

ABSTRACT

Revue de la Faculté de médecine et de médecine dentaire de l'UCLouvain



WAT VALT ER TE LEREN UIT DE AANBEVELINGEN VAN DE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY EN DE EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY (2019) OVER DE BEHANDELING VAN DYSLIPIDEMIEËN TER PREVENTIE VAN CARDIOVASCULAIRE ZIEKTEN ?

Olivier S. Descamps, Johan De Sutter, Ann Mertens, Caroline Wallemacq, Michel Langlois, Ann Verhaegen, Ernst Rietzschel, Guy De Backer

Wat valt er te leren uit de aanbevelingen van de European Society of Cardiology en de European Atherosclerosis Society (2019) over de behandeling van dyslipidemieën ter preventie van cardiovasculaire ziekten? *

Olivier S. Descamps¹, Johan De Sutter², Ann Mertens³, Caroline Wallemacq⁴, Michel Langlois⁵, Ann Verhaegen⁶, Ernst Rietzschel⁷, Guy De Backer⁸

What should be taken into account from the 2019 recommendations of the European Atherosclerosis Society and European Society of Cardiology concerning dyslipidemia management for preventing atherosclerotic cardiovascular disease?

Several members of the Belgian Societies of Atherosclerosis and Cardiology have revisited in the form of 10 questions the main points of the new recommendations of the European Atherosclerosis Society (EAS) and European Society of Cardiology (ESC) concerning dyslipidemia management for preventing atherosclerotic cardiovascular disease (AVD). These new guidelines are underpinned by a number of key concepts, including the certainty that LDL cholesterol is the major cause underlying the development of atherosclerosis, that reducing LDL cholesterol helps diminish cardiovascular risk, that this cardiovascular benefit is the same regardless of how this reduction is met (nutrition, statin, ezetimibe, or PCSK9 inhibitor), and that there is neither a lower limit to this effect nor any danger at all of extremely low LDL cholesterol levels. To effectively put this knowledge into practice, a step-by-step approach is recommended; thereby enabling us to weight the intensity of the preventive approach based on individuals' overall MCVA risk and their baseline (untreated) LDL-C levels.

KEY WORDS

Cardiovascular prevention, risk factor, cholesterol, diabetes, statin

Enkele leden van de Belgische Vereniging voor Atherosclerose en Cardiologie, hebben de belangrijkste punten van de nieuwe aanbevelingen van de "European Atherosclerosis Society" (EAS) en van de "European Society of Cardiology" (ESC) voor de behandeling van dyslipidemie ter preventie van cardiovasculaire aandoeningen opnieuw bekeken en verwerkt in 10 vragen. De nieuwe richtlijnen zijn gebaseerd op een aantal sleutelconcepten, waaronder de zekerheid dat LDL-cholesterol een van de oorzaken is bij de ontwikkeling van atherosclerose en dat het verlagen van het LDL-cholesterol het cardiovasculair risico vermindert, onafhankelijk van de wijze waarop deze daling bereikt wordt (voeding, statine, ezetimibe, PCSK-9 inhibitor,...). Tevens blijkt er geen ondergrens te zijn voor het cardiovasculaire benefit en wordt er geen verhoogd gezondheidsrisico aangetoond, zelfs niet bij zeer lage LDL-cholesterolwaarden. In de praktijk wordt een stapsgewijze benadering aanbevolen, waarbij de intensiteit van de behandeling en de streefwaarde van het LDL-cholesterol afgewogen wordt op basis van het algemeen cardiovasculair risico en het onbehandelde LDL-cholesterol.

Ondersteund door : *Sofie Brouwers (OLV, Aalst), Ian Buyschaert (A.S.Z., Aalst), Marc Claeys (UZ Antwerpen), Frank Cools (AZ Klina, Brasschaat), Bernard Cosyns (UZ Brussel), Dries De Cock (Jan Yperman leper), Karl Dujardin (AZ Delta, Roeselare), Ivan Elegeert (AZ Groeninge, Kortrijk), Alex Heyse (AZ Glorieux, Ronse), Pieter Koopman (Jessa Ziekenhuis, Hasselt), Gunther Maudens (AZ Sint Lucas, Gent), Dirk Mertens (Jessa Ziekenhuis, Hasselt), Marcel Twickler (UZA & AZ Monica Deurne), Carlos Van Mieghem (AZ Groeninge, Kortrijk), Herman Van der Stighelen (AZ Turnhout), Thomas Vanassche (UZ Leuven), Paul Vermeersch (ZNA), Bart Vets (Imelda, Bonheiden), Mathias Vrolix (ZOL, Genk)*

INLEIDING

In 2019 werden nieuwe aanbevelingen uitgebracht over de behandeling van dyslipidemieën ter preventie van atherosclerotische cardiovasculaire ziekten (ASCVZ) door een werkgroep van de European Society of Cardiology (ESC) en de European Atherosclerosis Society (EAS). Dit lijvig document (78 pagina's) is beschikbaar (1) evenals een pocket versie ervan

(www.escardio.org/guidelines).

De Belgian Atherosclerosis Society heeft uit deze nieuwe aanbevelingen een selectie gemaakt van wat voor de dagelijkse praktijk belangrijk is. Klasse I aanbevelingen berusten op evidentie en/of consensus waar iedereen het over eens is; Klasse II aanbevelingen zijn meer omstreden en worden onderverdeeld in IIa waarbij nut en werkzaamheid minder ter discussie staan en in IIb aanbevelingen waarbij nut en werkzaamheid op minder evidentie en/of consensus berusten.

De behandeling van dyslipidemieën ter preventie van ASCVZ berust in de eerste plaats op een reductie in het bloed van het gehalte aan Lage Densiteit Lipoproteïnen (LDL) wat geraamd kan worden door het meten van het cholesterolgehalte van deze LDL, het LDL-cholesterolgehalte (LDL-C). Het verband tussen LDL en ASCVZ is oorzakelijk (2) en het is overvloedig aangetoond in gecontroleerde gerandomiseerde interventie studies dat een verlaging van het LDL-C gepaard gaat met preventie van ASCVZ met als vuistregel dat een reductie van 40 mg/dL resulteert in 20% minder ASCVZ (3).

Om deze kennis in de praktijk te brengen op een kosten-effectieve wijze is een stapsgewijze aanpak aanbevolen met als doel de intensiteit van de preventieve aanpak afhankelijk te maken van het totale risico op ASCVZ van het individu en van zijn onbehandeld LDL-C.

Op enkele vragen die men zich over het onderwerp in de dagelijkse praktijk kan stellen wordt in deze brochure thans ingegaan.

WIE KOMT IN AANMERKING VOOR PREVENTIE VAN ASCVD ?

In principe iedereen maar in de praktijk zal men de aanpak op individueel vlak vooral afhankelijk maken van het totale risico op ASCVZ en van het onbehandeld LDL-C gehalte. Door het inschatten van het totale risico kan men de bevolking in 'strata' indelen; dit is in figuur 1 weergegeven met vier categorieën van totaal risico gaande van sterk-verhoogd over verhoogd, matig-hoog en laag risico.

Voor personen zonder ASCVZ en zonder diabetes mellitus, nierinsufficiëntie of sterk verhoogde risicofactoren wordt aanbevolen het totale CV risico in te schatten aan de hand van bestaande modellen zoals bijvoorbeeld het SCORE model ; dit laatste wordt in Europa aanbevolen ook omdat het model in elk land kan worden ge-recali-

breerd rekening houdend met nationale gegevens ; dit is voor België gebeurd (4) en dit model wordt in figuur 2 weergegeven. In de 2019 ESC/EAS guidelines wordt ook aanbevolen om bij het inschatten van het totale cardiovasculaire (CV) risico rekening te houden met andere factoren die mee het risico bepalen maar niet in het model werden opgenomen. In tabel 1 zijn dergelijke factoren weergegeven. Ook andere lipidenparameters zoals het HDL-cholesterol (HDL-C), triglyceriden (TG) en Lp(a) houden verband met het totale CV risico. Er wordt ook aanbevolen om bij personen met een matig-hoog risico subklinische atherosclerose op te sporen aan de hand van CT-scan en/of carotis echografie ; dit resultaat kan resulteren in een re-classificatie naar de categorie laag of hoog CV risico met consequenties naar preventie toe.

