

Casuïstiek CV Risico 2019: de toekomst start nu

Aan de hand van een complexe hoogrisicopatiënt werd gesproken over nieuwe behandelinzichten op basis van recente klinische studies. In het bijzonder werd ingegaan op nieuwe resultaten met PCSK9-remming als effectieve LDL-c verlagende therapie, en een nieuwe antitrombotische behandeling (combinatie factor Xa-remming en aspirine) om risico's te verlagen. Deze beide strategieën blijken ook effectief in patiënten met perifeer vaatlijden, die een zeer hoog CV risico hebben.

Sprekers:

Voorzitter:

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

Dr. Marco Alings – *cardioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda*

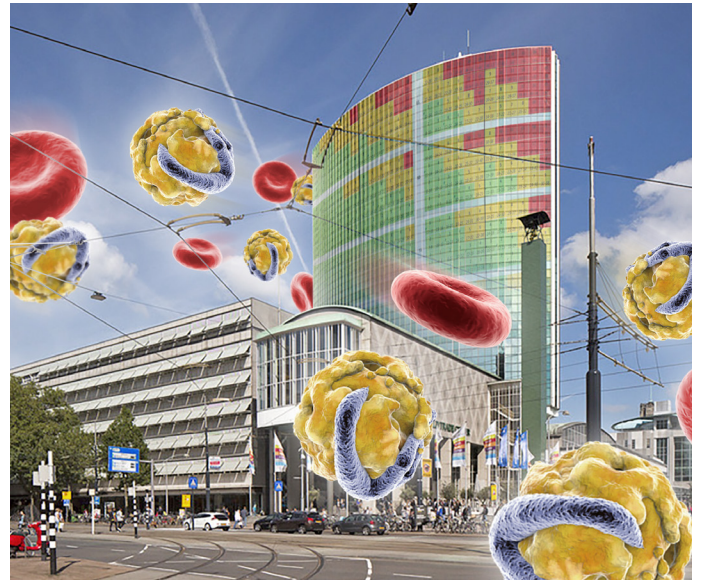
Dr. Fabrice Martens – *cardioloog, Deventer Ziekenhuis*

Introductie: casuïstiek van patiënt met cardiovasculair risico, hoog LDL en chronisch en perifeer vaatlijden

Om de mogelijke impact van de resultaten van recente grote klinische studies op CV risicomanagement (CVRM) in de dagelijkse praktijk te concretiseren, presenteerde **prof. dr. Wouter Jukema** een casus van een complexe hoogrisicopatiënt. Tijdens dit lunchsymposium diende deze casus als uitgangspunt om nieuwe inzichten over CV risicoverlaging en behandelopties te bespreken.

Globaal is patiënt (69) bekend met chronisch en perifeer vaatlijden, heeft hij twee NSTEMI events en recent een STEMI doorgemaakt, en heeft hij angina pectoris klasse II. Hij werd behandeld met afwisselend verschillende statineregimes voor verhoogd LDL-c, neemt metformine en gliclazide voor te hoog HbA1c en ascal werd na verloop van tijd vervangen door clopidogrel. Door het optreden van de STEMI werd duidelijk dat patiënt bleef terugkomen in het ziekenhuis, dus de vraag is hoe zijn risicoprofiel verbeterd kan worden.

Recente studies kunnen helpen bij het beantwoorden van deze vraag. De resultaten van zowel de FOURIER [1] als de COMPASS [2] studie in patiënten met perifeer vaatlijden waren erg positief. Deze patiënten hebben een zeer hoog CV risico. PCSK9-remming in de FOURIER studie verlaagde dit risico, en met beide in deze studies geëvalueerde behandelregimes werden amputaties voorkomen. Dr. Fabrice Martens en dr. Marco Alings gingen vervolgens dieper in op de lessen die geleerd kunnen worden uit respectievelijk recente lipiden- en niet-vitamine K orale antistolling (NOAC-) trials.



Wat zijn de lessen van recente lipidentrials?

Dr. Fabrice Martens was namens de NVVC lid van de commissie van de nieuwe nationale CVRM richtlijn [3]. De richtlijn komt in veel situaties overeen met de ESC richtlijnen; behandeling in de eerste en tweede lijn is meer gelijk getrokken. Gezonde leefstijl krijgt nog meer aandacht dan voorheen.

Er is een trend gaande, weg van kookboekgeneeskunde

Ten aanzien van lipiden is de mantra 'the lower LDL for longer, the better' [4], maar niet ten koste van alles; op maat behandelen staat voorop. Hierbij moet rekening gehouden worden met het te verwachten voordeel van een behandeling voor een individuele patiënt.

Er is dus een trend gaande, weg van kookboekgeneeskunde. Dat begint al bij risico-inschatting, waarvoor de bekende SCORE-tabel niet meer voldoet. Risico-inschatting moet meer multifactorieel en lifetime-gebaseerd zijn, en bij twijfel wordt aanbevolen een calciumscore te bepalen. De richtlijn spreekt niet meer over primaire of secundaire preventie, maar kijkt naar het CV risico (drie niveau's: laag tot matig, hoog, zeer hoog). Voorheen waren risicomodellen gebaseerd op 5- of 10-jaarsrisico. Nu wordt breder gekeken; de CVRM-richtlijn omschrijft welke typen patiënten vallen in de verschillende risicocategorieën. Tevens worden factoren benoemd die de risico-inschatting verder beïnvloeden: familieanamnese van premature hart- en vaatziekte, psychosociale factoren en coronaire calciumscore.

