die leidt tot heterozygote FH. Afhankelijk van het type mutatie zorgt deze voor een defect of afwezig eiwit, waardoor het LDL-cholesterol minder of niet door de lever kan worden uitgescheiden. Bij heterozygote FH wordt een twee- tot driemaal zo hoog LDL-cholesterolconcentratie gevonden als in een 'gezonde' populatie. De hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie is deels te verklaren door het type mutatie, hoewel er ook variabiliteit door omgevingsfactoren wordt gezien. Bij patiënten met homozygote FH wordt in beide allelen een pathogene mutatie gevonden. Dit leidt veelal tot een LDL-cholesterolconcentratie die tot tienmaal hoger is dan in de algemene populatie. Homozygote FH is zeldzaam en komt voor bij circa 1 op de 160.000 tot 300.000 inwoners.<sup>26</sup>

De hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie is sterk voorspellend voor het risico op een premature hart-vaatziekte.<sup>2</sup> Bij zeer hoge LDL-cholesterolconcentraties (> 10 mmol/l) zoals bij homozygote FH wordt aortaklepstenose en/of hart- of vaatziekte gezien bij jonge kinderen.<sup>27</sup> Daarnaast kan vroegtijdige atherosclerose van de kransslagaders en sterfte optreden bij jongeren van 20 tot 30 jaar.<sup>28</sup> Bij lagere LDL-cholesterolconcentraties treden hart- en vaatziekten gemiddeld later in het leven op.

### Klinische en genetische familiale hypercholesterolemie

Van oudsher wordt de diagnose FH in de spreekkamer aan de hand van de anamnese en lichamelijk onderzoek gesteld (klinische diagnose).<sup>29</sup> De diagnose kan gesteld worden aan de hand van de 'Simon Broome criteria' uit 1991<sup>30</sup> of de 'Dutch Lipid Clinic Network' (DLCN)-criteria uit 2013<sup>31</sup>. Zowel de hoogte van de LDL-cholesterolconcentratie als klinische symptomen zoals vroegtijdig vaatlijden (in de familie), peesxanthomen en arcus lipoides worden meegenomen in de DLCN-criteria. Aan de hand van de klinische criteria wordt een score berekend die de waarschijnlijkheid van de diagnose FH weerspiegelt. Sinds het laagdrempelig beschikbaar komen van genetische diagnostiek wordt in Nederland in de meeste gevallen 'next generation sequencing' verricht om de diagnose

te bevestigen via het Amsterdam UMC (zie <https://leefh.nl/> voor praktische zaken rondom klinische en genetische diagnostiek van FH in Nederland). Er wordt gesproken van genetisch FH bij een bevestigde pathogene mutatie. Bij een genetische diagnose FH wordt screening op FH aangeboden bij eerstegraads familieleden. De klinische diagnose en genetische diagnose komen niet altijd overeen, maar beiden volstaan voor de diagnose FH.

### Details PCSK9-remmers

#### Alirocumab

Alirocumab (Praluent®) is beschikbaar als injectievloeistof voor subcutane injectie in een voorgevulde injectiepen van 75, 150 of 300 mg. De dosering is, afhankelijk van de gewenste LDL-cholesterolverlaging, 1 maal in de 2 weken 75 of 150 mg subcutaan, of 300 mg 1 maal in de 4 weken. Alirocumab is een humaan IgG1 monoklonaal antilichaam dat via recombinant-DNA-technologie in ovariumcellen van Chinese hamsters wordt geproduceerd.<sup>32</sup> De officiële inkoopprijs voor een maandtoediening van alle sterkten Praluent is € 406,96.<sup>33</sup>

#### Evolocumab

Evolocumab (Repatha®) is beschikbaar als injectievloeistof voor subcutane injectie in een voorgevulde injectiepen van 140 mg. De dosering is 1 maal in de 2 weken 140 mg of 1 keer in de maand 420 mg, afhankelijk van de toepassing. Bij patiënten met homozygote familiale hypercholesterolemie is de maximale dosering 1 maal in de 2 weken 420 mg. Evolocumab is een humaan monoklonaal IgG2-antilichaam dat in ovariumcellen van de Chinese hamster (CHO) door middel van recombinant-DNA-techniek is geproduceerd.<sup>34</sup> De officiële inkoopprijs voor een maandtoediening van 1 maal per 2 weken 140 mg is € 390.<sup>33</sup>

### Geregistreerde indicatie

Beide PCSK9-remmers zijn geregistreerd:

"Bij volwassenen met primaire hypercholesterolemie (heterozygoot familiair en niet-familiair) of gemengde dyslipidemie, ter aanvulling op een dieet:

- in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten bij wie de LDL-C-streefwaarden niet bereikt worden met maximaal verdraagbare doseringen van een statine, of
- alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende therapieën bij patiënten die statine-intolerant zijn, of voor wie een statine gecontra-indiceerd is."

