

CHANGE

Verandering was het thema van de 32^{ste} editie van het jaarlijkse WCN congres. Sprekers uit binnen- en buitenland spraken in de plenaire sessies over wat er moet veranderen in de cardiovasculaire zorg en op welke manier. Onderwerpen die aan bod kwamen waren onder andere inschatting van individueel risico en behandel-effecten, behandeling van residueel risico, nieuwe ontwikkelingen op het gebied van geneesmiddelen en monitoringsensors, diabetes, en de hart-nierinteractie. In de parallelsessies bespraken artsen, verpleegkundig specialisten en research professionals de lopende trials waaraan WCN-centra deelnemen.

ONDERWERPEN

DONDERDAG 28 NOVEMBER

CHANGE in cardiology

Dr. Marcel Daniëls, cardioloog, algemeen voorzitter
Federatie Medisch Specialisten

Targeting residual CV risk: What needs to change?

Prof. dr. Erik Stroes, internist, Amsterdam UMC, locatie AMC

U-Prevent: A tool for estimating personalized risk and treatment effects?

Dr. Jannick Dorresteyn, internist, Rijnstate Arnhem

Targeting PCSK9, expanding knowledge and targeting new frontiers

Prof. dr. John Kastelein, internist, Amsterdam UMC, locatie AMC

Long term intensive antithrombotic treatment: antiplatelet plus anticoagulant

Dr. Marco Alings, cardioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda en UMC Utrecht

Long term intensive antithrombotic treatment: double antiplatelet

Prof. dr. Ron Peters, cardioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

WCN Dunselman Lecture: Time, change and opportunities

Prof. dr. Wiek van Gilst, klinisch farmacoloog, UMC Groningen

Dragons' Den: Innovation, dreams to reality

Dragons: Dr. Marco Alings, dr. Jan Hein Cornel, prof. dr. Ron Peters

Kandidaten: Ivo Henkens, dr. Eelko Ronner, Arnold Breukhoven



VRIJDAG 29 NOVEMBER

Interactive alledaagse casuïstiek patiënten met recidief cardiovasculair risico: wat is de volgende stap na optimale therapie volgens richtlijnen?

Dr. Maarten van Hessen, prof. dr. Erik Stroes, prof. dr. Wouter

Clinical update heart failure: trials changing patients' lives?

Prof. dr. Burkert Pieske, cardioloog, Charité - Universitätsmedizin, Berlijn, Duitsland

Clinical impact of the heart kidney connection

Dr. Kevin Damman, cardioloog, UMC Groningen

Will pulmonary artery monitoring change heart failure care?

Dr. Jasper Brugts, cardioloog, Erasmus MC, Rotterdam

WCN onderzoeksprijs 2019

Vincent Aengevaeren, Radboudumc, Nijmegen
Bernadet Santema, UMC Groningen
Nikki Pluymaekers, Maastricht UMC+

Changing Landscape in Diabetes and CVD; A personal view

Prof. dr. Lars Rydén, cardioloog, Karolinska Institutet, Stockholm, Zweden

CHANGE in cardiology

Dr. Marcel Daniëls – *cardioloog, algemeen voorzitter Federatie Medisch Specialisten*

Dr. Marcel Daniëls sprak als voorzitter van de federatie medisch specialisten (FMS), als cardioloog en als Nederlands burger over de veranderingen in de cardiologie. Veranderingen in therapieën, diagnostiek en onderzoek zijn gaande, alle met als doel het vak vooruit te brengen. De realiteit is dat medisch specialisten de manier van werken niet volledig naar eigen inzicht kunnen vormgeven, omdat veel grote organisaties meebepalen hoe specialistische zorg geleverd zou moeten worden. De overheid, het zorginstituut, zorgverzekeraars, inspectie en autoriteit persoonsgegevens oefenen invloed uit op het medisch specialistische werkveld.

Daniëls noemde twee manieren hoe medisch specialisten hier het beste mee kunnen omgaan. In de eerste plaats door na te denken over wat ze doen. Daniëls verwees naar de eed van Hippocrates waarin artsen beloven geen schade te doen, het belang van de patiënt voorop te stellen, de verantwoordelijkheid voor de samenleving te kennen en de beschikbaarheid en toegankelijkheid van de gezondheidszorg te bevorderen. Dit houdt ook in: geen onnodige ingrepen verrichten (zoals opgesteld in de verstandige keuzes binnen de cardiologie) en medeverantwoordelijkheid nemen over hoe het Nederlandse zorgbudget besteed wordt. Ten tweede is het van belang dat medisch specialisten zich verenigen en met één stem spreken. De FMS, die 22.000 medisch specialisten en 32 wetenschappelijke verenigingen vertegenwoordigt, speelt hierin een belangrijke rol. Door te verenigen, kunnen werkwijzen die volgens het medisch specialistische werkveld goed zijn voor de gezondheidszorg in Nederland, vertaald worden naar de politiek. Via deze weg kan ook het belang van onderzoek op de politieke agenda worden gezet.

Targeting residual CV risk: What needs to change

Prof. dr. Erik Stroes – *internist, Amsterdam UMC, locatie AMC*

Prof. dr. Erik Stroes ging in op de vraag, wat moet er veranderen in de aanpak gericht op het verlagen van residueel CV risico?

Een belangrijk onderdeel van CV-risicoreductie is momenteel het verder verlagen van LDL-c. Stroes gaf aan dat LDL-c verlagings absoluut nodig is, maar als LDL-c al goed gereageerd heeft op behandeling is de meerwaarde van verdere verlagings beperkt [1]. LDL-c concentratie op baseline is een goede voorspeller van absoluut CV risico.

Als de concentratie op baseline al laag was (<100 mg/dL), geeft verdere verlagings van LDL-c een beperkte extra reductie op majeure nadelige CV events (MACE) [2]. Het is dus tijd voor een andere kijk op CV risicoreductie.

Inflammatie speelt een belangrijke rol in plaqueinitiatie en -destabilisatie. Een post-hoc analyse van de FOURIER data liet zien dat LDL-c verlagings geen effect heeft op het recidief inflammatoir risico. Zelfs bij LDL-c <0,5 mmol/L bleef een residueel inflammatoir risico aanwezig, waarbij diegenen met een CRP-niveau van <1, 1 tot 3 en >3 mg/L een 3-jaars primaire eventrate (CV sterfte, myocard infarct, beroerte, ziekenhuisopname voor onstabiele angina of coronaire revascularisatie) hadden van respectievelijk 9,0%, 10,8% en 13,1% [3].

De eerste resultaten van anti-inflammatoire therapie met colchicine lieten een CVD-voordeel zien in patiënten met stabiel coronair lijden [4]. Een systematische review en meta-analyse liet zien dat methotrexaat, wat gebruikt wordt bij de behandeling van chronische ontstekingsziekten, een reductie gaf in CVD-risico bij patiënten met reumatoïde artritis, poly-artritis of psoriasis [5]. De CANTOS studie liet zien dat behandeling met de IL-1 β -remmer canakinumab leidde tot een reductie in hsCRP waarden, zonder een verlagings van LDL-c, in patiënten met een geschiedenis met myocardinfarct (MI). Een dosis van 150 mg elke 3 maanden resulteerde in een lagere incidentie van CV events in vergelijking met placebo, in aanvulling op optimale medische therapie [6]. De COLCOT studie toonde aan dat behandeling met colchicine leidde tot een significante reductie in MACE in vergelijking met placebo in patiënten met acuut coronair syndroom (ACS) (HR: 0,77, 95%CI 0,61-0,96, P=0,02) [7]. De observaties van deze studies bevestigen dat het remmen van inflammatie een interessant therapeutisch target is na acuut MI. Echter roept dit ook de vraag op of anti-inflammatoire therapie de beste behandeloptie is, of dat we eerst de onderliggende pathofysiologische processen die inflammatie uitlokken en aanzetten tot atherosclerose beter moeten begrijpen [8].

Lp(a)-niveau is grotendeels genetisch bepaald en een verhoogd niveau komt voor in 20% van de bevolking.

