

Polypil hoogrisicopatiënt komt steeds dichterbij

Het lijkt erop dat een polypil voor hoogrisicopatiënten binnen enkele jaren op de markt komt. De eenvoudige inname vergroot de kans op therapietrouw, bovendien leidde gebruik van de polypil bij hoogrisicopatiënten tot een gemiddeld ongeveer 10% lager berekend risico op hart- en vaatziekten.

Auteur **Melvin Lafeber**

De term ‘polypil’ werd in 2003 geïntroduceerd door de professoren Wald en Law, beiden hoogleraren epidemiologie in Londen en betrokken bij meerdere vraagstukken rondom preventieve geneeskunde. De hoogleraren Wald en Law stelden een behandelstrategie voor waarin een vast gedoseerde combinatiepil met meerdere geneesmiddelen wordt gebruikt in de preventie van hart- en vaatziekten. Ze berekenden dat een polypil met acetylsalicylzuur, simvastatine en drie bloeddrukverlagende middelen meer dan 80% van de hartinfarcten en beroertes zou kunnen voorkomen, als iedereen ouder dan 55 jaar deze zou gebruiken, ongeacht de cholesterolwaarden of de bloeddruk [1].

Deze nieuwe behandelstrategie zou, volgens Wald en Law, een grotere invloed hebben op de preventie van hart- en vaatziekten dan iedere andere nieuwe interventie. Dit nieuwe concept was zowel revolutionair als controversieel: patiënten zouden niet behandeld worden op basis van hun totale risico op hart- en vaatziekten. Dit totale risico wordt geschat op basis van verschillende risicofactoren, zoals de hoogte van het cholesterolgehalte, de bloeddruk, het geslacht, de leeftijd, roken en dergelijke. Door individuen te selecteren op basis van uitsluitend de leeftijd zou je een groep individuen selecteren met een relatief laag risico op hart- en vaatziekten. Ook mensen die nooit een hartinfarct of beroerte krijgen, zouden behandeld worden met een polypil.

MENSEN MET EEN ONGUNSTIGE COMBI VAN RISICOFACTOREN HEBBEN GEMAK VAN DE POLYPIL

Door het concept van Wald en Law is de polypil veelal geassocieerd met de preventie van hart- en vaatziekten bij mensen met een relatief laag risico op deze ziekten. Daarentegen gebruiken patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten vaak reeds deze medicijnen, zoals diegenen met hartinfarct of beroerte in het verleden of met een ongunstige combinatie van risicofactoren. Met name deze patiënten kunnen baat hebben bij het gemak van een combinatiepil, waardoor het gebruik van een combinatiepil bij hoogrisicopatiënten de eerste stap zou kunnen zijn om een polypil op de markt te brengen [2].

Haalbaarheid

Bij patiënten met een hart- en vaatziekte in het verleden zijn zonder twijfel acetylsalicylzuur, een cholesterolverlagend middel en bloeddrukverlagers nodig om een nieuwe uiting van hart- en vaatziekten te voorkomen [3]. In de praktijk worden dergelijke effectieve geneesmiddelen echter niet altijd voorgeschreven aan de patiënten die daar veel baat bij kunnen hebben.

Volgens de huidige richtlijnen zou een zeer groot gedeelte van de patiënten die een hart- of vaatziekte doormaakten, behandeld moeten worden met de losse geneesmiddelen uit de polypil, op basis van een behandeling ‘op maat’ [3]. Immers, de meeste van die patiënten hebben een verhoogd LDL-cholesterolgehalte en verhoogde bloeddruk.

In een cohort is gekeken naar het gecombineerd gebruik van acetylsalicylzuur, een cholesterolverlagend middel en minimaal twee bloeddrukverlagende middelen bij patiënten met een hart- en vaatziekte in het verleden of diabetes mellitus type 2 binnen het ‘Second Manifestations of ARterial disease’ (SMART)-onderzoek. Het gebruik van de combinatie van deze medicijnen was gestegen van 9% in 1996 naar 66% in 2009.

