FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA NOVEMBER 2026

Voor u gelezen

Evolocumab toegevoegd aan een statine: minder risico op een eerste myocardinfarct of CVA?

Eind 2025 verscheen in *New England Journal of Medicine* een gerandomiseerde klinische studie (VESALIUS-CV) over de cardiovasculaire voordelen van de PCSK9-inhibitor evolocumab ten opzichte van placebo bij patiënten met een (zeer) hoog cardiovasculair risico. De deelnemers kregen al een cholesterolverlagende behandeling, maar hadden geen voorgeschiedenis van een myocardinfarct of een CVA. In dit Folia-artikel bespreken we de resultaten van deze studie.

Kernboodschappen

- VESALIUS-CV is de **eerste** gerandomiseerde klinische studie die cardiovasculaire voordelen aantoont van de toevoeging van evolocumab aan een cholesterolverlagende behandeling (voornamelijk statines) bij patiënten **zonder voorgeschiedenis van een myocardinfarct of CVA.**
- De deelnemers aan de studie hadden echter een (zeer) hoog cardiovasculair risico: de meesten hadden hoogrisicodiabetes of atherosclerotische aandoeningen (coronair, cerebrovasculair of perifeer). **Het ging dus niet om klassieke 'primaire cardiovasculaire preventie'.**
- De evaluatie was vooral gebaseerd op samengestelde eindpunten. De resultaten leken vooral beïnvloed te worden door de componenten '**myocardinfarct**' en '**arteriële revascularisatie wegens ischemie**'. Een netto voordeel op het vlak van mortaliteit werd niet aangetoond.
- **Commentaar van het BCFI:**
  - Bij cardiovasculaire preventie mag de medicamenteuze behandeling van hypercholesterolemie het belang van **leefstijl- en voedingsmaatregelen,** die ook gepaard gaan met cardiovasculaire voordelen en veel goedkoper zijn, niet overschaduwen.
  - Evolocumab is niet bestemd voor de algemene patiëntenpopulatie, maar voor patiënten met een**zeer sterk verhoogd cardiovasculair risico.**

Even opfrissen

Evolocumab is een monoklonaal antilichaam dat subcutaan wordt toegediend. Het richt zich op het eiwit PCSK9, dat een rol speelt bij de afbraak van LDL-cholesterolreceptoren. Evolocumab **blokkeert de werking van PCSK9** en zorgt ervoor dat er meer LDL-cholesterolreceptoren op het oppervlak van de levercellen aanwezig zijn, waardoor meer LDL-cholesterol uit de circulatie kan worden opgenomen (**cholesterolverlagend effect**).

Primaire cardiovasculaire preventie heeft als doel te voorkomen dat een eerste cardiovasculair event optreedt bij patiënten zonder bekende hart- en vaatziekte. **Secundaire cardiovasculaire preventie** is bedoeld om te voorkomen dat een nieuw event optreedt bij patiënten die al een hart- en vaatziekte hebben.

Waarom is deze studie belangrijk?

VESALIUS-CV is de **eerste gerandomiseerde klinische studie** (RCT) die de cardiovasculaire voordelen van evolocumab onderzoekt in een populatie die uitsluitend bestaat uit patiënten **zonder voorgeschiedenis van een myocardinfarct of CVA.** Tot nu toe waren de gegevens over evolocumab vooral afkomstig uit studies waarin de deelnemers een voorgeschiedenis hadden van een ernstig cardiovasculair event, zoals een myocardinfarct of een CVA.
Zoals in de onderstaande analyse wordt uitgelegd, kwam de onderzochte groep echter niet overeen met die van 'pure' primaire preventie; bij de meeste deelnemers was namelijk al atherosclerose vastgesteld.

