

dr. Dika Luijendijk

arts en onderzoeker, afdeling
Huisartsgeneeskunde, Universitair
Medisch Centrum Groningen

Folkert van Bruggen

huisarts, afdeling
Huisartsgeneeskunde, Universitair
Medisch Centrum Groningen

Ard Nijhuis

aios huisartsgeneeskunde,
Universitair Medisch Centrum
Groningen

NIEUWE CHOLESTEROLREMMER GEEFT EERDER SCHADE DAN MINDER ZIEKTE

Gezondheidswinst evolocumab niet aangetoond

Studies naar het anticholesterolmiddel evolocumab laten zien dat het amper klinische werkzaamheid heeft. Terwijl bijwerkingen bepaald niet uit te sluiten zijn. Onderzoeker Dika Luijendijk en collega's vragen zich dan ook af waarom artsen dit middel toch voorschrijven.

Als eerste van een nieuwe generatie cholesterolremmers is evolocumab op 1 april toegelaten op de Nederlandse markt. Toevallig of niet, op dezelfde dag riep Pia Dijkstra, Tweede Kamerlid voor D66, artsen op om de screening op familiale hypercholesterolemie weer op te pakken. Klinische studies wijzen echter uit dat de vermindering van ziekte en overlijden door evolocumab verwaarloosbaar klein is. Bovendien is dit kleine effect door problemen met de methoden mogelijk ook nog overschat.

Kort en kleinschalig

Evolocumab (merknaam Repatha) is een immuunglobuline die eens per twee of vier weken onder de huid moet worden gespoten. Het verlaagt het LDL-cholesterol.¹⁻⁴ Een patiënt heeft echter alleen baat bij een lager cholesterol als hij daardoor minder vaak ziek wordt of langer leeft. De ervaring met statines leert dat cholesterolverlaging slechts in beperkte mate dit effect heeft.⁵

Twee gerandomiseerde studies hebben evolocumab vergeleken met placebo bij

volwassen patiënten met familiale hypercholesterolemie.^{1,2} Beide studies duurden twaalf weken en includeerden samen 499 patiënten. Dat is te kortdurend en te kleinschalig om de vermeende klinische effecten van evolocumab vast te stellen.

Langduriger onderzoek met grotere aantallen patiënten is wél uitgevoerd bij patiënten met voornamelijk niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde dyslipidemie. Deze drie gerandomiseerde studies duurden een jaar, waarbij er in totaal 5370 patiënten participeerden. De Descartes-studie vergeleek evolocumab met placebo, de Osler-1- en -2-studies evolocumab met standaardzorg.^{3,4}

Levensverwachting

Een belangrijk doel van preventieve cardiovasculaire medicatie is het risico op overlijden te verlagen en zo de levensverwachting te verlengen. In de Descartes-studie overleed 0,3 procent van de evolocumabgroep en 0,0 procent van de vergelijkingsgroep (zie tabel online). Voor de Osler-studies was dat respectievelijk 0,1 en 0,3 procent.⁶ Rekening houdend

met het verschillend aantal patiënten per studie komt het gemiddelde risicoverschil tussen de groepen neer op 0,0 procent (95%-BI: -0,5 tot 0,5%).

Als een preventieve behandeling niet leidt tot minder doden, dan dient deze in ieder geval tot minder ziekte te leiden. In de studies was de kans op hart- en vaatziekten 0,4 procent lager in de evolocumabgroep dan in de vergelijkingsgroep (95%-BI: -0,9 tot 0,2%). Tegelijkertijd moeten ernstige bijwerkingen als gevolg van evolocumab deze gezondheidswinst niet ongedaan maken. De kans op een ernstige ziekte (*serious adverse event*) in de Descartes- en Osler-studies was 0,2 procent hoger in de evolocumabgroep dan in de vergelijkingsgroep (95%-BI: -1,2 tot 1,7%). De artikelen verhelderen echter niet welke ziekten behalve hart- en vaatziekten wel en welke niet waren meegerekend.

De Amerikaanse en Europese geneesmiddelenautoriteiten zijn beducht voor de volgende specifieke ziekten door evolocumabgebruik: pancreatitis, nierziekten, diabetes mellitus, spier- en bindweefsel-aandoeningen, leverziekten, neurocogni-

Studies zijn te kort om effect van evolocumab vast te stellen

COMMENTAAR

Collega Luijendijk heeft twijfels over LDL-cholesterolverlaging met PCSK9-antistoffen. Om deze twijfel kracht bij te zetten, volgen citaten als 'statines verhogen risico op kanker', onder verwijzing naar een publicatie van Ravnskov, die bekend staat als tegenstander van cholesterol als risicofactor. Is het niet beter om de focus te verleggen van 'opinie' naar 'evidence-based medicine'?

