

Cholesterolverlaging door PCSK9-remmers

Anke Lambooj

PCSK9-remmers vormen een nieuwe generatie cholesterolverlagende middelen voor patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten. Alirocumab en evolocumab verlagen het LDL-cholesterol met gemiddeld 50% meer dan placebo, en werken ook bij mensen die geen statines verdragen. Ze verlagen eveneens de kans op myocardinfarct, beroerte en cardiovasculaire sterfte bij deze hoogrisicopatiënten, maar de absolute risicoreductie is vrij bescheiden en de totale mortaliteit is vergelijkbaar met placebo. Over de veiligheid en de effectiviteit bij langdurig gebruik weten we weinig. Mede gezien de hoge kosten en de subcutane toediening lijkt de plaats van de PCSK9-remmers in de dagelijkse praktijk op dit moment dan ook bescheiden.

In 2016 kwamen er in Nederland twee nieuwe middelen beschikbaar die het LDL-cholesterol verlagen: de PCSK9-remmers alirocumab (Praluent®) en evolocumab (Repatha®). Nog datzelfde jaar telde Nederland drieduizend gebruikers.¹ PCSK9-remmers verlagen het LDL-cholesterol, maar verlagen ze ook de kans op hart- en vaatziekten? En tegen welke prijs?

PCSK9-remmers zijn bedoeld voor hoogrisicopatiënten

EEN NIEUWE GENERATIE MEDICIJNEN

PCSK9-remmers zijn monoklonale antilichamen die zijn gericht tegen het eiwit PCSK9. Dat eiwit bindt zich aan LDL-receptoren in de lever en stimuleert daardoor de absorptie en afbraak van deze receptoren. PCSK9-remmers blokkeren dit eiwit en voorkomen daarmee de afbraak van LDL-receptoren, zodat de lever meer LDL-deeltjes opneemt uit de bloedsomloop en de concentratie LDL-cholesterol in het bloed daalt.² PCSK9-remmers zijn alleen als subcutane injectie beschikbaar. De patiënten moeten zichzelf elke twee of vier weken een injectie toedienen met een kant-en-klare wegwerpspuit of -pen.

Indicatie

PCSK9-remmers zijn bedoeld voor patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten, die hun streefwaarden

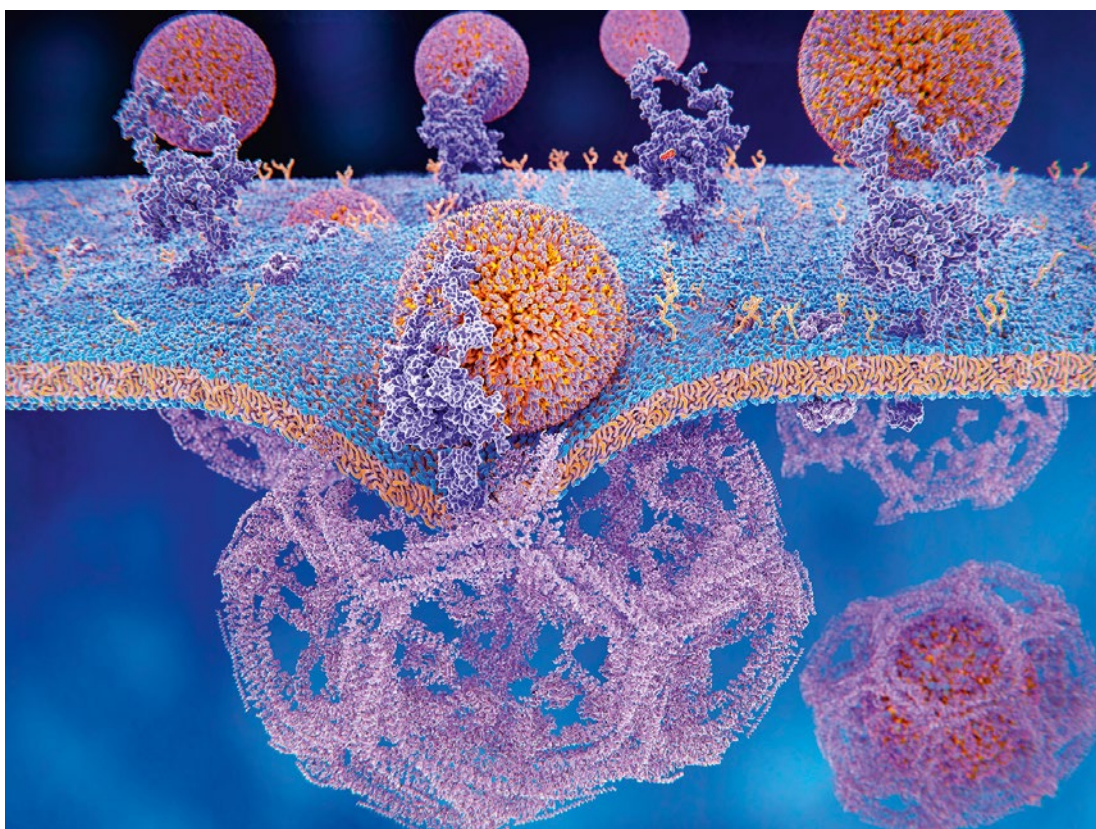
voor het LDL-cholesterol niet halen. Dit zijn patiënten met familiäre hypercholesterolemie of patiënten die al een cardiovasculair event hebben doorgemaakt. De patiënt moet al een statine gebruiken in de maximaal verdraagbare dosering, en moet daarnaast ook ezetimib gebruiken. Alleen wanneer een patiënt drie verschillende statines niet verdraagt, ook niet in lage doseringen, is statinegebruik geen vereiste om voor een PCSK9-remmer in aanmerking te komen.²

