

Post acuut coronair syndroom: ezetimibe toevoegen aan simvastatine?

Referentie

Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387-97.

Duiding

Pierre Chevalier, médecin généraliste

Klinische vraag

Daalt bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom, de incidentie van cardiovasculaire gebeurtenissen meer door ezetimibe (10 mg per dag) toe te voegen aan de behandeling met simvastatine (40 mg per dag)?

Achtergrond

Na een acuut coronair syndroom zijn statines werkzaam gebleken, onder andere op het vlak van een daling van de globale mortaliteit, in het bijzonder bij een hogere dosis (1-3). Ezetimibe vermindert de LDL-cholesterol (4), maar de werkzaamheid op het vlak van vermindering van klinische gebeurtenissen is nog niet aangetoond in RCT's, noch na een acuut coronair syndroom, noch bij andere indicaties. Hetzelfde geldt voor de toevoeging van ezetimibe aan een statine. De hier besproken IMPROVE-IT-studie is de eerste RCT die het nut evalueert van de combinatie van ezetimibe met een statine versus alleen een statine specifiek bij patiënten met een recent acuut coronair syndroom.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- 18 144 patiënten die in de 10 voorafgaande dagen gehospitaliseerd waren voor een acuut coronair syndroom (ACS)
- andere inclusiecriteria: ouder dan 50 jaar; LDL-cholesterol van 50 tot 100 mg per dl in het geval van een hypolipemiërende behandeling en van 50 tot 125 mg per dl bij patiënten zonder hypolipemiërende behandeling
- exclusiecriteria: geplande coronaire bypass; creatinineklaring <30 ml per minuut; actief leverlijden; gebruik van een hypolipemiërend middel dat krachtiger is dan 40 mg simvastatine
- gemiddelde leeftijd 64 jaar; 76% mannen; gemiddelde BMI 28,3 kg/m²; 40% West-Europeanen en 38% Noord-Amerikanen; 27% diabetes, 61% hypertensie, 4 tot 5% hartfalen en 5 tot 6% perifere arterieel lijden
- vóór index ACS had 20 tot 21% van de patiënten een voorgeschiedenis van infarct, 20% van percutane angioplastiek en 9% van coronaire bypass; 70% onderging percutane coronaire interventie in de prerandomisatieperiode
- index ACS: 29% myocardinfarct met ST-segmentelevatie, 47% myocardinfarct zonder ST-segmentelevatie en 24% instabiele angor
- medicatie bij randomisatie: aspirine (97%), thiënoprydine (86 tot 87%), bèta-blokker (87%), ACE-inhibitor of sartaan (76%).

Onderzoeksopzet

- gerandomiseerde, gecontroleerde, dubbelblinde, multicenter, internationale parallelgroepenstudie
- behandeling: simvastatine 40 mg per dag + ezetimibe 10 mg per dag (n=9 067) versus simvastatine 40 mg per dag + placebo (n=9 077)
- voorziene, minimale opvolgingsduur van 2,5 jaar; mediane opvolgingsduur van 6 jaar

- intention to treat-analyse.

Uitkomstmeting

- primaire samengestelde uitkomstmaat: cardiovasculaire sterfte, majeure coronaire gebeurtenis (niet-fataal myocardinfarct, bevestigde instabiele angor met hospitalisatie, coronaire revascularisatie binnen de 30 dagen na randomisatie), niet-fataal CVA, vanaf randomisatie tot optreden van één van de voorgaande gebeurtenissen
- secundaire uitkomstmaten: samengesteld eindpunt van globale mortaliteit, majeure coronaire gebeurtenis of niet-fataal CVA; samengesteld eindpunt van coronaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct of dringende coronaire revascularisatie minstens 30 dagen na randomisatie; samengesteld eindpunt van cardiovasculaire sterfte, niet-fataal myocardinfarct, hospitalisatie voor instabiele angor, eender welke revascularisatie minstens 30 dagen na randomisatie of niet-fataal CVA
- uitkomstmaten voor veiligheid: leverenzymes, myopathie, rhabdomyolyse, galblaasproblemen, kanker.