Er is een addendum dat ingaat op behandeling van niet-kuwetsbare ouderen <70 jaar met CVD en hoog LDL, dus met erg hoog risico. Voor deze groep patiënten wordt een LDL-c streefwaarde van <1.8 mmol/L aangeraden, wat met hoge dosis statine en eventueel ezetimibe bereikt kan worden. Een PCSK9-remmer kan worden toegevoegd als het recidief risico hoog wordt ingeschat. Het voordeel van het bereiken van een laag LDL-c niveau met statines bij ouderen is aangetoond in een meta-analyse. Uitzonderingen hierop zijn patiënten met hartfalen en bij dialyse [5].

Meer winst van behandeling kan behaald worden bij hogere uitgang-LDL-waarden en een hoger uitgangrisico

Martens had de casus ingevuld in U-Prevent (<https://u-prevent.com/nl-NL>), een tool waarmee lifetime-risico en behandelresultaten voor een individu kunnen worden geschat. Het model suggereerde dat toevoeging van ezetimibe 10 mg aan atorvastatine 40 mg, winst oplevert, uitgedrukt in jaren extra zonder vaatziekte. Uit de PCSK9-inhibitietrials [7,8] is gebleken dat, ook bij lage LDL-c niveaus, extra CV voordeel te behalen valt, in aanvulling op statine- en ezetimibebehandeling. Dit laat U-Prevent ook zien; het aantal gewonnen vaatziektevrije jaren is groter voor deze patiënt als een PCSK9-remmer in het model wordt toegevoegd.

Zoals genoemd is een lager LDL-c niveau voor langere tijd over het algemeen beter, maar dit doel moet niet ten koste van alles behaald worden. Klinisch relevant was gedefinieerd als een absolute risicoreductie van >2% in 10 jaar. Winst van LDL-c daling neemt toe met de tijd, want atherosclerose ontstaat langzaam en verdwijnt ook langzaam, maar dit effect kent wel een optimum. Meer winst kan behaald worden bij hogere uitgang-LDL-waarden [9] en een hoger uitgangrisico [1, 10]. Tevens moet er oog zijn voor bijwerkingen. Vaak worden kosten als argument tegen gebruik van PCSK9-remmers aangevoerd. In dat verband is het relevant te weten dat in Nederland een vast totaal bedrag aan kosten voor PCSK9-remming is afgesproken met de minister. Zolang dit bedrag niet is benut, daalt de prijs per voorgeschreven recept bij meer gebruik van PCSK9-remmers. Vooralsnog is dit plafond nog lang niet in zicht.

Op basis van deze afwegingen zijn LDL-c streefwwaarden geformuleerd voor de verschillende risicogroepen boven of onder de leeftijdsgrens van 70 jaar, met daarbij advies voor behandelstappen. Daarna moet nog het residueel risico worden ingeschat, dat steeds meer aandacht krijgt. Voor het verlagen hiervan is keuze uit verschillende medicamenteuze opties: antihypertensiva, antitrombotica,

antidiabetica, middelen die werken op verschillende lipoproteïnes en mogelijk anti-inflammatoire middelen. Per patiënt moet worden overwogen in welk domein het meeste voordeel behaald kan worden.

Wat zijn de lessen van recente NOAC studies?

Dr. Marco Alings was als Nederlandse coördinator van de COMPASS trial gevraagd zijn licht te laten schijnen op de nieuwe inzichten over antistolling voor vasculaire bescherming. De gepresenteerde patiënt is een goed voorbeeld van een situatie waarbij drie processen een rol spelen in het risico: lipiden/LDL-c, stolling en inflammatie. Dit soort patiënten blijkt, ondanks secundair preventieve therapieën, toch 10-20% risico te behouden op een recidief event per jaar.

Uiteenlopende behandelregimes zijn geëvalueerd in hun effectiviteit om recidief events te verminderen. Vitamine K antagonisten bleken in een meta-analyse bijvoorbeeld beter MACE te verminderen dan aspirine, maar dit voordeel ging wel gepaard met meer bloedingen [11]. De ATLAS TIMI-51 studie vergeleek de NOAC rivaroxaban 2.5 mg of 5 mg tweemaal daags (bid) met placebo in patiënten met een recent ACS. Een netto voordeel werd gezien met rivaroxaban: het primaire eindpunt van CV sterfte, myocardinfarct (MI) of beroerte was significant lager bij beide doseringen van rivaroxaban, echter wel tegen de prijs van meer majeure bloedingen [12].

