

Resultaten van de Dyslipidemia International Study II (DYSIS II)

Frequentie en voorspellers van eindorgaanaantasting bij patiënten met stabiel ischemisch hartlijden in België

Michel P. Hermans

Endocrinology & Nutrition, UCLouvain, Brussel

Analyse van de Belgische cohorte van de DYSIS II-studie leert dat een te laag aantal patiënten met ischemisch hartlijden in België de streefwaarde voor de LDL-C bereikt, ondanks een hoog gebruik van cholesterolremmers. Het zou dan ook beter zijn de vetverlagende behandeling op te drijven als de streefwaarde niet wordt bereikt, door de dosering van het statine te verhogen, door over te schakelen op een krachtiger statine en/of door een ander geneesmiddel, bij voorkeur ezetimibe, aan de behandeling toe te voegen, het best in de vorm van een vast combinatiepreparaat, om de behandeling te vereenvoudigen en de aanvaardbaarheid en de therapietrouw ten aanzien van de behandeling bij die patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico te verhogen. Het is ook wenselijk de Belgische gegevens over het percentage patiënten bij wie de (nieuwe) streefwaarden worden bereikt regelmatig te updaten, zowel in de eerste lijn als in de secundaire en tertiaire gespecialiseerde geneeskunde.

Context van de DYSIS II-studie

Patiënten die een zeer hoog cardiovasculair risico lopen, komen in aanmerking voor een vetverlagende behandeling, waarbij wordt gestreefd naar een sterke verlaging van de LDL-C (1). In de eerste internationale studie over dyslipidemie (DYSIS) werd bij de helft van de Belgische patiënten die een statine innamen, de streefwaarde voor de LDL-C niet bereikt (2). De IMPROVE-IT-studie is een belangrijke aanwinst ter zake geweest. In die studie is aangetoond dat de combinatie simvastatine-ezetimibe de LDL-C bij patiënten met een acuut coronair syndroom kan verlagen tot beneden de streefwaarde en het risico op latere cardiovasculaire accidenten

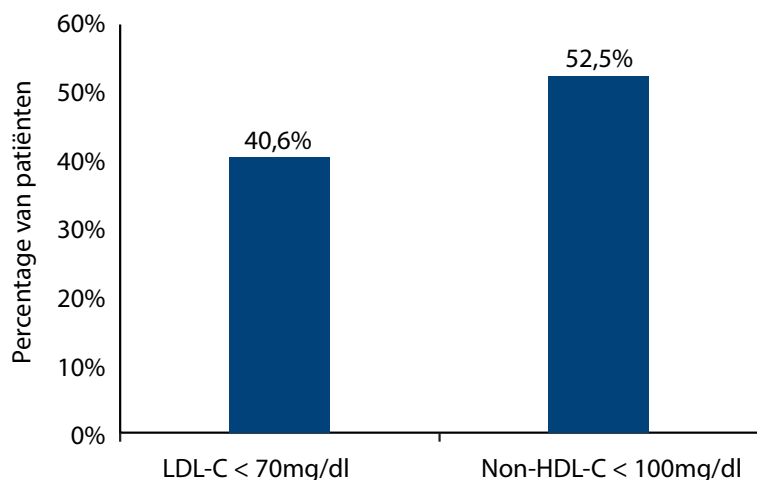


Michel P. Hermans

in klinisch relevante mate verlaagt (3). De IMPROVE-IT-studie heeft bevestigd dat de combinatie statine + ezetimibe nuttig is om de primaire streefwaarden te bereiken, vooral bij patiënten met type 2-diabetes. De tweede internationale observationele studie over dyslipidemie (DYSIS II) heeft de serumlipiden bepaald en het percentage patiënten met ischemisch hartlijden en/of die een acuut coronair syndroom hadden overleefd, waarbij de streefwaarden werden

bereikt. In dit artikel beschrijven we de gegevens over de Belgische patiënten van de DYSIS II-studie, meer bepaald het type en de intensiteit van de vetverlagende behandeling, de gebruikte geneesmiddelen, de frequentie en de factoren die correleren met het bereiken van de streefwaarden voor de LDL-C en de non-HDL-C (4). Deze subanalyse van de DYSIS II-studie is uitgevoerd bij Belgische patiënten ≥ 18 jaar met een bewezen ischemisch hartlijden, van wie het volledige lipidenprofiel bekend was. Op het ogenblik van bepaling van de serumlipiden namen ze vetverlagende geneesmiddelen in sinds ≥ 3 maanden of namen ze er geen in. De volgende vetverlagende