In figuur 2 worden coëfficiënten weergegeven waarmee het resultaat van het SCORE model voor België kan worden aangepast in functie van HDL-C gehalte en van de familiale voorgeschiedenis van prematuur ASCVZ(5).

BIJ WELKE PATIËNTEN ZAL MEN DE INTENSITEIT VAN DE PREVENTIEVE AANPAK MAXIMALISEREN ?

Bij de patiënten die men heeft geïdentificeerd op basis van hun klinische voorgeschiedenis als « verhoogd risico » of « sterk verhoogd risico » (figuur 1).

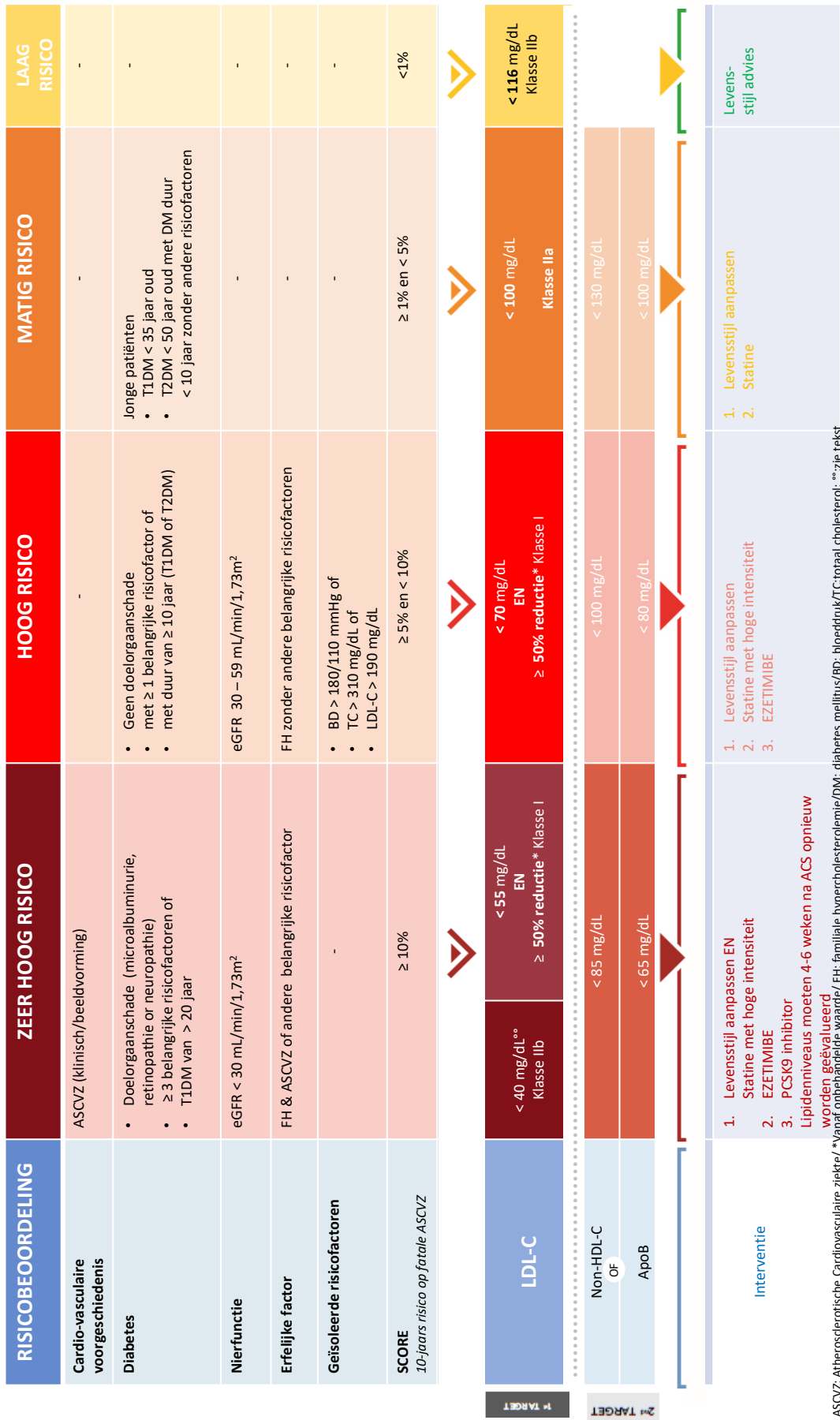
Het risico van een patiënt wordt beschouwd als « sterk verhoogd » wanneer hij/zij zich in een van de volgende klinische situaties bevindt :

- Antecedenten van ASCVZ
- Ernstige nierinsufficiëntie (eGFR < 30 ml/min/1.73m²)
- Diabetes verwikkeld door minstens één teken van orgaanschade of geassocieerd met >= 3 majeure risicofactoren, of type 1 diabetes die al meer dan 20 jaar bestaat
- Familiale hypercholesterolemie met ASCVZ of met minstens één andere majeure risicofactor
- Patient met een SCORE risico op cardiovasculaire mortaliteit van minstens 10% binnen de 10 jaar (figuur 2)

Het risico van een patient wordt beschouwd als « verhoogd » wanneer hij/zij zich in een van de volgende klinische situaties bevindt :

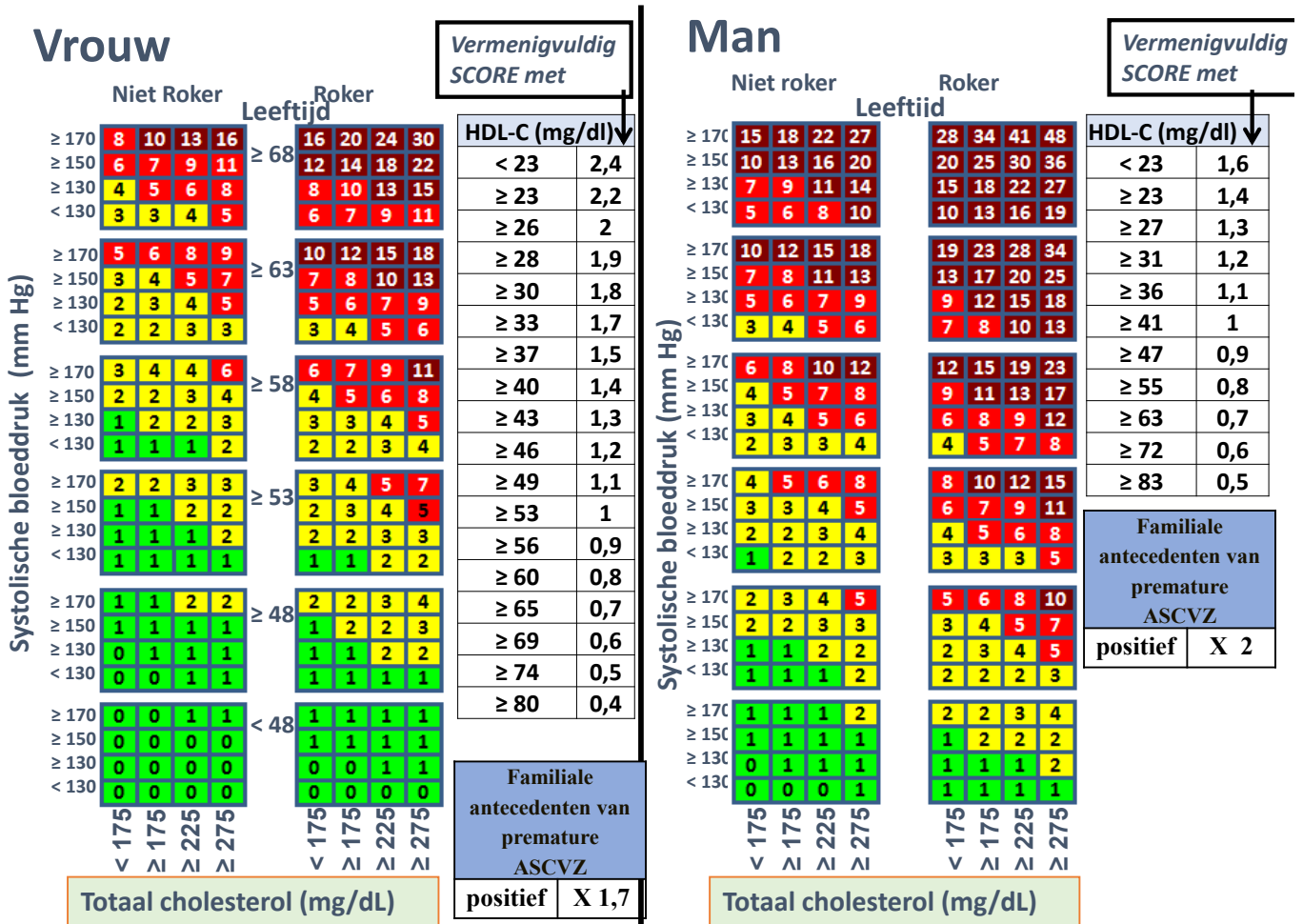
- Matige nierinsufficiëntie (eGFR 30-59 ml/kg/1.73m²)
- Diabetes zonder argumenten voor orgaanschade, die al meer dan 10 jaar bestaat, of met een andere additionele risicofactor
- Familiale hypercholesterolemie zonder andere majeure risicofactoren
- Sterk verhoogde risicofactor zoals bloeddruk > 180/110 mmHg, totaal cholesterol > 310 mg/dl of LDL-C > 190 mg/dl
- Patient met een SCORE risico op cardiovasculaire mortaliteit >=5 en <10% binnen de 10 jaar (figuur 2).

