

Lunchsymposium tijdens NIV-internistendagen, 25 april 2019, MECC, Maastricht

Impact nieuwe lipiden- en diabetestrials op CV-risico management in 2019

Recent zijn nieuwe studies gepubliceerd op het gebied van type 2 diabetes mellitus (T2DM) en lipidenbehandeling die potentiële impact hebben op cardiovasculair risicomangement (CVRM). Prof. dr. Frank Visseren lichtte de belangrijkste aanpassingen aan de richtlijn CVRM uit, prof. dr. Bram Kroon besprak twee casus met afwijkingen in het lipidenmetabolisme en het gebruik van PCSK9-remmers. Dr. Adriaan Kooy behandelde tot slot de resultaten en implicaties van drie grote CV uitkomstetrials met SGLT2-remmers in patiënten met T2DM.

PROGRAMMA

- **Nieuwe richtlijn CVRM: Wat zijn de lessen voor de internist? - Prof. dr. Frank Visseren**
- **Casuïstiek complexe lipidenbehandeling - Prof. dr. Bram Kroon**
- **SGLT2-inhibitie: Cardiovasculaire risico-interventie bij T2DM? - Dr. Adriaan Kooy**

INTRODUCTIE

Nieuwe richtlijn CVRM: Wat zijn de lessen voor de internist?

Prof. dr. Frank Visseren, internist-vasculair geneeskundige
[UMC Utrecht](#)

Op 2 april 2019 is de herziene multidisciplinaire richtlijn CVRM gepubliceerd [1], na accordering door de Nederlands Internisten Vereniging (NIV), Nederlandse Vereniging door Cardiologie (NVVC), Nederlandse Huisartsen Genootschap (NHG), Hart-Vaat groep, Nierpatiënten Vereniging Nederland (NVN), Hartstichting en Nederlandse Vereniging voor Hart- en Vaatverpleegkundigen (NVHVV). Prof. dr. Frank Visseren gaf een korte introductie over deze richtlijn.

"Naast een gezonde leefstijl zijn nieuwe, sterker gedifferentieerde streefwaarden voor cholesterol en bloeddruk opgenomen in de richtlijn."

In de herziene richtlijn CVRM worden patiënten gestratificeerd op basis van CV risico: zeer hoog, hoog en laag-matig verhoogd. Patiënten met chronische nierschade, T2DM of vaatziekten, en ouderen hebben een duidelijkere plek gekregen in de zeer hoogrisicocategorie. Het CV risico wordt geschat met de SCORE-NL risicotabel, een nieuwe versie van de SCORE risicotabel. Naast een gezonde leefstijl zijn nieuwe, sterker gedifferentieerde streefwaarden voor cholesterol en bloeddruk opgenomen in de richtlijn.



In de herziene richtlijn CVRM wordt niet meer gesproken over hypercholesterolemie, hypertensie en primaire of secundaire preventie, maar over respectievelijk hoog cholesterol, verhoogde bloeddruk en laag of hoog risico. Dit legt meer nadruk op de risicofactor, in plaats van op de ziekte.

De nieuwe SCORE-NL risicotabel ziet er iets anders uit dan eerdere SCORE tabellen, omdat er steeds drie getallen staan per categorie. Naast een score voor 10-jaarsrisico op CV mortaliteit, zijn er twee scores voor 10-jaarsrisico op CV mortaliteit en ziekte weergegeven. Twee verschillende ziektegroepen worden onderscheiden, te weten myocardinfarct (MI), hartfalen (HF) of beroerte, en MI, HF, beroerte of perifeer vaatlijden. Dit geeft een beter totaal beeld van het risico per patiënt, die een leidraad vormt voor communicatie en gedeelde besluitvorming met de patiënt. Verder wordt een aantal risicofactoren benoemd die tot risico-reclassificatie kunnen leiden. Deze zijn relevant voor het wel of niet overgaan op behandeling. De risicofactoren zijn familieanamnese voor premature HVZ (in een eerstegraads mannelijk familielid ≤ 55 jaar of in een eerstegraads vrouwelijk familielid ≤ 65 jaar), psychosociale risicofactoren (sociale klasse, stressniveau, bepaalde persoonlijkheidskenmerken en depressieve- of angststoornissen) en coronaire kalk (CAC)-score bij individuen zonder HVZ bij wie twijfel bestaat over het wel of niet starten van preventieve medicatie.

Lunchsymposium tijdens NIV-internistendagen, 25 april 2019, MECC, Maastricht

De herziene richtlijn CVRM bevat ook adviezen bij specifieke patiëntengroepen, bijvoorbeeld bij individuen met inflammatoire darmziekten, reumatoïde artritis, COPD of kanker (<https://www.nhg.org/themas/artikelen/mdr-cvrm>).