"Bij volwassenen met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire ziekte om het cardiovasculair risico te verminderen door de LDL-C-waarden te verlagen, als aanvulling op de correctie van andere risicofactoren:

- in combinatie met de maximaal verdragen dosis van een statine, met of zonder andere lipidenverlagende behandelingen, of
- apart of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statine-intolerant zijn of bij wie een statine gecontra-indiceerd is."

## Onderzoeksdetails

### FH 1 en 2<sup>16</sup>

**Onderzoeksnaam:** ODYSSEY FH 1 en 2 (naam niet uitgelegd)

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie zonder voorafgaande cardiovasculaire gebeurtenissen of patiënten met een doorgemaakt myocardinfarct of herseninfarct. LDL-cholesterolconcentratie  $\geq 2,6$  mmol/l bij primaire preventie en  $\geq 1,8$  mmol/l bij secundaire preventie. Alle patiënten werden behandeld met een statine met of zonder fenofibraat

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** homozygote FH of triglycerideconcentratie  $\geq 4,5$  mmol/l bij vasten

**Interventie:** elke 2 weken 75 mg alirocumab of placebo per subcutane injectie

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** % verandering in LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline tot week 24. Primaire eindpunt m.b.t. veiligheid was het aantal bijwerkingen. De looptijd was 78 weken

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er zijn in totaal 45 patiënten nodig om een verschil van 30% aan te tonen met een power van 95% en een tweezijdige alfa van 0,05. Voor het eindpunt veiligheid was dit onvoldoende dus zijn er meer patiënten ingesloten

**Randomisatie:** 2:1 (alirocumab:placebo), methode niet vermeld

**Blinding:** zowel alirocumab als placebo werden toegediend als geblindeerde subcutane injectie

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (patiënten met een valide test op baseline en tenminste één test daarna)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal werden 735 ingesloten, 486 in FH 1 (323 kregen alirocumab en 163 placebo) en 249 in FH 2 (167 kregen alirocumab en 82 placebo). Gemiddelde leeftijd was 52,9 en 53,2 jaar in resp. FH 1 en FH 2, 56,7 en 53,2% mannen, BMI 29,5 en 29

**Trialregistratie:** Clinicaltrials.gov NCT01623115 en NCT01709500

**Financiering:** Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals  
**Belangenverstremgeling:** 15 van de 16 auteurs

### HIGH FH<sup>17</sup>

**Onderzoeksnaam:** ODYSSEY HIGH FH (naam niet uitgelegd)

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 3-onderzoek

**Insluitingscriteria:** patiënten met heterozygote familiale hypercholesterolemie met een LDL-cholesterolconcentratie  $\geq 1,6$  mmol/l. Alle patiënten werden behandeld met een statine met of zonder andere cholesterolverlagende middelen

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** homozygote FH of triglycerideconcentratie  $\geq 4,5$  mmol/l bij vasten of gebruik van een fibraat anders dan fenofibraat

**Interventie:** elke 2 weken 150 mg alirocumab of placebo per subcutane injectie

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** % verandering in LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline tot week 24. De looptijd van het onderzoek was 78 weken

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er zijn in totaal 45 patiënten nodig om een verschil van 30% aan te tonen met een power van 95% en een tweezijdige alfa van 0,05. Voor het eindpunt veiligheid was dit onvoldoende dus zijn er meer patiënten ingesloten

**Randomisatie:** 2:1 (alirocumab:placebo), methode niet vermeld

**Blinding:** niet vermeld

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (patiënten met een valide test op baseline en tenminste één test daarna)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal werden 107 patiënten ingesloten, 72 kregen alirocumab en 35 placebo. Gemiddelde leeftijd was 51. In de alirocumab groep was 48,6% man en in de placebogroep 62,9%, BMI 28,9

**Trialregistratie:** Clinicaltrials.gov NCT01617655

**Financiering:** Sanofi en Regeneron Pharmaceuticals  
**Belangenverstremgeling:** 8 van de 8 auteurs

### RUTHERFORD<sup>18</sup>

**Onderzoeksnaam:** The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) study

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd fase 2-onderzoek

**Insluitingscriteria:** patiënten van 18-75 jaar met heterozygote FH volgens klinische criteria (Simon Broome) en LDL-cholesterol  $\geq 2,6$  mmol/l en triglyceriden  $\leq 4,5$  mmol/l ondanks 4 weken statine en alternatieve behandeling (ezetimib, hars, niacine)

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** homozygote FH

**Interventie:** elke 4 weken 350 of 420 mg evolocumab of placebo per subcutane injectie

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** % verandering in LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline tot week 12

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er zijn in totaal 50 patiënten per groep nodig om een verschil van 16,5% aan te tonen met een power van 89% en een standaarddeviatie van 23%

**Randomisatie:** 1:1:1 (350 mg:420 mg:placebo), individuele randomisatie gestratificeerd op LDL-cholesterol en ezetimibgebruik

**Blinding:** met subcutane placebo-injecties

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (patiënten die tenminste één dosis hadden gehad)