FIGUUR 1. Algoritme voor cardiovasculaire preventie in 3 stappen



1. Het inschatten van het cardiovasculair risico; 2. Het vastleggen van de streefdoelen; 3. Het voorzien van de meest geschikte interventies om de streefdoelen te bereiken.

FIGUUR 2. De SCORE kaart



De schatting van het risico op cardiovasculaire sterfte binnen de 10 jaar voor een bepaalde patiënt kan in deze tabel worden berekend aan de hand van een aantal conventionele risicofactoren (leeftijd, geslacht, roken, systolische bloeddruk, totaal cholesterol). Vervolgens kan dit risicopercentage nog verder aangepast worden met een vermenigvuldigingsfactor die rekening houdt met de waarde van HDL-C en de aanwezigheid van een familiale voorgeschiedenis van premature ASCVZ.

TABEL 1. Factoren die het SCORE-risico kunnen wijzigen

- Lage sociale klasse
- Obesitas en centrale obesitas: gemeten met BMI en buikomtrek
- Fysieke inactiviteit
- Psychosociale stress (inclusief vitale uitputting)
- Familiale voorgeschiedenis van premature ASCVZ (man < 55 jr; vrouw < 60 jr)
- Ernstige geestesziekten
- Chronische immuun-gemedieerde inflammatoire ziekten
- Behandeling voor HIV infectie
- Obstructieve slaap apnoe syndroom
- Voorkamerfibrillatie, linker ventrikel hypertrofie, niet-alcoholische leversteatose

DIENT MEN DAN GEEN AANDACHT TE BESTEDEN AAN DE PATIENT MET EEN LAAG OF MATIG RISICO ?

Nee! Bij deze patienten moedigen de richtlijnen ons juist aan om het risico concreet te duiden en te bespreken, en dit zeker bij die patiënten die zich mogelijks in de hoog of zeer hoog risico groep zouden komen te bevinden in de nabije toekomst of door de aanwezigheid van andere risicofactoren (zie tabel 1).

Bij jonge patienten met laag of matig risico, kan de arts gebruik maken van de SCORE tabel door een eenvoudige extrapolatie te maken naar een meer gevorderde leeftijd. De illustratie van deze extrapolatie kan de patient toelaten om beter de noodzaak te begrijpen om de levensstijl aan te passen om zo te vermijden om in de rode/donkerrode risico zone terecht te komen bij het ouder worden.

Adviezen ivm voeding moeten gegeven worden voor alle risicogroepen, ook voor diegenen met een laag of matig risico. Een meer prioritaire plaats geven aan een evenwichtige voeding is één van de belangrijke wijzigingen in deze nieuwe aanbevelingen en dit ook voor patienten met een laag risico om, aan de hand van aanpassingen van de voeding, een LDL-C lager dan 116 mg/dl te kunnen bereiken.

WELKE ZIJN DE STREEFWAARDEN VOOR LDL-C DIE WE, AFHANKELIJK VAN HET TOTALE RISICO OP ASCVZ, TRACHTEN TE BEREIKEN EN WAAROM ZIJN DIE NOGMAALS VERLAAGD VERGELEKEN MET VORIGE AANBEVELINGEN ?

De streefwaarden voor LDL-C, afhankelijk van het totale CV risico zijn in figuur 1 voorgesteld. De streefwaarden voor LDL-C in de verschillende categorieën van totaal CV risico werden aangepast op basis van een kritische synthese van de beschikbare evidentie; de klasse van de aanbevelingen zijn in figuur 1 voor elke categorie aangegeven.

De nieuwe aanbevelingen zijn gekenmerkt door een belangrijke verlaging van de therapeutische targets voor LDL-C en de noodzaak om het LDL-C met minstens 50% te verlagen bij patienten met hoog of zeer hoog risico. Bij deze laatste risicogroepen wordt aanbevolen het LDL-C tot een erg laag gehalte te brengen voor zover dit door de patiënt wordt verdragen wat neerkomt op « the lowest is the best ». Deze streefdoelen worden ondersteund door het feit dat aangetoond is dat een verlaging van het LDL-C onder de 70 mg/dl gepaard gaat met een regressie van atheroom plaques en dat bij patiënten met een voorgeschiedenis van ASCVZ deze plaque regressie geassocieerd is aan een betere CV prognose.

Het is juist dat elke nieuwe richtlijn een verlaging van de LDL-C streefwaarden met zich heeft meegebracht. Dit is niet verwonderlijk, onrustwekkend of onder invloed van de farmaceutische industrie, maar is wel het gevolg van resultaten van klinische studies die preventie van ASCVZ aan de hand van LDL-C verlaging ondersteunen en van de progressieve evolutie in de therapeutische moge-

lijkheden (7). De streefwaarden die in de aanbevelingen zijn voorgesteld steunen op wat in de klinische studies werd waargenomen. Op basis van deze studies heeft men kunnen aantonen dat er geen grenswaarde voor LDL-C bestaat beneden dewelke er geen cardiovasculair voordeel meer is (« lowest is best »). De curve voor therapeutisch voordeel voor LDL-C verlaging is met andere woorden geen « J » curve zoals voor de glycemie of de bloeddruk, maar wel een rechte die lineair blijft zelfs bij de laagste LDL-C waarden. Aldus is het bij patiënten met een sterk verhoogd risico aanbevolen een LDL-C < 55 mg/dL na te streven EN minstens 50% reductie ten opzichte van de uitgangswaarde ; bij bepaalde van die patiënten die ondanks een behandeling met een maximaal getolereerd statine binnen de twee jaar na een eerste ASCVZ voorval toch recidiveren kan zelfs overwogen worden een LDL-C < 40 mg/dL na te streven.

IS HET GEVAARLIJK OM HET LDL-C GEHALTE TOT ERG LAGE CONCENTRATIES TE REDUCEREN ?