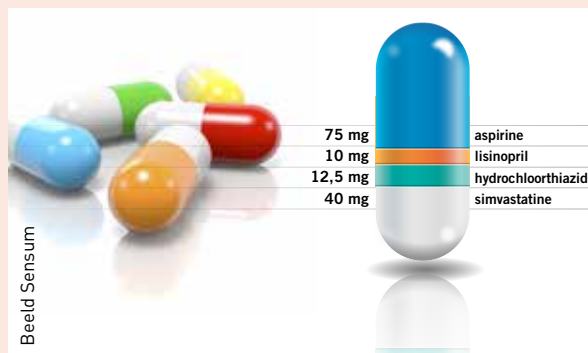
UMPIRE-onderzoek: polypil in het voordeel

Het UMPIRE-onderzoek toonde dat de polypil cardiovasculaire risicofactoren beter verlaagt dan reguliere zorg. In totaal deden hieraan duizend mensen uit India mee en ruim duizend personen uit het Verenigd Koninkrijk, Ierland en Nederland.

In de polypilgroep konden artsen kiezen voor een polypil met acetylsalicylzuur 75 mg, simvastatine 40 mg, lisinopril 10 mg met óf atenolol 50 mg óf hydrochloorthiazide 12,5 mg. In de groep die reguliere zorg kreeg, werd de behandeling voortgezet zoals voorgeschreven door de behandelend arts.

Na vijftien maanden werd gezien dat de therapietrouw in de polypilgroep een derde hoger was dan in de groep die reguliere zorg kreeg. Daarnaast waren het LDL-

cholesterolgehalte en de systolische bloeddruk verlaagd in de polypilgroep vergeleken met de andere groep [6].



Deze getallen komen overeen met de richtlijnen, waarin in de afgelopen jaren meer laagdrempelig geadviseerd wordt om cholesterol- en bloeddrukverlagende middelen voor te schrijven om zo het risico op hart- en vaatziekten te verlagen. Hoewel de richtlijnen in grote lijnen overeenkomen voor mensen met in het verleden een hartinfarct, beroerte, vaatziekte in de benen (*claudicatio intermittens*) of een aneurysma van de aorta, zijn er nog aanzienlijke verschillen in de behandeling van de verschillende uitingen van hart- en vaatziekten. Met name de patiënten met cardiale klachten worden het meest behandeld met de combinatie van geneesmiddelen [4].

Daarnaast blijken patiënten die in het verleden een hartinfarct hebben gehad en gebruik maken van een combinatie van deze geneesmiddelen een derde (33%) lager risico te hebben op een nieuwe uiting van een vaatziekte in de toekomst in vergelijking tot patiënten die niet al deze middelen gebruiken. Tevens werd aangetoond dat hoe minder van deze middelen gebruikt werden, des te hoger het risico op hart- en vaatziekten in de toekomst was [5].

Effectiviteit

Op dit moment worden diverse onderzoeken uitgevoerd naar de polypil in diverse patiëntpopulaties [2]. Het 'Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events' (UMPIRE)-onderzoek is het eerste klinisch onderzoek waarin een polypil-behandelstrategie vergeleken werd met de reguliere zorg bij patiënten met hart- en vaatziekten in het verleden of een vergelijkbaar hoog risico op vaatlijden. Bij hoogrisicopatiënten vervangt een polypil veelal een aantal losse pillen. Deze losse pillen kunnen verschillende geneesmiddelen zijn met uiteenlopende doseringen. Het vervangen van de losse pillen door een polypil zal dus een minder groot effect hebben bij sterk potente losse pillen

dan bij minder potente losse pillen. Het netto-effect van een polypil is wellicht bij sommige patiënten een combinatie van aan de ene kant een toegenomen therapietrouw, maar aan de andere kant een minder sterke werkzaamheid van de componenten van de polypil. Het effect van de switch naar een polypil lijkt daardoor sterk afhankelijk van de baseline-therapie.