Een andere factor die bijdraagt aan residueel CV risico is Lp(a). Lp(a)-niveau is grotendeels genetisch bepaald en een verhoogd niveau (>50 mg/dL) komt voor in 20% van de bevolking. Het betreft dus grote aantallen individuen. Een Lp(a)-waarde >50 mg/dL is geassocieerd met verhoogd CVD risico [9]. De ESC/EAS 2019 dyslipidemie richtlijn adviseert dan ook om Lp(a) ten minste één keer te meten in CVD patiënten [10].

Lp(a) induceert endotheelcelontsteking en monocytmigratie [11]. Patiënten met hoog Lp(a) hebben ook meer atherosclerose en arteriële inflammatie in vergelijking met personen met een normale Lp(a)-waarde [12]. Lp(a)

heeft een pro-inflammatoir effect, dat alleen omkeerbaar is na grote reducties in Lp(a). De ANTISCHKOW studie onderzocht of lipideverlagende therapie met de PCSK9-remmer evolocumab een effect heeft op arteriële inflammatie. Behandeling met evolocumab in patiënten met hoog Lp(a) leidde tot een grote reductie van 61% in LDL-c, maar slechts een kleine reductie van 14% in Lp(a), in vergelijking met placebo. De nog steeds hoge waarden van Lp(a) waren mogelijk de verklaring van de onveranderde ontsteking van de arteriewand [13].

Door de vele trials die de afgelopen jaren zijn gedaan is er veel informatie bijgekomen over hoe patiënten behandeld kunnen worden om residueel CV risico te verlagen. De uitdaging hierbij is te voorzien welke patiënt het meest gebaat is bij welke behandeling. Hierbij is het zinvol om inzicht te krijgen welk pathofysiologisch proces het meest actief is bij een patiënt. Proteomics kunnen hier een belangrijke rol in spelen, aangezien is aangetoond dat deze methode superieur is in het voorspellen van de aanwezigheid van hoog-risicoplaques, in vergelijking met klinische karakteristieken of biomarkers [14]. Bij gepersonaliseerde therapieën is het noodzakelijk om patiënten te differentiëren op basis van risico en therapierespons [15]. Gepersonaliseerde therapie is gebaat bij een inschatting van het absolute risico en een (eventueel computer-geassisteerde) beslissondersteuning.

U-Prevent: A tool for estimating personalized risk and treatment effects?

Dr. Jannick Dorresteyn – *internist, Rijnstate Arnhem*

Dr. Jannick Dorresteyn presenteerde de beslissondersteunende toepassing U-Prevent (<http://U-Prevent.com>). U-Prevent is een gratis en vrij toegankelijke interactieve calculator om het individuele CV risico en behandelingseffect voor een specifieke patiënt in te schatten.

Individuele afweging van risico's en behandelingseffecten is complex. Er zijn verschillen in de mate waarin patiënten baat hebben bij een therapie. Naast het verschil in effectiviteit van medicatie bij patiënten moeten ook de hoogte van het individuele CVD risico, het type risico en concurrerende risico's worden meegenomen in de inschatting van individueel risico en behandelvoordeel. Hierdoor is het lastig om groepeerseffecten, zoals gevonden in gerandomiseerde klinische trials, te vertalen naar te verwachten effecten in individuele patiënten. Er zijn intussen veel verschillende soorten behandelingen en medicaties in allerlei doseringen beschikbaar en deze lijst blijft groeien door snel opeenvolgende wetenschappelijke ontwikkelingen. Bij elke patiënt dient een individuele afweging gemaakt te worden tussen het

behandeleffect en de kosten en bijwerkingen voor het gewenste resultaat voor de patiënt.

Met U-Prevent kunnen het lifetime-risico en individuele behandelingseffecten geschat worden op een manier die goed uit te leggen is aan de patiënt. Met lifetime-risico en behandelingseffect uit klinische trials (hazard ratio's) wordt een individueel lifetime-behandelingseffect berekend [16]. U-Prevent voorspelt het aantal gewonnen ziektevrije jaren, wanneer gekozen wordt voor een bepaald type medicatie of leefstijlverandering. De interactieve website is bedoeld voor alle zorgverleners van CV patiënten en kan het gesprek en gedeelde besluitvorming over de behandeling vergemakkelijken.

Targeting PCSK9, expanding knowledge and targeting new frontiers

Prof. dr. John Kastelein – *internist, Amsterdam UMC, locatie AMC*

Prof. dr. John Kastelein besprak de effecten van PCSK9-remmers en nieuwste ontwikkelingen op het gebied van siRNA tegen PCSK9 en orale PCSK9-remmers.

Evolocumab is een monoclonaal antilichaam gericht tegen PCSK9 dat een LDL-c reductie van ~60% geeft, bovenop statines [17,18]. Evolocumab is veilig en wordt goed verdragen [18]. Evolocumab geeft een verlaging in CV uitkomsten van ~15% bij atherosclerotisch (AS) CVD patiënten op statines [18]. De grootste absolute risicoreducties werden gezien in patiënten met de grootste ziektelast. De relatieve risicoreductie op CV sterfte, MI of beroerte bij behandeling met evolocumab vs. placebo was 30% bij meervatslijden (HR: 0,70, 95%CI 0,58-0,84, P<0,001) en 27% bij perifere arterieel vaatlijden (PAD) (HR: 0,73, 95%CI 0,59-0,91, P=0,0040) [19,20]. Evolocumab verlaagde niet alleen het risico op MACE, maar ook op majeure nadelige ledematen events (MALE) bij PAD (HR: 0,58, 95%CI 0,38-0,88, P=0,0093) [20].

Kastelein besprak vervolgens de nieuwste ontwikkelingen op het gebied van siRNA gericht tegen PCSK9. De ORION-1 studie toonde aan dat twee injecties van 300 mg inclisiran op dag 1 en dag 90 leiden tot een veilige LDL-c verlaging van ≥50%, die ten minste 6 maanden aanhield [21]. Interimresultaten van de nog lopende open-label extensiefase van ORION-3 lieten een goede verdraagbaarheid en veiligheid zien van inclisiran gedurende 3 jaar. Tot na drie jaar werd geen afzwakking van het LDL-c verlagende effect gezien met twee injecties per jaar. Door slechts twee injecties per jaar is de therapietrouw zeer hoog. Lopende ORION trials onderzoeken het effect van inclisiran op MACE.

De ontwikkeling van orale PCSK9-remmers is momenteel gaande. Er wordt verwacht dat orale PCSK9-remmers therapiekosten zullen reduceren en een groter gebruiksgemak hebben voor de patiënt. De ontwikkeling van een orale PCSK9-remmer is echter uitdagend vanuit een biochemisch perspectief. Middelen zijn nu in ontwikkeling die aangrijpen op de voor PCSK9-activiteit noodzakelijke interactie tussen PCSK9 en heparaansulfaatproteoglycanen. 'Small molecules' verhinderen deze interactie, en in dieronderzoek werd al gezien dat dit LDL-c niveaus en plaqueburden verlaagt. First in-human trials worden verwacht.

Long term intensive antithrombotic treatment: antiplatelet plus anticoagulant

Dr. Marco Alings – *cardioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda en UMC Utrecht*

In een sessie waarin duale antiplaatjetherapie (DAPT) werd vergeleken met duale pathway-inhibitie (DPI, antiplaatjetherapie plus antistollingstherapie) ging Marco Alings in op DPI bij patiënten met CVD. Ondanks secundaire preventietherapieën maakt 9 tot 18% van de CVD patiënten per jaar nog een recidief door [22]. De vraag is, kan het residuele risico verlaagd worden?