Effect op LDL-cholesterol

In diverse onderzoeken is gebleken dat PCSK9-remmers de concentratie LDL-cholesterol in het bloed met 54% meer verlagen dan placebo en met 30% meer dan ezetimib.³ Daarbij lijkt het niet uit te maken welke andere lipidenverlagende middelen de deelnemers al gebruikten. Het effect van de PCSK9-remmers komt boven op een bestaande verlaging van het LDL-cholesterol door bijvoorbeeld statines. Patiënten kunnen zo zeer lage LDL-cholesterolspiegels halen. Bovendien zijn PCSK9-remmers ook effectief bij patiënten die geen statines verdragen: bij hen daalde het LDL-cholesterol even sterk als bij patiënten die wel een statine gebruikten.^{4,5} Naast hun effect op het LDL-cholesterol hebben PCSK9-remmers ook effect op andere lipiden. Ze verlagen de concentratie triglyceriden, apolipoproteïne B en lipoproteïne(a), en verhogen het HDL-cholesterol.³

DE KERN

- PCSK9-remmers (alirocumab en evolocumab) verlagen het LDL-cholesterol sterk, onafhankelijk van andere cholesterolverlagende middelen.
- Om één geval van myocardinfarct, beroerte of cardiovasculaire sterfte te voorkomen, moeten 74 hoogrisicopatiënten twee jaar lang evolocumab gebruiken.
- Om één geval van myocardinfarct, instabiele angina pectoris, beroerte of cardiovasculaire sterfte te voorkomen, moeten 53 hoogrisicopatiënten bijna drie jaar lang alirocumab gebruiken.
- De kosten van een PCSK9-remmer bedragen ongeveer 6000 euro per patiënt per jaar, ten opzichte van 10 tot 50 euro voor een statine.



De plaats van PCSK9-remmers in de dagelijkse praktijk lijkt mede vanwege de hoge kosten en subcutane toediening bescheiden.

Foto: Shutterstock

EFFECT OP HART- EN VAATZIEKTEN

Onderzoeken met statines hebben een verband laten zien tussen de mate van LDL-daling en een verlaging van het risico op hart- en vaatziekten.^{6,7} Een belangrijke vraag is in hoeverre de extra verlaging van het LDL-cholesterol door PCSK9-remmers zich ook vertaalt in een daling van het aantal patiënten met een hart- en vaatziekte. Voor alirocumab en evolocumab is dit onderzocht in placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met een zeer hoog risico op hart- en vaatziekten.