De COMPASS trial beoogde daarna te bepalen of rivaroxaban alleen (5 mg bid) of een lage dosering (2.5 mg bid) in combinatie met aspirine (100 mg) effectiever is dan aspirine alleen (100 mg) in het voorkomen van recidief CV events in patiënten met stabiele atherosclerotische vasculaire ziekte [13]. Meer dan 27000 patiënten werden 1:1 gerandomiseerd op 602 locaties in 33 landen, en gevolgd voor gemiddeld 23 maanden. Dit was korter dan de beoogde 3-4 jaar follow-up, omdat de studie voortijdig beëindigd werd vanwege het gunstige effect van de combinatiebehandeling. Hiermee werd namelijk een risicodaling gezien van 24% (HR: 0.76, 95%CI: 0.66-0.86) in het primaire eindpunt van CV sterfte, MI en stroke ten opzichte van aspirine alleen. Rivaroxaban alleen gaf geen significante daling ten opzichte van aspirine alleen.

Een samengesteld netto klinisch voordeel-eindpunt liet een daling van 20% zien bij rivaroxaban + aspirine, ten opzichte van aspirine in patiënten met stabiele atherosclerotische vasculaire ziekte.

Er was een opvallende reductie van stroke met de combinatietherapie (HR: 0.58, 95%CI: 0.44-0.76) in vergelijking met aspirine. Het aantal hemorragische strokes was te klein om echt veel van te kunnen zeggen, maar er werd in elk geval geen toename gezien (5 bij combi, 14 bij aspirine, beide <0.1%). Het risico op majeure bloedingen was verhoogd met de combinatiebehandeling (3.1% vs 1.9%, HR: 1.70, 95%CI: 1.40-2.05) in vergelijking met aspirine. De bloedingen bleken met name in het begin op te treden. Kijkend naar de componenten van het majeure bloedingseindpunt, waren fatale, niet-fatale ICH en critical site bloedingen niet significant verhoogd, en gastro-intestinale (HR: 2.15, 95%CI: 1.60-2.89) en andere (HR: 1.88, 95%CI: 1.49-2.36) bloedingen wel. Een samengesteld netto klinisch voordeel-eindpunt dat de componenten van het primaire eindpunt, fatale bloeding en symptomatische bloeding in een kritisch orgaan combineerde, liet een daling van 20% zien bij rivaroxaban + aspirine ten opzichte van aspirine (HR: 0.80, 95%CI: 0.70-0.91). In subgroepanalyses op basis van demografische criteria of risicofactoren was het behandelings-effect steeds ten faveure van combinatietherapie [13].

In een vooraf gespecificeerde analyse van COMPASS werd specifiek gekeken in patiënten met perifeer vaatlijden. Niet alleen lieten zij een lager risico op MACE zien wanneer behandeld met rivaroxaban + aspirine, in vergelijking met aspirine (HR: 0.72, 95%CI: 0.57-0.90), maar ook was het aantal 'major adverse limb events' (MALE) en amputaties sterk verminderd met de combinatiebehandeling (HR: 0.54, 95%CI: 0.35-0.82). Het risico op majeure bloedingen was verhoogd (HR: 1.61, 95%CI: 1.12-2.31), maar het netto klinisch voordeel-eindpunt liet netto CV bescherming zien (HR: 0.75, 95%CI: 0.60-0.94) [14].

Alings zette de resultaten van COMPASS in de context van andere gangbare secundaire preventie therapieën: met aanzienlijke CV eventrisicoreducties is de combinatie van lage dosering rivaroxaban + aspirine is het COMPASS-regime een mooie aanvulling op de opties.

Door een uitgelopen sessie in het plenaire NVVC-programma was er geen tijd meer om uitgebreid terug te komen op de casus. Jukema sloot af met dat de aanwezigen informatie hadden gekregen over zowel atherosclerotisch als atherotrombotisch risico, die zij in kunnen gaan zetten wanneer ze een dergelijke complexe patiënt zien op hun spreekuur.

Referenties

1. Bonaca MP *et al.*, *Circulation*. 2018 Jan 23;137(4):338-350
2. Anand SS *et al.*, *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 22;71(20):2306-2315.
3. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/cardiovasculair_risicomangement_cvr/samenvatting_richtlijn_cvr.html
4. Ference BA *et al.*, *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 21;65(15):1552-61
5. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet*. 2019 Feb 2;393(10170):407-415
6. <https://u-prevent.com/nl-nl>
7. Sabatine MS *et al.*, *N Engl J Med*. 2017 May 4;376(18):1713-1722
8. Schwartz GG *et al.*, *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2097-2107
9. Giugliano RP *et al.*, *Lancet*. 2017 Oct 28;390(10106):1962-1971
10. Incremental DEcrease through Aggressive Lipid Lowering Investigators, 2015
11. Anand SS, *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: Suppl S:62S-69S
12. Mega JL *et al.*, *N Engl J Med*. 2012 Jan 5;366(1):9-19
13. Eikelboom JW *et al.*, *N Engl J Med*. 2017 Oct 5;377(14):1319-1330
14. Anand SS *et al.*, *Lancet*. 2018 Jan 20;391(10117):219-229



© 2019 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Dit lunchsymposium werd georganiseerd door MEDCON International en mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van Amgen B.V. en Bayer 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.