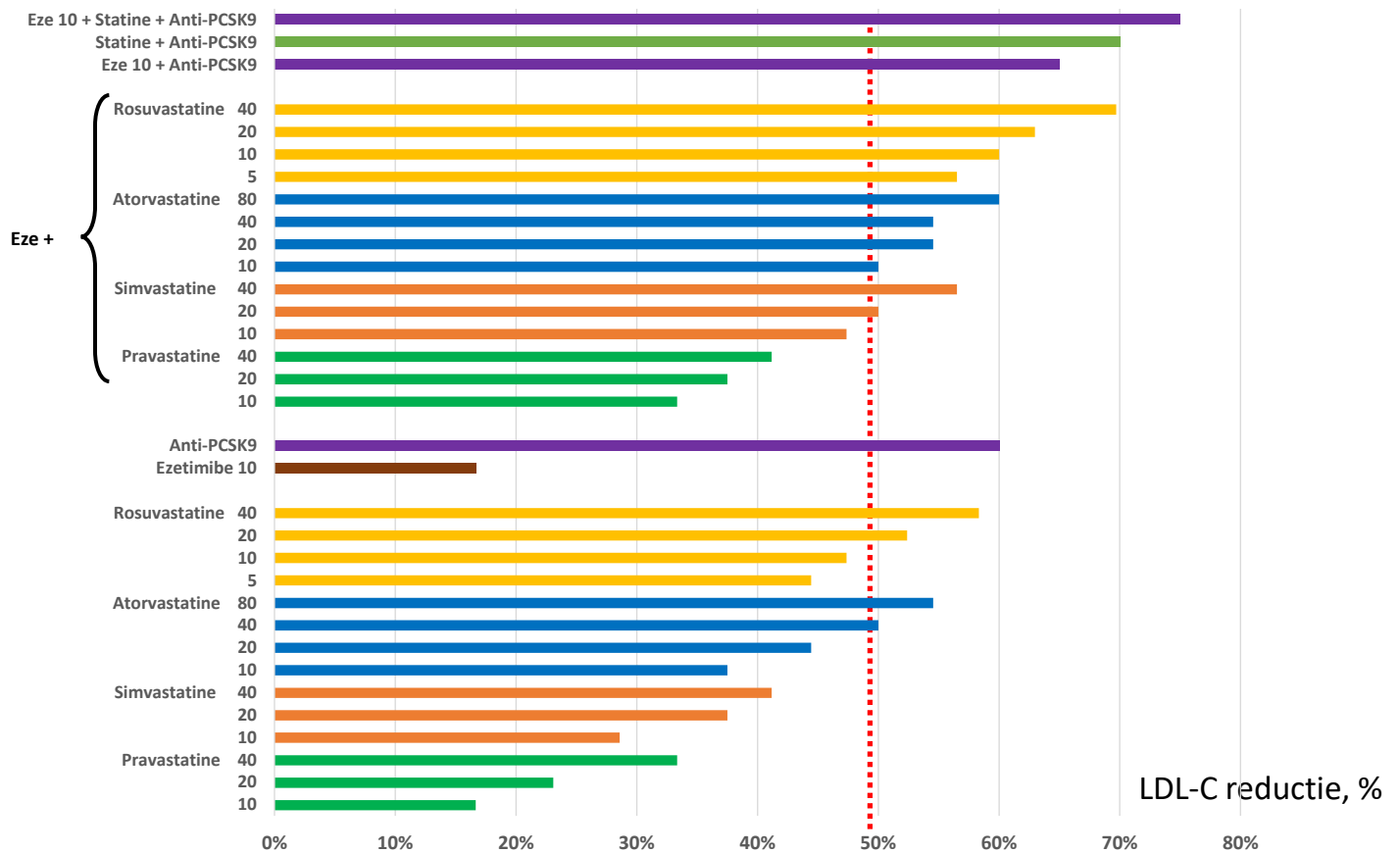
Zeker niet ! Het verlagen met farmaca van het LDL-C gehalte tot erg lage concentraties gaat met geen specifieke bijwerkingen gepaard. De vetverlagende medicamenten waar men thans over beschikt hebben naast het LDL-C verlagend effect een vrij veilig risicoprofiel. Statines kunnen bij een klein aantal patiënten spierpijnen veroorzaken.

HOE KIES IK DE MEEST AANGEWEEZEN MEDICATIE OM DE LDL-C STREEFWAARDE TE BEREIKEN ?

De LDL-C streefwaarde en de reductie die men wil bereiken is afhankelijk van de risicocategorie tot dewelke de patiënt behoort (zie figuur 1). Afhankelijk van het onbehandeld LDL-C gehalte en van de streefwaarde kan men inschatten hoeveel LDL-C reductie nodig zal zijn. De LDL-C reductie die met een statine kan worden bereikt is afhankelijk van het soort statine en van de dosis. In de regel worden atorvastatine 40 of 80 mg/d en rosuvastatine 20 of 40 mg/d als 'krachtige' statines aanzien. In figuur 3 wordt een overzicht gegeven van de LDL-C verlaging die kan worden bekomen met diverse behandelingsschema's. Uit de figuur kan worden afgeleid welke schema's gemiddeld gezien gepaard gaan met een LDL-C reductie van minstens 50%, een verlaging die thans wordt aanbevolen bij patiënten met een verhoogd of sterk verhoogd CV risico.

Let wel, dit zijn gemiddelde cijfers en er bestaat een grote inter-individuele variatie in het antwoord van het LDL-C gehalte op een bepaalde dosis van een bepaald statine. Bijvoorbeeld, een behandeling met rosuvastatine 20 mg/d zal gemiddeld gezien een daling van LDL-C van ongeveer -50 % meebrengen maar dat kan van persoon tot persoon variëren van amper -10% tot -80%. Het is dus van groot belang om na het instellen van een behandeling het resultaat na enkele weken met de patiënt te evalueren zowel naar werkzaamheid als naar veiligheid toe. Bij patiënten die een acuut coronair syndroom hebben

FIGURE 3. Gemiddelde LDL-C verlagng (in %) met diverse behandelingschema's°.



°Anti-PCSK9: PCSK9 inhibitoren; eze: ezetimibe.

doorgemaakt zal het vrijwel steeds nodig zijn een statine van hoge intensiteit te gebruiken om de streefwaarden te bereiken; het wordt daarom ook aanbevolen om deze patiënten te ontslaan uit het ziekenhuis met een hoge intensiteit statine (tenzij contraïndicatie).

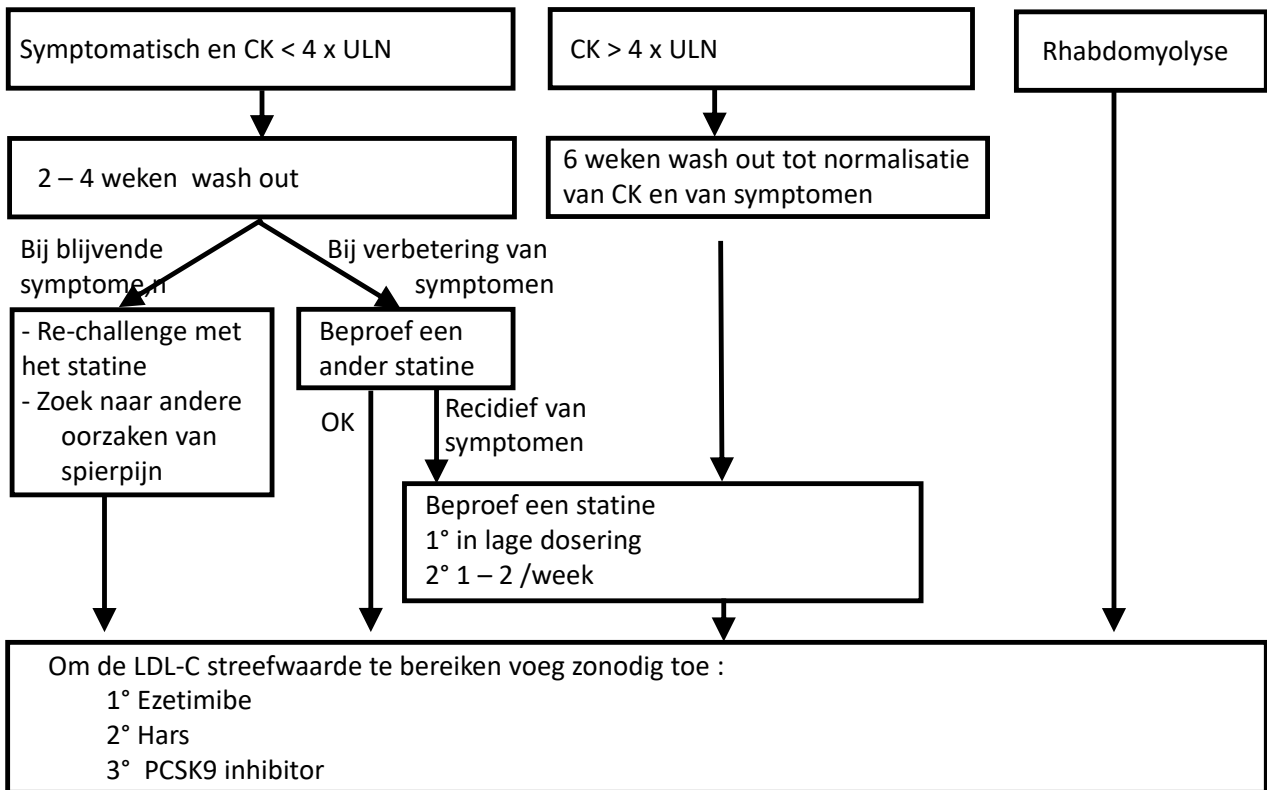
AANBEVELINGEN VOOR DE BEHANDELING VAN DYSLIPIDEMIEËN BIJ PERSONEN OUDER DAN 65 JAAR.

