

Angina pectoris/ischemische hartziekte: everolimus 5489

HDL = high density lipoprotein, LDL = low density lipoprotein, OR = odds ratio

Bron	Studie	Effect
ref. 1 Kobashigawa JA et al. Cardiac allograft vasculopathy by intravascular ultrasound in heart transplant patients: substudy from the Everolimus versus mycophenolate mofetil randomized, multicenter trial. JACC Heart Fail 2013;1:389-99.	studie n=88	<p>Patiënten van 18-70 jaar werden na een harttransplantatie gerandomiseerd over behandeling met ofwel everolimus (n = 88; 1,5 mg/dag, streefwaarde voor de dalconcentratie 3-8 ng/ml) ofwel mycophenolaatmofetil. Everolimus werd gegeven met een verlaagde dosis cyclosporine, mycophenolaatmofetil met een volledige dosis. Alle patiënten kregen statines. Bij 16% van de patiënten was coronaire hartziekte de belangrijkste reden voor harttransplantatie.</p> <p>Vasculopathie van het harttransplantaat werd gemeten. Deze vasculopathie is een belangrijke oorzaak van overlijden op de langere termijn na een harttransplantatie. Risicofactoren zijn onder andere coronaire hartziekte in de voorgeschiedenis en hyperlipidemie. De vasculopathie bestaat uit een verdikking van de binnenste laag van de bloedvaten (intima). In een eerdere studie bleek een toename van de maximale intimadikte met 0,5 mm of meer in het jaar na transplantatie te leiden tot een verhoogd risico op overlijden, afstoting van het transplantaat, niet-fatale ernstige cardiale incidenten en meer nieuwe angiografische onregelmatigheden binnen 5 jaar na transplantatie. Voor cyclosporine is geen effect op vasculopathie van het harttransplantaat waargenomen.</p> <p>De toename van de maximale intimadikte in het jaar na transplantatie was kleiner met everolimus dan met mycophenolaatmofetil (0,03 versus 0,07 mm). Ook de incidentie van vasculopathie van het harttransplantaat (toename van de maximale intimadikte met 0,5 mm of meer) was lager voor everolimus (12,5% versus 26,7%). Het verschil bleef significant na correctie voor de risicofactoren leeftijd van de donor en plasmaconcentratie van LDL-cholesterol bij aanvang (OR = 0,258). Ook de incidentie van nieuw ontstane ziekte (toename van de maximale intimadikte met 0,5 mm of meer bij een aanvangsdikte kleiner dan 0,5 mm) was lager voor everolimus (9,1% versus 19,8%).</p> <p>Het percentage patiënten met heel hoge plasmaconcentraties van LDL-cholesterol ($\geq 4,9$ mmol/l) na 1 jaar was groter met everolimus dan met mycophenolaatmofetil (22,7% versus 6,9%). Toename van LDL-cholesterol had echter geen invloed op de maximale intimadikte.</p> <p>In een eerdere studie bleek everolimus ook effectiever dan azathioprine in het voorkomen van vasculopathie van het harttransplantaat.</p>
ref. 2 Zakliczynski M et al. In the era of the universal use of statins dyslipidemia's are still common in heart transplant recipients: a cross-sectional study. Transplant Proc 2011;43:3071-3.	studie n=71	<p>Medische dossiers werden bestudeerd van 322 patiënten die gemiddeld 7 jaar eerder een harttransplantatie ondergingen. 71 patiënten kregen daarna everolimus. Van de 322 patiënten had 35% coronaire hartziekte voor de transplantatie en kreeg 77% statines. Statines verminderen het risico op episoden van acute afstoting in het jaar na transplantatie. Bovendien verminderen statines het optreden van coronaire vasculopathie van het harttransplantaat. Het aantal episoden van acute afstoting bedroeg gemiddeld 1,9. 24% van de patiënten had vasculopathie van het harttransplantaat en bij 11% leidde dit tot het optreden van een myocardinfarct en/of de noodzaak voor een dotterbehandeling.</p> <p>42% van de patiënten had een plasmaconcentratie van LDL-cholesterol hoger dan 3 mmol/l. Bij deze patiënten was ook de plasmaconcentratie van triglyceriden hoger. Multiple logistische regressieanalyse identificeerde de volgende significante risicofactoren voor hoog LDL-cholesterol: hogere leeftijd, gebruik van everolimus en ontbreken van statines en/of tacrolimus als medicatie.</p> <p>Het risico op een myocardinfarct of noodzaak voor een dotterbehandeling ten gevolge van vasculopathie van het harttransplantaat was hoger bij een hoge plasmaconcentratie van totaal cholesterol (> 5 mmol/l) en/of bij een lage plasmaconcentratie van HDL-cholesterol. Gebruik van everolimus en ontbreken van tacroli-</p>

		mus als medicatie waren risicofactoren voor hoog totaal cholesterol. Gebruik van everolimus was geen risicofactor voor laag HDL-cholesterol. De auteurs geven aan dat in een studie uit 2003 is gebleken dat everolimus de toename van de intimadikte van coronaire slagaderen vermindert, maar de overleving op korte of lange termijn niet verbetert.
ref. 3 SPC Certican (everolimus) 27-03-15.		<u>Waarschuwing</u> : Het gebruik van Certican met ciclosporine micro-emulsie of tacrolimus bij transplantatiepatiënten is geassocieerd met verhoging van serumcholesterol en triglyceriden wat behandeling kan vereisen. <u>Bw</u> : De meest voorkomende bijwerkingen zijn o.a. hyperlipidemie, ontstaan van diabetes mellitus, hypertensie. Zeer vaak: hyperlipidemie (cholesterol en triglyceriden), ontstaan van diabetes mellitus, hypertensie. Vaak: tachycardie.

Opmerkingen:

- Van de studies naar een gunstig effect op vasculopathie van harttransplantaten is alleen de meest recente opgenomen.
- Het Informatarium Medicamentorum 2015 vermeldt:
Toepassing niet geregistreerd: als medisch hulpmiddel (CE-kenmerk) in de vorm van een everolimus-afgeevende coronarstent bij 'de novo' coronaire arteriële atherosclerose.
Contra-indicaties: Voorzichtigheid is geboden bij o.a. coronaire hartziekte, en vanwege mogelijke verergering bij hypertensie, hyperlipidemie en diabetes mellitus.
- Werkgroep: Everolimus verhoogt de plasmaconcentratie van LDL-cholesterol. Everolimus heeft echter ook eigenschappen die het risico op atherosclerose verminderen, getuige het gebruik in 'drug-eluting' stents. Er zijn geen aanwijzingen dat het netto effect tot een toename van het risico op een myocardinfarct leidt. Om deze reden is besloten tot een nee/nee-bewaking.

Datum literatuursearch: 23 mei 2015.

Risicofactoren	-
Incidentie	-

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	nee	nee	19 november 2015