Effect van evolocumab op hart- en vaatziekten

Aan het FOURIER-onderzoek deden 27.564 patiënten mee van 40 tot 85 jaar, die placebo of evolocumab gingen gebruiken. Alle deelnemers hadden een atherosclerotische aandoening, namelijk myocardinfarct, niet-hemorragische beroerte of symptomatisch perifeer arterieel vaatlijden, en aanvullende risicofactoren voor hart- en vaatziekten zoals diabetes mellitus of roken. Bij aanvang van het onderzoek was hun LDL-cholesterolspiegel hoger dan 1,8 mmol/l terwijl ze al een statine gebruikten (equivalent aan atorvastatine 20 mg of meer) en eventueel ezetimib. De deelnemers bleven hun medicatie tijdens het onderzoek gebruiken.⁸ De mediane follow-up bedroeg 26 maanden.

Het primaire eindpunt van het onderzoek was een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte, ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris en coronaire revascularisatie. Zo'n primair

eindpunt deed zich voor bij 11,3% van de deelnemers in de placebogroep versus 9,8% in de evolocumabgroep. Dit verschil was significant ($p < 0,001$).

Het belangrijkste secundaire eindpunt was eveneens een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct en beroerte. Ook hier had evolocumab een significant betere uitkomst dan placebo. De auteurs berekenden voor dit eindpunt een number needed to treat (NNT) van 74: er moeten 74 patiënten twee jaar lang met evolocumab

**De kosten bedragen ongeveer
6000 euro per patiënt per jaar**

worden behandeld om één secundair eindpunt te voorkomen. Er was geen verschil in mortaliteit tussen beide groepen.⁸

Vanwege de relatief korte duur van het onderzoek blijft onduidelijk hoe veilig en effectief evolocumab op de langere termijn is. Verder valt op dat de hazardratio in Europa duidelijk minder in het voordeel van evolocumab uitviel dan in andere delen van de wereld. Binnen de placebogroep lag de incidentie van de eindpunten in Europa lager dan in bijvoorbeeld Noord-Amerika. Mogelijk hadden in Europa meer patiënten al een lage LDL-cholesterolspiegel en had de verdere verlaging door evolocumab daardoor minder effect. Het is dus de vraag

in hoeverre de resultaten van het FOURIER-onderzoek representatief zijn voor Nederland.

Effect van alirocumab op hart- en vaatziekten

Ook voor alirocumab is het effect op hart- en vaatziekten onderzocht. Het ODESSEY-OUTCOMES-onderzoek inclusie patiënten die in het voorgaande jaar een acuut coronair syndroom hadden doorgemaakt en bij wie de LDL-cholesterolspiegel hoger was dan 1,8 mmol/l ondanks optimale behandeling met lipidenverlagende middelen. Deelnemers

PCSK9-remmers worden alleen onder voorwaarden vergoed

moesten een statine gebruiken in de hoogste dosering die ze verdroegen.⁹

Ook hier was het primaire eindpunt een samengestelde uitkomstmaat, bestaande uit cardiovasculaire sterfte, myocardinfarct, beroerte en ziekenhuisopname voor instabiele angina pectoris. Dit primaire eindpunt kwam voor bij 11,1% in de placebogroep en 9,5% in de alirocumabgroep, een significant verschil ($p = 0,0003$). Het NNT voor dit eindpunt was 53 patiënten gedurende 34 maanden. De cardiovasculaire sterfte was vergelijkbaar in de alirocumab- en de placebogroep, maar de totale sterfte was lager in de alirocumabgroep.

De onderzoekers gaven zelf al aan dat dit resultaat geen zekerheid geeft, maar alleen kan leiden tot verdere hypothesevorming. Voor het onderzoek begon, hadden zij vastgesteld in welke volgorde de eindpunten getoetst zouden worden. Wanneer een eindpunt geen significant verschil liet zien, waren de resultaten van alle volgende eindpunten alleen indicatief. Cardiovasculaire sterfte kwam in deze volgorde vóór de totale sterfte.¹⁰

BIJWERKINGEN EN VEILIGHEID

De meest voorkomende bijwerkingen in de kortlopende registratieonderzoeken waren reacties op de injectieplaats en luchtwegklachten.² De registratieautoriteiten hebben de fabrikanten opgedragen extra onderzoek te doen naar mogelijke effecten op de cognitie, op het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2 en op cataract.