Verskillende studies onderzochten het effect van de combinatie van antistollingstherapie en DAPT op CV uitkomsten. Deze behandelstrategie grijpt aan op zowel de trombine- en fibrinepathway, als ook op plaatjesactivatie en -aggregatie. De ATLAS-TIMI 51 studie toonde aan dat rivaroxaban (2.5 of 5 mg) plus DAPT een reductie gaf in MACE in patiënten met recent ACS (HR: 0,84, P=0,008), wat gepaard ging met een verviervoudiging van majeure bloedingen (HR: 3,96) in vergelijking met DAPT plus placebo [23]. Er was echter geen verschil in fatale bloedingen. De COMPASS trial onderzocht het effect van alleen lage dosering rivaroxaban (2,5 mg), alleen aspirine of een combinatie van rivaroxaban plus aspirine op het plaatsvinden van recidief CV events in patiënten met stabiele ASCVD [24]. Na een gemiddelde follow-up van 23 maanden werd de studie voortijdig gestaakt wegens aangetoonde effectiviteit van rivaroxaban plus aspirine. Voor het primaire eindpunt van CV sterfte, beroerte of MI was de HR 0,76 (P<0,0001) met combinatietherapie vs. alleen aspirine. De eventcurves liepen al in het eerste jaar uiteen en dit effect bleef bestaan. Het relatieve risico op majeure bloedingen nam met 70% toe met rivaroxaban plus aspirine vs. alleen aspirine (HR: 1,70, P<0,0001). Er was met name een toename in gastro-intestinale (GI) bloedingen in de rivaroxaban plus aspirine arm (HR: 2,15, P<0,0001). Er waren geen significante verschillen

in fatale bloedingen (HR: 1,49, P=0,32). Rivaroxaban plus aspirine had een netto klinisch voordeel (samengestelde uitkomst van CV sterfte, beroerte, MI, fatale bloeding of symptomatische bloeding in een kritisch orgaan) ten opzichte van alleen aspirine (HR: 0,80, P<0,001). Het COMPASS-regime is ook getest in patiënten met perifeer vaatlijden. In deze groep gaf rivaroxaban plus aspirine vs. alleen aspirine een reductie in MACE (HR: 0,72, P=0,0047) en MALE of amputatie (HR: 0,54, P=0,0037). Majeure bloedingen namen toe (HR: 1,61, P=0,0089), dit waren voornamelijk GI bloedingen. Er was geen significante toename in fatale of intracranieële bloedingen, of die in een kritische locatie. Rivaroxaban plus aspirine vs. alleen aspirine bij patiënten met PAD gaf een reductie in netto klinisch voordeel van 25% (HR: 0,75, P=0,011) [24].

Alings kwam vervolgens terug op de vraag of residueel risico verlaagd kan worden. De resultaten van de COMPASS trial doen vermoeden dat dit voor patiënten met stabiele ASCVD of PAD inderdaad kan. Hij toonde een beslissondersteunend schema dat kan helpen bij het maken van een keuze voor antiplaatjetherapie (APT), DAPT of DPI bij patiënten met chronische CVD [25].

Long term intensive antithrombotic treatment: double antiplatelet

Prof. dr. Ron Peters – *cardioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC*

Prof. dr. Ron Peters was gevraagd verder in te gaan op behandeling met DAPT, maar hij wilde deze kans ook benutten om de noodzaak van het schatten van individueel risico en de grote rol die leefstijlinterventies kunnen spelen in risicoreductie te benadrukken.

Aan de hand van een aantal voorbeelden liet Peters zien dat in grote gerandomiseerde klinische trials vaak hoogrisicopatiënten en dus een geselecteerde populatie wordt onderzocht. In dit licht dienen risicoreducties kritisch bekeken te worden; 'vaak zijn deze bescheiden in de dagelijkse praktijk (hoge numbers to treat (NNT)s)', zei Peters. Veel individuele determinanten van CV risico zijn niet bekend en slechts een deel daarvan is meetbaar. Bovendien is het goed om stil te staan bij de nadelen van polyfarmacie en beperkingen aan therapietrouw en betaalbaarheid. Het individualiseren van therapie is dus uitermate belangrijk.

Juist met leefstijlinterventies zijn grote risicoreducties te behalen.

Volgens Peters dient meer aandacht besteed te worden aan het verbeteren van leefstijl bij CVD patiënten.

Beslisbomen voor behandelkeuzes beginnen vaak met leefstijlinterventies, maar hier wordt meestal relatief kort of weinig aandacht aan besteed, terwijl juist hier een grote winst te behalen valt m.b.t. risicoreductie [26]. In patiënten met meerdere manifestaties van vasculaire ziekte is bij 18% het 10-jaars risico op recidiverende majeure vasculaire events <10%. Als echter alle beïnvloedbare risicofactoren op streefwaarde zijn zoals aanbevolen in de richtlijnen, heeft 47% van de patiënten een 10-jaars risico <10% [27].

Voor het schatten van individueel risico en behandelresultaten kan het gebruik van een calculator zoals U-Prevent nuttig zijn voor ondersteuning van behandelkeuzes. Het is echter ook ontzettend belangrijk om te letten op factoren die voor de arts wel zichtbaar zijn, maar voor de calculator niet (zoals vitaliteit, therapietrouw, of streefwaarden voor LDL-c en bloeddruk gehaald zijn, en de familiegeschiedenis).

Peters concludeerde dat maatwerk nodig is als gevolg van de grote individuele verschillen in residueel risico. Bij veel patiënten is de standaardmedicatie voldoende en dient nadrukkelijk aandacht besteed te worden aan leefgewoonten. Bij geselecteerde patiënten is er reden om meer te doen. Deze beslissing dient gedocumenteerd en periodiek geëvalueerd te worden.

WCN Dunselman Lecture: Time, change and opportunities

Prof. dr. Wiek van Gilst – *klinisch farmacoloog, UMC Groningen*

De Dunselman lecture, ter ere van Peter Dunselman (1952-2017), werd dit jaar gegeven door prof. dr. Wiek van Gilst. Hij blikte terug op ontwikkelingen die hij observeerde tijdens zijn carrière, ten aanzien van hart- en vaatziekten, klinisch geneesmiddelenonderzoek en samenwerking.

Ondanks veel verbeteringen is de grootste doodsoorzaak in Europa nog steeds CVD [28]. De perceptie onder de bevolking is echter anders, veel mensen denken dat CVD geen groot probleem meer is. Van Gilst pleitte ervoor dat we ons gezamenlijk moeten inspannen om duidelijk te maken dat CVD wél nog veel aandacht vereist. De centrale missie van topsector Life Sciences & Health (Health~Holland) is dat in 2040 alle Nederlanders tenminste vijf jaar langer in goede gezondheid kunnen leven en dat de gezondheidsverschillen tussen de laagste en hoogste sociaaleconomische groepen met 30% is afgenomen. CVD hoort dan ook op de agenda te staan.

Vervolgens gaf Van Gilst een overzicht van klinisch geneesmiddelenonderzoek door de jaren heen; zijn

levenswerk. Hij beschreef de ontdekking van captopril, na de observatie dat een beet van de giftige Bothrops jararaca-slang resulteerde in stimulatie van vasoactieve stoffen, in de tijd dat duidelijk werd dat hypertensie een belangrijke rol speelt in CVD. Zelf deed hij in de jaren '80 onderzoek naar dit middel in ratten [29]. Grote klinische trials droegen vervolgens bij aan de ontwikkeling van middelen die RAAS beïnvloeden. Dit was een stimulerende periode voor geneesmiddelenonderzoek op het gebied van CVD.

Begin deze eeuw werd het wat stiller; het was lastiger om bovenop deze middelen een extra voordeel aan te tonen. Er is echter een verandering gaande op het gebied van geneesmiddelen bij chronisch HF. De PARADIGM-HF studie toonde aan dat ARNI superieur is ten opzichte van ACE-remmer enalapril voor de primaire uitkomst (CV sterfte of HF hospitalisatie), in patiënten met HFrEF [31]. In een onlangs gepresenteerde post-hoc analyse van deze studie werd duidelijk dat behandeling met ARNI effectief is tot een ejectionfracatie van ongeveer 60% in patiënten met HF [32]. De DAPA-HF studie toonde recent aan dat de SGLT2-remmer dapagliflozine een reductie gaf in de primaire uitkomst (CV sterfte, HF hospitalisatie/ spoed HF-bezoek) ten opzichte van placebo in patiënten met HFrEF, ongeacht of patiënten diabetes hadden [33].