Figuur 1: Percentage patiënten bij wie de streefwaarden werden bereikt.



behandelingen werden geëvalueerd: statine in monotherapie, ander geneesmiddel in monotherapie, combinatie statine-ezetimibe en combinatie van een statine en een ander geneesmiddel (fibraat, omega 3-vetzuren, nicotinezuur, laropirant...). De geëvalueerde statines waren simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine, pravastatine en fluvastatine. Bij de patiënten die een statine kregen, werd de dosering berekend in atorvastatine- en simvastatine-equivalent om na correctie de intensiteit van de lopende vetverlagende behandeling te kunnen vergelijken (5). Het gebruik van vetverlagende middelen, de serumlipiden en het percentage patiënten bij wie de streefwaarden voor de LDL-C (< 70mg/dl) en de non-HDL-C (< 100mg/dl) werden bereikt (richtlijnen van de ESC 2011), werden transversaal bepaald. Tevens werd de distributie van vetverlagende middelen berekend. Door middel van multivariate logistische regressie werd nagegaan welke factoren correleerden met het al dan niet bereiken van de streefwaarde voor de LDL-C. Bij de patiënten met een verhoogde LDL-C werd de "afstand tot de streefwaarde" berekend. De studie is uitgevoerd bij 409 patiënten. De belangrijkste kenmerken waren: gemiddelde leeftijd 69,8 jaar, 81,2% mannen, 68,5%

had hypertensie, 60,9% had een percutane coronaire ingreep ondergaan en 50,5% had een familiale voorgeschiedenis van harten vaataandoeningen op jonge leeftijd. De overgrote meerderheid van de patiënten (n = 387; 94,6%) nam een vetverlagende behandeling in.

Serumlipiden en bereiken van de streefwaarden

Gemiddelde resultaten over de serumlipiden: totale cholesterol 155mg/dl, LDL-C 80mg/dl, HDL-C 48mg/dl, triglyceriden 113mg/dl en non-HDL-C 99mg/dl. Slechts bij 40,6% van de patiënten die een vetverlagende behandeling kregen, werd de streefwaarde voor de LDL-C bereikt, en slechts bij 52,5% van die patiënten werd de streefwaarde voor de non-HDL-C bereikt (Figuur 1). De "median afstand tot de streef-LDL-C" bij de patiënten die een vetverlagende behandeling innamen en van wie de LDL-cholesterol boven de streefwaarde lag, was 18mg/dl. Bij 35,4% van de patiënten die een intensieve behandeling met een statine kregen (d.w.z. dosering overeenstemmend met 40-80mg atorvastatine/d; n = 127), werd de LDL-C bereikt.

Bij analyse van een reeks factoren (leeftijd > 70 jaar, geslacht, hypertensie, obesitas, verhoogde middelomtrek, stabiele angina

pectoris, hartdecompensatie, chronische nierinsufficiëntie, type 2-diabetes, actief roken en sedentair leven) correleerden enkel het geslacht en type 2-diabetes met het bereiken van de streefwaarde voor de LDL-C. Diabetes correleerde sterk met het bereiken van de streef-LDL-C (OR 2,29; 95% BI: 1,33-3,93). De streef-LDL-C werd minder vaak bereikt bij vrouwen (OR 0,48; 95% BI: 0,24-0,97).

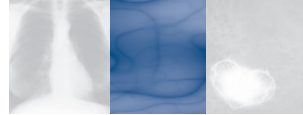
Gebruik van vetverlagende geneesmiddelen

De vetverlagende behandeling bestond meestal (79,3%) uit een statine in monotherapie. 14,5% van de patiënten nam een combinatie van een statine + ezetimibe in. De meest gebruikte statines zowel in monotherapie als in combinatietherapie, waren simvastatine, rosuvastatine en atorvastatine (respectievelijk [41,6%, 29,6% en 24,6%]). De gemiddelde dosering in atorvastatine-equivalent was 28mg/d (stemt overeen met een gemiddelde dosering in simvastatine-equivalent van 56mg/d).