Er is veel discussie gevoerd over een al dan niet bestaande invloed van statines op de cognitie.^{11,12} Cholesterol is een belangrijke bouwstof voor de celmembranen van zenuwweefsel en speelt een belangrijke rol bij de vorming van synapsen. Omdat lipoproteïnen met cholesterol de bloed-hersenbarrière niet kunnen passeren, maken de hersenen zelf cholesterol aan. Middelen die de aanmaak van cholesterol remmen en de bloed-hersenbarrière wél passeren, zouden de cholesterol synthese in het brein kunnen belemmeren.¹³ Bij een deel van de deelnemers aan het FOURIER-onderzoek zijn voor en tijdens de interventie cognitieve tests uitgevoerd. Deze lieten geen verschil zien tussen placebo en evolocumab. In beide groepen

was de achteruitgang ten opzichte van de aanvangsmeting klein, maar de mediane follow-up was slechts 19 maanden en de tests maten slechts een klein aantal cognitieve vaardigheden.¹⁴ In een meta-analyse van veertien onderzoeken bleek dat deelnemers die alirocumab gebruikten ongeveer evenveel cognitieve bijwerkingen meldden als deelnemers die placebo of ezetimib gebruikten.¹⁵ In al deze onderzoeken was de follow-up echter kort.

Statinegebruik is ook in verband gebracht met het ontwikkelen van diabetes mellitus type 2. Dit verband lijkt sterker bij een lagere waarde voor het LDL-cholesterol.¹⁶ Bovendien is bekend dat mensen bij wie het PCSK9-eiwit is uitgeschakeld door een genetische afwijking vaker diabetes ontwikkelen dan mensen zonder die afwijking, al weet men niet welk mechanisme hierachter zit.¹⁷ Dit was aanleiding voor extra onderzoek naar het ontwikkelen van diabetes mellitus bij mensen die een PCSK9-remmer gebruiken, maar tot nu toe is er geen significant verschil gevonden met placebo of ezetimib.^{8,18,19} Patiënten die met alirocumab of evolocumab een zeer laag LDL-cholesterol haalden, hadden een verhoogd risico op cataract, ook bij een relatief korte behandelduur. Bij patiënten die alirocumab gebruikten, kwam cataract voor bij 2,5% van degenen met een LDL-cholesterol < 0,65 mmol/l en bij 0,8% van degenen met een LDL-cholesterol $\geq$ 0,65 mmol/l. De absolute aantallen waren echter laag.²⁰ Gebruikers van evolocumab met een LDL-cholesterol < 0,5 mmol/l hadden een oddsratio voor cataract van 1,54 (95%-BI 1,03 tot 2,31) ten opzichte van gebruikers met een LDL-cholesterol $\geq$ 2,6 mmol/l. Voor andere LDL-cholesterolwaarden was het verschil niet significant.²¹

KOSTENEFFECTIVITEIT

De kosten van een PCSK9-remmer bedragen ongeveer 6000 euro per patiënt per jaar.²² De exacte kosten zijn niet bekend, want PCSK9-remmers maken onderdeel uit van de prijsarrangementen tussen het ministerie van VWS en de fabrikanten.²³ Ter vergelijking: een statine kost ongeveer 10 tot 50 euro per patiënt per jaar.²² PCSK9-remmers worden alleen onder voorwaarden vergoed; het voorschrijven is voorbehouden aan een cardioloog of vasculair internist.²⁴

Op basis van de uitkomstenonderzoeken en de officiële prijzen kan een schatting worden gemaakt van de kosten die het voorkomen van één myocardinfarct, beroerte of cardiovasculair overlijden met zich meebrengt. Het FOURIER-onderzoek wees uit dat 74 mensen gedurende twee jaar evolocumab moesten gebruiken naast een statine om één complicatie te voorkomen.⁸ Dit zou 888.000 euro kosten. In het ODYSSEY-OUTCOMES-onderzoek moesten 53 mensen gedurende drie jaar alirocumab gebruiken naast een statine om één complicatie te voorkomen.¹⁰ Dit zou 954.000 euro kosten.