Binnen de groep met zeer hoog CV risico gelden verschillende lipiden- en bloeddrukstreefwaarden voor patiënten met HVZ, diabetes, chronische nierziekte en diegenen met een geschatte risicoscore $\geq 10\%$. Voor patiënten met HVZ geldt een LDL-c streefwaarde van < 1.8 mmol/L en een SBP-streefwaarde van < 140 mmHg. Voor patiënten met diabetes of chronische nierziekte liggen deze streefwaarden op respectievelijk < 2.5 mmol/L en $< 130/140$ mmHg en bij diegenen met een geschatte risicoscore $\geq 10\%$ op 2.5 mmol/L en < 140 mmHg.

Visseren sloot af met de verschillende beschikbare scores om CV risico te schatten: de SCORE-NL voor gezonde mensen, ADVANCE voor patiënten met diabetes mellitus, SMART voor patiënten met vaatziekten en de Ouderen risicoscore voor personen > 70 jaar.

Casuïstiek complexe lipidenbehandeling

Prof. dr. Bram Kroon, internist-vasculair geneeskundige
MUMC+, Maastricht

Prof. dr. Bram Kroon besprak aanvullende behandeling bij patiënten met een verhoogd cholesterolgehalte, aan de hand van twee complexe casus. In de huidige richtlijn CVRM wordt goed weergegeven wat het CV risico is van patiënten met hoog LDL-c en in welke situaties behandeld moet worden met statines en toevoeging van ezetimibe. "Soms zien we echter complexe patiënten in de kliniek, bij wie het LDL-c onvoldoende daalt. We hebben dan PCSK9-remmers nodig", vertelde Kroon. Dit is bijvoorbeeld het geval bij statine-intolerantie. In deze patiëntengroep vormen PCSK9-remmers een zeer goed behandelalternatief om LDL-c streefwaarden van < 1.8 mmol/L te behalen en daarmee CV risico te verlagen. Ook voor patiënten die statines en ezetimibe wel verdragen, maar geen verlaging in LDL-c waarden tonen, zijn PCSK9-remmers een goede behandelstrategie. Hiermee kunnen op veilige wijze zelfs LDL-c waarden < 1.0 mmol/L worden behaald.

Kroon gaf daarnaast een voorbeeld van twee complexe situaties uit de praktijk. De eerste casus betrof een man van 58 jaar met statine-intolerantie. De man had vaatlijden, een voorgeschiedenis van hypercholesterolemie en een sterk belaste familieanamnese. Laboratoriumtesten gaven verlaagde HDL-c waarden, maar geen verhoogde LDL-c waarden. Uit genetisch onderzoek bleek de man heterozygoot voor een mutatie in het ABC-A1-gen. Deze mutatie is geassocieerd met familiale hypoalfalipoproteinemie.

Bij een mutatie in het ABC-A1-gen worden minder HDL-deeltjes gevormd en zullen laboratorium HDL-waarden laag zijn. Kroon legde uit dat er nu twee mogelijke diagnoses overblijven: familiair laag HDL of de ziekte van Tangier, die gekenmerkt wordt door stapeling van onveresterd cholesterol. Dit leidt tot onder andere neuropathie en premature atherosclerose.

Bij de patiënt werden geen aanwijzingen voor neuropathie gevonden. Daarentegen had de patiënt wel vaatlijden, wat een kenmerk is voor familiair laag HDL. Behandeling met een PCSK9-remmer is niet aan de orde, omdat deze remmers geen effect hebben op HDL-c waarden.

"Een goede diagnose is van belang om de juiste behandelstrategie te kiezen voor een individuele patiënt en om zo het CV risico te verlagen."

De tweede casus betrof een vrouw van 47 jaar met xanthomen, zeer hoog cholesterol en een voorgeschiedenis van biliaire cirrose. Uit onderzoek blijkt dat de vrouw verhoogde waarden van lipoproteïne X (Lp-x) heeft. Lp-x deeltjes ontstaan door verstoorde excretie van fosfolipiden en cholesterolesters in gal, waardoor een terugstroom naar het bloed plaatsvindt. Dit heeft aanmaak van nieuwe lipoproteïnen tot gevolg. Lp-x partikels zijn net zo groot als LDL, maar deze bevatten geen apoB, waardoor nauwelijks klaring uit plasma optreedt. Opmerkelijk is dat de vorming van Lp-x deeltjes niet het risico op CV events verhoogt. Dit komt doordat Lp-x de oxidatie van LDL remt en LDL-c concentraties niet verhogen.