Resultaten

- 42% van de patiënten in beide groepen zette de behandeling vroegtijdig stop over mediaan 6 jaar; omwille van ongewenste effecten stopte 10,1% van de patiënten in de groep met alleen simvastatine versus 10,6% in de groep met de combinatiebehandeling
- primaire uitkomstmaat: incidentie na 7 jaar opvolging: 32,7% in de simvastatine/ezetimibegroep versus 34,7% in de simvastatinegroep; absolute risicoreductie van 2% met HR van 0,936 (95% BI van 0,89 tot 0,99; p=0,016)
- secundaire uitkomstmaten: HR en 95% BI voor de 3 onderdelen van de samengestelde uitkomstmaat bedroegen respectievelijk 0,95 (95% BI van 0,90 tot 1,0), 0,91 (95% BI van 0,85 tot 0,98) en 0,95 (95% BI van 0,90 tot 1,0)
- resultaten statistisch niet significant voor globale mortaliteit, cardiovasculaire en coronaire sterfte; randsignificant voor CVA (HR van 0,86 met 95% BI van 0,73 tot 1,00) en statistisch significant voor myocardinfarct (alle en niet-fatale) en ischemisch CVA in het voordeel van de combinatietherapie
- 24% meer LDL-cholesterolverlaging (zonder betrouwbaarheidsinterval) bij de combinatietherapie
- veiligheid: geen statistisch significante verschillen.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat ezetimibe, toegevoegd aan een behandeling met statines, de LDL-cholesterol bijkomend verlaagt en de cardiovasculaire uitkomsten verbetert. Bovendien geeft een vermindering van de LDL-cholesterol tot onder de vroeger gestelde streefwaarden een supplementair voordeel.

Financiering van de studie

Merck.

Belangenconflicten van de auteurs

4 van de 21 auteurs verklaren geen relevante belangenconflicten te hebben met betrekking tot deze publicatie; 3 auteurs zijn werknemer bij Merck.

Bespreking

Methodologische beschouwingen

De methodologische kwaliteit van het vooraf gepubliceerde protocol is goed, maar de onderzoekers brachten wel 5 wijzigingen aan in de loop van de studie. Ze verhoogden o.m. de steekproefgrootte om een voldoende aantal gebeurtenissen te bekomen (5 250 gebeurtenissen nodig om een **power** te bereiken van 90%). Bij de randomisatie werden de patiënten gestratificeerd in functie van hun

voorafgaande hypolipemiërende behandeling, type acuut coronair syndroom en eventuele behandeling in de gelijklopende EARLY-ACS-studie (met een antagonist van de glycoproteïne IIb/IIIa-receptoren). De **toewijzing** van de klinische gebeurtenissen gebeurde **centraal** door onafhankelijke comités waarvan de leden niet op de hoogte waren van de randomisatie. Een minpunt bij de methodologie is het feit dat de auteurs de p-waarden niet corrigeerden voor multiële testing.

Uit de publicatie kunnen we niet duidelijk afleiden welke impact de firma Merck, sponsor van de studie en producent van ezetimibe, heeft gehad op deze studie. De auteurs vermelden alleen dat de firma deel uitmaakte van het uitvoerend comité en mee de analyses verifieerde.

Interpretatie van de resultaten

De resultaten van deze studie hebben betrekking op patiënten met een recent acuut coronair syndroom en zijn dus niet extrapoleerbaar naar een bredere populatie. De onderzoekers excludeerden de patiënten die niet (voldoende) reageerden op een hypolipemiërende behandeling, dus patiënten bij wie de LDL-cholesterol met de behandeling boven 100 mg per dl bleef, omdat ze wilden garanderen dat de interventie de LDL-cholesterol zou verminderen tot minder dan 70 mg per dl. Ieder jaar stopte ongeveer 7% van de patiënten met de behandeling (zowel in de interventie- als in de controlegroep). Dat komt volgens de auteurs overeen met de uitval in andere studies. Over mediaan 6 jaar studie zette hier dus 42% van de patiënten de behandeling stop... Als de uitval al zo hoog is binnen een studiecontext, hoeveel patiënten zullen dan deze behandeling, die verondersteld wordt chronisch te zijn, stopzetten in de dagelijkse praktijk?

Alle primaire en secundaire uitkomstmaten zijn samengestelde eindpunten, met grenzen van de 95% betrouwbaarheidsintervallen die zich zeer dicht of op de rand bevinden van afwezigheid van verschil. De klinische relevantie van de vastgestelde verschillen tussen beide behandelingen over een periode die langer was dan in de meeste andere studies, en bij een hoogrisicopopulatie met een relatief laag LDL-cholesterol bij aanvang van de studie, is voor discussie vatbaar. Een analyse van de verschillende elementen van de primaire samengestelde uitkomstmaat versterkt de twijfelachtige klinische relevantie van het vastgestelde verschil voor de primaire uitkomstmaat (5).