- Bij oudere patiënten met ASCVZ is de behandeling van dyslipidemieën niet anders dan bij jongere patiënten met ASCVD.
- Voor primaire preventie van ASCVZ bij ouderen <=75 jaar is een behandeling met statines aangewezen afhankelijk van het totale risico op ASCVZ.
- Het is aanbevolen om statines op te starten aan een lage dosis bij patiënten met nierinsufficiëntie en/of bij mogelijke interactie met andere medicatie.

AAN WAT MOET MEN DENKEN IN GEVAL VAN FAMILIALE ANTECEDENTEN VAN PREMATURE ASCVZ EN/OF IN GEVAL VAN EEN STERK VERHOOGD LDL-C GEHALTE ?

In dergelijke gevallen moet men denken aan een familiale hypercholesterolemie (FH) maar ook aan het voorkomen in de familie van een sterk verhoogd Lp(a) gehalte. FH is een autosomaal dominante afwijking die verantwoordelijk is voor een stoornis in de metabolisatie van LDL partikels en gekenmerkt wordt door een sterke verhoging van het LDL-C gehalte waardoor een sterk verhoogd risico op het prematuur voorkomen van ASCVZ. De prevalentie van FH is ongeveer 1/300 personen (ongeveer 40.000 Belgen). FH is nog steeds onvoldoende gediagnosticeerd en wordt onderbehandeld overal ter wereld. De klinische diagnostiek kan worden bevestigd aan de hand van een score op basis van de Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) criteria waarbij rekening wordt gehouden met persoonlijke antecedenten van premature ASCVZ, met de familiale voorgeschie-

FIGURE 4. Algoritme voor de aanpak van spierpijnen tijdens een behandeling met statines.



denis van premature ASCVZ, met de aanwezigheid van arcus cornea op jonge leeftijd of van peesxanthomata en met het gehalte van het onbehandeld LDL-C (1). Eens gediagnosticeerd is een diepgaand opsporingsonderzoek in de familie aangewezen (« cascade onderzoek ») teneinde andere personen met de aandoening te identificeren en van zodra mogelijk te behandelen (rond de leeftijd van 10 jaar).

Resultaten van epidemiologische en van mendeliaanse randomisatie studies wijzen op een oorzakelijk verband tussen het Lp(a) gehalte en het risico op ASCVZ (6). Het Lp(a) gehalte is vrij stabiel zodat een éénmalige meting volstaat om een individu te kenmerken. Het Lp(a) gehalte kan personen die volgens het SCORE model slechts een laag of matig verhoogd risico zouden hebben in een hogere risico categorie brengen. Personen met een sterk verhoogd Lp(a) gehalte (meer dan 180 mg/dL of > 430 nmol/L) hebben een risico op ASCVZ vergelijkbaar met dit van personen met FH.

WAT TE DOEN ALS DE PATIËNT KLAAGT VAN SPIERPIJNEN ?

Spierpijnen worden vaak als bijwerking van statines vermeld (8). Deze klachten moeten niet onderschat worden maar ook niet overschat zoals vaak in media voorkomt of bij sommige patiënten.

In gerandomiseerde, gecontroleerde en dubbel-blinde studies ging een behandeling met statines met weinig of geen spierpijnen gepaard vergeleken met wat met placebo werd gezien. In observationele studies daarentegen waarbij de patiënt weet welk product hij/zij gebruikt klagen 10 tot 15% van de patiënten die statines nemen van spierzwakte, -krampen of -pijn.

In figuur 4 wordt het algoritme weergegeven uit de 2019 ESC/EAS Guidelines met betrekking tot de aanpak van spierpijnen tijdens een behandeling met statines. Men zal een korte-of langdurige onderbreking van de behandeling overwegen afhankelijk van de ernst van de klachten, de lokalisatie van de pijn, het tijdsverloop sinds het opstarten van de behandeling en van het CK gehalte.

Afhankelijk van het verder verloop van klachten en CK gehalte zal een 're-challenge' kunnen overwogen worden en naargelang dat resultaat kan men verder gaan met een lage dosis, progressief op te drijven; in geval van volledige intolerantie en van het totale CV risico moeten andere vetverlagende farmaca worden overwogen in monotherapie of in combinatie. Wanneer men het LDL-C streefcijfer toch niet bereikt dan kan het totale risico op ASCVZ nog verder worden verlaagd door maximale aandacht te besteden aan andere CV risicofactoren.

WAT TE DOEN BIJ PATIËNTEN MET VERHOOGDE TRIGLYCERIDEN EN/OF EEN VERLAAGD HDL-CHOLESTEROL GEHALTE ?

Een laag HDL-cholesterol gehalte (HDL-C) en verhoogde triglyceriden (TG) gaan gepaard met een verhoogd risico op ASCVZ. Maar tot heden is er onvoldoende evidentie om aan te nemen dat een medicamenteuze verhoging van HDL-C of een reductie van TG met farmaca leidt tot minder ASCVZ. Het HDL-C en TG gehalte kan dus wel gebruikt worden om het totale risico op ASCVZ in te schatten maar is geen behandelingsdoel op zich. Bij patiënten met sterk verhoogde TG (>400 mg/dL) kan het LDL-C gehalte met de Friedewald formule niet berekend worden. Bij dyslipidemieën met hoge TG en/of laag HDL-C zoals nog al eens gezien bij personen met metabool syndroom, pre-diabetes of type 2 diabetes, wordt aanbevolen het niet-HDL-cholesterol (Niet-HDL-C) of het apoB als streefdoel te gebruiken.

Het Niet-HDL-C is gemakkelijk te berekenen door het totale cholesterol gehalte te verminderen met het HDL-C. Het Niet-HDL-C includeert alle cholesterol aanwezig in alle atherogene lipoproteïnen: LDL, Lp(a) en de TG-rijke lipoproteïnen (9). Dit betekent dat, wanneer de LDL-C streefwaarde bereikt wordt maar het niet-HDL-C nog steeds boven streefdoel is, het aantal TG-rijke lipoproteï-

nen onvoldoende verlaagd is en dus ook het risico voor ASCVZ onvoldoende verminderd is ondanks optimale LDL-C. ApoB is een meer directe raming van het aantal LDL partikels in het bloed en is meer accuraat dan de LDL-C berekening bij hypertriglyceridemie (9). In figuur 1 zijn streefwaarden voor niet-HDL-C en voor apoB weergegeven in de diverse categorieën van totaal CV risico.