Volgens deze analyse van de Belgische patiënten in de DYSIS-studie was de streefwaarde voor de LDL-C op het ogenblik van de studie (toentertijd < 70mg/dl) nog niet bereikt bij de helft van de patiënten met ischemisch hartlijden, van wie de meesten nochtans een vetverlagende behandeling kregen. De streefwaarde werd vaker bereikt bij patiënten met type 2-diabetes en minder vaak bij vrouwen.

Commentaar

Het hoge aantal patiënten dat een vetverlagende behandeling kreeg (94,6%), strookte met de cijfers die in België zijn gemeten bij patiënten met ischemisch hartlijden in de EUROASPIRE-studies: 83,3% patiënten van de patiënten kreeg een statine bij ontslag uit het ziekenhuis in EUROASPIRE III en 89,3% in EUROASPIRE IV (6, 7). Bij de Europese patiënten van de EURIKA-studie



METABOLISME

die geen ischemisch hartlijden vertoonden, maar wel een zeer hoog cardiovasculair risico liepen gezien hun risicofactoren, was het percentage dat vetverlagende geneesmiddelen kreeg, slechts 49,5% (8).

Zoals te verwachten was de LDL-C in de Belgische cohort van de DYSIS II-studie lager bij de patiënten die een vetverlagende behandeling kregen dan bij de patiënten die er geen kregen. Maar **het percentage patiënten bij wie de streef-LDL-C werd bereikt, was maar 40,6%**. Dat is veel te weinig. Het percentage is evenwel hoger dan wat in de Belgische cohort van de eerste DYSIS-studie is gemeten: 28,6% bij patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico en 28,8% bij patiënten met een bewezen hart- en vaataandoening (2). Dat lage percentage is toe te schrijven aan een gebrekkige therapietrouw ten aanzien van en een gebrekkige persistentie aan de vetverlagende behandeling, fobie voor statines en revisionisme over de werkzaamheid en de veiligheid van statines, maar ook ten dele aan een suboptimale dosering van de statines. De gemiddelde dosering van simvastatine-equivalent in de DYSIS-studie lag tussen 20 en 40mg/d. In deze studie was dat 56mg/d. **Vrij weinig patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico krijgen een intensieve behandeling met een statine en een statine in een voldoende dosering en vrij weinig patiënten krijgen een combinatietherapie, vooral de combinatie statine + ezetimibe. Dat kan verklaren waarom zo weinig patiënten de streef-LDL-C bereiken.** Bij vergelijking van de Belgische cohorten in de DYSIS- en DYSIS II-studie is het aantal patiënten dat andere geneesmiddelen dan statines kreeg, gestegen van 11,6% naar 20,7%, maar het bleef dus een minderheid. Er is dus veel potentieel om het percentage patiënten dat de streefwaarden bereikt te verhogen. Zo is in de DYSIS-studie de streef-LDL-C vaker niet bereikt bij de patiënten die geen ezetimibe kregen (OR 16,9; 95% BI 6,25-50) (2, 4).

De streef-LDL-C werd minder vaak bereikt bij vrouwen. Dat strookt met de bevindingen van een meta-analyse die heeft aangetoond dat de therapietrouw ten aanzien van en de persistentie aan een behandeling met statines lager waren bij vrouwen dan bij mannen (7% hoger risico op onderbreking van de behandeling en/of niet hernieuwen van het voorschrift) (9). Enkel type 2-diabetes correleerde met een hogere waarschijnlijkheid van bereiken van de streef-LDL-C. Dat strookt met de bevindingen van multinationale studies zoals DYSIS-Europe/Canada, Lipid Treatment Assessment Project 2 en EUROASPIRE IV (10-12). Een andere mogelijke verklaring is dat patiënten met type 2-diabetes vóór behandeling een lagere LDL-C hebben dan patiënten zonder diabetes doordat ze meer kleine, dichte LDL-lipoproteïnen hebben, en die laatste correleren met insulineresistentie, metabool syndroom en atherogene dyslipidemie (13).