Resultaten in perspectief

Het nut van een statine na een acuut coronair syndroom is correct aangetoond en vooral hogere doses zijn interessant gebleken (met een variabele effectgrootte naargelang de uitkomstmaat (6)). Ezetimibe leidt tot een daling van de LDL-cholesterol, maar het effect van ezetimibe op de reductie van cardiovasculaire gebeurtenissen bij eender welke indicatie is niet aangetoond wegens het ontbreken van RCT's (7).

Over welke studies beschikken we om na te gaan of de combinatie van ezetimibe met een statine zinvol is? Bij patiënten met dyslipidemie is in een retrospectieve cohortstudie (2013) geen reductie van de globale mortaliteit aangetoond door toevoeging van ezetimibe aan een statine (8). In 2004 publiceerden Ballantyne et al. een RCT van beperkte methodologische kwaliteit over het effect van ezetimibe + atorvastatine bij patiënten met primaire hypercholesterolemie (4). De toevoeging van ezetimibe aan atorvastatine had geen preventief effect op klinisch relevante uitkomstmaten, maar wel op intermediaire eindpunten. Over 12 maanden was de incidentie van ongewenste effecten door de behandeling en de studie-uitval door ongewenste effecten gelijklopend, maar in de publicatie is er geen statistische analyse van deze cijfers opgenomen.

Besluit van Minerva

Deze grote RCT includeert patiënten met een recent acuut coronair syndroom (instabiele angor, myocardinfarct met of zonder ST-segmentelevatie), hoogrisicopatiënten van wie 70% een percutane coronaire interventie onderging tijdens de index hospitalisatie. De LDL-cholesterolwaarde bij inclusie bedroeg hoogstens 100 mg per dl voor de patiënten die reeds met een statine werden behandeld. De toevoeging van ezetimibe (10 mg per dag) aan simvastatine (40 mg per dag) toont een statistisch voordeel aan voor de samengestelde primaire uitkomstmaat. Voor de afzonderlijke componenten van de uitkomstmaat is het effect niet bewezen en de klinische relevantie van de resultaten is twijfelachtig.

Voor de praktijk

Over de aanpak van post coronair syndroom en een hypolipemiërende behandeling zijn verschillende richtlijnen gepubliceerd. Na een acuut myocardinfarct met ST-segmentelevatie is een behandeling met een hoge dosis statine aanbevolen ongeacht het cholesterolniveau, behalve bij contra-indicatie of bij intolerantie in het verleden (niveau van bewijskracht B, niveau van aanbeveling I) (9). Bij een coronair syndroom zonder ST-segmentelevatie wordt een statine gestart of verdergezet met een streefwaarde van de LDL-cholesterol <70 mg per dl (niveau van bewijskracht B, niveau van aanbeveling I) (10). Na coronaire revascularisatie (bypass of angioplastie) wordt een statine gestart of verdergezet met een streefwaarde van de LDL-cholesterol <70 mg per dl (niveau van bewijskracht A, niveau van aanbeveling I) (11).

De hier besproken IMPROVE-IT-studie onderbouwt onvoldoende het nut van de toevoeging van ezetimibe aan een statine.

Productnamen

- ezetimibe: Ezetrol®
- ezetimibe + simvastatine: Inegy®

Referenties

1. Afilalo J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007;93:914-21.
2. Murphy SA, Cannon CP, Wiviott SD, et al. Effect of intensive lipid-lowering therapy on mortality after acute coronary syndrome (a patient-level analysis of the Aggrastat to Zocor and Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 trials). *Am J Cardiol* 2007;100:1047-51.
3. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178:576-84.
4. Ballantyne CM, Lipka LJ, Sager PT, et al. Long-term safety and tolerability profile of ezetimibe and atorvastatin coadministration therapy in patients with primary hypercholesterolaemia. *Int J Clin Pract* 2004;58:653-8.
5. Chevalier P. Samengestelde eindpunten: hoe klinisch interpreteren? *Minerva* 2009;8(4):56.
6. Chevalier P. Meta-analyses : hetzelfde onderwerp, uiteenlopende resultaten... *Minerva* 2008;7(10):156.
7. Ara R, Tumur I, Pandor A, et al. Ezetimibe for the treatment of hypercholesterolaemia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008;12:1-212.
8. Patel AY, Pillarisetti J, Marr J, Vacek JL. Ezetimibe in combination with a statin does not reduce all-cause mortality. *J Clin Med Res* 2013;5:275-80.
9. Steg PG, James SK, Atar D, et al; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
10. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999-3054.
11. Windecker S, Kohl P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014;35:2541-619.