Opzet van de studie

- **Opzet:** multicentrische RCT (774 centra in 33 landen), dubbelblind uitgevoerd en geanalyseerd volgens het 'intention-to-treat'-principe
- **Inclusiecriteria**
  - Een leeftijd van 50-79 jaar voor mannen of van 55-79 jaar voor vrouwen
  - Een LDL-cholesterolgehalte van ≥ 90 mg/dL, een non-HDL-gehalte van ≥ 120 mg/dL of een apolipoproteïne B-gehalte van ≥ 80 mg/dL
  - **Geen** voorgeschiedenis van een **myocardinfarct** of een **CVA**
  - Aanwezigheid van **hoogrisicodiabetes** (hieronder wordt verstaan: diabetes sinds ≥ 10 jaar, onder insulinebehandeling of met microvasculaire complicaties) of **aangetoonde atherosclerose** (coronair, cerebrovasculair of perifeer)
  - Aanwezigheid van een extra **cardiovasculaire risicofactor,** zoals een leeftijd van ≥ 65 jaar, actief roken, zeer hoge bloedlipiden of atherosclerose in combinatie met diabetes
  - Onder geoptimaliseerde en stabiele **behandeling met lipidenverlagende middelen** sinds ≥ 2 weken
- **Randomisatie in 2 groepen:** Evolocumab 140 mg, 1 subcutane injectie om de 2 weken versus placebo
- **Eindpunten:**

Primaire (samengestelde) eindpunten	**Vooraf gespecificeerde secundaire eindpunten***
– « **3 point-MACE** »: overlijden door coronaire oorzaak, MI of ischemisch CVA	**Samengestelde criteria** – MI, ischemisch CVA of arteriële revascularisatie wegens ischemie – overlijden door coronaire oorzaak, MI of arteriële revascularisatie wegens ischemie – cardiovasculaire mortaliteit, MI of ischemisch CVA – overlijden door coronaire oorzaak of MI
– « **4 point-MACE** » = « 3 point-MACE » + elke arteriële revascularisatie wegens ischemie	**Individuele criteria** – MI – arteriële revascularisatie wegens ischemie – overlijden door coronaire oorzaak – cardiovasculaire mortaliteit – globale mortaliteit – ischemisch CVA

MACE : major adverse cardiovascular events – MI: myocardinfarct – CVA : cerebrovasculair accident

* zie + meer info

De zogenoemde "**confirmatieve**" **secundaire eindpunten** worden geëvalueerd volgens een vooraf vastgelegde **hiërarchische volgorde,** doorgaans nadat de statistische significantie van het primair eindpunt is aangetoond. Deze aanpak maakt het mogelijk meerdere hypothesen te toetsen terwijl het globale risico op vals-positieve resultaten (type I-fout) onder controle wordt gehouden. Concreet worden de eindpunten geanalyseerd in een vooraf bepaalde volgorde: zolang een eindpunt statistische significantie bereikt, kan de toetsing van het volgende eindpunt "confirmatief" worden geïnterpreteerd. Is een eindpunt echter niet statistisch significant, dan wordt de hiërarchische analyse stopgezet: de daaropvolgende eindpunten kunnen nog wel worden geanalyseerd, maar hun resultaten moeten als "exploratief" worden beschouwd en hebben geen bewijskracht.

Resultaten in het kort

- Kenmerken van de deelnemers
  - **12.257 gerandomiseerde patiënten:** 6.129 in de 'evolocumab'-groep versus 6.128 in de 'placebo'-groep; beide groepen hadden vergelijkbare kenmerken
  - 57% mannen, in 93% van de gevallen Kaukasisch en met een mediane leeftijd van 66 jaar
  - **Cardiovasculair risico:**
    - 67% van de patiënten had **aangetoonde atherosclerose,** voornamelijk coronair. Een derde van de patiënten had zelfs al een **coronaire revascularisatie voor meertakslijden** ondergaan voordat ze aan het onderzoek deelnamen.
    - 58% had **diabetes**; bijna één op de twee deelnemers was een diabetespatiënt met een hoog risico (bij een derde van de deelnemers ging het om diabetes met een hoog risico zonder bijbehorende atherosclerose)
    - 87% van de patiënten had **hoge bloeddruk**
    - 28% was actieve **roker**