**Aantal ingesloten patiënten en patiëntenkenmerken:** in totaal werden 167 patiënten ingesloten, 55 pat. kregen 350 mg evolocumab, 56 pat. 420 mg evolocumab en 56 pat. placebo. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 50 jaar, 53% was man, 89% had een Kaukasische achtergrond

**Trialregistratie:** Clinicaltrials.gov NCT01763918

**Financiering:** Amgen Inc

**Belangenverstrengeling:** 7 van de 7 auteurs

### **RUTHERFORD-2<sup>19</sup>**

**Onderzoeksnaam:** The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD)-2 study

**Opzet:** gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek

**Insluitingscriteria:** patiënten van 18-80 jaar met heterozygote FH volgens klinische criteria (Simon Broome) en LDL-cholesterol  $\geq$  2.6 mmol/l ondanks stabiele cholesterolverlagende behandeling

**Belangrijke uitsluitingscriteria:** homozygote FH

**Interventie:** elke 2 weken 140 mg of elke 4 weken 420 mg evolocumab of elke 2 of 4 weken placebo per subcutane injectie

**Primair(e) eindpunt(en) en looptijd:** % verandering in LDL-cholesterolconcentratie vanaf baseline tot week 12, en het gemiddelde van week 10 en 12

**Beoogd patiëntenaantal en power:** er zijn in totaal 300 patiënten per groep nodig om een verschil van 20% aan te tonen met een power van 96% en een standaarddeviatie van 20%

**Randomisatie:** 2:2:1:1 (140 mg:420 mg:placebo:placebo), individuele randomisatie gestratificeerd op LDL-cholesterol en ezetimibgebruik

**Blinding:** met subcutane placebo-injecties

**Geanalyseerde populatie:** intention-to-treat (patiënten die tenminste één dosis hadden gehad)

**Aantal ingesloten patiënten en patiënten-**

**kenmerken:** in totaal werden 325 patiënten ingesloten, 55 kregen placebo elke 2 weken, 110 pat. 140 mg evolocumab elke twee weken, 54 pat. placebo elke 4 weken en 108 pat. 420 mg evolocumab elke 4 weken. De gemiddelde leeftijd van de patiënten was 51 jaar, 53% was man, 89% had een Kaukasische achtergrond

**Trialregistratie:** Clinicaltrials.gov NCT01763918

**Financiering:** Amgen Inc

**Belangenverstrengeling:** 15 van de 18 auteurs

### **Literatuurreferenties**

deze zijn te vinden op de website [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

CME

CME-toets

Colchicine bij coronaire hartziekten



SGLT-2-remmers bij diabetes mellitus type 2 Slikken voor zoete koek?



Voorkomt HPV-vaccinatie cervixcarcinoom?



Netwerk meta-analyse van geneesmiddelen



Nieuwe wetgeving medische hulpmiddelen



Antidepressiva als slaapmedicatie?



De Stichting Geneesmiddelenbulletin stelt zich ten doel rationele farmacotherapie te bevorderen. Daartoe verstrekt zij onafhankelijke en objectieve informatie over geneesmiddelen en medische hulpmiddelen aan allen die deze voorschrijven, afleveren of gebruiken. De belangrijkste activiteit betreft het periodiek uitgeven van het Ge-Bu. De inhoud komt tot stand in samenspraak met deskundigen in het veld.

Niets uit deze uitgave mag worden veeleenvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen of op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de redactie.

Het Ge-Bu neemt actief deel aan de ISDB, de internationale organisatie van onafhankelijke geneesmiddelenbulletins.

**Redactieteam**

Prof. dr FM Helmerhorst, gynaecoloog np/hoofdredacteur ai | mw MAE Nieuwhof, apotheker/redacteur | dr LML Stolk, ziekenhuisapotheker np/klinisch farmacoloog np/epidemioloog np/redacteur | dr RA Middelburg, klinisch epidemioloog/redacteur | mw B Pronk, webredacteur | mw I Swaneveld, arts np/editorial manager | mw S Mouton, management ondersteuner

**Redactiecommissie**

dr BLG van Wijk, apotheker, voorzitter | dr S van den Bogert, apotheker | mw dr LL Krens, ziekenhuisapotheker, klinisch farmacoloog io | dr M Lafeber, internist - vasculair geneeskundige/-klinisch farmacoloog/klinisch epidemioloog | dhr JD Machiels, medisch microbioloog io/klinisch farmacoloog io | dhr CH Marees, huisarts | mw LEJ Peeters, apotheker/klinisch farmacoloog | mw dr F van Stiphout, internist-ouderengeneeskunde/-klinisch farmacoloog

**Illustraties**

A. Wansink, tekenaar

Uitgave onder verantwoordelijkheid van het Redactieteam van het Ge-Bu

Mercatoriaan 1200, 3528 BL Utrecht  
Postbus 2190, 3500 GD Utrecht  
Tel. 030 – 727 17 17  
E-mail: [info@ge-bu.nl](mailto:info@ge-bu.nl)  
Website: [www.ge-bu.nl](http://www.ge-bu.nl)

**Realisatie**

Cross Media Nederland, Schiedam

ISSN: 0304-4629