Hoewel statines de eerste keuze blijven voor cardiovasculaire preventie bij patiënten met hypertriglyceridemie en/of lage HDL-C, is het belangrijk om de leefstijl en de voeding te corrigeren (vermijd overtollige suikers, zetmeelrijk voedsel, verzadigde vetten en alcohol).

BESLUIT

In de nieuwe aanbevelingen wordt er aangedrongen om de streefwaarden van LDL-C en niet-HDL-C per risicocategorie zoveel mogelijk te bereiken. Bovendien benadrukken de richtlijnen het belang om alle risicofactoren te behandelen (multifactoriële aanpak) en uiteraard is dit – net zoals de streefwaarde voor LDL-C – des te belangrijker bij patiënten met een "hoog" of "zeer hoog" CV risico. Dit betekent het nastreven van een goede glycemie controle bij de diabetespatiënt, een optimale bloeddrukcontrole ingeval van hypertensie, het benadrukken van rookstop en een evenwichtige, gezonde voeding voor iedereen. Het bereiken van zeer lage LDL-C en niet-HDL-C waarden blijkt alleen maar voordelen te hebben en geen nadelen. Vandaar kunnen combinaties van cholesterolverlagende middelen gebruikt worden om de grootste cholesterol daling te bereiken bij de patiënten met een "hoog" of "zeer hoog" risicoprofiel.

REFERENTIES

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, *et al.* 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41:111-188.
2. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, *et al.* Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017. 21; 38: 2459-2472.
3. Cholesterol Treatment Trialists, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, *et al.* Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670-1681.
4. De Bacquer D, De Backer G. Predictive ability of the SCORE Belgium risk chart for cardiovascular mortality. *Int J Cardiol* 2010; 143: 385-90.
5. Descamps OS, Cooney MT, De Backer G, Graham I. A simple multiplier to calculate the impact of HDL cholesterol on cardiovascular risk estimation using SCORE. *Atherosclerosis*. 2012; 222:564-566.
6. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) as a cause of cardiovascular disease: insights from epidemiology, genetics, and biology. *J Lipid Res* 2016; 57: 1953-75.
7. Descamps OS, Verhaegen A, Demeure F, *et al.* Evolving concepts on the management of dyslipidaemia. *Acta Clin Belg*. 2020;75(1):80-90.
8. Stoes ES, Thompson PD, Corsini A *et al.* Statin-associated muscle symptoms impact on statin therapy European Atherosclerosis Society Consensus panel statement on assessment, aetiology and management. *Eur Heart J* 2015; 36: 1012-1022.
9. Langlois MR, Nordestgaard BG, Langsted A *et al.* Quantifying atherogenic lipoproteins for lipid-lowering strategies: consensus-based recommendations from EAS and EFLM. *Clin Chem Lab Med* 2020; 58: 496-517.

AFFILIATIES VAN DE AUTEURS

¹ Department of Internal Medicine, Centres Hospitaliers Jolimont, Haine-Saint-Paul and Department of Cardiology, UCL Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, President of the Belgian Atherosclerosis Society

² Department of Cardiology, AZ Maria Middelaers Gent and Ghent University; Chairman of the Belgian Working Group on Cardiovascular Prevention and Rehabilitation

³ Clinical and Experimental Endocrinology, Department of Chronic Diseases, Metabolism and Aging (CHROMETA), KU Leuven, Leuven

⁴ Department of Diabetes, Nutrition and Metabolic diseases, Centre Hospitalier Universitaire Sart Tilman, Liège

⁵ Department of Laboratory Medicine, Algemeen Ziekenhuis Sint-Jan, Brugge, and national representative of the Royal Belgian Society of Laboratory Medicine

⁶ Department of endocrinology, diabetology and metabolism, Antwerp University Hospital, Antwerpen

⁷ Department of Cardiology, University Hospital Gent and Ghent University, Ghent

⁸ Department of public health and primary care, Ghent University, Ghent

CORRESPONDENTIE

Dr. OLIVIER S. DESCAMPS
Department of Internal Medicine
Centres Hospitaliers Jolimont
Rue Ferrer 159
B-7100 Haine-Saint-Paul
olivier.descamps@jolimont.be

De KRACHT van de COMBINATIE*



NIEUW in **B**

SUVEZEN

Rosuvastatine + Ezetimibe

40 mg/10 mg 20 mg/10 mg 10 mg/10 mg

SANOFI

* SKP: Therapeutische Indicaties.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL: Suvezen 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten - Suvezen 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten - Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten. **KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING:** Suvezen 10 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 10 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium) en 10 mg ezetimibe. Suvezen 20 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 20 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium) en 10 mg ezetimibe. Suvezen 40 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 40 mg rosuvastatine (als rosuvastatine calcium) en 10 mg ezetimibe. **Hulstoffen met bekend effect:** Suvezen 10 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 222,0 mg lactosemonohydraat en maximaal 2,4 mg natrium. Suvezen 20 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 283,0 mg lactosemonohydraat en maximaal 2,7 mg natrium. Suvezen 40 mg/10 mg: Elke filmomhulde tablet bevat 405,0 mg lactosemonohydraat en maximaal 3,3 mg natrium. **FARMACEUTISCHE VORM:** Filmomhulde tablet: Suvezen 10 mg/10 mg: witte tot gebroken witte, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9,1 mm. Suvezen 20 mg/10 mg: gele tot lichtgele, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 9,9 mm. Suvezen 40 mg/10 mg: roze, ronde, biconvexe, filmomhulde tabletten met een diameter van ongeveer 11,1 mm.