Van Gilst benoemde dat het ook nuttig kan zijn om geneesmiddelen te testen buiten het gebied waar ze initieel voor bedoeld waren, aangezien CVD in toenemende mate gezien wordt als een systemische ziekte. Geneesmiddeleninnovatie blijft echter belangrijk. Door de komst van de European Medicines Agency (EMA) naar Amsterdam kan Nederland hierin een belangrijke rol spelen.

Als laatste sprak Van Gilst over het thema samenwerking. De WCN neemt deel aan de Dutch Cardiovascular Alliance (<https://dcvalliance.nl/>), die een gezamenlijk onderzoeksbeleid heeft met als doel de CV last met 25% te verlagen in 2030 door eerdere detectie van CVD en om oplossingen sneller te ontwikkelen en naar de patiënt te brengen (versnellen valorisatie en implementatie). Door het onderzoeksbeleid van meerdere partners naast elkaar te leggen, kunnen de ontwikkelingen meer gestroomlijnd worden, naar een gemeenschappelijk doel. Daarnaast is er aandacht voor talentontwikkeling. Een doelstelling is bijvoorbeeld om jonge onderzoekers te enthousiasmeren voor CV onderzoek. De alliance draagt verder bij aan het faciliteren van een goede data-infrastructuur voor CV onderzoek met o.a. duurzaam gebruik van databronnen.

Dragons' Den: Innovation, dreams to reality

Dragons: Dr. Marco Alings, dr. Jan Hein Cornel, prof. dr. Ron Peters
Kandidaten: Ivo Henkens, dr. Eelko Ronner, Arnold Breukhoven

Nieuw op het programma was dit jaar de Dragons' Den. Drie deelnemers kregen elk 5 minuten de tijd om hun innovatieve idee op het gebied van CVD te presenteren aan de zogenoemde Dragons: dr. Marco Alings, dr. Jan Hein Cornel en prof. dr. Ron Peters. Zij gaven kritisch commentaar op de voorgestelde plannen.

Ivo Henkens wilde de Dragons ervan overtuigen dat cryptogene beroerte vaak een cardiale oorzaak heeft en dat er meer atriumfibrilleren (AF) plaatsvindt dan we zien. Zijn idee behelsde daarom dat AF detectie bij patiënten met cryptogene beroerte beter kan met behulp van een externe, herbruikbare recorder. Bij AF geldt: hoe langer er wordt gemonitord, hoe meer gevallen gevonden worden [34]. Onderhuidse monitoring is echter duur en invasief. Henkens stelde voor om, in plaats van een loop recorder te implanteren, deze op de huid te plakken en 2 tot 4 weken het hartritme te monitoren bij patiënten met cryptogene beroerte. Hierna kan de loop recorder worden hergebruikt om mogelijk AF bij een volgende patiënt op te sporen.

Dr. Eelko Ronner ziet dat het te druk wordt in de kliniek en denkt dat technologie kan helpen om de werklust te verminderen. Hij presenteerde een voorstel waarbij thuis bij de patiënten data gemeten wordt m.b.v. sensortech op het gebied van domotica (luchtkwaliteit, alarmering, internet of things), gezondheid (stappen, gedrag, slaap) en medische metingen (o.a. wav, ecg, ppg, seismocardiografie). Deze data worden verzameld in een database waarvan van te voren exact bepaald is wat ermee gedaan wordt: 'De neuro'. In een proof-of-concept studie wordt momenteel onderzocht wat voorspellers zijn voor ziekenhuisopname of overlijden bij hartfalen (HF)-patiënten. Bovendien wordt de waarde van sensortech en de database voor zowel de gebruikers thuis als de onderzoekers in kaart gebracht.

Arnold Breukhoven gaf een kijk in het nieuwe onafhankelijke e-health platform Drimpy (www.drimpy.com). Zorgverleners maken nu nog vaak gebruik van verschillende portalen. In een portaal kan de patiënt alleen gegevens bekijken van de zorgverlener die het portaal beheert. In een persoonlijke gezondheidsomgeving als Drimpy kan de patiënt alle persoonlijke zorginformatie zelf opvragen en in één volledig overzicht bekijken. Doordat de patiënt zorgdata betrouwbaar kan delen met een zorgverlener, kan hij

bovendien zorgaanbieders gemakkelijk op de hoogte stellen. Patiënten kunnen ook hun data doneren aan de wetenschap. Drimpy draagt daarmee bij aan big dataonderzoek naar het sneller herkennen en behandelen van CVD.

De Dragon's namen hun rol serieus en reageerden met kritische vragen op de ideeën. Ze hadden bezwaren voor praktische uitvoering of wilden essentiële taken van een arts niet over laten aan technologie. Het enthousiasme van de kandidaten zal er niet veel onder leiden, maar wie weet scherpt de feedback hun ideeën aan. Wellicht horen we nog van ze in de toekomst. Na alle presentaties riep het publiek Arnold Breukhoven als winnaar uit.

Interactieve alledaagse casuïstiek patiënten met recidief cardiovasculair risico: wat is de volgende stap na optimale therapie volgens richtlijnen

Dr. Maarten van Hessen – prof. dr. Erik Stroes, prof. dr. Wouter Jukema

In plaats van een Lagerhuisdebat verzamelden de cardiologen zich dit jaar op vrijdagochtend voor een interactieve sessie over alledaagse casuïstiek van patiënten met residueel CV risico. Het doel van de sessie was te verkennen welke behandelkeuzes de aanwezigen maken, na optimale therapie volgens de richtlijnen. Diverse casussen werden gepresenteerd, waarop iedereen door middel van gekleurde kaartjes kon aangeven welk type aanvullende behandeling volgens hem/haar gepast was.

Uiteenlopende redenen kunnen ten grondslag liggen aan keuzes voor of tegen bepaalde geneesmiddelen: juist veel of een gebrek aan ervaring ermee, zorgen over bijwerkingen, onduidelijkheid over waar het residueel risico door veroorzaakt wordt, of een (onbewuste) voorkeur voor een bepaalde behandelstrategie, waardoor andere niet (voldoende) worden overwogen. Het palet aan kaartjes dat in de lucht werd gehouden bij verschillende casussen illustreerde dat vervolgstappen in behandeling niet altijd evident zijn.

Opvallend was ook dat de discussie vaak terugviel op de basismedicatie. Er werd geconstateerd dat optimalisatie van de standaardbehandeling helaas nog niet altijd op orde was. Er werd ook erkend dat artsen vaak blinde vlekken hebben. Bij het doorspreken van andermans beleid rijst dan de vraag 'waarom hebben ze dit niet gedaan?'

Voor een groot deel van de patiënten zal standaardtherapie voldoende zijn, maar de uitdaging ligt in het herkennen van met name die patiënten met

een sterk verhoogd residueel CV risico. Vervolgens kunnen specifieke risicofactoren die bijdragen aan het persisterend hoge risico met aanvullende therapie worden behandeld. Dit kan betekenen: intensieve LDL-c verlaging met PCSK9-remming, glucoseregulatie en beperking van het aanverwante CV risico met nieuwe diabetesmiddelen, langdurig DAPT en/of combinatie van aspirine met lage dosis NOAC bij terugkerende trombotische events; en op termijn wellicht anti-inflammatoire therapie.

Clinical update heart failure: trials changing patients' lives?

Prof. dr. Burkert Pieske – *cardioloog, Charité - Universitätsmedizin, Berlijn, Duitsland*

Prof. dr. Burkert Pieske lichtte enkele aanbevelingen uit de 2016 ESC HF richtlijn toe, evenals inzichten uit recente HF trials met nieuwe geneesmiddelen en de gevolgen hiervan voor de klinische praktijk.

De jaarlijkse frequentie van mortaliteit in stabiele chronische HF patiënten is 7% en 17% voor hospitalisatie [35]. Volgens Pieske zijn dit onacceptabel hoge aantallen. De uitkomsten voor HF zijn even slecht als bij veel typen kanker [36]. De perceptie bij de bevolking is echter anders en HF wordt doorgaans niet in dezelfde mate serieus genomen. Het is belangrijk dat daar verandering in komt.

In de ESC 2016 richtlijn werd een nieuwe HF classificatie geïntroduceerd voor patiënten die in het grijze gebied vielen tussen HFrEF (LVEF <40%) en HFpEF (LVEF ≥50%). Deze patiënten met een LVEF van 40 tot 49% vallen in de categorie HFmrEF [37]. In alle categorieën zijn de CV eventrates hoog (14,6 per 100 patiëntjaren bij HFpEF, 16,4 bij HFmrEF en 19,2 bij HFrEF) [31,32].

PARADIGM-HF toonde in 2014 aan dat behandeling met ARNI het risico op CV sterfte en HF hospitalisatie verlaagde in vergelijking met enalapril (HR: 0,80, 95%CI 0,73-0,87, P= 0,0000004) in HFrEF patiënten [31]. De ESC 2016 richtlijn adviseerde voor het eerst vervanging van een ACE-remmer door een angiotensinereceptor neprilysine-remmer (ARNI), in patiënten met HFrEF die nog steeds symptomatisch zijn met LVEF ≤35% op standaardmedicatie [37]. Pieske gaf aan dat ze wat conservatief zijn geweest in dit advies, om het slechts in deze geselecteerde patiënten aan te bevelen, wellicht kan dit eerder en in een bredere populatie. Er zijn intussen meerdere trials geweest waarvan de resultaten kunnen aanzetten tot het heroverwegen van initiatie van ARNI. Initiatie van de ARNI sacubitril-valsartan in het ziekenhuis bij patiënten met acuut gedecompenseerd HF leidde tot een grotere reductie in NT-proBNP concentratie

dan bij behandeling met enalapril en dit effect was al na 1 week zichtbaar [38]. Een post-hoc analyse van de PIONEER-HF trial toonde een significante reductie in ernstige samengestelde eindpunten (HF hospitalisatie, left ventricular assist device, of registratie voor harttransplantatie) met sacubitril-valsartan vs enalapril in patiënten met HFrEF [39]. De TRANSITION studie randomiseerde patiënten met HFrEF gestabiliseerd na een acuut HF event in het ziekenhuis naar initiatie met sacubitril/valsartan in het ziekenhuis of kort na ontslag uit het ziekenhuis. Eerste resultaten toonden dat 45,4% van de patiënten die begonnen met sacubitril/valsartan in het ziekenhuis na 10 weken de targetdosis bereikten, in vergelijking met 50,7% van de patiënten die na ontslag begonnen met sacubitril/valsartan.

De ESC/EASD 2019 richtlijn voor diabetes adviseert gebruik van SGLT2-remmers in patiënten met T2DM met een hoog risico voor CV events.

Het effect van de SGLT2-remmer dapagliflozine werd onderzocht bij patiënten met HFrEF met of zonder diabetes. Dapagliflozine gaf een risicoreductie op CV sterfte, HF hospitalisatie of een urgent HF bezoek in vergelijking met placebo in patiënten met chronisch HFrEF (HR: 0,74, P=0,00001). Dit effect was zichtbaar ongeacht de aanwezigheid van T2DM op baseline. Het risico op totale mortaliteit nam af bij behandeling met dapagliflozine in vergelijking met placebo in deze patiëntengroep (HR: 0,83, P=0,022) [33]. De ESC/EASD 2019 richtlijn voor diabetes adviseert gebruik van SGLT2-remmers in patiënten met T2DM met een hoog risico op CV events. Pieske speculeerde dat in de toekomst wellicht standaard een viervoudige therapie zal worden voorgeschreven bij patiënten met HFrEF, namelijk ARNI, bètablokker, diureticum en een SGLT2-remmer.

Recent is er een nieuw diagnostisch algoritme gepresenteerd voor de diagnose van HFpEF [41]. Het HF-PEFF algoritme gebruikt scores op vier domeinen om de waarschijnlijkheid te schatten dat een patiënt HFpEF heeft. De eerste stap omvat een pre-test assessment waarin o.a. wordt gekeken naar symptomen van HF, comorbiditeiten en risicofactoren en het ECG. In de tweede diagnostische stap wordt een uitgebreid ECG gedaan en de natriuretische eiwitten bepaald. Bij patiënten die in het diagnostisch grijze gebied vallen kan aanvullend functioneel getest worden, met een inspanningstest en invasieve hemodynamische meting. Het laatste domein omvat de finale bepaling van de etiologie.

Diuretica kunnen symptomen verlichten bij congestief HFpEF en HFmrEF [42]. De lopende SPIRIT-HF trial onderzoekt het effect van aldosteronantagonisten op HF

hospitalisatie en CV sterfte in patiënten met HFmrEF en HFpEF. Voor deze studies zijn nog meer deelnemende centra nodig (bij interesse voor deelname aan deze studie kan contact worden opgenomen met Arend Mosterd, Meander Medisch Centrum, Amersfoort).

De PARAGON-HF studie toonde aan dat sacubitril/valsartan het risico op HF hospitalisatie reduceerde in vergelijking met alleen valsartan in patiënten HFpEF/HFmrEF met een LVEF \geq 45% (RR 0,85, P=0,056) [44]. Er werden significante interacties gevonden voor geslacht en LVEF met de effectiviteit van sacubitril/valsartan op het primaire eindpunt van HF hospitalisatie en CV sterfte. Vrouwen (RR: 0,73, 95%CI 0,59-0,90) hadden een grotere rate-reductie dan mannen (RR: 1,03, 95%CI 0,85-1,25) (P-interactie <0,006). Patiënten met een LVEF \leq de mediaan van 57% hadden een groter voordeel (RR: 0,78, 95%CI 0,64-0,95) in vergelijking met patiënten boven de mediaan van 57% (RR: 1,00, 95%CI 0,81-1,23) [44]. Het effect van SGLT2-remmers in patiënten met HFpEF wordt momenteel ook onderzocht in lopende trials.

Clinical impact of the heart kidney connection

Dr. Kevin Damman – *cardioloog, UMC Groningen*

Dr. Kevin Damman sprak over de hart-nierinteractie. Hierbij richtte hij zich op de pathofysiologie van cardiorenale disfunctie bij HF en het effect van ARNI en SGLT2-remmers op renale functie.

HF heeft een direct effect op de nieren. Een populaire term voor een negatief effect van HF op de nierfunctie die in de literatuur vaak gebruikt wordt is cardiorenale syndroom (CRS). Deze term heeft echter weinig betekenis in de klinische praktijk, onder andere omdat deze classificering niet helpt bij het selecteren van een juiste behandeling, en niet elke renale disfunctie bij HF gelijk is. Het is daarom beter om te spreken van maladaptieve hart-nierinteractie.

Pathofysiologie van cardiorenale afwijkingen is vaak het gevolg van een interactie tussen de volgende factoren: predispositie door comorbide orgaandysfunctie, hemodynamica, intra-abdominale druk en beïnvloeding van het systeem door therapie. De directe oorzaak is vaak hemodynamisch van aard. Bij HF leidt een verlaagd hartminuutvolume tot lagere renale bloeddorstrooming, wat resulteert in een verlaagd GFR. Dit zet aan tot een verhoging in zout- en waterretentie in de nieren, dat vervolgens leidt tot een verhoogde renale en centraal veneuze druk (CVP) [45,46].

RAAS-remmers kunnen HF uitkomsten verbeteren, maar

zij verslechteren de nierfunctie. Volgens de ESC HF richtlijn is een toename in creatinine van maximaal 50% acceptabel [47]. PARADIGM-HF toonde aan dat sacubitril/valsartan de nierfunctie minder verslechterd dan enalapril, en bovendien is het gebruik ervan veilig in patiënten met/ zonder nierfalen [48].

SGLT2-remmers bieden een nieuwe therapeutisch optie bij HF. SGLT2-remmers hebben een effect in de nieren. Waarschijnlijk bevorderen ze natriurese en diurese. Meerdere klinische trials hebben aangetoond dat SGLT2-remmers het risico op HF hospitalisatie verlagen [49-51]. De DAPA-HF studie liet tevens een positief effect zien in het verminderen van het risico op verslechterend HF en CV sterfte bij behandeling met dapagliflozine in patiënten met HFrEF [33]. Resultaten van vier andere trials naar het effect van SGLT2-remmers op HF hospitalisatie en CV sterfte bij patiënten met HFrEF of HFpEF worden verwacht in 2020.

Bij een goede diuretische respons, mag de achteruitgang in nierfunctie geaccepteerd worden bij behandeling van acuut HF.

Bij acuut HF is in de huidige richtlijn het advies om in te zetten op decongestie met een diureticum en vasodilatator, behalve als de patiënt in shock is [42]. Bij behandeling zijn er vaak zorgen over nierfunctieverlies. Als er echter een goede diuretische respons is, mag de achteruitgang in nierfunctie geaccepteerd worden [48]. In een recente position statement over diureticagebruik bij HF met congestie wordt geadviseerd vroeg te meten hoe een patiënt reageert op de behandeling [52]. Behandeling kan na 2 uur geëvalueerd worden door te meten of er zout in de urine zit (>50-70 mg/L). Een alternatief is om na 6 uur te kijken of iemand voldoende plast (>100-150 ml/uur). Bij onvoldoende respons dient de dosis van het diureticum verdubbeld te worden, waarna na 6 uur weer zout en diurese gemeten worden. Dit kan herhaald worden tot de maximale dosis van lisdiureticum bereikt is [52,53]. Bij onvoldoende respons bij maximale dosis lisdiureticum kan overgegaan worden op combinatietherapie. Twee recente studies evalueerden de diuretische respons bij behandeling die aangrijpt op de proximale tubulus: met acetazolamide of de SGLT2-remmer empagliflozine. De resultaten van de EMPA-RESPONSE-AHF trial waarin het effect van empagliflozine in 80 patiënten met acuut HF werd onderzocht in vergelijking met een placebo zijn recent gepresenteerd. Er werd geen verschil in het primaire eindpunt (combinatie van dyspneu Visual Analogue Scale [VAS] verandering, diuretische respons, duur van ziekenhuisopname, verandering in NT-proBNP), maar er werd wel een reductie in nadelige events, sterfte, verslechterende HF en HF heropname aangetoond en een toename in diurese in de eerste 4 dagen [54].

Samengevat geeft nierfunctieverlies vaak complicaties bij (acuut) HF. Zowel congestie als een lage cardiale output kunnen leiden tot nierfalen. Verslechterende nierfunctie is echter acceptabel bij een gunstige diuretische respons. Als diurese onvoldoende is met monotherapie kan een sequentiële blokkade in het nefron overwogen worden met een mogelijke rol voor SGLT2-remmers.

Will pulmonary artery monitoring change heart failure care?

Dr. Jasper Brugts – *cardioloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam*

Dr. Jasper Brugts vertelde over op afstand monitoren van de pulmonaire arterie (PA) druk in HF patiënten en hoe dit de HF-zorg beïnvloedt.

Verslechtering van HF gaat gepaard met een toename van vullingsdrukken in het hart. CardioMEMS is een implanteerbare druksensor waardoor pulmonaire drukmonitoring in HF patiënten thuis kan plaatsvinden. Deze sensor werkt zonder batterij en kan via hartkatheterisatie geïmplant worden in een longslagader, waarna endotheel de sensor bekleedt. De verplaatsing van een drukgevoelig piëzo-elektrisch membraan correspondeert met het pulmonale drukverschil (sysPA en diaPA). De patiënt dient elke ochtend op een speciaal kussen te gaan liggen dat meetapparatuur bevat en de pulmonale drukken in een korte meting van 18 seconden uitleest en naar de arts doorstuurt. De arts heeft hierdoor een overzicht van de PA druk in de tijd. CardioMEMS is dus geen behandeling, maar een sensor die informatie geeft over de vullingsdrukken, waardoor de arts de behandeling kan verbeteren door tijdig en proactief in te spelen op drukveranderingen, nog voordat symptomen waargenomen worden.

De effectiviteit van CardioMEMS is in de VS in een klinische trial onderzocht. De CHAMPION trial vergeleek PA monitoring met standaardzorg bij patiënten met chronisch HF (NYHA III) en toonde aan dat PA monitoring een vermindering gaf in HF hospitalisaties (HR: 0,63, 95%CI 0,52-0,77, P<0,001) bij een gemiddelde follow-up van 15 maanden [55,56]. In april 2019 is de MONITOR HF trial van start gegaan, die onderzoekt of monitoring met CardioMEMS in Nederland net zo goed werkt als in de VS. Het betreft een multicenter, gerandomiseerde klinische trial met 340 patiënten met chronisch HF (NYHA III) met \geq HF hospitalisatie in de afgelopen 12 maanden. Patiënten worden in een 1:1 ratio gerandomiseerd naar CardioMEMS PA monitoring of naar standaard HF zorg in Nederland. Eindpunten zijn kwaliteit van leven, HF hospitalisaties en

kosten. Brugts verwacht dat monitoring op afstand de denk- en werkwijze in de HF zorg zal veranderen, waarbij de focus zal liggen op het thuis behandelen van stabiele patiënten.

Het ErasmusMC heeft drie jaar ervaring met CardioMEMS, in 25 patiënten. Wat betreft de werklust voor de arts zijn er drie fases te onderscheiden. In de implementatiefase moeten de streefdrukken bepaald worden. In de optimalisatiefase dient er actief te worden bijgestuurd door de behandeling aan te passen om volume of druk te corrigeren. In de monitoringsfase zijn er alleen meldingen als de druk boven een vooraf gedefinieerde grenswaarde komt. De werklust daalt met het doorlopen van de verschillende fases. Waar in de implementatiefase twee tot drie keer per week aanpassingen nodig zijn, is dit in de optimalisatiefase één tot twee keer per week en in de monitoringfase alleen bij meldingen.

Kortom, Brugts verwacht dat het op afstand monitoren met behulp van sensoren het zorgpad voor behandeling van HF zal veranderen van passief symptoom-gedreven zorg naar proactief en druk-gestuurde zorg. De informatie die CardioMEMS biedt kan ook van betekenis zijn in begeleiding en nazorg van klepinterventies, cardiale resynchronisatietherapie-defibrillator (CRT-D) en Left Ventricular Assist Device (LVAD).

WCN onderzoeksprijs 2019

De WCN onderzoeksprijs voor jonge onderzoekers in de cardiovasculaire geneeskunde is dit jaar uitgereikt aan Vincent Aengevaeren van het Radboudumc Nijmegen voor de publicatie "Exercise-Induced Cardiac Troponin I Increase and Incident Mortality and Cardiovascular Events" gepubliceerd in *Circulation* [57]. Aengevaeren onderzocht of inspanningsgeïnduceerde troponine I concentratie boven het 99ste percentiel ($>0,040 \mu\text{g/L}$) misschien toch minder benigne is dan gedacht. Het onderzoek vond plaats rondom de Nijmeegse vierdaagse. Cardiale troponine I concentraties werden gemeten in 725 deelnemers voor en direct na het wandelen van 30 tot 55 km op de eerste dag van de Vierdaagse. 9% Van de deelnemers had een troponineconcentratie $> 0,040 \mu\text{g/L}$ na inspanning. Tijdens de 43 (23-77) maanden follow-up maakte 7% van de deelnemers met een troponine I concentratie $\leq 0,040 \mu\text{g/L}$ een eindpunt door en 27% van de deelnemers met een concentratie $>0,040 \mu\text{g/L}$. Inspanningsgeïnduceerde troponine I verhoging boven het 99ste percentiel bleek een onafhankelijke voorspeller voor hogere mortaliteit of CV events in deze langeafstandwandelaars. Aengevaeren concludeerde hieruit dat troponinestijging na inspanning mogelijk niet

benigne is; het kan een marker voor CV risico zijn, of toch een teken van schade door inspanning. Vooralsnog is dit echter geen reden om sport te ontraden.

De tweede prijs ging naar Bernadet Santema van het UMC Groningen voor de publicatie "Identifying optimal doses of heart failure medications in men compared with women: a prospective, observational, cohort study" in The Lancet [58]. Santema onderzocht of er potentiële man/vrouw-verschillen zijn in de associatie tussen de dosering van ACE-remmers/ARBs en β -blokkers en het samengestelde eindpunt van mortaliteit en HF hospitalisatie in patiënten met HF_{rEF}. Zij gebruikte hiervoor data van de BIOSTAT-CHF studie, en ASIAN-HF diende als validatiecohort. De resultaten toonden dat de optimale dosering van medicatie mogelijk lager ligt bij vrouwen dan bij mannen met HF. De optimale dosis voor medicatie wordt momenteel bepaald op basis van studies waarin uitkomsten voor mannen en vrouwen gepoold worden. Bovendien is ongeveer 80% van de deelnemers in gerandomiseerde trials man. Santema's bevindingen suggereren dat effectief bewijs en optimale dosering onderzocht dienen te worden in zowel mannen als vrouwen. Dat de resultaten werden opgepikt door de media en er zelfs Kamervragen gesteld werden naar aanleiding van de publicatie, benadrukt de grote maatschappelijke impact van dit onderzoek.

Nikki Pluymaekers van Maastricht UMC+ ontving de derde prijs voor de publicatie "Early or Delayed Cardioversion in Recent-Onset Atrial Fibrillation" in The New England Journal of Medicine [59]. In deze publicatie werden de resultaten van de RACE 7 AC WAS-trial gepresenteerd waarin werd onderzocht of een "wait-and-see" strategie met anti-aritmica en, indien nodig, een vertraagde cardioversie <48h na de eerste symptomen, non-inferieur is aan acute cardioversie. Het primaire eindpunt was sinusritme op ECG na 4 weken follow-up. De trial was een prospectieve, gerandomiseerde, onderzoeker-geïnitieerde, open label, non-inferioriteitstrial met geblindeerde eindpuntevaluatie en vond plaats in vijftien cardiologie-afdelingen in Nederland. De resultaten toonden aan dat de "wait-and-see" aanpak non-inferieur was aan acute cardioversie in het behalen van een sinusritme na 4 weken in patiënten met symptomatisch AF met recente onset.

Changing Landscape in Diabetes and CVD; A personal view

Prof. dr. Lars Rydén – *cardioloog, Karolinska Institutet, Stockholm, Zweden*

Prof. dr. Lars Rydén sprak over CV risicofactoren bij patiënten met T2DM en ging in op het belang van regulatie van risicofactoren in deze patiëntengroep.

Risico op sterfte en CV mortaliteit zijn hoog in patiënten met T2DM in vergelijking met patiënten zonder diabetes [60]. Patiënten met T2DM hebben zeer vaak te maken met meerdere CV risicofactoren; ze hebben dysglycemie, 90% heeft overgewicht of obesitas, 70% heeft dyslipidemie en 66% heeft arteriële hypertensie [61-63]. Er is bij deze patiënten dus sprake van een multifactoriële oorzaak voor het hoge CV risico. Volgens Rydén behoeft dit dan ook een multifactoriële aanpak.

Patiënten met T2DM met vijf risicofactoren binnen de streefwaarden hebben geen of klein extra risico op sterfte, MI of beroerte in vergelijking met de algemene populatie.

De nieuwe 2019 ESC/EASD richtlijn voor diabetes, pre-diabetes en CVD stelt dat de beste behandeling altijd begint met leefstijlmodificaties [64]. Eerder onderzoek toonde aan dat wandelen al een gunstig effect had op CV risicofactoren. 5,5 Uur wandelen per week (gemiddeld 47 min per dag) leidde zelfs tot een significante verbetering van alle CV risicofactoren [65]. De daadwerkelijke lichamelijke activiteit van patiënten met T2DM en CVD laat echter te wensen over en beter leefstijlmanagement is noodzakelijk [66]. Na leefstijlmodificaties bestaat target-gedreven management van diabetes en het verwante CV risico volgens de Europese richtlijn uit HbA1c regulatie, antiplaatjetherapie, bloeddrukregulatie en lipidenregulatie [64]. Dit evidence-based management verbetert de overleving van patiënten met T2DM significant [67]. De gerandomiseerde STENO 2 studie toonde aan dat intensieve multifactoriële interventie het risico op HF hospitalisatie verlaagde met 70% in T2DM patiënten met microalbuminurie gedurende een follow-up periode van in totaal 21,2 jaar [68].

Een observationele cohortstudie onderzocht het effect van het aantal risicofactoren op CV uitkomsten in T2DM patiënten en de algemene populatie. T2DM patiënten met vijf risicofactoren binnen de streefwaarden bleken geen of een klein extra risico te hebben op sterfte, MI of beroerte in vergelijking met de algemene populatie [69]. Er kan dus een aanzienlijke risicoreductie bereikt worden met gecombineerde regulatie van risicofactoren. Desondanks is er nog steeds een kloof tussen patiënten met en zonder diabetes ten aanzien van het residueel mortaliteits- en CVD-risico [70].

Om deze kloof te dichten is beter risicofactormanagement noodzakelijk. Uit EUROASPIRE V data van patiënten met coronaire hartziekte (CAD) in Europa blijkt dat de prevalentie van dysglycemie hoog is ($\geq 58\%$), terwijl slechts 33% van de populatie zelf diabetes, verstoorde glucosetolerantie of het gebruik van antidiabetica rapporteert [71]. Er wordt dus minder gescreend voor dysglycemie dan aanbevolen. Detectie van dysglycemie is belangrijk bij CAD, aangezien patiënten met diabetes of verminderde glucosetolerantie een aanzienlijk lagere kans hebben op langere overleving in vergelijking met patiënten met een normale glucosetolerantie [72]. Bij CAD-patiënten van wie bekend is dat zij diabetes hebben wordt HbA1c $< 7,0\%$ aanbevolen. In de praktijk blijkt echter dat 54% van de patiënten HbA1c $> 7,0\%$ hebben. Ook bloeddruk en LDL-c waarden zijn bij veel T2DM patiënten met CAD boven de aanbevolen streefwaarden [71].

Naast het verbeteren van risicofactormanagement zijn er ook nieuwe farmacotherapeutische opties, waarvan sommige het residueel risico op mortaliteit en CVD bij T2DM patiënten verkleinen. DPP4-remmers verlagen bloedglucose, maar geven geen reductie in CV uitkomsten [73]. Ook sommige GLP-1 receptoragonisten (lixisenatide en exenatide) bleken niet-inferieur, maar ook niet superieur met betrekking tot het primaire eindpunt van CV sterfte, MI of beroerte in vergelijking met placebo. De SGLT2-remmers empagliflozine en canagliflozine, en de GLP-1 receptoragonisten liraglutide, semaglutide en albiglutide verlagen MACE wel bij T2DM patiënten met hoog CV risico [49, 74-77]. SGLT2-remmers en GLP-1 receptoragonisten zorgen voor glucoseverlaging, gewichtsverlies, bloeddrukreductie en renale protectie. Het verschil tussen beide soorten middelen is dat SGLT2-remmers geassocieerd zijn met HF reductie, terwijl van GLP-1 receptoragonisten gedacht wordt dat ze atherosclerose vertragen en plaque stabiliseren.

De ESC/EASD 2019 richtlijn omvat een beslisboom voor de medicamenteuze behandeling van T2DM patiënten met ASCVD of met een hoog/zeer hoog CV risico [64]. SGLT2-remmer of GLP-1 receptoragonist monotherapie vormt de eerste keus in deze patiëntengroep. Dit geeft de onmiddellijke mogelijkheid voor behandeling van een grote en kwetsbare patiëntenpopulatie met een SGLT2-remmer of GLP-1 receptoragonist. Uit de (nog niet gepubliceerde) EUROASPIRE V data blijkt echter dat deze geneesmiddelen nog weinig worden benut bij patiënten met CAD en diabetes. Er is dus ruimte voor verbetering in de behandeling van T2DM patiënten door niet alleen de bloeddruk en LDL-c onder controle te krijgen, maar ook glucose-verlagende medicijnen met bewezen CV voordeel en veiligheid in te zetten. Deze aanpak in het risicomanagement bij T2DM patiënten is alleen haalbaar met een verbeterde samenwerking tussen cardiologen, internisten, huisartsen en patiënten.

Referenties

1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al., N Engl J Med. 2015; 372(25):2387-97.
2. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al., N Engl J Med. 2018; 379(22):2097-2107.
3. Bohula EA, Giugliano RP, Leiter LA et al., Circulation. 2018; 138(2):131-140.
4. Nidorf SM, Eikelboom JW, Budgeon CA et al., J Am Coll Cardiol. 2013; 61(4):404-410.
5. Micha R, Imamura F, Wyler von Ballmoos M et al., Am J Cardiol. 2011; 108(9):1362-1370.
6. Ridker PM, Everett BM, Thuren T et al., N Engl J Med 2017; 377:1119-1131
7. Tardif JC, Kouz S, Waters DD et al., N Engl J Med. 2019
8. Newby LK, N Engl J Med 2019; 381:2562-2563
9. Tsimikas S, J Am Coll Cardiol. 2017; 69(6):692-711.
10. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al.,
11. Van der Valk FM, Bekkering S, Kroon J et al., Circulation. 2016; 134(8):611-24.
12. Schnitzler, Stroes, Kroon, Submitted
13. Stiekema LCA, Stroes ESG, Verweij SL et al., Eur Heart J. 2019; 40(33):2775-2781.
14. Bom MJ, Levin E, Driessen RS et al., EBioMedicine. 2019; 39:109-117.
15. Antman EM, Loscalzo J, Nat Rev Cardiol. 2016; 13(10):591-602.
16. Dorresteijn JA, Kaasenbrood L, Cook NR et al., BMJ 2016; 352:i1548
17. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al., N Engl J Med. 2017; 376(18):1713-1722.
18. Giugliano RR, Keech A, Murphy SA et al., JAMA Cardiol. 2017; 2(12):1385-1391.
19. Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP et al., Circulation. 2018; 138(8):756-766.
20. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al., Circulation. 2018; 137(4):338-350.
21. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al., N Engl J Med. 2017; 376(15):1430-1440.
22. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al., JAMA. 2010; 304(12):1350-7.
23. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD et al., N Engl J Med. 2012; 366(1):9-19.
24. Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J et al., N Engl J Med. 2017; 377(14):1319-1330.
25. Welsh RC, Peterson ED, De Caterina R et al., Am Heart J. 2019; 218:100-109.
26. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P et al., Circulation 2010;121:750-758.
27. Kaasenbrood L, Boekholdt SM, van der Graaf Y et al., Circulation. 2016; 134(19):1419-1429.
28. World Health Organisation Health statistics and information systems: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/
29. Van Gilst WH, De Graeff PA, Kingma JH et al., Eur J Pharmacol. 1984; 100(1):113-7.
30. New products approved and under investigation. Data based on 2017 Annual Report, and the 2018 monthly reports of the European Medicines Agency (EMA, www.ema.europa.eu/en).
31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS et al., N Engl J Med. 2014; 371(11):993-1004.
32. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS et al., N Engl J Med. 2019; 381(17):1609-1620.
33. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al., N Engl J Med. 2019; 381(21):1995-2008.
34. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P et al., N Engl J Med. 2014; 370(26):2467-77.
35. Maggioni AP, Heart Fail Clin. 2015 Oct;11(4):625-35.
36. Mamas MA, Sperrin M, Watson MC et al., Eur J Heart Fail. 2017; 19(9):1095-1104.
37. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al., Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-2200.
38. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD et al., N Engl J Med. 2019; 380(6):539-548.
39. Morrow DA, Velazquez EJ, DeVore AD et al., Circulation. 2019; 139(19):2285-2288.
40. Wachter R, Senni M, Belohlavek J et al., Eur J Heart Fail. 2019; 21(8):998-1007.
41. Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA et al., Eur Heart J. 2019; 40(40):3297-3317.
42. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al., Eur Heart J. 2016; 37(27):2129-2200.
43. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al., N Engl J Med. 2014; 370(15):1383-92.
44. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J et al., JACC Heart Fail. 2017; 5(7):471-482.
45. Damman K, Voors AA, Navis G et al., Prog Cardiovasc Dis. 2011; 54(2):144-53.
46. Damman K, van Deursen VM, Navis G et al., J Am Coll Cardiol. 2009; 53(7):582-588.
47. Clark H, Krum H, Hopper I et al., Eur J Heart Fail. 2014 ;16(1):41-8.
48. Damman K, Gori M, Claggett B et al., JACC Heart Fail. 2018; 6(6):489-498.
49. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al., N Engl J Med. 2015; 373(22):2117-28.
50. Mahaffey KW, Neal B, Perkovic V et al., Circulation. 2018; 137(4):323-334.
51. Kato ET, Silverman MG2, Mosenzon O et al., Circulation. 2019; 139(22):2528-2536.
52. Mullens W, Damman K, Harjola VP et al., Eur J Heart Fail. 2019; 21(2):137-155.

53. Biegus J, Zymlinski R, Siwolowski P et al., Eur J Heart Fail. 2019; 21(9):1079-1087.
54. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM et al., Eur J Heart Fail. 2020.
55. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC et al., Lancet. 2011; 377(9766):658-66.
56. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC et al., Lancet. 2016; 387(10017):453-61.
57. Aengevaeren VL, Hopman MTE, Thompson PD et al., Circulation. 2019; 140(10):804-814.
58. Santema BT, Ouwerkerk W, Tromp J et al., Lancet. 2019; 394(10205):1254-1263.
59. Pluymaekers NAHA, Dudink EAMP, Luermans JGLM et al., N Engl J Med. 2019; 380(16):1499-1508.
60. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A et al., N Engl J Med. 2011; 364(9):829-841.
61. Libby P, Plutzky J. Circulation. 2002; 106(22):2760-3.
62. Bays HE, Chapman RH, Grandy S et al., Int J Clin Pract. 2007; 61(5):737-47.
63. Jacobs MJ, Kleisli T, Pio JR et al., Diabetes Res Clin Pract. 2005; 70(3):263-9.
64. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V et al., Eur Heart J. 2020; 41(2):255-323.
65. Di Loreto C, Fanelli C, Lucidi P et al., Diabetes Care. 2005; 28(6):1295-302.
66. Gyberg V, De Bacquer D, De Backer G et al., Cardiovasc Diabetol. 2015; 14:133.
67. Anselmino M, Malmberg K, Ohrvik J et al., Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. 2008; 15(2):216-23.
68. Oellgaard J, Gæde P1,2, Rossing P et al., Diabetologia. 2018; 61(8):1724-1733.
69. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S et al., N Engl J Med. 2018; 379(7):633-644.
70. Norhammar A, Mellbin L, Cosentino F. Eur J Prev Cardiol. 2017; 24(3_suppl):52-60.
71. Ferrannini G, de Bacquer D, De Backer G et al., Diabetes Care. 2020; dc192165
72. George A, Bhatia RT, Buchanan GL et al., PLoS One. 2015; 10(11):e0142045.
73. Rydén L, Shahim B, Mellbin L, Clin Ther. 2016; 38(6):1279-1287.
74. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al., N Engl J Med. 2017; 377(7):644-657.
75. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al., N Engl J Med. 2016; 375(4):311-22.
76. Marso SP, Bain SC, Consoli A et al., N Engl J Med. 2016; 375(19):1834-1844.
77. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al., Lancet. 2018; 392(10157):1519-1529.



MEDCON
INTERNATIONAL

© 2020 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de Programmacommissie van het 32e WCN congres. Het WCN congres is georganiseerd door MEDCON International in samenwerking met de WCN.

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