

EZETIMIBE EN SIMVASTATINE NA ACUUT CORONAIR SYNDROOM: DE IMPROVE-IT STUDIE

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 18/06/15]

Het toevoegen van ezetimibe aan simvastatine 40 mg bij hoogrisicopatiënten met relatief lage LDL-cholesterolwaarden kan leiden tot een bescheiden winst in secundaire cardiovasculaire preventie. De IMPROVE-IT studie geeft echter geen antwoord over de plaats van ezetimibe in intensieve lipidenverlagende therapie aangezien het niet vergeleken werd met intensieve behandeling met een statine.

Recent verschenen in *The New England Journal of Medicine* de resultaten van de IMPROVE-IT studie¹ met bijbehorend editoriaal. Deze studie, die voorgesteld werd op het congres van de *American Heart Association* in november 2014, werd reeds besproken in een “Goed om te weten”-bericht in de *Folia* van april 2015 omwille van de ruime aandacht die ze kreeg in de medische wereld.

De volledige publicatie bevestigt de reeds eerder beschikbare gegevens: toevoegen van ezetimibe 10 mg daags aan simvastatine 40 mg daags leidt na 7 jaar behandeling tot een beperkte daling van het aantal cardiovasculaire events (32,7 versus 34,7%), maar verlaagt de mortaliteit niet.

Enkele commentaren

- De lagere incidentie van cardiovasculaire events met ezetimibe is, hoewel statistisch significant, vanuit klinisch oogpunt bescheiden. Het primaire eindpunt was een uitgebreid samengesteld eindpunt (cardiovasculaire mortaliteit, acuut myocardiinfarct, cerebrovasculair accident, instabiele angor met nood aan heropname en coronaire revascularisatie). De NNT bedraagt 50 over 7 jaar: 50 patiënten moesten gedurende 7 jaar behandeld worden met ezetimibe om één extra event te vermijden. Noch

de totale noch de cardiovasculaire mortaliteit was significant gedaald met ezetimibe. Ongewenste effecten, waaronder ook spierproblemen en kanker, verschilden niet significant.

- De studiepopulatie is een sterk geselecteerde populatie. Het betrof patiënten met gekend hoog cardiovasculair risico, bovendien een recent coronair syndroom en tevens relatief lage LDL-cholesterolwaarden bij de start van de studie (50–100 mg/dl in geval van voorafgaande lipidenverlagende behandeling en 50–125 mg/dl bij patiënten die tot dan geen hypolipemiserende middelen namen). De resultaten van deze studie zijn dus niet extrapol eerbaar naar patiënten met een lager cardiovasculair risico, noch naar patiënten met sterk verhoogde LDL-waarden.
- Bij aanvang van de studie bedroeg de LDL-cholesterol in beide behandelingsgroepen gemiddeld 94 mg/dl; na 7 jaar was het LDL-cholesterol gedaald tot 54 mg/dl met ezetimibe + simvastatine en tot 70 mg/dl met simvastatine alleen. De sterkere daling van het LDL-cholesterol bij patiënten behandeld met ezetimibe wordt door sommigen, ook door de auteurs van het editoriaal in *The N Engl J Med*, beschouwd als het definitieve bewijs voor de hypothese dat reductie in LDL-cholesterol

1 *New Engl J Med* (doi: 10.1056/NEJMoa1410489), met editoriaal (doi: 10.1056/NEJMe1507041), online publicatie op 03/06/2015.

een goede merker zou zijn voor daling van het cardiovasculaire risico. Een oorzakelijk verband tussen verminderd LDL-cholesterol en verminderd cardiovasculair risico is echter niet aangetoond, en evenmin kan zo maar gesteld worden dat (toekomstige) geneesmiddelen die het LDL-choleste-

rol verlagen een gunstige invloed zouden hebben op het cardiovasculaire risico.

- De studie vertoont een aantal methodologische beperkingen: de studie-uitval was hoog en in de loop van de studie werd het studieprotocol op een aantal punten (studie-duur, vereist aantal deelnemers) aangepast.

TOP 25 VAN DE RIZIV-UITGAVEN VOOR GENEESMIDDELEN IN DE AMBULANTE ZORG VOOR 2014

[Reeds verschenen in de rubriek “Goed om te weten” op onze website op 08/10/15]

Naar jaarlijkse gewoonte werden begin oktober de uitgaven van het RIZIV voor geneesmiddelen in de ambulante sector bekendgemaakt. Het betreft de top 25 van de terugbetaalde geneesmiddelen verkocht in de openbare apotheken in 2014. De uitgaven zijn geklasseerd per actief bestanddeel [zie ‘Infospot’: publicaties over geneesmiddelen (via www.riziv.fgov.be, zoekterm: “Infospot”)]. Deze lijst levert heel wat interessante informatie op.

De lijst bevat enerzijds dure geneesmiddelen die gebruikt worden door een eerder beperkt aantal patiënten, zoals bv. de TNF-remmers adalimumab en etanercept voor behandeling van reumatoïde artritis en andere immuungemedieerde aandoeningen, of stollingsfactoren voor hemofiliepatiënten. Anderzijds bevat de lijst minder dure geneesmiddelen, die echter gebruikt worden door zeer veel patiënten. Uit deze groep geneesmiddelen werden er enkele geselecteerd en hieronder wat meer in detail belicht.

In de top 25 vinden we 3 statines: atorvastatine, rosuvastatine en simvastatine. In 2014 was er terugbetaling voor in totaal 1.363.761 patiënten behandeld met een van deze 3 statines, een aantal dat jaar na jaar toeneemt. Op de 3e plaats van de top 25 staat rosuvastatine, voorgeschreven aan 21% van de patiënten

behandeld met een statine. Rosuvastatine is ongeveer driemaal duurder dan andere statines en vertegenwoordigt de helft van het RIZIV-budget voor de statines. Het hoge gebruik van rosuvastatine staat in contrast met de wetenschappelijke gegevens die een beperkter toepassingsgebied van rosuvastatine verantwoordt [zie Folia juli 2015].

Andere geneesmiddelen die in de ambulante praktijk vaak voorgeschreven worden, zijn PPI's. In de top 25 vinden we 2 PPI's: pantoprazol en omeprazol. In 2014 was er terugbetaling voor in totaal 1.715.177 patiënten behandeld met een van deze PPI's, een aantal dat de laatste jaren stabiel blijft. Pantoprazol bevindt zich momenteel op de 5e plaats; het vroeger vaker gebruikte omeprazol is naar de 9e plaats verdrongen. Klinisch relevante verschillen tussen de PPI's qua werkzaamheid en veiligheid zijn nooit aangetoond. Omdat pantoprazol enkel een substraat, en geen inhibitor is van CYP2C19 (wel het geval voor omeprazol, esomeprazol en lansoprazol), is er met pantoprazol een lager risico van medicamenteuze interacties, wat een voordeel kan zijn bij een gepolymediceerde patiënt.

Rivaroxaban, een nieuw oraal anticoagulans, beschikbaar sinds 2009, bevindt zich op de