Wat leert de 'evidence'?

In meta-analyses van tienduizenden patiënten is onomstotelijk aangetoond dat elke mmol/l reductie van LDL-cholesterol gepaard gaat met een afname van het risico op hart- en vaatziekten.^{1,2} Op grond hiervan bestaat wereldwijd geen twijfel meer over het gebruik van statines bij patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico, hetgeen ook geaccordeerd is door het Nederlands Huisartsen Genootschap.

Hoe zit het met PCSK9-remming?

Er zijn al gunstige resultaten bekend. Ten eerste: patiënten die op basis van mutaties geen PCSK9 aanmaken, vertonen geen gezondheidsproblemen.³ Ten tweede: mensen met een genetisch-bepaald verlaagde PCSK9-activiteit worden gekenmerkt door een verlaging van het cardiovasculaire risico ten opzichte van een controlegroep.⁴ Ten derde: Een meta-

analyse van studies met PCSK9-antistof behandelde patiënten toonde verlaging van het risico op hart- en vaatziekten.⁵ In afwachting van het definitieve antwoord worden nu verschillende dubbelblinde, placebogecontroleerde eindpuntstudies uitgevoerd door drie verschillende farmaceuten waaraan in totaal meer dan 70.000 patiënten deelnemen.⁶ De resultaten van de eerste studie worden in maart 2017 verwacht.

De conclusie?

Evidence toont dat statines het cardiovasculaire risico effectief verlagen. PCSK9-antistoffen zijn effectief in het verlagen van LDL-cholesterol, met een gunstig bijwerkingenprofiel. Of deze behandeling ook resulteert in afname van hart- en vaatziektenrisico zal snel bekend worden. Tot die tijd is het verstandig om objectieve, eerlijke en complete feiten te presenteren, zodat we gezamenlijk kunnen streven naar optimale zorg ook voor patiënten met een verhoogd cardiovasculair risico.

prof. dr. Erik S Stroes. Vasculaire geneeskunde AMC, voorzitter Dutch Atherosclerosis Society
Lid Nederlandse Lipiden Academie, Lid Lipiden werkgroep van het Internistisch Vasculair Genootschap.
e.s.stroes@amc.uva.nl

Onnodig leed

Zorginstituut Nederland schat dat 14.000 tot 20.400 mensen per jaar in aanmerking zullen komen voor behandeling met evolocumab.¹³ Als 50 procent van deze patiënten daadwerkelijk behandeld

wordt, kost dit Nederland 42 tot 60 miljoen euro per jaar. Met een 0,2 procent risicoreductie zullen dan 28 tot 41 al dan niet fatale hart- en vaatziekten worden voorkomen à 1,5 miljoen euro per geval. En daarin zijn de kosten voor behandeling van ernstige bijwerkingen nog niet eens meegerekend.¹³

Wanneer de klinische werkzaamheid van een medicijn twijfelachtig is, kan de overheid een onafhankelijke studie uitzetten. Eén gerandomiseerde studie is immers goedkoper dan jarenlang een niet of nauwelijks werkzaam medicijn vergoeden. En dan hebben we het nog niet over het onnodige leed door schadelijke effecten.¹⁴ Echter, in het geval van evolocumab is zo'n onafhankelijke studie niet meer nodig. De reeds uitgevoerde studies bij patiënten met overwegend niet-familiaire hypercholesterolemie en gemengde

dyslipidemie en soms familiale hypercholesterolemie tonen aan welk effect we mogen verwachten. Slechts een zeer klein deel van de gebruikers van evolocumab ervaarde gezondheidswinst, en mogelijk een groter deel ernstige schade. ■

contact

h.j.luijendijk@umcg.nl
cc: redactie@medischcontact.nl

Dika Luijendijk werkt als extern expert voor het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen.

web

De genoemde tabel – met daarin de effecten van evolocumab op klinische uitkomsten gedurende één jaar gebruik – vindt u onder dit artikel op medischcontact.nl/artikelen.

Slechts een zeer klein deel van de gebruikers van evolocumab ervaarde gezondheidswinst