Voor afname van xanthomen bij een patiënt met Lp-x deeltjes moeten geen statines worden voorgeschreven, omdat deze geëxporteerd worden naar de gal. In dit type patiënt komen statines weer in het bloed terecht door de terugstroom en deze zullen verhoogde toxiciteit geven zonder LDL-c te verlagen. De enige behandeling voor xanthomen is daarom plasmaferese of een levertransplantatie.

Kroon concludeerde: "Het is van belang om per casus een goede diagnose te stellen, zodat bij een individuele patiënt voor de juiste behandelstrategie wordt gekozen en daarmee het CV risico wordt verlaagd".

Lunchsymposium tijdens NIV-internistendagen, 25 april 2019, MECC, Maastricht

SGLT2-inhibitie: Cardiovasculaire risico-interventie bij T2DM?

Dr. Adriaan Kooy, internist-vasculair geneeskundige

Treant Zorggroep, Hoogeveen

Associate professor

UMCG, Groningen

Dr. Adriaan Kooy behandelde de effecten van SGLT2-remming in diabetespatiënten. SGLT2-remmers verlagen reabsorptie van glucose in de proximale tubulus van de nier, waardoor meer glucose wordt uitgescheiden in de urine en de glucoseconcentratie in het bloed daalt.

Remming van SGLT2 heeft verschillende farmacologische effecten. Bij een verhoogde urinaire glucose-excretie van ~60-100 gram per dag, gaan ~240-400 kilocalorieën per dag verloren. Bij SGLT2-remming vindt volumedepletie plaats, omdat in de eerste 12 weken per dag zo'n 375 mL extra urine wordt geproduceerd. Er is meer natriurese, zonder dat serum natriumwaarden worden beïnvloed [2-4]. Deze farmacologische effecten leiden tot klinische veranderingen. SGLT2-remmers verlagen SBP met ~4 mmHg, lichaamsgewicht met ~2 tot 4 kg, triglyceriden met ~4%, en het visceraal vetvolume en (intramuraal) volume, waardoor arteriële stijfheid afneemt [5-7].

Waar voorheen alle aandacht uitging naar te hoge glucosewaarden in diabetespatiënten, weten we nu dat deze groep patiënten ook vaak te maken heeft met coronair vaatlijden, hypertensie, diabetische cardiomyopathie en overvulling. Daarom zijn diverse CV-uitkomstentrials met SGLT2-remming uitgevoerd in diabetespatiënten.

"Het effect van SGLT2-remmers op HHF en renale uitkomsten is onafhankelijk van het wel of niet hebben van ASCVD."

In het tweede deel van zijn presentatie besprak Kooy een meta-analyse (n=34322) van de drie placebo-gecontroleerde CV uitkomstentrials (CVOT's) met SGLT2-remming in patiënten met T2DM. Deze meta-analyse geeft meer inzage in de effectiviteit en veiligheid van SGLT2-remmers in het algemeen en in specifieke subgroepen [8]. Geïnccludeerde trials waren de EMPA-REG OUTCOME [9], CANVAS Program [10] en DECLARE-TIMI 58 [11] trials, met respectievelijk empagliflozine, canagliflozine en dapagliflozine. Subgroepanalyses werden uitgevoerd op basis van atherosclerotische HVZ [ASCVD] vs. meerdere CV risicofactoren, met vs. zonder een voorgeschiedenis van HF en verschillende eGFR-niveaus. Studie-uitkomsten waren MACE, een samenstelling van CV sterfte of ziekenhuisopname voor HF (HHF) en de individuele componenten, en renale uitkomsten gedefinieerd als verslechtering van eGFR, eindstadium nierziekte of renale sterfte.

De meta-analyse toonde voordeel met SGLT2-remming op MACE voor T2DM patiënten met ASCVD (HR: 0.86, 95%CI: 0.80-0.93), wat voornamelijk werd gedreven door een reductie van risico op MI en CV sterfte. Personen zonder ASCVD maar met alleen risicofactoren lieten geen reductie van MACE zien (HR: 1.00, 95%CI: 0.87-1.16). Daarentegen werden sterke reducties gezien van HHF (HR met ASCVD: 0.71, 95%CI: 0.62-0.82 en HR zonder ASCVD: 0.64, 95%CI: 0.48-0.85) en progressie van nierziekte (HR met ASCVD: 0.56, 95%CI: 0.47-0.67 en HR zonder ASCVD: 0.54, 95%CI: 0.42-0.71). Het effect van SGLT2-remmers op HHF en renale uitkomsten is dus onafhankelijk van het wel of niet hebben van ASCVD. Het hebben van HF is niet bepalend voor het effect van SGLT2-remmers op HHF en CV sterfte in patiënten met diabetes.

