

DE ENHANCE-STUDIE: ONZEKERHEDEN OVER DE DOELTREFFENDHEID VAN EZETIMIBE

[Op basis van het bericht van 11/04/08 in de rubriek « Goed om weten » op onze website, en een commentaar over het gebruik van surrogaateindpunten]

Met de resultaten van een recente studie (ENHANCE) zijn twijfels gerezen over het nut van het associëren van ezetimibe aan simvastatine. Het gebruik van surrogaateindpunten in deze studie is evenwel onderwerp van discussie. In afwachting van klinische studies die rechtstreeks het risico van cardiovasculaire accidenten evalueren, lijkt het redelijk het gebruik van ezetimibe te beperken tot patiënten met hoog cardiovasculair risico wanneer statines niet verdragen worden of onvoldoende doeltreffend worden geacht aan de maximaal verdragen dosis.

Ezetimibe is een hypolipemiërend middel dat op selectieve wijze de intestinale resorptie van cholesterol inhibeert. Op basis van studies die een daling van het LDL-cholesterol (een surrogaateindpunt, syn. intermediair eindpunt) toonden, werd ezetimibe geregistreerd voor de behandeling van bepaalde vormen van hypercholesterolemie, in associatie met een statine of in monotherapie wanneer statines niet verdragen worden. Het effect van ezetimibe op atherosclerose-gerelateerde morbiditeit en mortaliteit is echter niet bekend [zie *Folia* mei 2004]. Ondanks het gebrek aan evidentie van een gunstig effect op klinisch relevante eindpunten, is er voor ezetimibe een belangrijke promotie geweest, en het gebruik ervan is de laatste jaren sterk gestegen. In de Verenigde Staten is het aantal voorschriften voor ezetimibe tussen 2002 en 2006 gestegen van minder dan 1 % naar 15,2 % van het totaal aantal hypolipemiërende middelen [*N Engl J Med* 2008;358:1819-28].

Klinische studies over het effect van ezetimibe op de progressie van atherosclerose (ENHANCE-studie) of op het

risico van cardiovasculaire accidenten (IMPROVE-IT studie, nog lopende) zijn slechts laattijdig uitgevoerd. De resultaten van de ENHANCE-studie werden recent gepubliceerd, pas 18 maanden na beëindigen van de studie [*N Engl J Med* 2008;358:1431-43 met twee editoriaalen 1504-8]. Het gaat om een dubbelblinde gerandomiseerde studie over een periode van 2 jaar bij patiënten met familiale hypercholesterolemie: het effect op de progressie van carotisatherosclerose (geëvalueerd op basis van de dikte van de intima-media) werd vergeleken tussen

- een groep behandeld met simvastatine (80 mg p.d.) in monotherapie, en
- een groep behandeld met de associatie van simvastatine (80 mg p.d.) + ezetimibe (10 mg p.d.).

Hoewel het LDL-cholesterolgehalte 16,5% meer daalde bij de patiënten behandeld met de associatie van simvastatine + ezetimibe dan bij de patiënten behandeld met simvastatine alleen, werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de twee groepen wat betreft de progressie van carotisatherosclerose. Deze resultaten doen

vragen rijzen in verband met de doeltreffendheid van ezetimibe.

Zoals de auteurs van een commentaar in *JAMA* [2008;299:1474-6] benadrukken, suggereren de resultaten van deze studie dat het gebruik van surrogaateindpunten zoals het LDL-cholesterolgehalte of de dikte van de intima-media, niet volstaat om het effect van ezetimibe op het cardiovasculaire risico te evalueren. Het gebruik van surrogaateindpunten laat toe geneesmiddelen reeds in zekere mate te evalueren, en dit in kleinschalige studies, maar dergelijke studies laten meestal niet toe de doeltreffendheid op levenskwaliteit, morbiditeit en mortaliteit, noch de veiligheid van de geneesmiddelen te voorspellen.

Dit blijkt ook uit de ervaring met torcetrapib, een hypolipemiërend middel dat nooit geregistreerd en gecommmercialiseerd werd: een grootschalige klinische studie toonde een toename van het risico van majeure cardiovasculaire accidenten en van de mortaliteit, ondanks een uitgesproken verhoging van het HDL-cholesterol.

De verdere ontwikkeling van torcetrapib werd in december 2006 op basis van deze resultaten gestopt.

Als besluit kan gesteld worden dat het belangrijk is dat de resultaten van grootschalige, langetermijn-mortaliteits- en morbiditeitsstudies worden afgewacht vooraleer een geneesmiddel op de markt wordt toegelaten, zeker wanneer het de bedoeling is de cardiovasculaire risicofactoren bij een groot aantal patiënten te beïnvloeden. In afwachting van dergelijke studies dient men zeker, vooraleer een behandeling met ezetimibe te starten, een statine te gebruiken aan de optimale dosis, en de patiënten aan te moedigen hun voedingsgewoonten aan te passen en hun fysieke inspanningen op te drijven. Het gebruik van ezetimibe moet voorbehouden worden aan patiënten met hoog cardiovasculair risico, en dit in monotherapie wanneer statines niet verdragen worden, of in associatie met een statine wanneer de doeltreffendheid ervan aan de maximaal verdragen dosis onvoldoende wordt geacht.

ERRATA IN HET GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELENREPERTORIUM 2008

- Hoofdstuk 7.4.1.4. Langwerkende insuline-analogen, regel 8: lees “nachtelijke hypoglykemie”, in plaats van “nachtelijke hyperglykemie”.
- Hoofdstuk 9.2.2.8. Natalizumab: het symbool ▼ werd ten onrechte vergeten bij de specialiteit Tysabri®.
- Hoofdstuk 12.7. Actieve verbandmiddelen: de terugbetalingscategorie “a”

werd ten onrechte vermeld. Het gaat daarentegen om een forfaitaire tussenkomst door het RIZIV van € 20/maand en een bijkomende tegemoetkoming van € 0,25/verpakking, voor patiënten met chronische wonden [zie bericht van 31/07/07 in de rubriek “Goed om Weten” op onze website].