Conclusie

Deze analyse van de Belgische cohort van de DYSIS II-studie leert dat het aantal patiënten met ischemisch hartlijden in België dat de streef-LDL-C bereikt, erg laag is, hoewel zeer vaak een vetverlagende behandeling wordt voorgeschreven. Op het ogenblik van de studie werd de streef-LDL-C door de meeste patiënten niet bereikt, en bij de patiënten met een LDL-C boven de streefwaarde bedroeg het verschil tussen de LDL-C en de streef-LDL-C (toentertijd < 70mg/dl) gemiddeld 18mg/dl. Die cijfers zouden waarschijnlijk nog hoger zijn als de analyse was uitgevoerd met inachtnaam van de nieuwe LDL-C die de richtlijnen van de ESC/EAS 2019 aanraden, meer bepaald < 55mg/dl (14, 15). Het zou dan ook beter zijn de vetverlagende behandeling op te drijven als de streefwaarde niet wordt bereikt, door de dosering van het statine te verhogen, door over te schakelen op een krachtiger statine en/of door een ander geneesmiddel, bij voorkeur ezetimibe, aan

de behandeling toe te voegen, het best in de vorm van een vast combinatiepreparaat, om de behandeling te vereenvoudigen en de aanvaardbaarheid en de therapietrouw ten aanzien van de behandeling bij die patiënten met een zeer hoog cardiovasculair risico te verhogen. Het is ook wenselijk de Belgische gegevens over het percentage patiënten bij wie de (nieuwe) streefwaarden worden bereikt regelmatig te updaten, zowel in de eerste lijn als in de secundaire en tertiaire gespecialiseerde geneeskunde.

Referenties

1. Catapano AL, Reiner Z, De Backer G, et al. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Atherosclerosis*. 2011;217:3-46.
2. Devroey D, Radermecker RP, Van der Schueren BJ, et al. Prevalence of persistent lipid abnormalities in statin-treated patients: Belgian results of the Dyslipidaemia International Study (DYSIS). *Int J Clin Pract*. 2014;68:180-7.
3. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, Darius H, Lewis BS, Ophuis TO, Jukema JW, De Ferrari GM, Ruzyllo W, De Lucca P, Im K, Bohula EA, Reist C, Wiviott SD, Tereshakovec AM, Musliner TA, Braunwald E, Califf RM; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372:2387-97.
4. Hermans MP, Gevaert S, Descamps O, Missault L, Gillot B, De Keyser D, Lautsch D, Brudi P, Ambegaonkar B, Vyas A, Horack M, Gitt A. Frequency and predictors of cholesterol target attainment in patients with stable coronary heart disease in Belgium: results from the Dyslipidaemia International Study II (DYSIS II CHD). *Acta Clinica Belgica* 2019;74:399-404.
5. Weng TC, Yang YH, Lin SJ, et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther*. 2010;35:139-51.
6. Kotseva K, Wood D, De Backer G, et al. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009;16:121-37.
7. Reiner Z, De Backer G, Fras Z, et al. Lipid lowering therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries - Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-50.
8. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E, et al. Low rates of both lipid-lowering therapy use and achievement of low-density lipoprotein cholesterol targets in individuals at high-risk for cardiovascular disease across Europe. *PLoS One*. 2015;10:e0115270.
9. Mann DM, Woodward M, Muntner P, et al. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44:1410-21.
10. Gitt AK, Drexel H, Feely J, et al. Persistent lipid abnormalities in statin-treated patients and predictors of LDL-cholesterol goal achievement in clinical practice in Europe and Canada. *Eur J Prev Cardiol*. 2012;19:221-30.
11. Waters DD, Brotons C, Chiang CW, et al. Lipid treatment assessment project 2: a multinational survey to evaluate the proportion of patients achieving low density lipoprotein cholesterol goals. *Circulation*. 2009;120:28-34.
12. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G, et al. Patients with coronary artery disease and diabetes need improved management: a report from the EUROASPIRE IV survey: a registry from the EuroObservational Research Programme of the European Society of Cardiology. *Cardiovascular diabetology*. 2015;14:133.
13. Hermans MP, Ahn SA, Rousseau MF. Lipid and cardio-metabolic features of T2DM patients achieving stricter LDL-C and non-HDL-C targets in accordance with ESC/EAS 2019 guidelines. *Acta Cardiol*. 2020 Mar 23;1-9. doi: 10.1080/00015385.2020.1742455. (Epub ahead of print).
14. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Ostergren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferovic PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020;41:255-323.
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111-88.