THERAPEUTISCHE INDICATIES: Primaire hypercholesterolemie/homozogote familiale hypercholesterolemie (HoFH): Suvezen is geïndiceerd als substitutietherapie bij volwassen patiënten die voldoende onder controle zijn met rosuvastatine en ezetimibe gelijktijdig toegediend in dezelfde dosis als in de vaste combinatie, maar als afzonderlijke producten, als aanvulling op een dieet voor de behandeling van primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of homozogote familiale hypercholesterolemie. **DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING:** Dosering: De patiënt dient een gepast lipidenverlagend dieet te volgen, en dit tijdens de behandeling met Suvezen dient voort te zetten. Suvezen is niet geschikt als initiële behandeling. Een initiële van behandeling of dosisaanpassing, indien nodig, dient te worden uitgevoerd met behulp van de monocomponenten; na het vaststellen van de juiste dosis is de overstap naar de vaste dosiscombinatie aan de gepaste sterkte mogelijk. De patiënt dient de tablet te gebruiken die overeenkomt met de sterkte van hun vorige behandeling. De aanbevolen dosering is één tablet Suvezen per dag. **Gelijktijdige toediening met galzuur complexvormers:** De dosering van Suvezen dient plaats te vinden ≥ 2 uur vóór of ≥ 4 uur na de toediening van een galzuur complexvormer. **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Suvezen bij kinderen jonger dan 18 jaar werd nog niet vastgesteld. Het momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 4.8, 5.1 en 5.2, doch er kan geen aanbeveling gedaan worden betreffende de posologie. **Ouderen:** Een startdosis van 5 mg rosuvastatine wordt aanbevolen bij patiënten >70 jaar. De combinatie is niet geschikt als initiële behandeling. Een initiële van behandeling of dosisaanpassing, indien nodig, dient te worden uitgevoerd met behulp van de monocomponenten; na het vaststellen van de juiste dosis is de overstap naar de vaste dosiscombinatie aan de gepaste sterkte mogelijk. **Leverfunctiestoornis:** Er is geen dosisaanpassing vereist voor patiënten met een lichte afgenomen leverfunctie (Child-Pugh score 5 tot 6). Een behandeling met Suvezen wordt niet aanbevolen bij patiënten met matige (Child-Pugh score 7 tot 9) of ernstige (Child-Pugh score >9) leverfunctiestoornis. Suvezen is gecontra-indiceerd bij patiënten met actieve leverziekte. **Nierfunctiestoornis:** Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk voor patiënten met een lichte verminderde nierfunctie. De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <60 ml/min). Bij patiënten met een matige verminderde nierfunctie is de dosis van 40 mg/10 mg gecontra-indiceerd. Het gebruik van Suvezen bij patiënten met een ernstige verminderde nierfunctie is gecontra-indiceerd voor alle doses. **Ras:** Bij Aziatische profielpersonen is een toename waargenomen van de blootstelling aan rosuvastatine. De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine voor patiënten van Aziatische origine. De combinatie met vaste dosis is niet geschikt als initiële behandeling. Gebruik monocomponentpreparaten van de geneesmiddelen om de behandeling op te starten of te starten of te passen. Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn bij deze patiënten gecontra-indiceerd. **Genetisch polymorfisme:** *Genetisch polymorfisme:* Er is van bepaalde soorten genetisch polymorfisme bekend dat deze kunnen leiden tot toegenomen blootstelling aan rosuvastatine. Bij patiënten waarvan bekend is dat zij dergelijke soorten polymorfisme hebben, wordt een lagere dagelijkse dosis Suvezen aanbevolen. **Dosering bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie:** De aanbevolen startdosis is 5 mg rosuvastatine bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie. De combinatie met vaste dosis is niet geschikt als initiële behandeling. Gebruik monocomponentpreparaten van de geneesmiddelen om de behandeling op te starten of te starten of te passen. Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten zijn bij sommige van deze patiënten gecontra-indiceerd. **Gelijktijdige behandeling:** Rosuvastatine is een substraat voor verschillende transporteiwitten (bijv. OATP1B1 en BCRP). Het risico op myopathie (waaronder rhabdomyolyse) neemt toe wanneer Suvezen gelijktijdig wordt toegediend met bepaalde geneeskundige producten die de plasmaconcentratie van rosuvastatine kunnen doen toenemen als gevolg van interacties met deze transporteiwitten (bijv. ciclosporine en bepaalde proteaseremmers, waaronder combinaties van ritonavir met atazanavir, lopinavir en/of tipranavir). Overweeg waar mogelijk alternatieve medicatie en, indien nodig, overweeg een tijdelijke stopzetting van de behandeling met Suvezen. In situaties waarbij het gelijktijdig toedienen van deze geneeskundige producten met Suvezen niet kan worden vermeden, dient men de voordelen en het risico van gelijktijdige behandeling en dosisaanpassingen van rosuvastatine zorgvuldig af te wegen. **Wijze van toediening:** De toedieningsweg is oraal. Suvezen kan op ieder moment van de dag worden ingenomen, met of zonder voedsel. Men dient de tablet in zijn geheel door te slikken met een glas water. **CONTRA-INDICATIES:** • Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen. • Zwangerschap, borstvoeding en vrouwen op vruchtbare leeftijd die geen voorbehoedsmiddelen gebruiken. • Actieve leverziekte die gepaard gaat met aanhoudende verhogingen van serumtransaminasen en eender welke verhoging van serumtransaminasen die hoger is dan 3x de bovengrenze van normaal (upper limit of normal, ULN). • Bij patiënten met ernstige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <30 ml/min). • Bij patiënten met myopathie. • Bij patiënten die gelijktijdig ciclosporine gebruiken. • De 40 mg/10 mg dosis is gecontra-indiceerd bij patiënten met predisponerende factoren voor myopathie/rhabdomyolyse. Dergelijke factoren zijn onder andere: • Matige verminderde nierfunctie (creatinineklaring <60 ml/min). • Hypothyroïdie. • Een persoonlijke of familievoorgeschiedenis van erfelijke spierziekten. • Een voorgeschiedenis van musculaire toxiciteit bij andere HMG-CoA reductaseremmers of fibraten. • Alcoholmisbruik. • Situaties waarin een toename kan plaatsvinden in de plasmaniveau van rosuvastatine. • Aziatische patiënten. • Gelijktijdig gebruik van fibraten. **BIJWERKINGEN:** Samenvatting van het veiligheidsprofiel: Bijwerkingen die eerder zijn gemeld bij een van de individuele bestanddelen (ezetimibe of rosuvastatine) kunnen mogelijke bijwerkingen opleveren bij Suvezen. In klinische onderzoeken met een duur van maximaal 112 weken werd ezetimibe 10 mg per dag op zichzelf toegediend aan 2.396 patiënten, met een statine aan 11.308 patiënten, of met fenofibrat aan 185 patiënten. Bijwerkingen waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. De algemene incidentie van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en het placebo. Ook de mate van stopzetting als gevolg van bijwerkingen was vergelijkbaar tussen ezetimibe en het placebo. De bijwerkingen die zijn waargenomen bij rosuvastatine waren over het algemeen licht en van voorbijgaande aard. In gecontroleerde klinische onderzoeken werd minder dan 4% van de patiënten die met rosuvastatine werden behandeld, uit het onderzoek teruggetrokken als gevolg van bijwerkingen. **Bijwerkingen in tabelvorm:** De frequenties van bijwerkingen zijn gerangschikt op basis van volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$ tot <1/10); soms ($\geq 1/1.000$ tot <1/100); zelden ($\geq 1/10.000$ tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). **Systeem/orgaanklasse volgens MedDRA:** **Frequentie: Bijwerking.Bloed- en lymfestelselaandoeningen:** vaak: trombocytopenie^{1,2}; niet bekend: trombocytopenie³. **Immuunsysteemaandoeningen:** zelden: overgevoeligheidsreactie waaronder angio-oedeem²; niet bekend: overgevoeligheid (waaronder huiduitslag, urticaria, anafylaxie en angio-oedeem)³. **Endocriene aandoeningen:** vaak: diabetes mellitus^{1,2}; niet bekend: perifere neuropathie³, slaapstoorningen (waaronder insomnie en nachtermeris)², duizeligheid²; parasthesie². **Bloedvataandoeningen:** soms: opvlegers³, hypertensie². **Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen:** soms: hoest²; niet bekend: hoest², dyspneu^{2,3}. **Maagdarmstelselaandoeningen:** vaak: constipatie², nausea², abdominale pijn^{2,3}, diarree², flatulentie²; soms: dyspepsie²; gastro-oesofageale refluxziekte²; nauzea², droge mond²; gastritis²; zelden: pancreatitis²; niet bekend: diarree², pancreatitis²; constipatie². **Lever- en galaandoeningen:** zelden: verhoogde hepatische transaminasen²; zeer zelden: geelzucht², hepatitis²; niet bekend: hepatitis², cholelithiasis², cholecystitis². **Huid- en onderhuidsaandoeningen:** soms: pruritus², rash², urticaria^{2,4}; niet bekend: syndroom van Stevens-Johnson², erythema multiforme². **Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:** vaak: myalgie^{2,4}; soms: artralgie²; spierspasmen²; nekpijn², rugpijn²; spierzwakte²; pijn in extremiteten²; zelden: myopathie (waaronder myositis)², rhabdomyolyse², lupusachtig syndroom, spierscherf; zeer zelden: artralgie²; niet bekend: immuun-gemedieerde necrotiserende myopathie², peesaandoeningen, soms: gecompliceerd door ruptuur², myalgie²; myopathie/rhabdomyolyse². **Nier- en urinewegaandoeningen:** zeer zelden: hematurie². **Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen:** zeer zelden: gynaecologische². **Onderzoeken:** vaak: ALT en/of AST verhoogd²; soms: ALT en/of AST verhoogd²; bloed CPK verhoogd²; gamma-glutamyltransferase verhoogd²; leverfunctietest abnormaal². **Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:** vaak: asthenie²; vermoeidheid²; soms: pijn op de borst²; pijn²; asthenie²; perifer oedeem²; niet bekend: oedeem²; asthenie².