BESCHOUWING

PCSK9-remmers zijn effectieve verlagers van het LDL-cholesterol. Ze verlagen ook de kans op hart- en vaatziekten, maar de numbers needed to treat zijn hoog. Om te voorkomen dat

één hoogrisicopatiënt een hart- en vaatziekte krijgt, moeten tientallen hoogrisicopatiënten behandeld worden. Bij patiënten met een lager risico op hart- en vaatziekten zal dat getal naar verwachting nog veel hoger zijn en navenant hogere kosten met zich meebrengen. Daarbij is over de effectiviteit en veiligheid op langere termijn van deze nieuwe generatie middelen nog weinig bekend. Voorlopig is enige terughoudendheid dus zeker op zijn plaats. De rol van de huisarts blijft – mede vanwege de regels voor vergoeding – voorlopig beperkt tot het monitoren van de bijwerkingen van deze middelen. De NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement heeft nog geen plaatsbepaling gegeven. Wel worden de PCSK9-remmers besproken in tweedelijns richtlijnen. ■

LITERATUUR

- GIP-databank. www.gipdatabank.nl, geraadpleegd 1 april 2018.
- Farmacotherapeutisch Kompas. www.fkzin.nl, geraadpleegd 1 juni 2018.
- Schmidt AF, Pearce LS, Wilkins JT, Overington JP, Hingorani AD, Casas JP. PCSK9 monoclonal antibodies for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;4:CD011748.
- Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, et al. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol* 2015;9:758-69.
- Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, Sattar N, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:1580-90.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalra N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376:1670-81.
- Chou R, Dana T, Blazina I, Daeges M, Jeanne TL. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016;316:2008-24.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713-22.
- Schwartz GG, Bessac L, Berdan LG, Bhatt DL, Bittner V, Diaz R, et al. Effect of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, on long-term cardiovascular outcomes following acute coronary syndromes: rationale and design of the ODYSSEY outcomes trial. *Am Heart J* 2014;168:682-9.
- Schwartz GG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner V, Rafael Diaz R, Edelberg J, et al. The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline results alirocumab in patients after acute coronary syndrome. Gepresenteerd op het American College of Cardiology congress 10 maart 2018. [ClinicalTrials.gov: NCT01663402](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01663402).
- FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. Rockville, MD: FDA, 2012. <https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm>, geraadpleegd juli 2018.
- Ott BR, Daiello LA, Dahabreh IJ, Springate BA, Bixby K, Murali M, et al. Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2015;30:348-58.
- Zhang J, Liu Q. Cholesterol metabolism and homeostasis in the brain. *Protein Cell* 2015;6:254-64.
- Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633-43.
- Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2018;39:374-81.
- Cai R, Yuan Y, Zhou Y, Xia W, Wang P, Sun H, et al. Lower intensified target LDL-c level of statin therapy results in a higher risk of incident diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e104922.
- Schmidt AF, Sverdlow DI, Holmes MV, Patel RS, Fairhurst-Hunter Z, Lyall DM, et al. PCSK9 genetic variants and risk of type 2 diabetes: a mendelian randomisation study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:97-105.
- Karatasakis A, Danek BA, Karacsonyi J, Rangan BV, Roesle MK, Knickelbine T, et al. Effect of PCSK9 inhibitors on clinical outcomes in patients with hypercholesterolemia: a meta-analysis of 35 randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e006910.
- Cao YX, Liu HH, Dong QT, Li S, Li JJ. Effect of the PCSK9-monoclonal antibodies on new-onset diabetes mellitus and glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:1391-8.
- Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, Chaudhari U, Sasiela WJ, Merlet L, et al. Safety of very low low-density lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:471-82.
- Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet* 2017;390:1962-71.
- Medicijnkosten. www.medicijnkosten.nl, geraadpleegd 23 mei 2018.
- Schippers E. Kamerbrief over de voortgang Financiële arrangementen geneesmiddelen 2017. Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, 25 september 2017.
- Artsenverklaringen voor alirocumab en evolocumab. www.znformulieren.nl, geraadpleegd op 23 mei 2018.

Lambooi AC. Cholesterolverlaging door PCSK9-remmers. *Huisarts Wet* 2018;61:DOI:10.1007/s12445-018-0256-3.
 Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik, Utrecht: A.C. Lambooi, apotheker.
 Correspondentie: a.lambooi@medicijngebruik.nl.
 Mogelijke belangenverstrengeling: de auteur is werkzaam bij het Instituut voor Verantwoord Medicijngebruik [IVM]. Het IVM ontvangt subsidie van het ministerie van VWS voor het project 'Medicijnbalans', dat tot doel heeft objectieve informatie te verschaffen aan zorgverleners over nieuwe geneesmiddelen.