

Cardiovasculaire Casuïstiek – Impact eindpuntstudies met SGLT2- en PCSK9-inhibitie op de dagelijkse cardiologiepraktijk

PROGRAMMA

Introductie

Dr. Maarten van Hessen

Wat zijn de lessen van recente LDL-c/PCSK9 eindpuntstudies?

Prof.dr. Wouter Jukema

Wat zijn de lessen van recente T2DM cardiovasculaire eindpuntstudies?

Dr. Manuel Castro Cabezas

Wat zijn de lessen van recente LDL-c/PCSK9 eindpuntstudies?

Prof.dr. Wouter Jukema – *cardioloog - LUMC, Leiden*

De rol van cholesterol in gezondheid krijgt al lang aandacht van onderzoekers. Anitschkow toonde in 1913 al aan dat er geen atherosclerose is zonder cholesterol. Er moest echter nog wel bewezen worden dat verlaging van cholesterol resulteert in een verlaging van CV events. Een meta-analyse van de Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration liet zien dat statines altijd reductie van CV events geven in CVD patiënten vergeleken met controles, en dat een hogere dosis statine ook meer CV voordeel geeft dan een lagere dosis.¹ Deze bevindingen zijn opgenomen in richtlijnen. In patiënten met hoog CV risico resulteert 1 mmol/L LDL-c verlaging in 22% relatieve risicoreductie van CV events, onafhankelijk van baseline LDL-c niveau en overige risicofactoren.¹

Prof. Jukema presenteerde een casus met dyslipidemie en type 2 diabetes, en aanvullende problematiek die daarbij kan optreden: hoge CAC score, diffuse atherosclerose en bijwerkingen van statines. Ezetimibe kan worden overwogen indien statinetherapie onvoldoende LDL-c verlaging geeft, omdat het ~20% additionele verlaging van het LDL-c niveau geeft. De IMPROVE-IT trial, waarin simvastatine vergeleken werd met simvastatine en ezetimibe in post-ACS patiënten, liet 10% reductie zien in een samenstelling van CV sterfte, niet-fatale MI of niet-fatale beroerte.² In een vergelijking van de resultaten van de IMPROVE-IT trial en de CTT meta-analyse, gaf ezetimibe bovenop statine 10% reductie van grote CV events per 0.5 mmol/L LDL-c daling.² Daarnaast kan een PCSK9-remmer worden overwogen indien het LDL-c niveau en het risico op CV events nog verder verlaagd moet worden.



Jukema legde het werkingsmechanisme van PCSK9 remmers uit. Na binding van LDL-c met de LDL-receptor (LDLR) wordt dit complex geïnternaliseerd in hepatocyten; zo wordt LDL-c uit de circulatie geklaard. Hierna kan de LDLR weer teruggaan naar het celoppervlak. Als PCSK9 aanwezig is, bindt dit echter aan het LDL-LDLR-complex, waarop endocytose plaatsvindt en de LDLR samen met LDL-c wordt afgebroken in het lysosoom. Dit voorkomt dat de LDLR wordt hergebruikt, met minder LDLR op het celoppervlak tot gevolg, resulterend in een verhoogd LDL-c niveau. Een antilichaam gericht tegen PCSK9 voorkomt de binding van PCSK9 met het LDL-LDLR-complex. Dit resulteert in hergebruik van LDLR en daarmee verlaging van LDL-c.

De PCSK9-antilichamen die nu op de markt zijn, worden door middel van injecties elke 2 of 4 weken toegediend aan patiënten. Volgens Jukema zijn er weinig problemen met injecties en ervaren patiënten de injecties niet als een nadeel. De resultaten van de FOURIER trial lieten zien dat behandeling met de PCSK9-remmer evolocumab in patiënten met een geschiedenis van myocardinfarct, beroerte of met perifeer vaatlijden leidde tot aanhoudende 59% verlaging van LDL-c niveau en 15% verlaging van het primaire eindpunt (samenstelling van CV sterfte, MI, beroerte, ziekenhuisopname voor onstabiele angina of coronaire revascularisatie) vergeleken met placebo.³ De uitkomsten van de ODYSSEY OUTCOMES trial met de PCSK9 remmer alirocumab zijn recent gepresenteerd op de ACC 2018. In deze trial werden post-ACS patiënten geïnccludeerd.⁴ Voor aanvang van de studie bestond onzekerheid over de veiligheid van zeer lage LDL-c niveaus, waardoor werd besloten om de dosis van alirocumab zowel omlaag als omhoog te titreren.⁵ De CV eindpunten CHD event, CV event, en de samenstelling van sterfte, MI, ischemische beroerte waren verlaagd met respectievelijk 12%, 13% en 14% in de alirocumab-