Het effect van een polypil in relatie tot de potentie van de losse pillen is tevens in het UMPIRE-onderzoek beoordeeld. Bij hoogrisicopatiënten met een even potent cholesterolverlagend middel als de polypil (fluvastatine 80 mg, pravastatine 80 mg, simvastatine 40 mg, atorvastatine 10 mg en rosuvastatine 5 mg) leidde gebruik van een polypil tot een lagere LDL-cholesterolspiegel (verschil: $-0,14$ mmol/l; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95]: $-0,24$ tot $-0,04$). Het starten van een polypil bij patiënten met een minder potent cholesterolverlagend middel dan de polypil resulteerde, zoals verwacht, in een ruim lager LDL-cholesterolgehalte na twaalf maanden in vergelijking tot patiënten die de reguliere hebben voortgezet (verschil: $-0,25$ mmol/l; BI95: $-0,47$ tot $-0,02$).

Echter bij patiënten die 'losse' meer potente statines gebruikten dan in de polypil was er geen verschil in de hoogte van het LDL-cholesterolgehalte in vergelijking met de reguliere zorg (verschil: $-0,08$ mmol/l; BI95: $-0,20$ tot $0,08$). Opvallend genoeg ging de behandeling van het LDL-cholesterolgehalte niet achteruit bij het gebruik van een minder potente cholesterolremmer in de polypil. Eenzelfde trend werd gezien bij de bloeddrukverlagende middelen. In de polypil waren twee bloeddrukverlagende middelen gecombineerd. Bij patiënten die voor het onderzoek geen (verschil: $-5,4$ mmHg; BI95: $-11,4$ tot $-0,6$), één (verschil: $-6,2$ mmHg; BI95: $-9,4$ tot $-3,1$) of twee bloeddrukverlagende middelen (verschil: $-3,3$ mmHg;

BI95: -5,4 tot -1,2) hadden, zorgde het gebruik van een polypil voor een lagere systolische bloeddruk dan patiënten die de reguliere zorg hadden voortgezet. Bij patiënten die drie of meer bloeddrukverlagende middelen gebruikten, was geen verschil in systolische bloeddruk gevonden tussen de beide groepen (verschil -0,4 mmHg; BI95: -3,4 tot 2,7). Deze gegevens ondersteunen het idee dat de polypil de therapietrouw vergroot, waardoor het effect van een polypil versterkt wordt als deze meer potente geneesmiddelen bevat.

Aan de andere kant wordt het minder sterke effect van een minder potent geneesmiddel in de polypil gecompenseerd door een toegenomen therapietrouw, waardoor er netto geen nadelig effect lijkt te zijn.

Een belangrijkere bevinding was dat het gebruik van een polypil resulteerde in een gemiddeld circa 10% lager berekend risico bij hoogrisicopatiënten in vergelijking met de reguliere zorg (berekende relatief risico: 0,87; BI95 0,81 tot 0,93). Dit verlaagde risico werd gezien, ongeacht hoe krachtig de werkzaamheid van de geneesmiddelen was bij aanvang van het onderzoek. Deze gegevens zijn nog niet gepubliceerd.

Registratie

Ondanks aanwijzingen voor werkzaamheid is de polypil niet verkrijgbaar. De combinatiepil is een nieuwe uitdaging voor Europese en Amerikaanse wet- en regelgevers [7]. Niet eerder beoordeelden zij combinatiepillen met meer dan drie geneesmiddelen voor hart- en vaatziekten.

DE BEOORDELING VAN DE POLYPIL, HIER EEN EXEMPLAAR DAT VOOR ONDERZOEK IS GEBRUIKT, IS GECOMPLICEERD OMDAT DE GENEESMIDDELEN AANGRIJPEN OP VERSCHILLENDE RISICOFACTOREN.