"Levenslange risicoreductie en vroeg interveniëren is belangrijk, en selectie van de juiste behandeling voor de juiste patiënt."

In de drie trials werden verschillen in het behandeldeffect op MACE gezien, die mogelijk verklaard worden door verschillen in studiepopulatie. In de EMPA-REG OUTCOME trial hadden alle patiënten ASCVD, terwijl in de CANVAS Program en DECLARE-TIMI 58 trials respectievelijk 65.6% en 40.6% van de patiënten HVZ bij baseline had. De meest representatieve T2DM populatie was die in de DECLARE-TIMI 58 trial [12].

De meta-analyse keek ook naar het effect van SGLT2-remming op HHF en nierziekte na vijf jaar, in individuen met meerdere risicofactoren, maar zonder ASCVD. Deze groep bleek een absolute risicoreductie (ARR) van HHF van 0.8% te hebben, wat gelijk staat aan een 'number needed to treat' (NNT) van 124. Voor de renale uitkomsten werd een ARR van 1.4% en een NNT van 73 gevonden. Kooy legde uit dat het uiteindelijk allemaal om levenslange risicoreductie en vroege interventie draait, waarbij het belangrijk is om de juiste behandeling voor de juiste patiënt te selecteren.

Hoe vertalen de resultaten van de meta-analyse zich naar de kliniek? In diabetespatiënten met meerdere risicofactoren (primaire preventie) zullen SGLT2-remmers effectief zijn in het beschermen van de nierfunctie en in het voorkomen van HHF, terwijl bij diabetespatiënten met ASCVD bij baseline (secundaire preventie) ook het risico op MACE kan worden verlaagd met SGLT2-remmers.

SGLT2-remmers geven dus CV voordelen in patiënten met diabetes. Deze medicatieklasse toont snelle CV effecten [13], wat een directe verbetering in hemodynamica suggereert. De CV uitkomsten zijn onafhankelijk van (veranderingen in) HbA1c-waarden [14].

Lunchsymposium tijdens NIV-internistendagen, 25 april 2019, MECC, Maastricht

Kooy sloot zijn presentatie af met de veiligheid van SGLT2-remmers. In de CANVAS trial werd een hoger risico op amputaties gevonden in patiënten met SGLT2-remmers, in vergelijking met placebo [11]. Vooralsnog zijn er echter geen aanwijzingen dat dit een klasse-effect betreft. Daarnaast werd diabetische ketoacidose gezien met SGLT2-remming en nam het risico op genitale infecties toe [8]. De incidentie van diabetische ketoacidose was echter zeer laag en vraagt om meer onderzoek. Effectiviteit en veiligheid van SGLT2-remmers bij diabetespatiënten waren bevestigd in real-world setting (CVD REAL trial), maar er is behoefte aan meer data. Daarnaast is meer onderzoek nodig naar de langetermijneffecten in patiënten met HF en verminderde (HFpEF) of behouden (HFrEF) ejectiefractie met en zonder T2DM (dit onderzoek loopt momenteel), de onderliggende mechanismen van SGLT2-remming, of combinatie met SGLT1-remming extra voordeel oplevert, de voordelen in patiënten met diabetes type 1, effectieve combinaties met bijvoorbeeld GLP-1 receptoragonisten in T2DM en kosteneffectiviteit.

Referenties

1. <https://www.nhg.org/themas/artikelen/mdr-cvrm>
2. Chao EC *et al.* Nat Rev Drug Discov 2010; 9:551-9.
3. Ferrannini E *et al.* Diabetes Care 2010; 33:2217-24.
4. List JF *et al.* Diabetes Care 2009; 32: 650-7.
5. Bailey CJ *et al.* Lancet 2010; 375: 2223-33.
6. Ferrannini E *et al.* N Engl J Med 2003; 348: 383-93.
7. Wilding JP *et al.* Ann Intern Med 2012; 156: 405-15.
8. Zelniker TA *et al.* Lancet. 2019 Jan 5;393(10166):31-39.
9. Zinman B *et al.* N Engl J Med 2015; 373: 2117-28.
10. Neal B *et al.* N Engl J Med 2017; 377: 644-57.
11. Wiviott SD *et al.* N Engl J Med 2019; 380(4):347-357.
12. Birkeland KI *et al.* Diabetes Obes Metab. 2019;21:969-974.
13. Lambers Heerspink HJ *et al.* Diabetes Obes Metab 2013;15:853-62.
14. Inzucchi SE *et al.* Circulation. 2018;138:1904-1907.



© 2019 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 AstraZeneca 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