¹ De frequentie hangt af van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren (nuchtere bloed glucose $\geq 5,6$ mmol/l, BMI > 30 kg/m², verhoogde triglyceriden, voorgeschiedenis van hypertensie) – voor rosuvastatine.² Bijwerkingenprofiel voor rosuvastatine gebaseerd op gegevens uit klinische onderzoeken en uitgebreide post-marketing ervaring.³ Ezetimibe als monotherapie. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten die werden behandeld met ezetimibe (n = 2396) en met grotere incidentie dan bij een placebo (n = 1159).⁴ Ezetimibe toegediend samen met een statine. Bijwerkingen werden waargenomen bij patiënten met ezetimibe toegediend samen met een statine (n = 11308) en met grotere incidentie dan een statine op zichzelf toegediend (n = 9361).⁵ Bijkomende bijwerkingen van ezetimibe, gemeld tijdens post-marketing ervaring (met of zonder statine). Zoals bij andere HMG-CoA reductaseremmers is de incidentie van geneesmiddelenbijwerking vaak afhankelijk van de dosis. **Invoed op de nier:** Proteïnurie, vastgesteld met behulp van een dipstick test en voornamelijk tubular van origine, is waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine. Verschrijvingen in het wit in de urine, van geen of sporen tot ++ of meer, werden gezien bij <1% van de patiënten op een bepaald moment tijdens de behandeling met 10 en 20 mg, en bij ongeveer 3% van de patiënten die de behandeling met 40 mg kregen. Er werd een kleine toename in verschuiving (van geen of sporen tot ++) gezien bij de dosis van 20 mg. In de meeste gevallen nam de proteïnurie af of verdween spontaan bij voortgezette behandeling. Een beoordeling van de gegevens uit klinische onderzoeken en uit post-marketing ervaring heeft tot nog toe geen causaal verband aangegeven tussen proteïnurie en acute of progressieve nierziekte. Er werd hematurie waargenomen bij patiënten die werden behandeld met rosuvastatine, en gegevens uit klinische onderzoeken tonen aan dat het om een laag aantal gevallen gaat. **Invoed op de skeletspieren:** Invoed op de skeletspieren, bijv. myalgie, myopathie (waaronder myositis) en, zelden, rhabdomyolyse met en zonder acuut nierfalen, is gemeld bij patiënten die met rosuvastatine werden behandeld, bij alle doses en met name doses ≥ 20 mg. Een toename in CK-waarden gerelateerd aan de dosis is waargenomen bij patiënten die rosuvastatine gebruikten; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Zijn de CK-waarden verhoogd ($>5 \times$ ULN), dan dient de behandeling stopgezet te worden. **Invoed op de lever:** Evenals bij andere HMG-CoA reductaseremmers is een dosisgerelateerde toename in transaminasen waargenomen bij een klein aantal patiënten die rosuvastatine gebruikten; de meeste gevallen waren licht, asymptomatisch en van voorbijgaande aard. Het aantal meldingen voor rhabdomyolyse, ernstige voorvallen met de nieren en ernstige voorvallen met de lever (voornamelijk bestaand uit toegenomen hepatische transaminasen) is hoger bij de dosis van 40 mg. De volgende bijwerkingen zijn gemeld bij sommige statines: • Seksuele disfunctie - Buitengewone gevallen van interstitiële longziekte, met name bij behandeling op lange termijn. Laboratoriumwaarden: In gecontroleerde klinische onderzoeken met monotherapie was de incidentie van klinisch belangrijke verhogingen in serumtransaminasen (ALT en/of AST $\geq 3 \times$ ULN, openvoldend) vergelijkbaar tussen ezetimibe (0,5%) en placebo (0,3%). In onderzoeken met gelijktijdige toediening was de incidentie 1,3% voor patiënten die werden behandeld met ezetimibe en een statine, en 0,4% voor patiënten die alleen een statine kregen. Deze verhogingen waren over het algemeen asymptomatisch, werden niet in samenhang gezien met cholestase, en keerden terug naar baseline nadat de behandeling werd stopgezet of bij voortgezette behandeling. In klinische onderzoeken werd een CPK $>10 \times$ ULN gemeld voor 4 uit 1.674 (0,2%) patiënten die enkel ezetimibe kregen in vergelijking met 1 uit 786 (0,1%) patiënten die een placebo ontvingen, en voor 1 uit 917 (0,1%) patiënten die gelijktijdig ezetimibe en een statine ontvingen in vergelijking met 4 uit 929 (0,4%) patiënten die alleen een statine kregen. Er waren niet beduidend meer gevallen van myopathie of rhabdomyolyse in samenhang met de ezetimibe in vergelijking met de relevante controlegroep (placebo of enkel statine). **Pediatrische patiënten:** De veiligheid en werkzaamheid van Suvezen bij kinderen onder de leeftijd van 18 jaar zijn niet vastgesteld. **Rosuvastatine:** Verhogingen van creatinekinase $>10 \times$ ULN en spiersymptomen na lichaamsbeweging of toegenomen lichamelijke activiteit werden vaker waargenomen dan bij volwassenen in een 52 weken durend klinisch onderzoek bij kinderen en adolescenten. Op andere vlakken was het veiligheidsprofiel van rosuvastatine bij kinderen en adolescenten vergelijkbaar met dat van volwassenen. **Ezetimibe:** In een onderzoek met pediatrische patiënten (6 tot 10 jaar oud) met heterozygote familiale of niet-familiale hypercholesterolemie (n = 138) werden verhogingen van ALT en/of AST ($\geq 3 \times$ ULN, openvoldend) waargenomen bij 1,1% (1 patiënt) van de patiënten met ezetimibe vergeleken met 0% in de placebogroep. Er waren geen verhogingen van CPK-waarden ($\geq 10 \times$ ULN). Er werden geen gevallen gemeld van myopathie. In een apart onderzoek met adolescenten (10 tot 17 jaar oud) met heterozygote familiale hypercholesterolemie (n = 248) werden verhogingen waargenomen van ALT en/of AST ($\geq 3 \times$ ULN, openvoldend) bij 3% (4 patiënten) van de patiënten die werden behandeld met ezetimibe/simvastatine, in vergelijking met 2% (2 patiënten) in de simvastatine monotherapiegroep; deze aantallen waren respectievelijk 2% (2 patiënten) en 0% voor verhoging van de CPK-waarde ($\geq 10 \times$ ULN). Er werden geen gevallen gemeld van myopathie. Deze onderzoeken waren niet geschikt voor het vergelijken van zelden optredende geneesmiddelenbijwerkingen. **Melding van vermoedelijke bijwerkingen:** Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via: **België:** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten – Afdeling Vigilantie – EUROSTATION II – Victor Hortaplein 40/40 – B-1060 Brussel – Website: www.fagg.be – e-mail: adversedrugreactions@fagg-atfmps.be. **Luxemburg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments – Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg – Website: http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Sanofi Belgium – Leonardo Da Vinci-laan 19 – B-1831 Diegem. **NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN:** Suvezen 10 mg/10 mg filmomhulde tabletten : BE539920 - Suvezen 20 mg/10 mg filmomhulde tabletten : BE539937 - Suvezen 40 mg/10 mg filmomhulde tabletten : BE539946. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING:** 3 februari 2019. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST:** Juli 2019. **DATUM VAN GOEDKEURING:** 09/2019. **AFLEVERING :** 09/2019. **OP MEDISCH VOORSCHRIFT.**

Dosis	Verpakking	Publieks-prijs	Primaire hypercholesterolemie (FH)		FH Remgeld (A)	
			Actief	WIGW	Actief	WIGW
Suvezen 10mg/10mg	30 tab.	25,31 €	6,94 €	4,13 €	0 €	0 €
	90 tab.	53,17 €	13,54 €	8,04 €		
Suvezen 20mg/10mg	30 tab.	25,52 €	6,99 €	4,16 €	0 €	0 €
	90 tab.	53,17 €	13,54 €	8,04 €		
Suvezen 40mg/10mg	30 tab.	25,52 €	6,99 €	4,16 €	0 €	0 €
	90 tab.	53,17 €	13,54 €	8,04 €		