behandelde groep in vergelijking met de placebogroep. Daarnaast werd een nominale significante reductie van 15% in totale sterfte gezien in de alirocumab-behandelde groep. Er werd geen verschil tussen de groepen waargenomen in CHD sterfte, noch CV sterfte.

Jukema besprak vervolgens nog de kosten van de PCSK9 remmers en adviseerde met klem om de vergoedingscriteria aan te houden. Patiënten moeten aan strenge voorwaarden voldoen: ze moeten hypercholesterolemie hebben met hoog CV risico en niet hun LDL-c doel behaald hebben ondanks gebruik van maximaal getolereerde dosis statines en ezetimibe.

De observatie dat in ODYSSEY OUTCOMES trial totale mortaliteit wel gedaald was maar CV mortaliteit niet, kan mogelijk verklaard worden door een definitieprobleem; soms is de doodsoorzaak lastig te bepalen.

Wat zijn de lessen van recente T2DM cardiovasculaire eindpuntstudies?

Dr. Manuel Castro Cabezas – *internist-vasculair geneeskundige - Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam*

Type 2 diabetespatiënten hebben een tweemaal verhoogd mortaliteitsrisico en ook een verhoogd CV mortaliteitsrisico vergeleken met patiënten zonder diabetes, ondanks medicatiegebruik.⁶

Een casus leidde tot discussie hoe patiënten met type 2 diabetes en hoog CV risico te behandelen. Als patiënten overgewicht/obesitas hebben, moet geadviseerd worden om af te vallen en meer te bewegen. Het verlagen van de systolische bloeddruk <140 mmHg resulteerde in de ACCORD trial in diabetespatiënten niet tot een reductie van CV mortaliteit. Uit de ACCORD⁷, ADVANCE⁸ en VADT⁹ trials bleek dat HbA1c niet zo sterk verlaagd moet worden in diabetespatiënten met CV risico, omdat dit juist kan leiden tot oversterfte, wellicht door hypoglykemie. Dit is ook opgenomen in de NHG-standaard; voor iedere individuele patiënt moet een individuele HbA1c streefwaarde worden bepaald.

Er zijn nu echter (nieuwe) diabetesmiddelen getest in CV uitkomstentrials: DPP-4 remmers, die endogene GLP-1 niveaus verhogen en daardoor insulinesensitiviteit en glucose-afhankelijke insuline-afgifte verhogen, GLP-1 receptor agonisten (GLP-1 RAs), insuline degludec en SGLT2-remmers, die terugresorptie van glucose in de nieren verminderen. Van de drie DPP-4 remmers saxagliptine, alogliptine en sitagliptine is aangetoond dat ze geen toename in CV events gaven en dus CV veilig zijn.¹⁰⁻¹² Liraglutide in de LEADER trial¹³ en semaglutide

in de SUSTAIN trial¹⁴ gaven reductie in CV events en totale mortaliteit. Semaglutide is nog niet verkrijgbaar in Nederland. De andere twee GLP-1 RAs, semaglutide en exenatide, lieten geen CV voordeel zien. De verschillende resultaten kunnen mogelijk verklaard worden doordat de studies heel verschillende patiënten includeerden; de LEADER en SUSTAIN trials hadden patiënten met een hoger HbA1c. Een meta-analyse van de GLP1-RAs liet in het algemeen gunstige CV effecten zien.