    - **mediane BMI** van 30 kg/m^2
  - **mediane GFR** van 78-79 mL/min/1,73 m^2
  - **mediaan LDLc** bij aanvang van 122 mg/dL
  - **cholesterolverlagende behandeling:**
    - 87% van de patiënten kreeg alleen een statine (68% een potent statine, 19% een minder potent statine)
    - 72% van de patiënten kreeg een intensieve cholesterolverlagende behandeling (een potent statine of de combinatie van statine en ezetimibe)
    - 8% van de patiënten gebruikte helemaal geen cholesterolverlagers
- De mediane duur van de **follow-up** was 4,6 jaar (IQR van 4,0 tot 5,2).
- **Primaire eindpunten** (evolocumab versus placebo)
  - „**3-point-MACE**": cumulatieve incidentie van 6,2% versus 8%, HR 0,75 (95%BI van 0,65 tot 0,86), absolute risicoreductie van 1,8% (n.v.d.r.: wat neerkomt op een NNT van 56 over een periode van 4,6 jaar)
  - „**4-point-MACE**": cumulatieve incidentie van 13,4% versus 16,2%, HR 0,81 (95%BI van 0,73 tot 0,89), absolute risicoreductie van 2,8% (n.v.d.r.: wat neerkomt op een NNT van 36 over een periode van 4,6 jaar)
- **Secundaire eindpunten, in hiërarchische volgorde** (evolocumab versus placebo): voor de resultaten met betrekking tot de secundaire eindpunten, zie + meer info.

+ meer info

- MI, ischemisch CVA of arteriële revascularisatie wegens ischemie: HR 0,79 (95%BI van 0,72 tot 0,88)
- Overlijden door coronaire oorzaak, MI of arteriële revascularisatie wegens ischemie: HR 0,79 (95%BI van 0,72 tot 0,88)
- Cardiovasculaire mortaliteit, MI of ischemisch CVA: HR 0,73 (95%BI van 0,64 tot 0,84)
- Overlijden door coronaire oorzaak of MI: HR 0,73 (95%BI van 0,62 tot 0,87)
- MI: HR 0,64 (95%BI van 0,52 tot 0,79)
- Arteriële revascularisatie wegens ischemie: HR 0,79 (95%BI van 0,70 tot 0,88)
- Overlijden door coronaire oorzaak: HR 0,89 (95%BI van 0,68 tot 1,16)
- De laatste drie eindpunten mogen alleen als "exploratief" worden beschouwd; het eindpunt 'overlijden door coronaire oorzaak' was niet statistisch significant:
  - Cardiovasculaire mortaliteit: HR 0,79 (95%BI van 0,64 tot 0,98)
  - Globale mortaliteit: HR 0,80 (95%BI van 0,70 tot 0,91)
  - Ischemisch CVA: HR 0,79 (95%BI van 0,62 tot 1,01)

- Na 48 weken follow-up was het mediane **LDL-cholesterol** 45 mg/dL in de evolocumab-groep en 109 mg/dL in de placebogroep.
- Het aantal ernstige ongewenste effecten of **ongewenste effecten** die tot stopzetting van de behandeling leidden, was vergelijkbaar tussen de twee onderzoeksgroepen (geen statistisch significant verschil).
  NB: De details van deze ongewenste effecten worden echter niet vermeld bij de resultaten of in de bijlagen van de studie.

Beperkingen van de studie

De auteurs van de studie noemen twee beperkingen:

- Aan het onderzoek namen patiënten deel die een minder intensieve **lipidenverlagende behandeling** kregen (bijna één op de vier patiënten). Sommige deelnemers kregen zelfs helemaal geen lipidenverlagende basisbehandeling (ongeveer één op de tien patiënten).
- De meerderheid van de deelnemers bestond uit Kaukasische patiënten met diabetes met een hoog cardiovasculair risico, wat **extrapolatie** van de resultaten naar andere bevolkingsgroepen beperkt.

Zoals vermeld in het editoriaal bij de studie, zou de **suboptimale basisbehandeling,** vooral bij diabetespatiënten, de resultaten van deze klinische studie kunnen beïnvloeden (zie hieronder: "Commentaar van het BCFI").

Commentaar van het BCFI

VESALIUS-CV heeft de verdienste dat het de **eerste studie** is, met een aanzienlijke follow-upduur, waarin de voordelen van een PCSK9-inhibitor als **aanvullende** lipidenverlagende behandeling werden geëvalueerd op **harde cardiovasculaire eindpunten** bij patiënten **zonder voorgeschiedenis van een myocardinfarct of CVA.**

De deelnemers aan de studie hadden echter wel een **(zeer) hoog cardiovasculair risico.** Het zou **onjuist zijn om deze populatie te beschouwen als een 'pure' primaire cardiovasculaire preventie-populatie,** aangezien bij de meeste deelnemers al sprake was van een duidelijk vastgestelde atherosclerotische aandoening. **Evolocumab is dus geen geneesmiddel voor de doorsneepatiënt.**

Laten we ook niet vergeten dat hypercholesterolemie slechts één van de vele cardiovasculaire risicofactoren is: de resultaten van deze studie mogen zeker niet het belang van **levensstijl- en voedingsmaatregelen** bij de preventie en behandeling van hart- en vaatziekten overschaduwen. In deze studie was meer dan een kwart van de deelnemers roker en lag de mediane BMI op 30 kg/m^2. Stoppen met roken, gezond eten, regelmatig sporten en afvallen zijn veel goedkopere maatregelen waarvan ook cardiovasculaire voordelen zijn aangetoond.

Bovendien leek de basisbehandeling met cholesterolverlagers bij de deelnemers niet optimaal: bijna 10% van de deelnemers gebruikte helemaal geen cholesterolverlagers en meer dan een kwart van de patiënten kreeg een minder intensieve cholesterolverlagende behandeling, ondanks een (sterk) verhoogd cardiovasculair risico.
Hoewel bijna de helft van de deelnemers diabetes met een hoog risico had, gebruikte slechts 10% van de patiënten gliflozine (een SGLT2-inhibitor) en 5% een GLP-1-analoog. Dat lijkt weinig, gezien de bewezen cardiovasculaire voordelen van deze middelen bij diabetes.
Door de **onvoldoende geoptimaliseerde basisbehandeling** van de deelnemers, zouden de resultaten van deze studie het effect van de onderzochte interventie kunnen overschatten.

Bovendien lijken de resultaten van de studie vooral beïnvloed te zijn door de componenten "**myocardinfarct**" en "**arteriële revascularisatie wegens ischemie**".
De primaire eindpunten, net als de eerste secundaire eindpunten die aan de hiërarchische toets werden onderworpen, bestonden uit samengestelde eindpunten die telkens een van deze componenten omvatten. En in de secundaire analyses waren de enige statistisch significante "confirmatieve" individuele eindpunten "myocardinfarct" en "arteriële revascularisatie wegens ischemie".
Wat betreft de mortaliteit was het enige individuele criterium dat nog "confirmatief" was "overlijden door coronaire oorzaak", maar dit was niet statistisch significant. Dit zou verklaard kunnen worden door een gebrek aan statistische power, aangezien de omvang van de onderzochte steekproef was berekend voor het primaire eindpunt met drie componenten ("3-point-MACE"). **Een netto voordeel op het gebied van mortaliteit moet dus nog worden aangetoond.**

De VESALIUS-CV-studie geeft heel weinig informatie over de ongewenste effecten van evolocumab. Hoewel de incidentie van ernstige ongewenste effecten in beide onderzochte groepen vergelijkbaar leek, zijn er meer gegevens nodig om de **veiligheid** van het geneesmiddel op lange termijn te beoordelen.

Tot slot is het jammer dat slechts twee van de 23 auteurs hebben aangegeven geen**financiële banden te hebben met het farmaceutische bedrijf** Amgen®, dat evolocumab op de markt brengt en de studie heeft gefinancierd.

Over welke specialiteiten gaat het?

Evolocumab: Repatha® (zie Repertorium)

Bronnen

- Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med. 2026;394(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2514428
- Editoriaal: Ndumele CE, Blumenthal RS. VESALIUS and the Anatomy of High-Risk Prevention. N Engl J Med. 2026;394(2):191-193. doi:10.1056/NEJMe2515447

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.