DOOR DE LAGE KOSTEN KAN DE POLYPIL OOK WORDEN INGEZET IN ONTWIKKELINGSLANDEN

De beoordeling is extra gecompliceerd omdat de geneesmiddelen in de polypil aangrijpen op verschillende risicofactoren. Eerder geregistreerde combinatiepillen grijpen uitsluitend aan op één risicofactor, zoals het cholesterol of de bloeddruk. Doordat de wet- en regelgevers relatief onervaren zijn in het beoordelen van polypillen is nog onduidelijk welke registratieonderzoeken vereist zullen zijn.

Experts die terughoudend staan tegenover de polypil, pleiten voor hetzelfde onderzoek als dat nodig is bij geheel nieuwe geneesmiddelen. Andere deskundigen redeneren dat de losse geneesmiddelen van een polypil reeds tientallen jaren gebruikt worden en dat met deze middelen uitgebreide ervaring is opgedaan. Sommige patiënten zullen deze geneesmiddelen tegelijk innemen, waardoor geen groot verschil bestaat met een combinatiepil. Desalniettemin neigen de Europese en Amerikaanse regelgevers ernaar dat de effectiviteit van een polypil bewezen dient te worden met uitsluitend kortdurende onderzoeken. Grote eindpuntstudies met als uitkomst het optreden van hart- en vaatziekten lijken vooralsnog niet nodig voor patiënten met een hoog risico op hart- en vaatziekten [7]. Het lijkt er daarom op dat een polypil voor hoogrisicopatiënten binnen enkele jaren op de markt kan komen. ■

Zie voor de literatuurreferenties: pw.nl.



Polypil bevordert therapietrouw

De polypil kan therapietrouw bevorderen. Therapieontrouw zorgt ervoor dat cardiovasculaire risicofactoren onvoldoende behandeld worden. Met name een ingewikkelde behandeling, met een groot aantal geneesmiddelen op meerdere momenten op de dag, vergroot de therapieontrouw. Door de eenvoudige innamewijze zou een polypil de behandeling effectiever kunnen maken.

Door de lage kosten zou de polypil ook ingezet kunnen worden in ontwikkelingslanden en daar een aanzienlijke verbetering van de gezondheidszorg kunnen bewerkstelligen. De losse geneesmiddelen van een polypil zijn dusdanig kostbaar dat patiënten in ontwikkelingslanden zich deze geneesmiddelen niet kunnen veroorloven [2].

Literatuur

- 1 Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003;326:1419.
- 2 Lafeber M, Spiering W, Singh K, Guggilla RK, Patel V, Webster R. The cardiovascular polypill in high-risk patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2012;19:1234-1242.
- 3 Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology, European Association of Echocardiography, European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions, European Heart Rhythm Association, Heart Failure Association, European Association for Cardiovascular Prevention, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The fifth joint task force of the european society of cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Prev Cardiol* 2012;19:585-667.
- 4 Lafeber M, Grobbee DE, Spiering W, Graaf van der Y, Bots M, Visseren FLJ. The 'natural' use of polypill components in clinical practice in patients with vascular diseases or type 2 diabetes mellitus. *European Journal of Cardiac Prevention and Rehabilitation* (submitted). 2011.
- 5 Lafeber M, Spiering W, van der Graaf Y, Nathoe H, Bots ML, Grobbee DE, et al. The combined use of aspirin, a statin, and blood pressure-lowering agents (polypill components) and the risk of vascular morbidity and mortality in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 2013;166:282-289 e281.
- 6 Thom S, Poulter N, Field J, Patel A, Prabhakaran D, Stanton A, et al. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of cvd: The umpire randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-929.
- 7 Smith R, McCreedy T, Yusuf S. Combination therapy to prevent cardiovascular disease: Slow progress. *JAMA* 2013;309:1595-1596.