Insuline degludec bleek ook veilig te zijn in de twee niet-inferioriteitsstudies ORIGIN¹⁵ en DEVOTE¹⁶, maar gaf geen verschil in het primaire MACE eindpunt vergeleken met placebo. De SGLT2-remmer empagliflozine resulteerde in een risicoreductie van ~33% voor totale sterfte, CV sterfte en hospitalisatie voor hartfalen (HF), die al snel na het starten met empagliflozine gezien werd.¹⁷ Castro Cabezas denkt dat de positieve effecten op CV uitkomsten niet worden veroorzaakt door een diuretisch effect, maar het is nog onduidelijk welke mechanismen wel verantwoordelijk zijn voor het CV voordeel. Door het positieve effect op HF vroeg hij zich af of cardiologen in de toekomst SGLT2 remmers ook gaan voorschrijven aan HF patiënten (trials met SGLT2 in patiënten zonder diabetes zijn gestart). Progressie van nierschade was ook verminderd met empagliflozine. De tweede SGLT2-remmer canagliflozine werd getest in het CANVAS programma en liet ongeveer dezelfde resultaten zien als met empagliflozine, namelijk een vermindering in MACE en ziekenhuisopname voor HF, en nierprotectie, maar geen vermindering in totale sterfte.¹⁸ Met gebruik van canagliflozine werden echter wel meer amputaties en afwijkende fractures gezien. Ook in het CVD-REAL register over gebruik van SGLT2-remmers worden vergelijkbare resultaten voor CV uitkomsten gezien.¹⁹ Het derde geneesmiddel in deze klasse is dapagliflozine; dit wordt momenteel geëvalueerd in de DECLARE trial. Ten slotte presenteerde hij een schema dat kan helpen om te beoordelen of een patiënt in aanmerking komt voor behandeling met SGLT2-remmers of GLP1-RAs.

Op de vraag hoe huisartsen deze middelen moeten gaan voorschrijven, antwoordde Castro Cabezas dat patiënten met hoog CV risico en type 2 diabetes primair in de tweede lijn behandeld horen te worden, tenzij er heel goede afspraken worden gemaakt. Hij pleitte voor meer aandacht voor type 2 diabetespatiënten, aangezien het om één miljoen patiënten gaat in Nederland, terwijl er maar een fractie van de zorgkosten naartoe gaat. Volgens Castro Cabezas moeten cardiologen niet zonder overleg met de internist patiënten behandelen met deze nieuwe diabetesmiddelen, maar samenwerken met internisten. Hypoglykemie komt niet voor bij deze middelen tenzij in combinatie met een sulfonyleureum-derivaat of insuline, maar andere complicaties kunnen wel

optreden, zoals in zeer zeldzame gevallen keto-acidose, al bleek dit niet uit de EMPA-REG OUTCOMES trial. Het is daarom verstandig dat de internist betrokken blijft bij patiënten die deze middelen voorgeschreven krijgen.

Referenties

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration *et al.*, Lancet 2010; 376(9753):1670-81
2. Cannon CP *et al.*, N Engl J Med 2015; 372(25):2387-97
3. Sabatine MS *et al.*, N Engl J Med 2017; 376(18):1713-22
4. Schwartz GG *et al.*, presented at ACC 2018, March 10, 2018
5. Schwartz GG, *et al.*, Am Heart J 2014; 168(5):682-9
6. Rawshani A *et al.*, N Engl J Med 2017; 376(15):1407-18
7. ACCORD Study Group *et al.*, N Engl J Med 2008; 358(24):2545-59
8. ADVANCE Collaborative Group *et al.*, N Engl J Med 2008; 358(24):2560-72
9. Duckworth W *et al.*, N Engl J Med 2009; 360(2):129-39
10. Scirica BM *et al.*, N Engl J Med 2013; 369(14):1317-26
11. White WB *et al.*, N Engl J Med 2013; 369(14):1327-35
12. Green JB *et al.*, N Engl J Med 2015; 373(3):232-42
13. Marso SP *et al.*, N Engl J Med 2016; 375(4):311-22
14. Marso SP *et al.*, N Engl J Med 2016; 375(19):1834-44
15. The ORIGIN trial investigators *et al.*, N Engl J Med 2012; 367(4):319-28
16. Marso SP *et al.*, N Engl J Med 2017; 377(8):723-32
17. Zinman B *et al.*, N Engl J Med 2015; 373(22):2117-28
18. Neal B *et al.*, N Engl J Med 2017; 377(7):644-57
19. Kosiborod M *et al.*, Circulation 2017, 136(3): 249-59



© 2018 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Dit lunchsymposium werd georganiseerd door MEDCON International en gesponsord door Amgen B.V. en Boehringer Ingelheim B.V..

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl.