

Passende individuele behandeling voor patiënten met atherosclerose

Prof. dr. Fabrice Martens

Hoogleraar Preventieve Cardiologie
Amsterdam UMC



Disclosure belangen spreker – Prof. dr. FMAC Martens, cardiololoog

- Sprekersvergoeding voor presentaties en adviesraden op het gebied van CVRM (lipiden, antitrombotica en antidiabetica) zonder belangenverstrengeling gezien altijd via intermediair of met multisponsoring
oa: NVVC en een tiental farmaceutische bedrijven
(Amarin, Amgen, Astra Zeneca, Bayer, BMS, Boehringer, Daiichi, Sankyo, GSK, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi)
- Past President WCN en zodanig onderzoeksgelden van DCVA (oa Hartstichting, ZonMW, Health Holland) en eerder genoemde farmaceutische bedrijven.
- Namens de NVVC:
Lid commissie nationale richtlijn CVRM,
Lid werkgroep implementatie ESC-richtlijnen,
Lid Landelijke Stuurgroep CVRM en Vaatchirurgie,
Voorzitter Werkgroep geneesmiddelen,
Adviseur CVRM en medicatie.

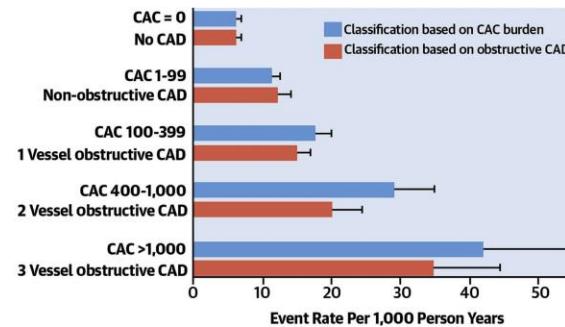
Inhoud

- Pathofysiologie van atherosclerose in het kort
- Onderbehandeling CVRM ondanks mogelijkheden
- Hoe kunnen we de CVRM behandeling verbeteren?
 - Maatschappelijke aandacht
 - Preciezere CV-risico-inschatting
 - Shared decision making en specialisme overstijgend samenwerken
 - CV-zorg beter organiseren en implementatie en therapietrouw verbeteren
 - Artificial intelligence en farmacogenetica
 - Vergroten kennis behandel mogelijkheden voorschrijvers én patiënten
- “First time right” = GOLDEN

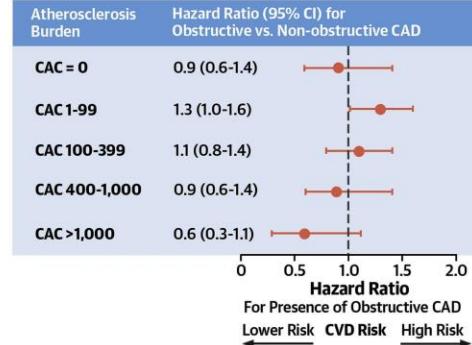
Pathofysiologie van atheroscleroze in het kort

CENTRAL ILLUSTRATION: Atherosclerosis Plaque Burden, Not Stenoses Per Se, Is the Main Predictor of Risk for Cardiovascular Disease Events in Patients With Stable Coronary Artery Disease

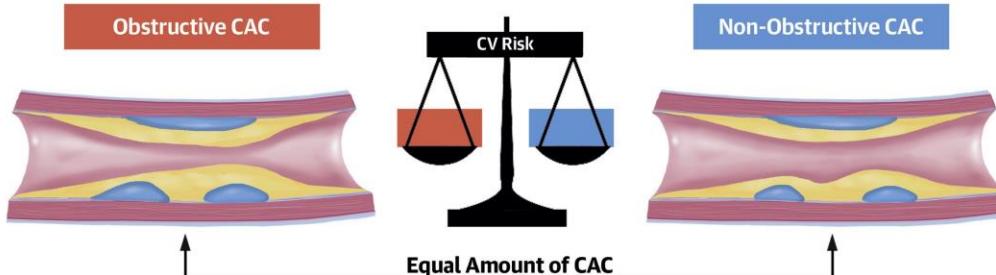
Event Rate by Coronary Artery Calcium Burden vs. Extent of Obstructive Vessel Burden



Multivariable Adjusted Hazard Ratio For Development of Cardiovascular Disease Events

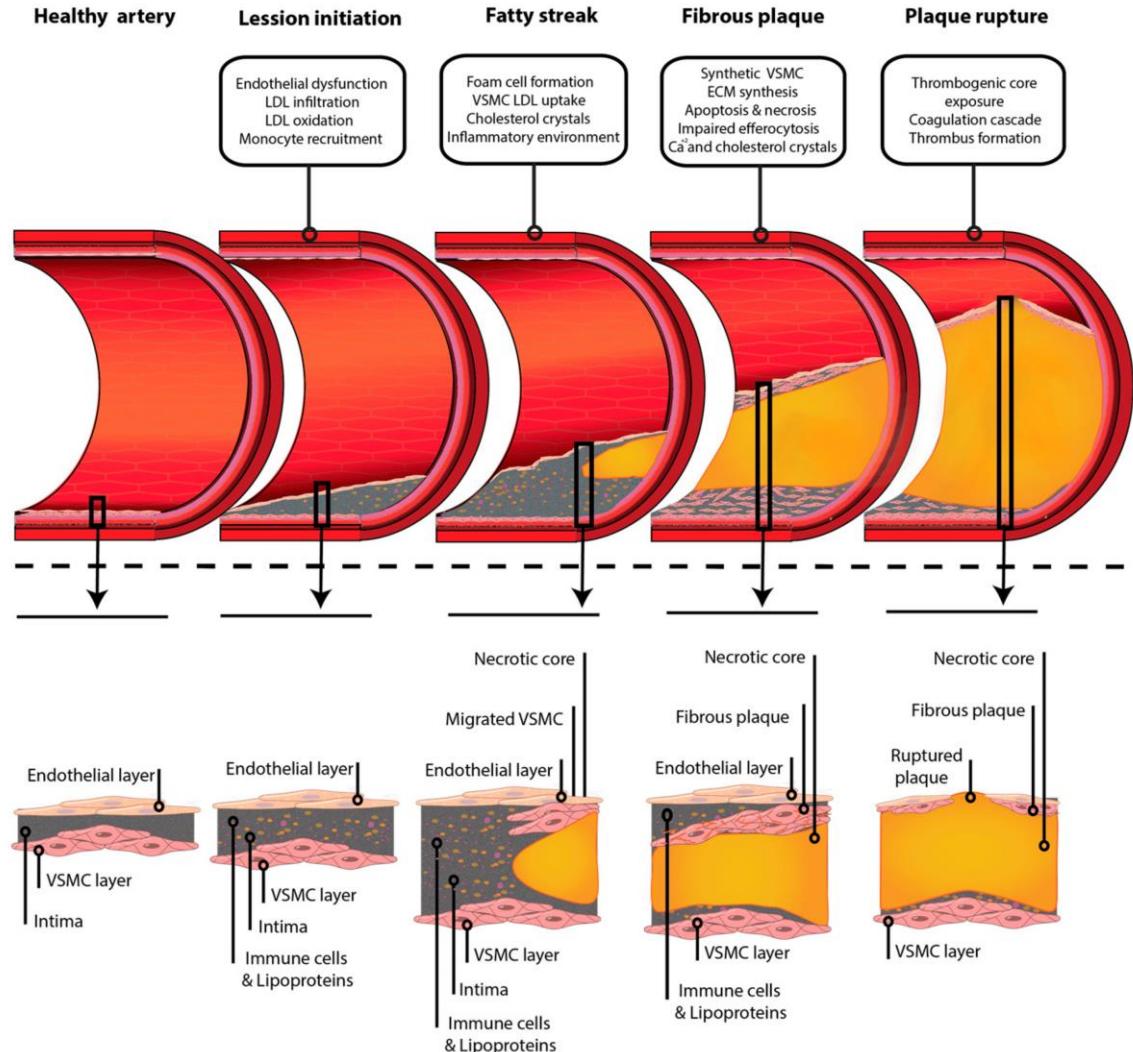


Patients With Equal Coronary Artery Calcium Burden Share Similar Cardiovascular Disease Risk Independent of Vessel Obstruction



Pathofysiologie van atherosclerose in het kort

- Endotheeldisfunctie
- Lipoproteïnen
- Inflammatie
- Trombose



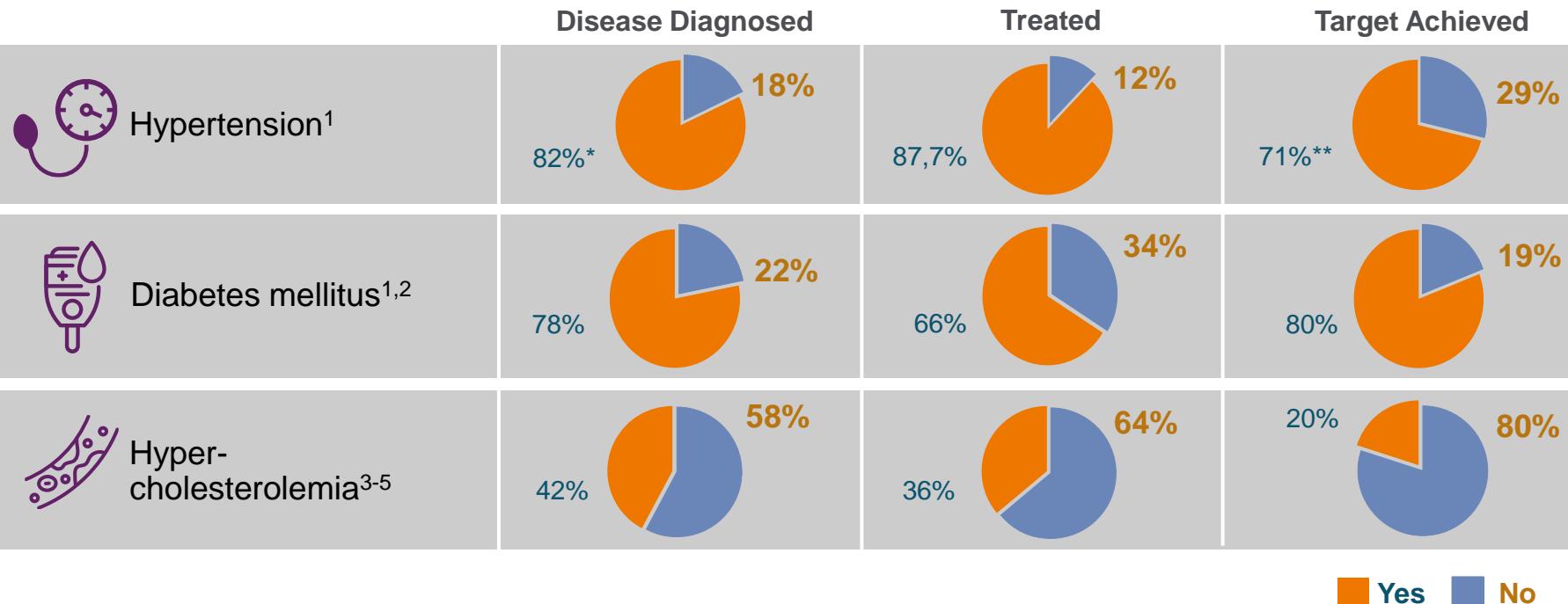
Aantal NLs met chronische hart- of vaatziekte

Aantal chronische patiënten



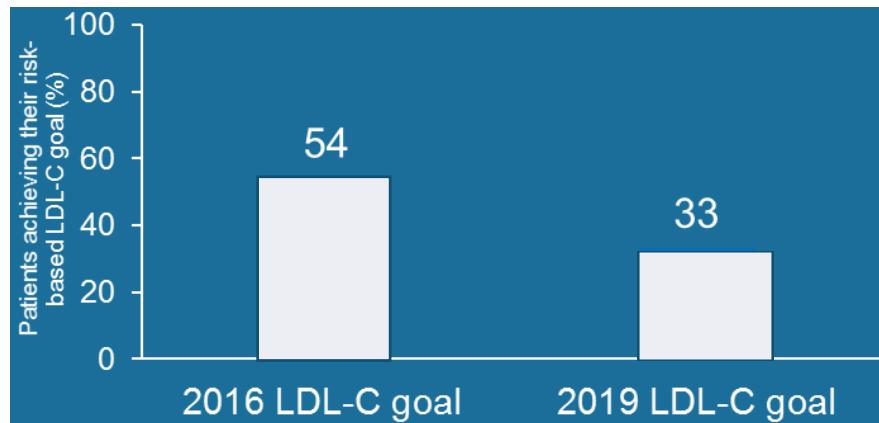
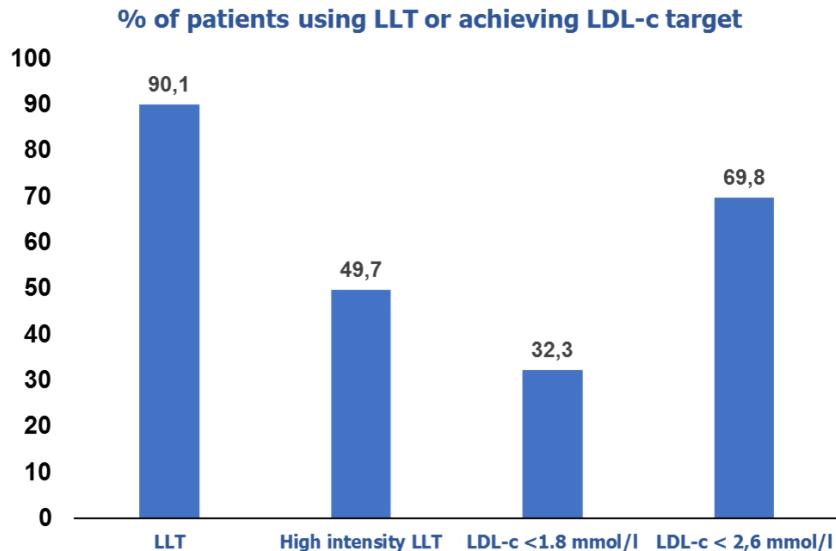
Prognose: het aantal Nederlanders met een chronische hart- of vaatziekte neemt naar verwachting toe naar 1,9 miljoen in 2030.

Onderbehandeling CVRM ondanks mogelijkheden



1. Neuhauser, J Hum Hypertens 2015; 2. Du, BMJ Open Diabetes Res Care 2015; 3. Scheidt-Nave, Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 2013; 4. März, Atherosclerosis 2018; 5. Fox, Clin Res Cardiol 2018

Onderbehandeling CVRM ondanks mogelijkheden

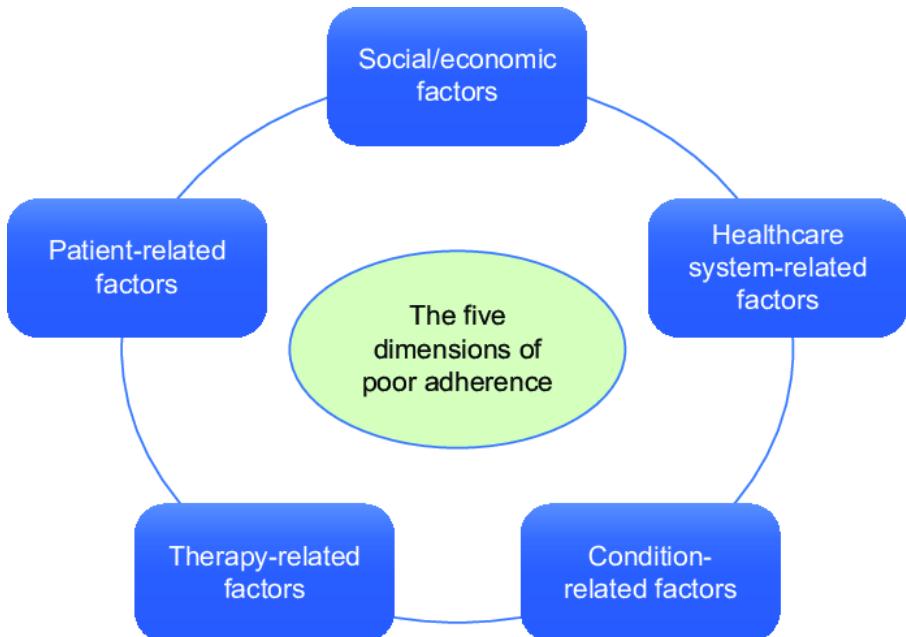


Data from the EUROASPIRE V survey (2016-2017)

Da Vinci, Ray, EJP 2021



Hoe komt het dat we het zo slecht doen?



TABEL 1 Belangrijke voorspellers van therapieontrouw³

psychische problemen, met name depressie
verminderd cognitief functioneren
asymptomatische ziekte
onvoldoende follow-up
bijwerkingen van medicatie
patiënt heeft onvoldoende geloof in het voordeel van de behandeling
patiënt heeft onvoldoende inzicht in zijn of haar ziekte
slechte arts-patiëntrelatie
niet verschijnen op afspraken
complexiteit en duur van behandeling

Hoe kunnen we de CVRM zorg verbeteren?

Maatschappelijke aandacht



Home > Documenten >

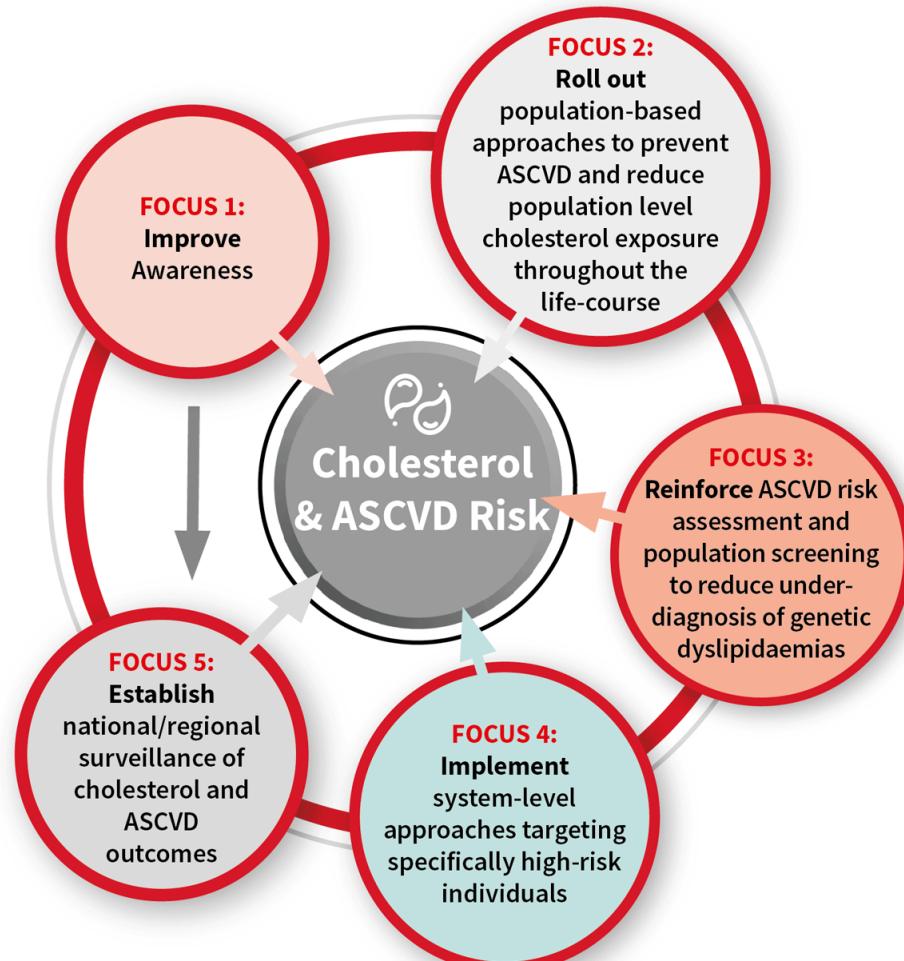
Samenvatting Integraal Zorgakkoord

Publicatie | 16-09-2022

Samenvatting van de afspraken in het Integraal Zorgakkoord (IZA) om de zorg voor de toekomst goed, toegankelijk en betaalbaar te houden. De afspraken zijn gemaakt tussen het ministerie van VWS en een groot aantal partijen in de zorg. Ondertekenaars van het IZA zijn onder meer overkoepelende organisaties van ziekenhuizen, de geestelijke gezondheidszorg en de ouderenzorg.

- Passende zorg: waardegedreven – samen met de patiënt, pakket en kwaliteit
- Regionale samenwerking
- Versterking organisatie eerstelijnszorg
- Samenwerking sociaal domein, huisartsenzorg en ggz
- **Gezond leven en preventie**
- Arbeidsmarkt en ontzorgen zorgprofessionals
- Digitalisering en gegevensuitwisseling
- Contractering

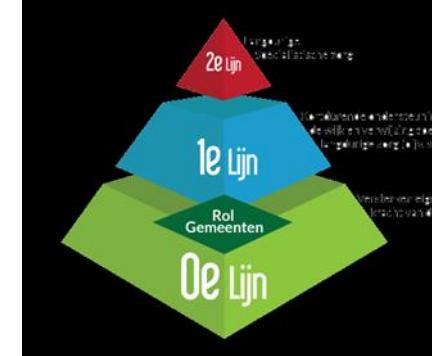
Hoe kunnen we de CVRM zorg verbeteren? Maatschappelijke aandacht



Hoe kunnen we de CVRM zorg verbeteren?

Beter organiseren

Regionaal (2^e lijn + 1^e lijn + patient zelf thuis)



- Nog meer inzetten op preventie
- Juiste Zorg op de Juiste Plek i.s.m. 2^e lijn + 1^e lijn + diagnostische centra + patiënt zelf thuis
- Therapietrouw verbeteren i.s.m. apothekers
- Implementatie behandelmogelijkheden verbeteren met z'n allen
- Samenwerking met verzekeraars
- Samenwerking met de overheid en specifieker de gemeenten
- Samenwerking met supermarkten en sportscholen?

Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren? *Specialisme overstijgend samenwerken*

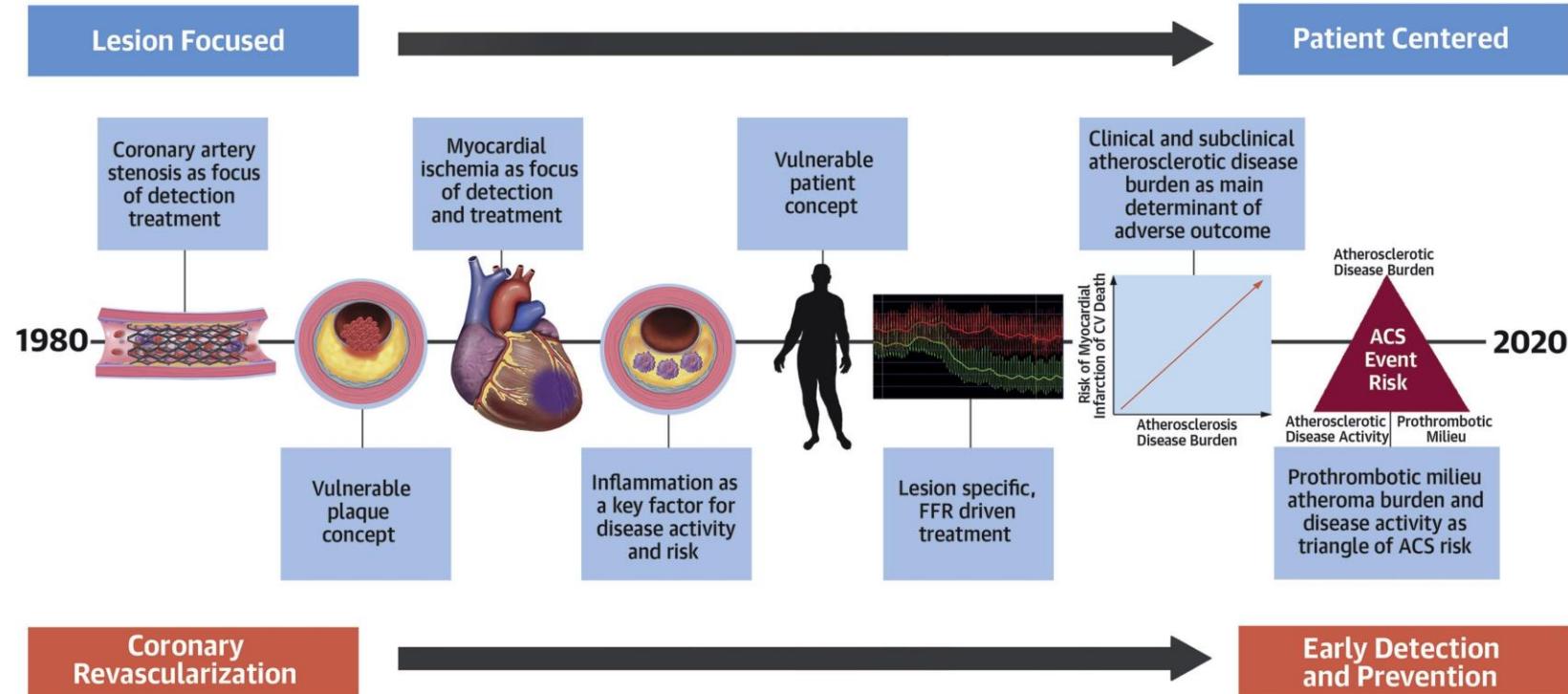


Richtlijn CVRM



Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren? *Preciezere CV-risico-inschatting*

CENTRAL ILLUSTRATION: Changes in the Concept of Coronary Artery Disease 1980-2020



Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

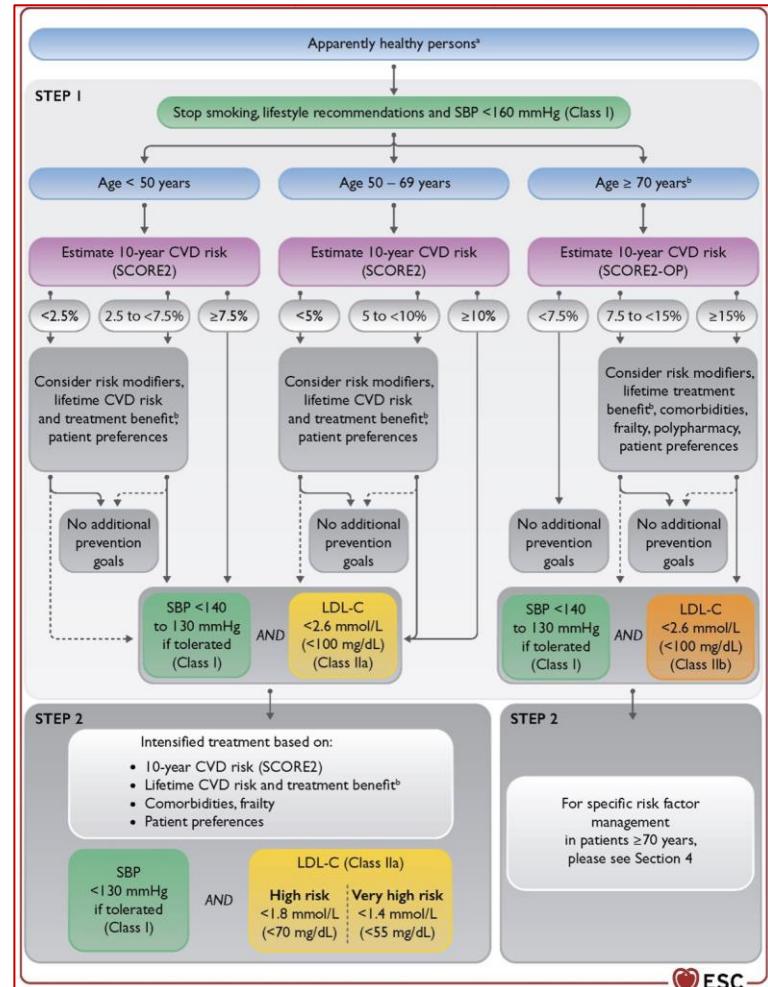
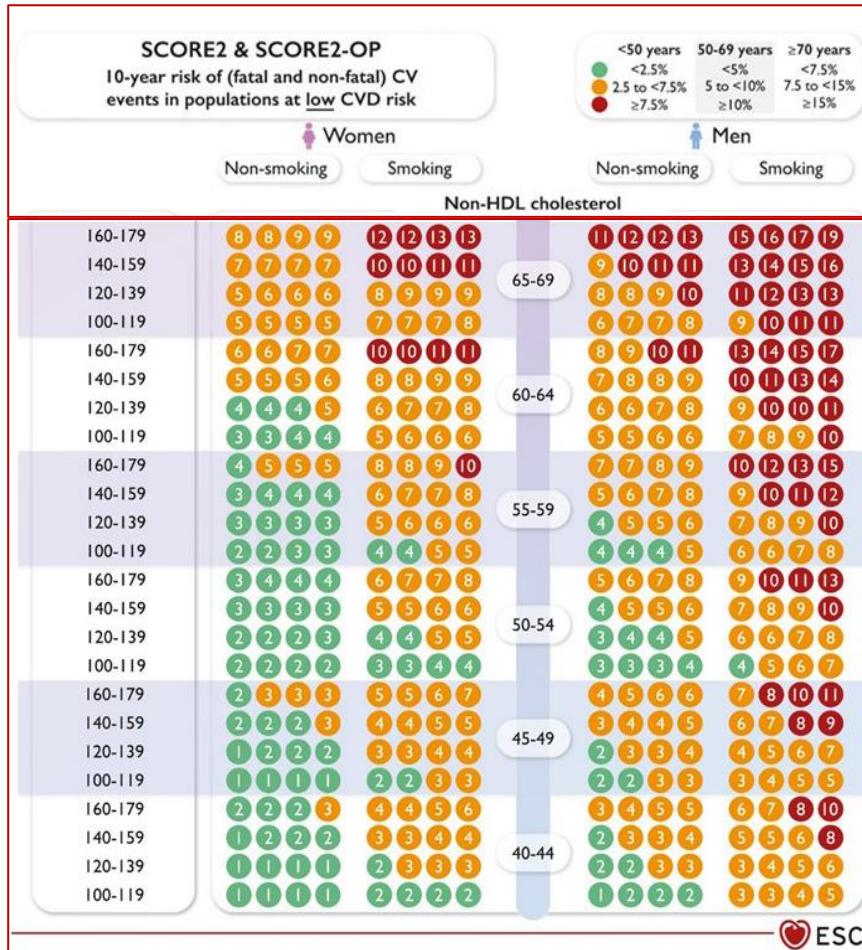
Preciezere CV-risico-inschatting

Zeer hoog risico <i>(leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)</i>	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: <ul style="list-style-type: none">Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of herseninfarct, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aortaaneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van imaging geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte'Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteinurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolaemia danwel hypertensie.Ernstige chronische nierschade: GFR <30 mL/min/1.73 m², of GFR 30-45 mL/min/1.73 m² met ACR >3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m² met ACR >30 mg/mmol.Een berekende SCORE ≥10%.
Hoog risico <i>(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)</i>	Personen die vallen in een van de volgende categorieën: <ul style="list-style-type: none">Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder cholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥180/110 mmHg.De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1 diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben) Matige chronische nierschade: GFR 30-45 mL/min/1.73 m ² met ACR ≤3 mg/mmol, of GFR 45-60 mL/min/1.73 m ² met ACR 3-30 mg/mmol, of GFR >60 mL/min/1.73 m ² met ACR >30 mg/mmol. <ul style="list-style-type: none">Een berekende SCORE ≥5% en <10%.
Laag tot matig verhoogd risico <i>(leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen)</i>	Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.

GFR = glomerulaire filtratie snelheid; ACR: albumine (in urine)-creatinine ratio

Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

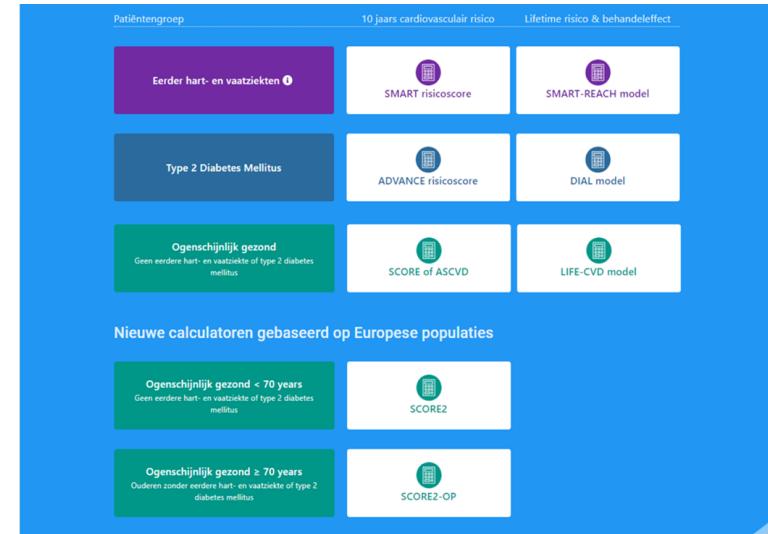
Preciezere CV-risico-inschatting



Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

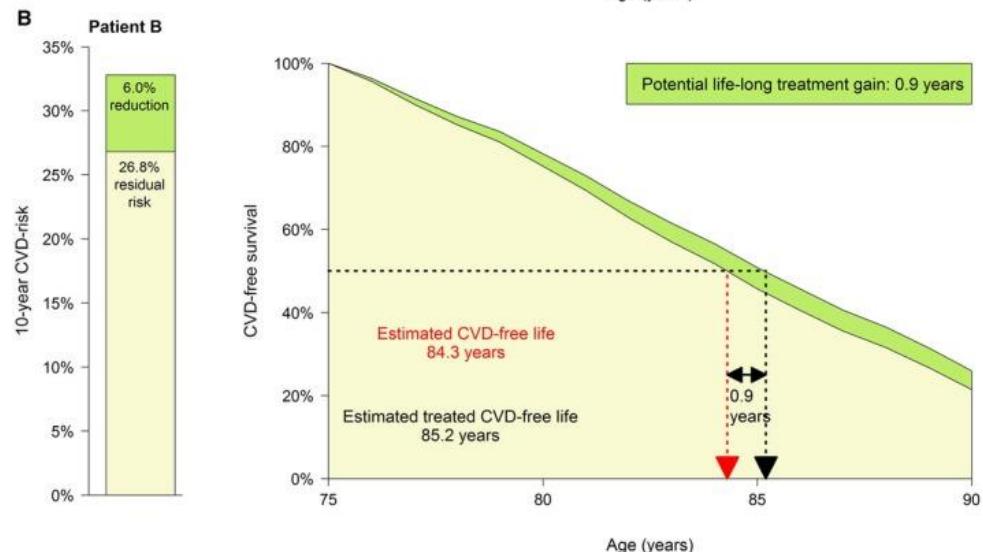
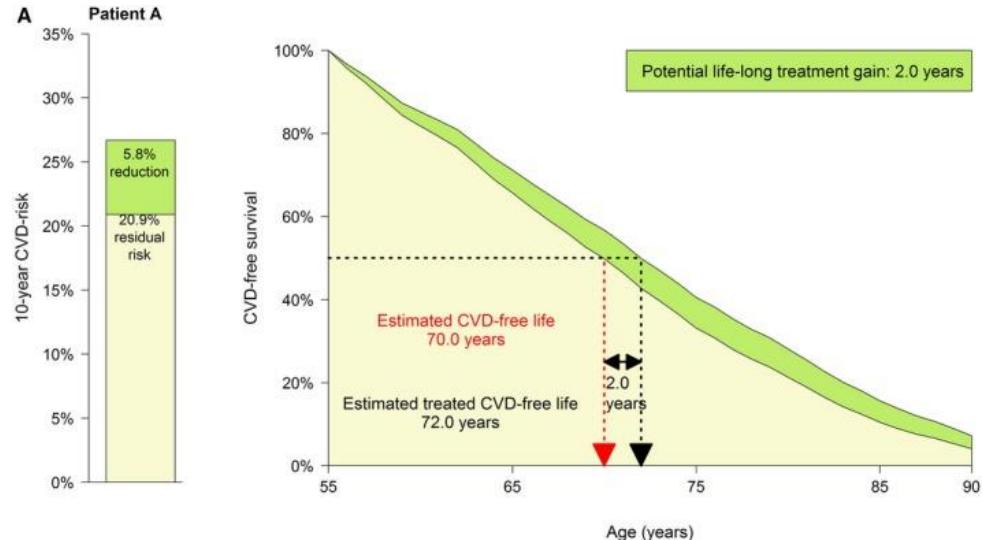
Preciezere inschatting van CV-risico en behandeleffect

- Risico-inschatting meer multifactorieel en lifetime-gebaseerd met artificial intelligence en CAC-score
- Op maat behandelen: rekening houdend met behandeleffect en wens patiënt
- Fijnslijperij d.m.v. (Registry Based) Randomised Clinical Trials
- Overstijgend EPD CVRM met geautomatiseerde zorgevaluatie
- Telemonitoring / E-health
- Farmacogenetica



Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

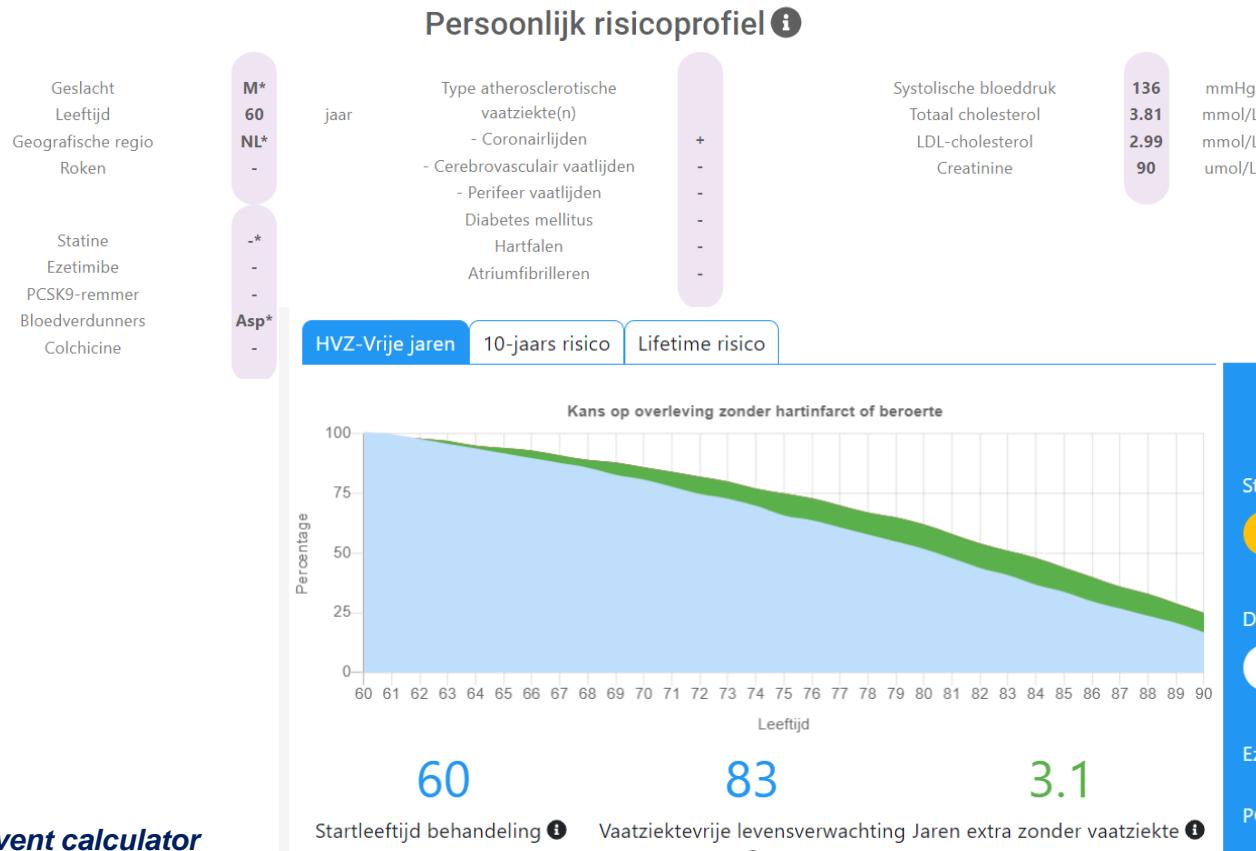
Artificial intelligence



Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

Preciezere inschatting behandel effect

SMART-REACH model



Toekomstige behandeling info icon

Statische behandeling: Rosuvastatine

Dosis: 40 mg

Ezetimibe:

PCSK9-remmer:

Op maat behandelen: rekening houden met therapie-benefit!

“Hoe hoger het uitgangsrisico,

“Hoe langer behandeld kan worden,

“Hoe strenger behandeld wordt,

hoe meer winst”

hoe meer winst”

hoe meer winst”

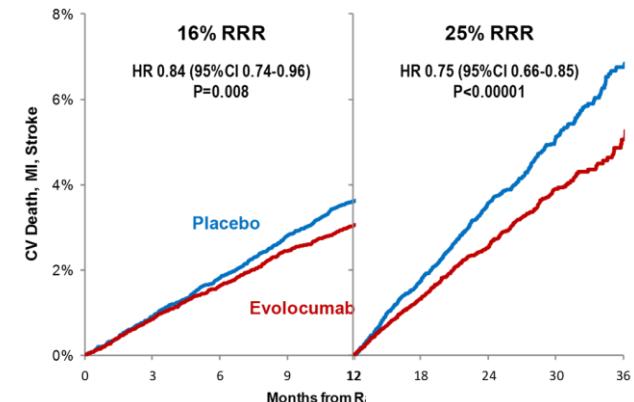
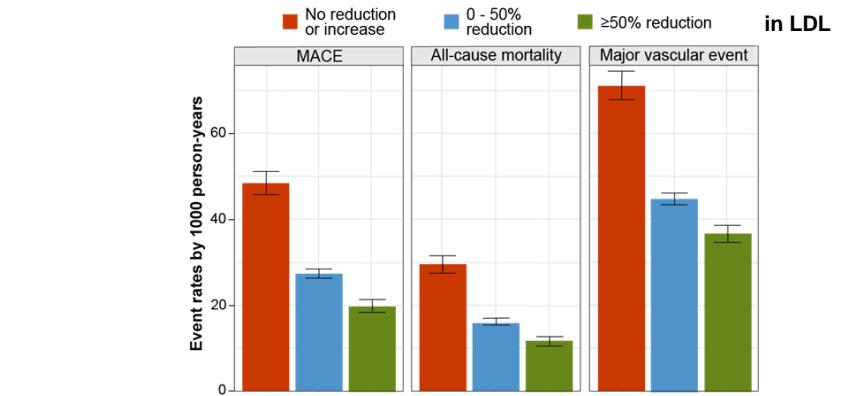
Kies een calculator

Ik wil graag hulp bij het kiezen van een calculator

Patiëntengroep	10 jaar cardiovasculair risico	Lifetime risico & behandel effect
Eerdere hart- en vaatziekten	SMART risicoscore	SMART-REACH model
Type 2 Diabetes Mellitus	ADVANCE risicoscore	DIAL model
Ogen schijnlijk gezond Geen eerder hart- en vaatziekte of type 2 diabetes mellitus	SCORE of ASCVD	LIFE-CVD model

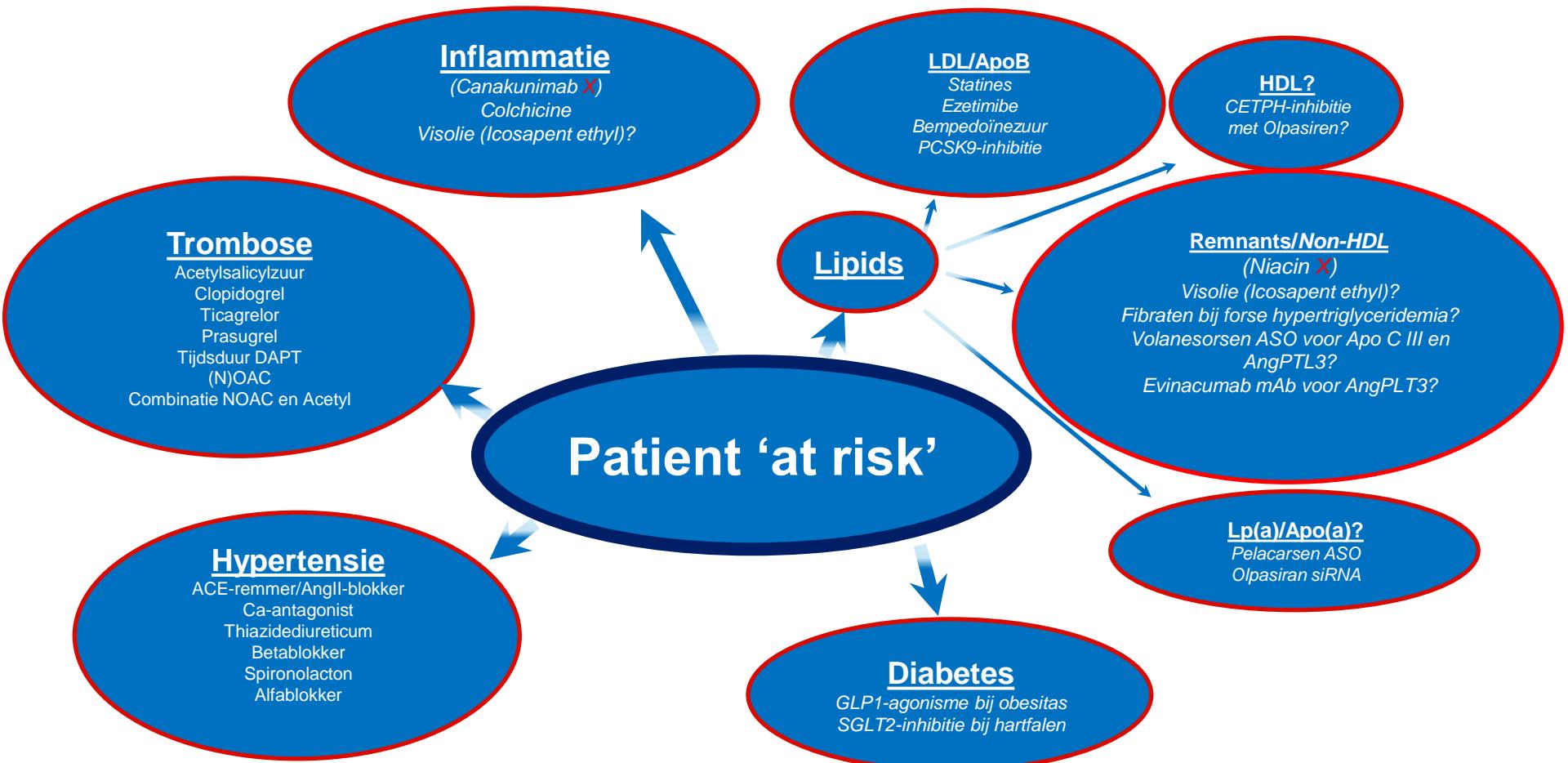
Nieuwe calculatoren gebaseerd op Europese populaties

Ogen schijnlijk gezond < 70 years Geen eerder hart- en vaatziekte of type 2 diabetes mellitus	SCORE2
Ogen schijnlijk gezond ≥ 70 years Ouderen zonder eerder hart- en vaatziekte of type 2 diabetes mellitus	SCORE2-OP



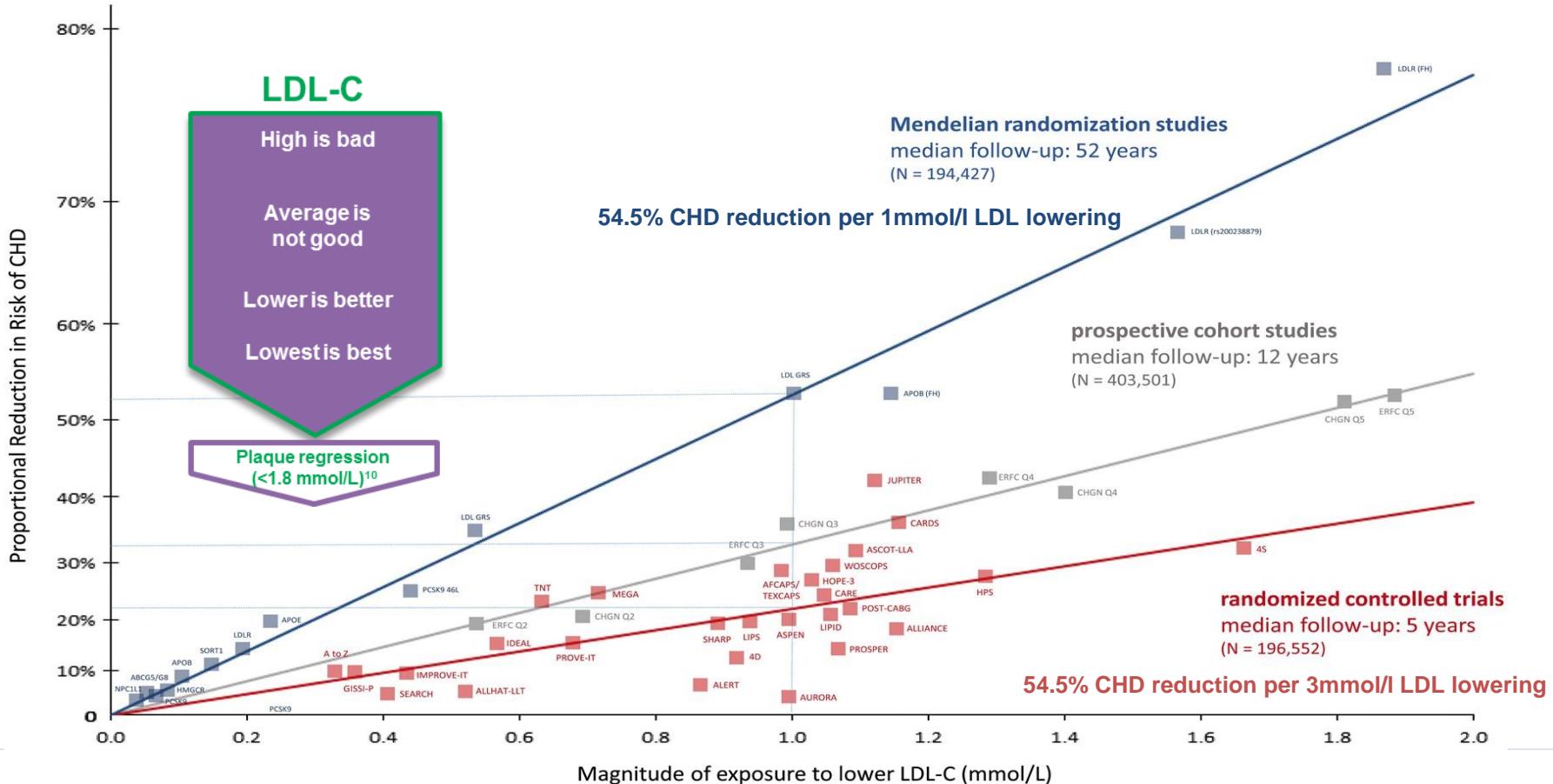
Hoe kunnen we de CVRM-zorg verbeteren?

Vergroten kennis behandelmogelijkheden voorschrijvers én patiënten



“The lower LDL, the better it is”

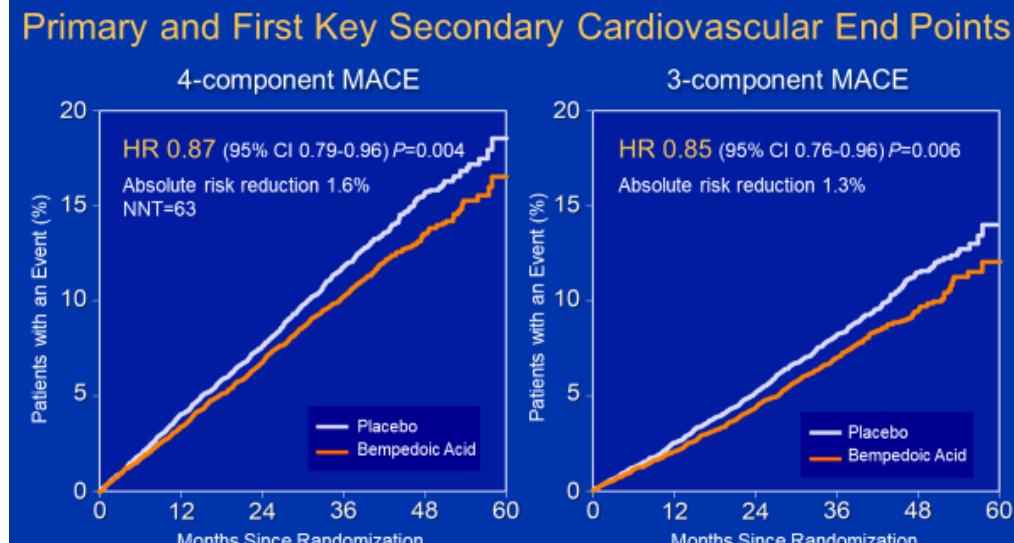
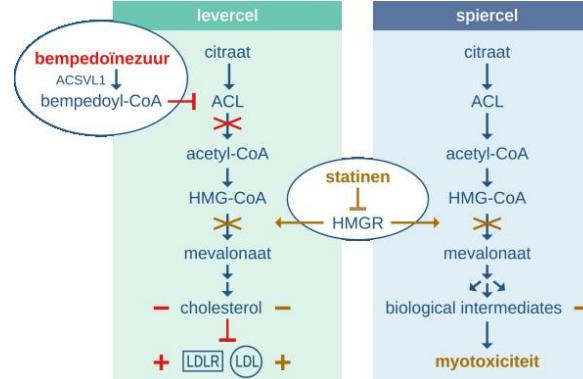
ongeacht hoe, met statine als cornerstone



Log-linear association per unit change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and the risk of ...

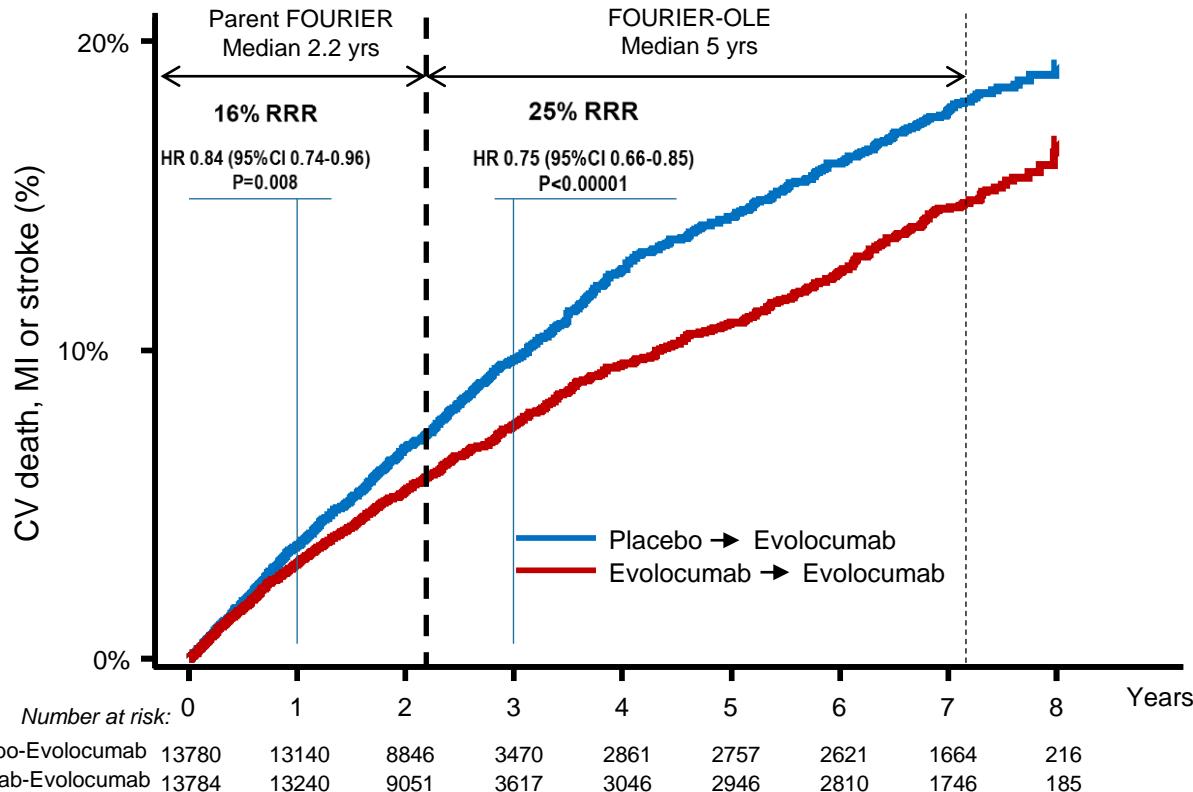
Bempedoïnezuur

- Bempedoïnezuur gericht in de levercel zodat er geen myotoxiciteit meer wordt verwacht
- 13.790 patiënten (52% man) die geen statines lijken te verdragen
- Mediane follow up 41mnd
- LDL én hsCRP verlaging ongeveer 22%
- 4-point MACE (MI, stroke, coronary revascularization, CV-death) reductie 13%
3-point MACE (MI, stroke, CV-death) reductie 15%
- Reductie myocardial infarct 23%
- Reductie coronaire revascularisatie 19%
- Reductie stroke 15%
- Reductie hospitalisatie voor instabiele angina pectoris 34%
- Géén reductie op CV-death of all-cause mortality
- Well-tolerated



“Hoe langer LDL-verlaging hoe beter” ook met mAbjes

(‘atherosclerose komt langzaam, en gaat langzaam’) bij stabiele ischemische patiënten

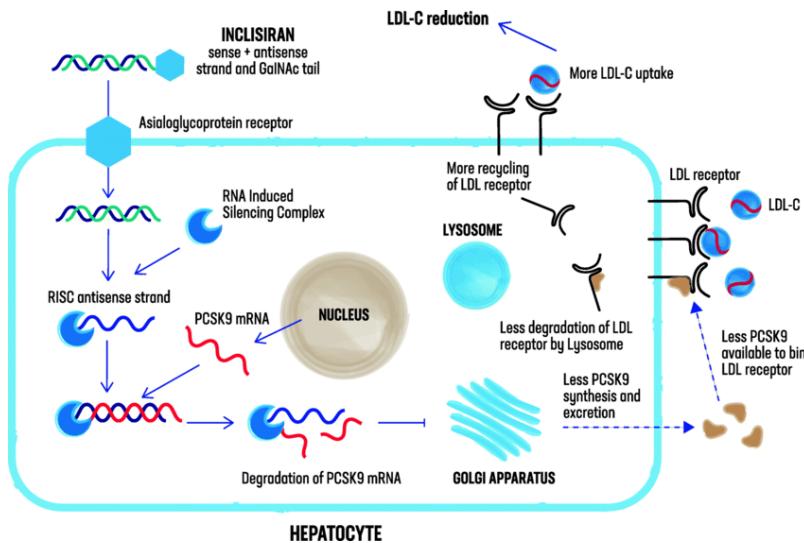


Efficacy during FOURIER-OLE



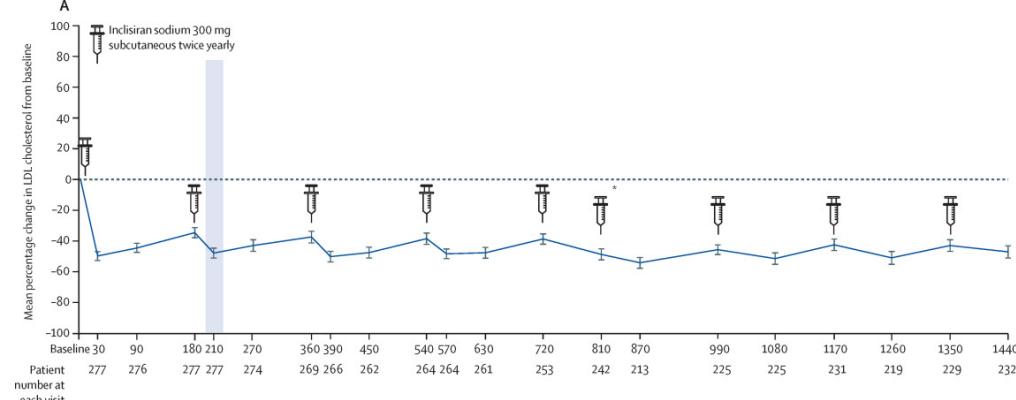
Small Interfering RNA (siRNA)

o.a. inclisiran tegen PCSK9-mRNA

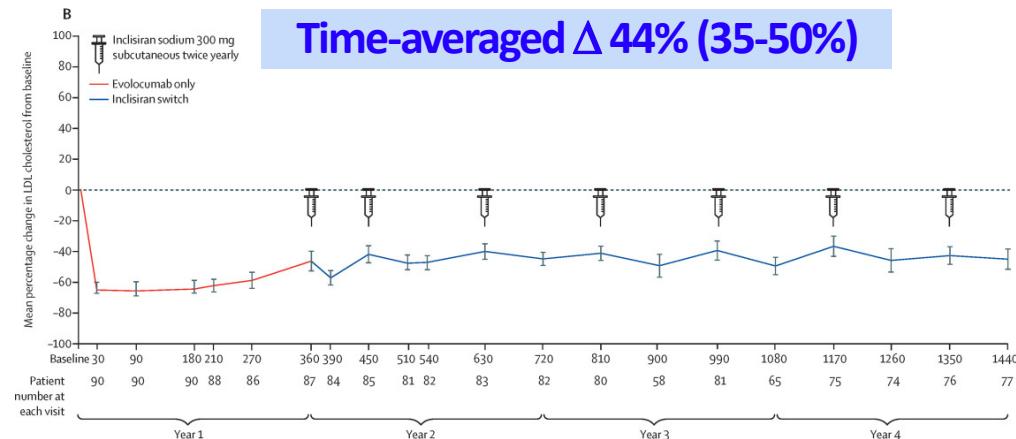


➤ Manipulatie/degradatie specifiek mRNA

Percent change in LDL-C over time – observed values in ITT patients

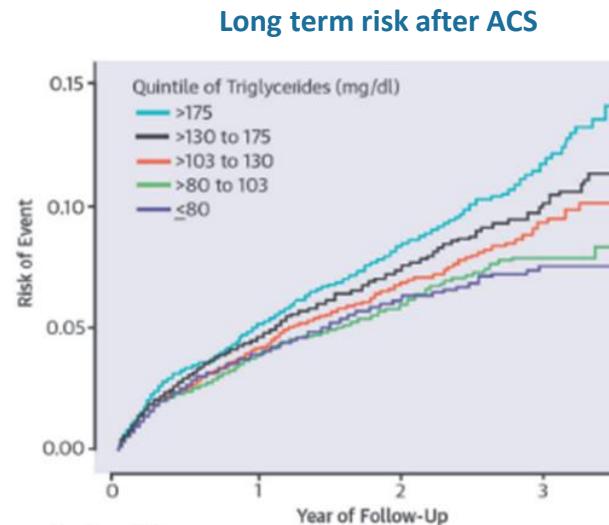
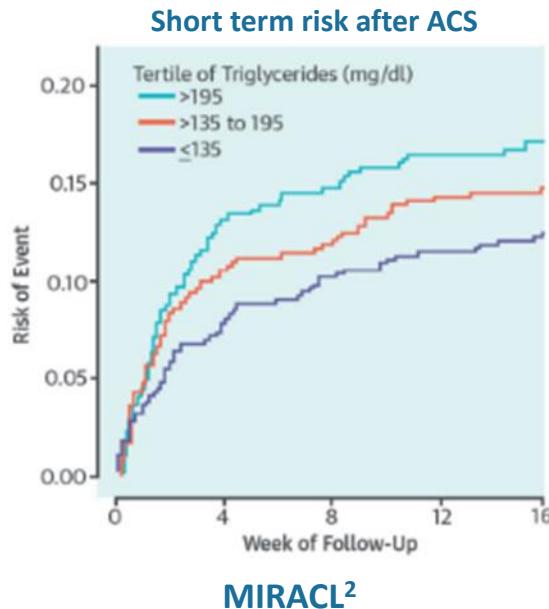
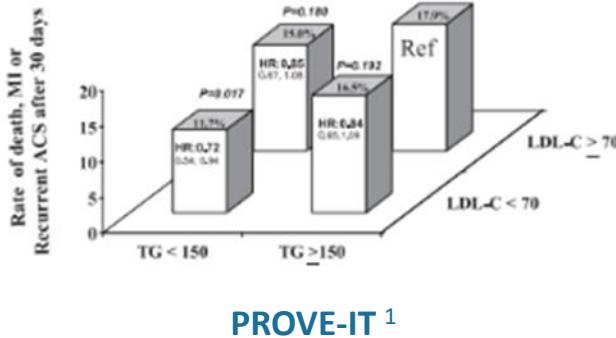


Time-averaged Δ 44% (35-50%)



Triglycerides en CV-risico ondanks high dose statins in studies

Risk of recurrent events using selected cut-points of LDL-C and TG

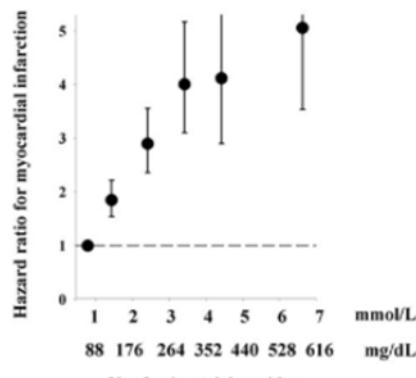


Triglycerides en CV-risico ondanks high dose statins in general population

Copenhagen City Heart Study and Copenhagen General Population Study

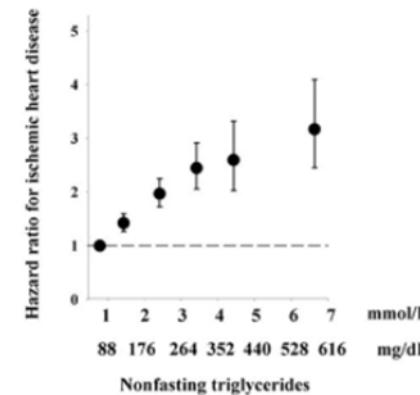
Myocardial infarction

N=96,394 (Events=3,287)
Median follow-up 6 years



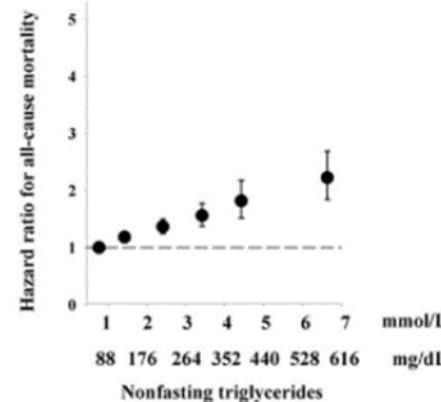
Ischemic (=coronary) heart disease

N=93,410 (Events=7,183)
Median follow-up 6 years



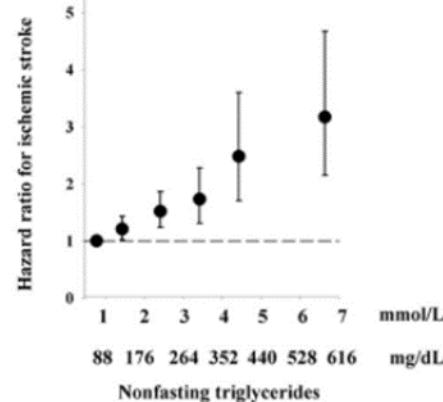
All-cause mortality

N=98,515 (Events=14,547)
Median follow-up 6 years



Ischemic stroke

N=97,442 (Events=2,994)
Median follow-up 6 years



Maar...

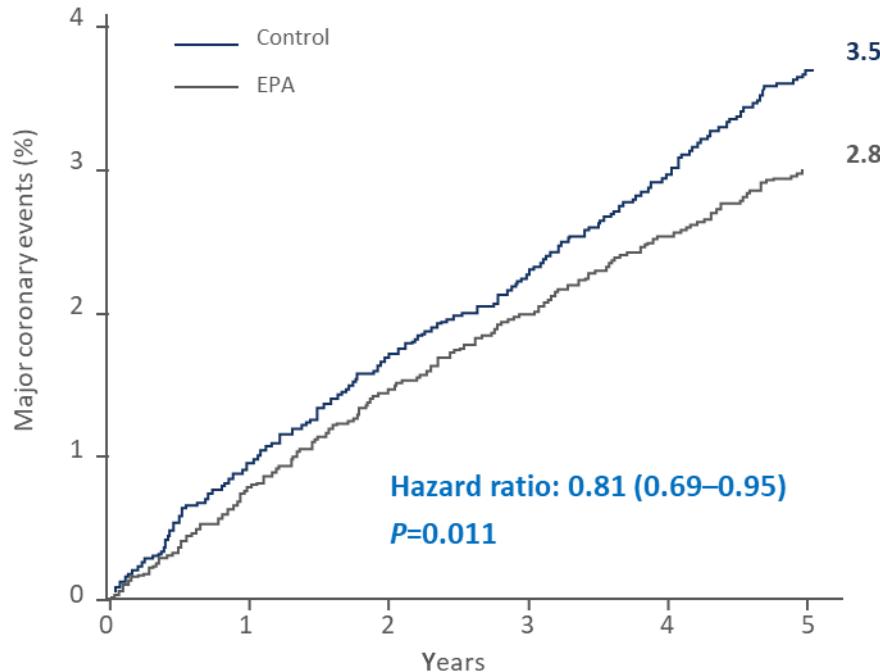
TG-verlagende therapieën helpen niet om CV-risico te reduceren

TG-Lowering Agent	Key Trials*	Met 1° MACE Endpoint?
Fibrates	ACCORD ¹ FIELD ² PROMINENT ³	✗
Niacin	AIM-HIGH ⁴ HPS2-THRIVE ⁵	✗
[DHA: docosahexaenoic acid; EPA: eicosapentaenoic acid] Prescription and supplement, EPA + DHA mixtures	RISK & PREVENTION, ⁶ ORIGIN, ⁷ OMEGA, ⁸ ASCEND, ⁹ VITAL, ¹⁰ STRENGTH ¹¹	✗

1. ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*), NEJM 2010; 2. FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*), Lancet 2005; 3. PROMINENT (*Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides IN patients With diabetes*), NEJM 2022; 4. AIM-HIGH (*Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes*), NEJM 2011; 5. HPS2-THRIVE (*Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*), NEJM 2014; 6. Risk and Prevention Study Collaborative Group, NEJM 2013; 7. ORIGIN (*Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention*), 2012; 8. OMEGA (*Effect of Omega 3-Fatty Acids on the Reduction of Sudden Cardiac Death After Myocardial Infarction*), Circulation 2010; 9. ASCEND (*A Study of Cardiovascular Events in Diabetes*), NEJM 2018; 10. VITAL (*Vitamin D and Omega-3 Trial*), NEJM 2019; 11. STRENGTH (*Statin Residual Risk with Epanova in High Cardiovascular Risk Patients with Hypertriglyceridemia*), JAMA 2020

Behalve... JELIS met 1.8g/dag EPA

Kaplan-Meier estimates of incidence of coronary events in the total study population



EPA: eicosapentaenoic acid ; JELIS: Japan EPA lipid intervention study.

EPA= Eicosapentaenzuur
(gedeeltelijk essentieel meervoudig onverzadigd
vetzuur uit de omega 3-familie)

Icosapent ethyl

=Stabiel ethylester (pro drug) van omega-3-vetzuur EPA

The 5-year cumulative rate of major coronary events was 2.8% in the EPA group and 3.5% in controls, resulting in a **significant relative risk reduction of 19% in the EPA group ($P=0.011$)**.

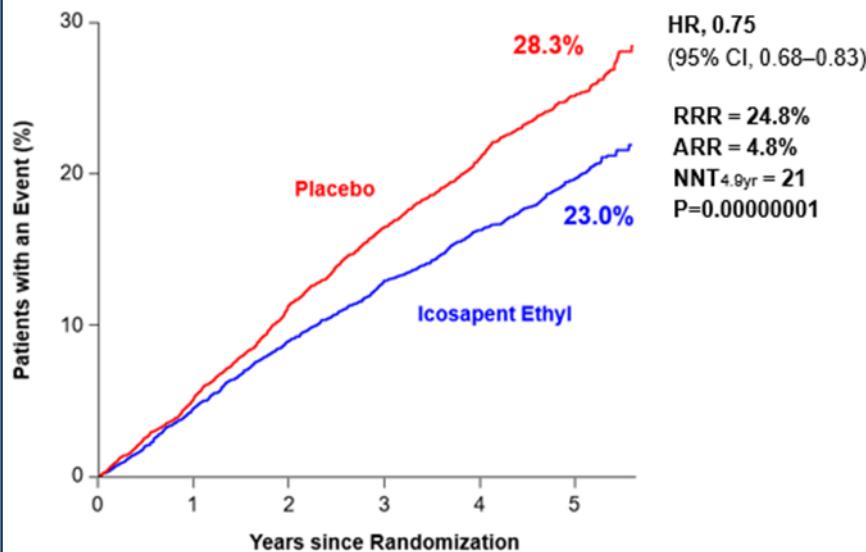
Some important features:

- Open label trial
- Not placebo controlled (usual care with statins in both arms)
- Average TG levels: 216 mg/dL
- Japanese population (lower CV risk, higher baseline EPA levels)
- 69% women
- Relatively low statin doses

Behalve... en REDUCE-IT met 4g/dag EPA

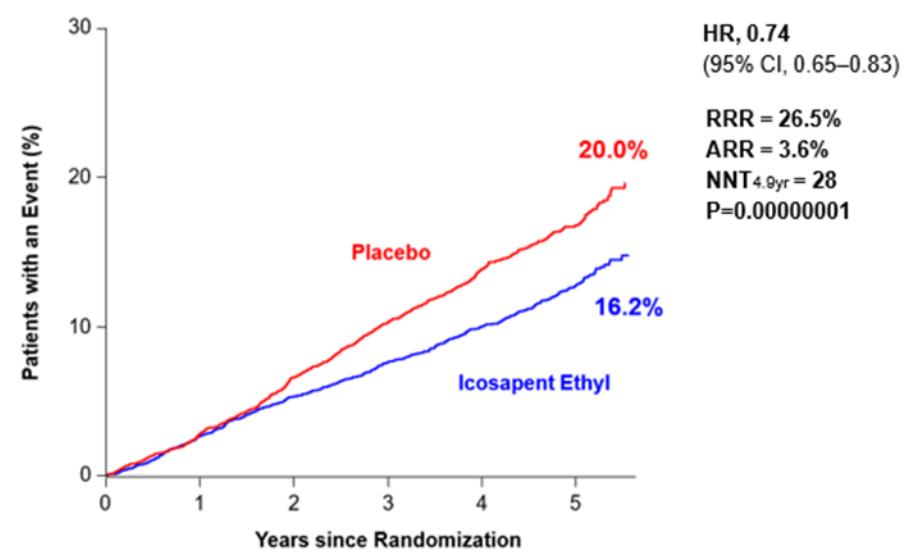
Primary End point:

CV Death, MI, Stroke, Coronary Revasc, Unstable Angina



Secondary End point:

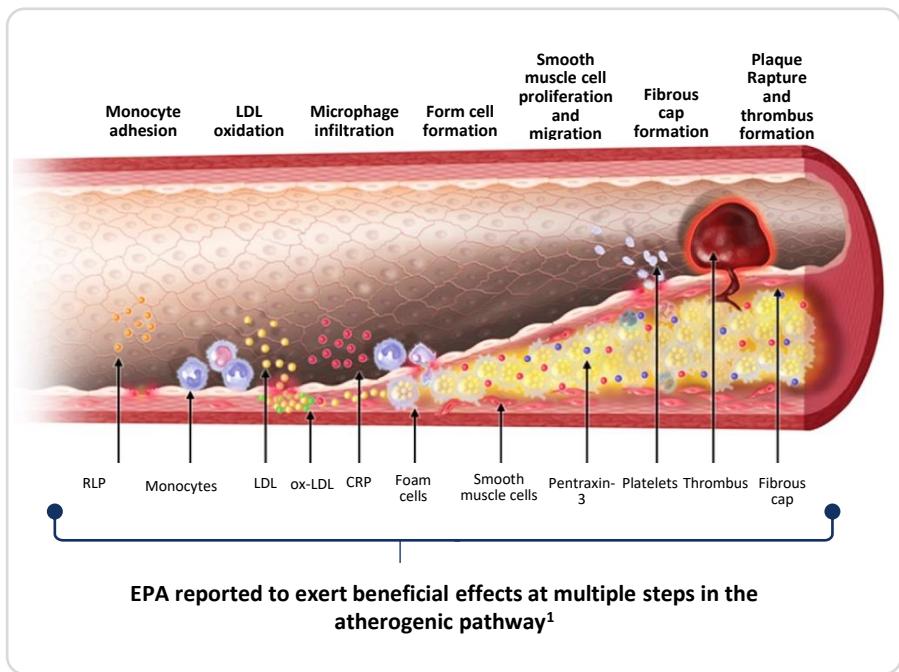
CV Death, MI, Stroke



Echter...

- Onafhankelijk van baseline én bereikte TG-levels
- Onafhankelijk van baseline LDL-levels
- Onafhankelijk van effect op Lp(a), IL-6, IL 1B, Lp-PLA2, homocysteïne en hs-CRP...???

Effecten van EPA op plaque progressie



EPA interferes with lipid oxidation and several signal transduction pathways related to inflammation and endothelial dysfunction²

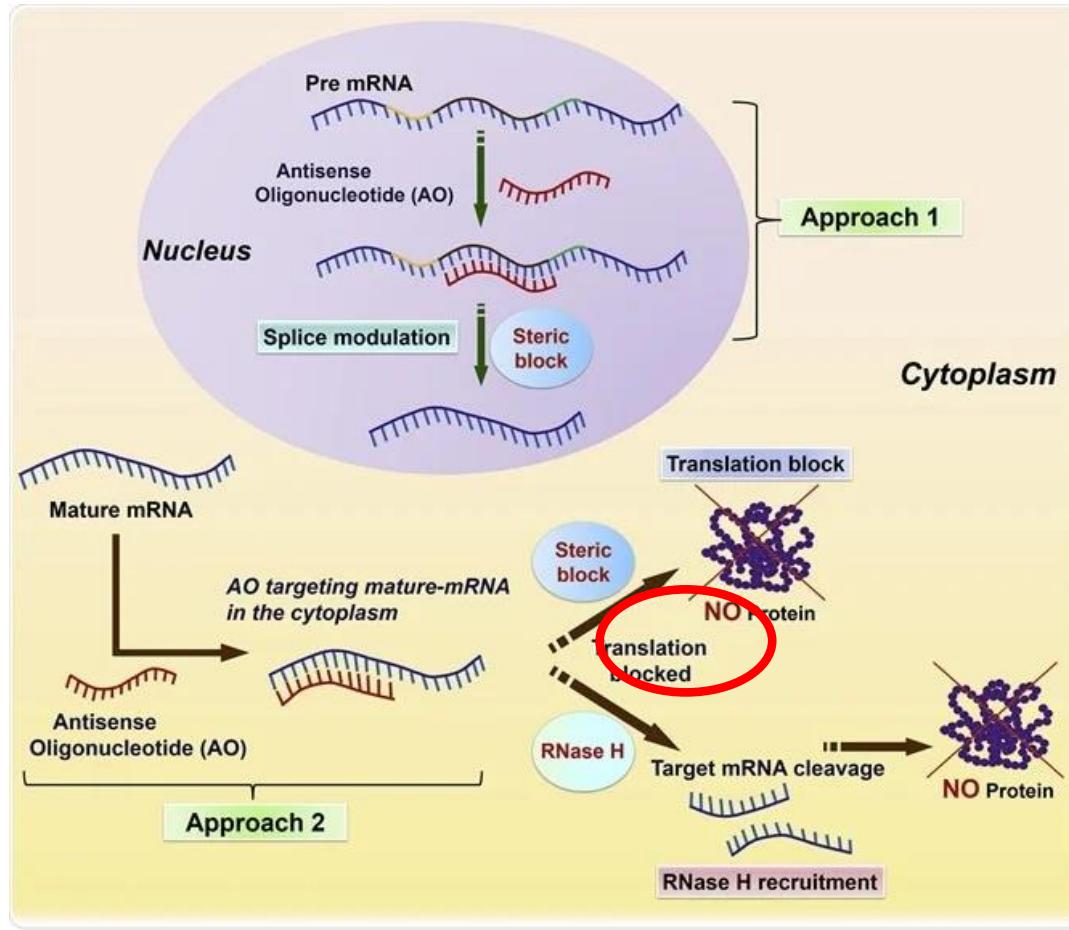
Under conditions of...	EPA increases...	EPA decreases...
Endothelial dysfunction and oxidative stress	<ul style="list-style-type: none">• Endothelial function• NO bioavailability	<ul style="list-style-type: none">• Cholesterol crystalline domains• oxLDL• RLP-C• Adhesion of monocytes• Macrophages• Foam cells
Inflammation and plaque growth	<ul style="list-style-type: none">• EPA/AA ratio• IL-10	<ul style="list-style-type: none">• IL-6• ICAM-1• hsCRP• Lp-PLA₂
Unstable plaque	<ul style="list-style-type: none">• Fibrous cap thickness• Lumen diameter• Plaque stability	<ul style="list-style-type: none">• Plaque volume• Arterial stiffness• Plaque vulnerability• Thrombosis• Platelet activation

AA: arachidonic acid; CRP: C-reactive protein; EPA: eicosapentaenoic acid; hsCRP: high-sensitivity C-reactive protein; ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1; IL-6: interleukin 6; IL-10: interleukin 10; LDL: low-density lipoprotein; Lp-PLA₂: lipoprotein-associated phospholipase A; oxLDL: oxidised low-density lipoprotein; RLP-C: remnant lipoprotein cholesterol.

ASOs = antisense oligonucleotiden

o.a gericht op ANGPTL3-mRNA zoals evinacumab (Regeneron)

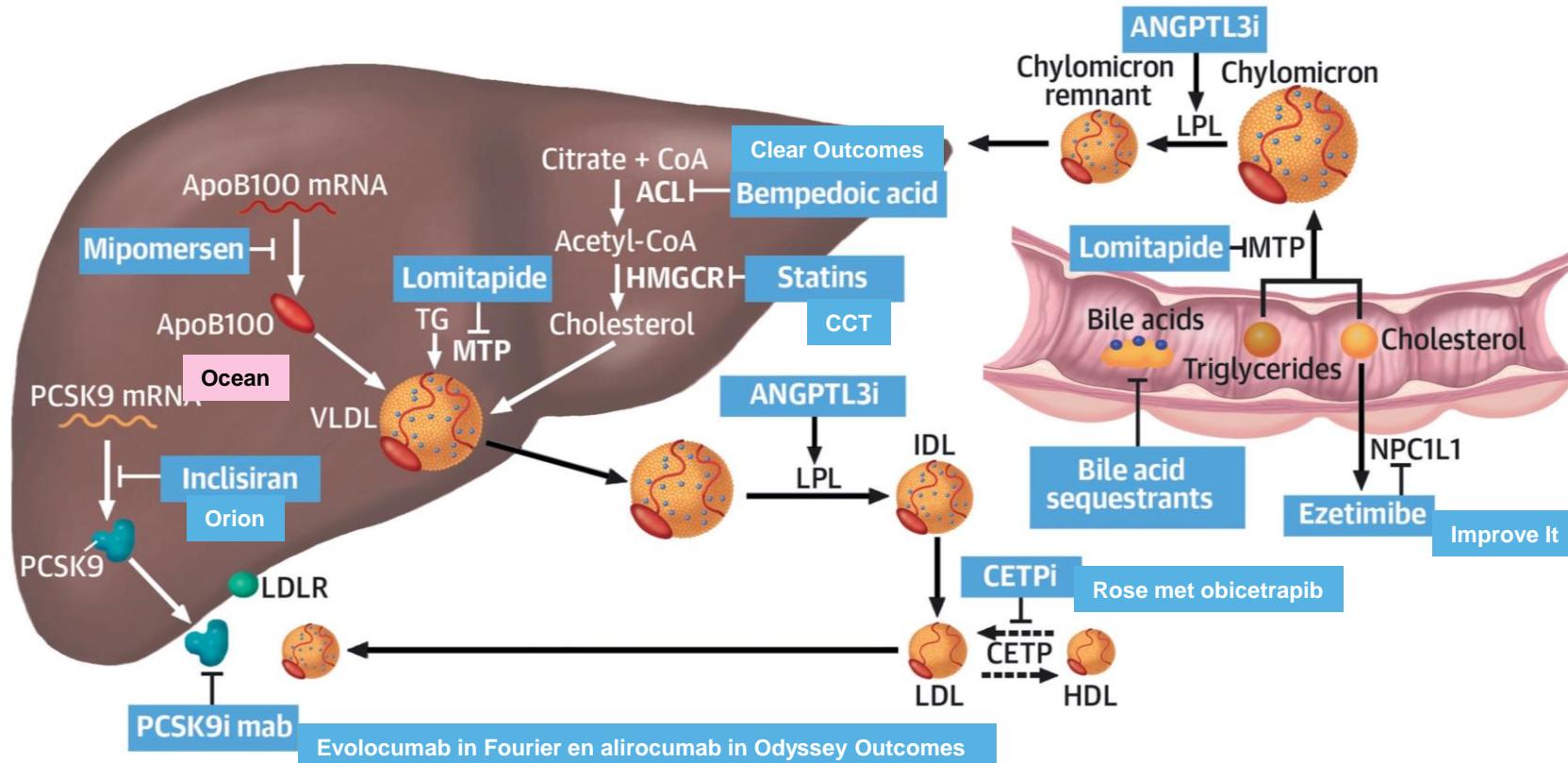
of op Lp(a)-mRNA pelacarsen (Novartis)



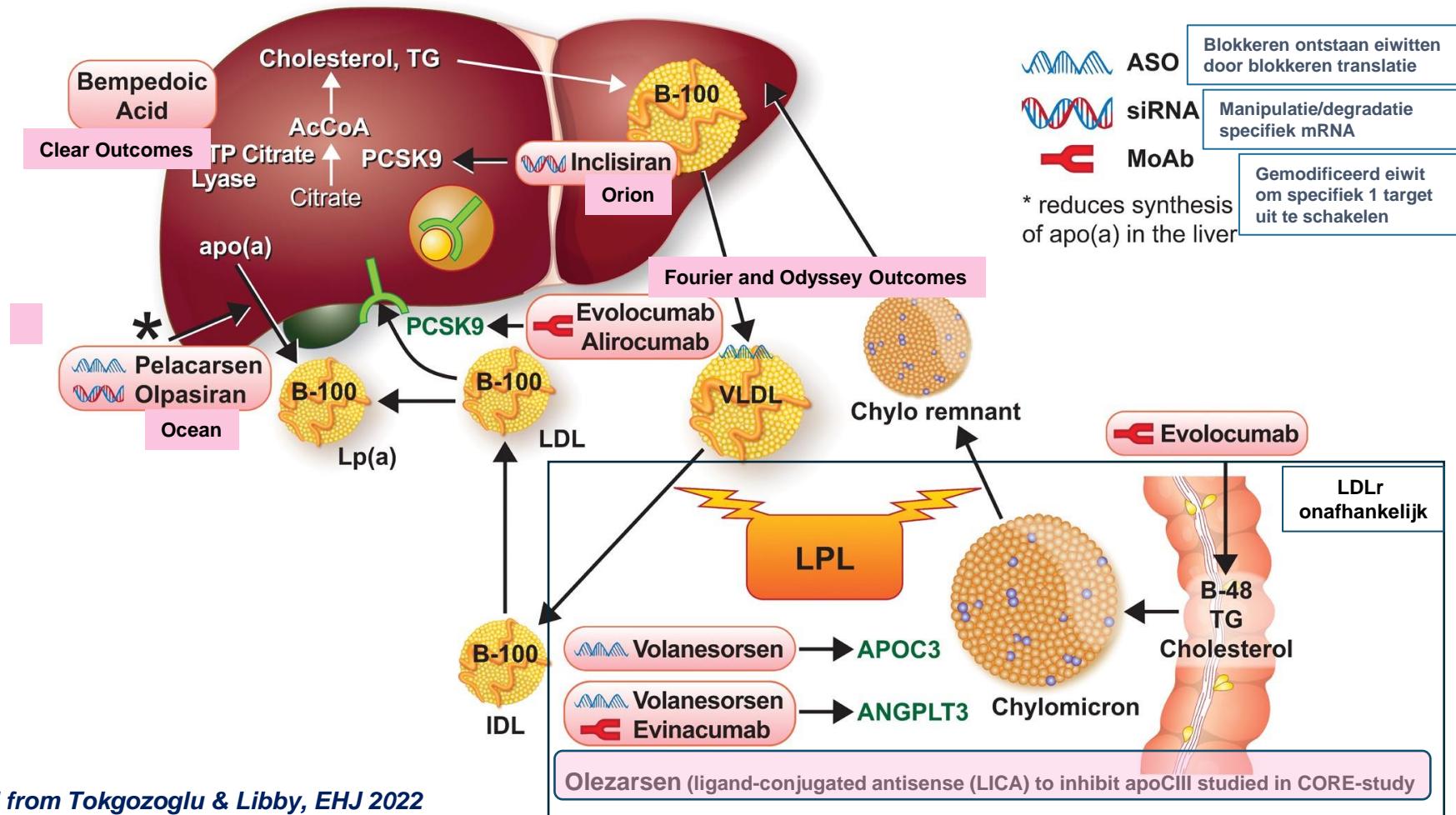
- Blokkeringen ontstaan eiwitten door blokkering translatie

Verschillende lipidenverlagende behandelmogelijkheden met toch weer CETPi

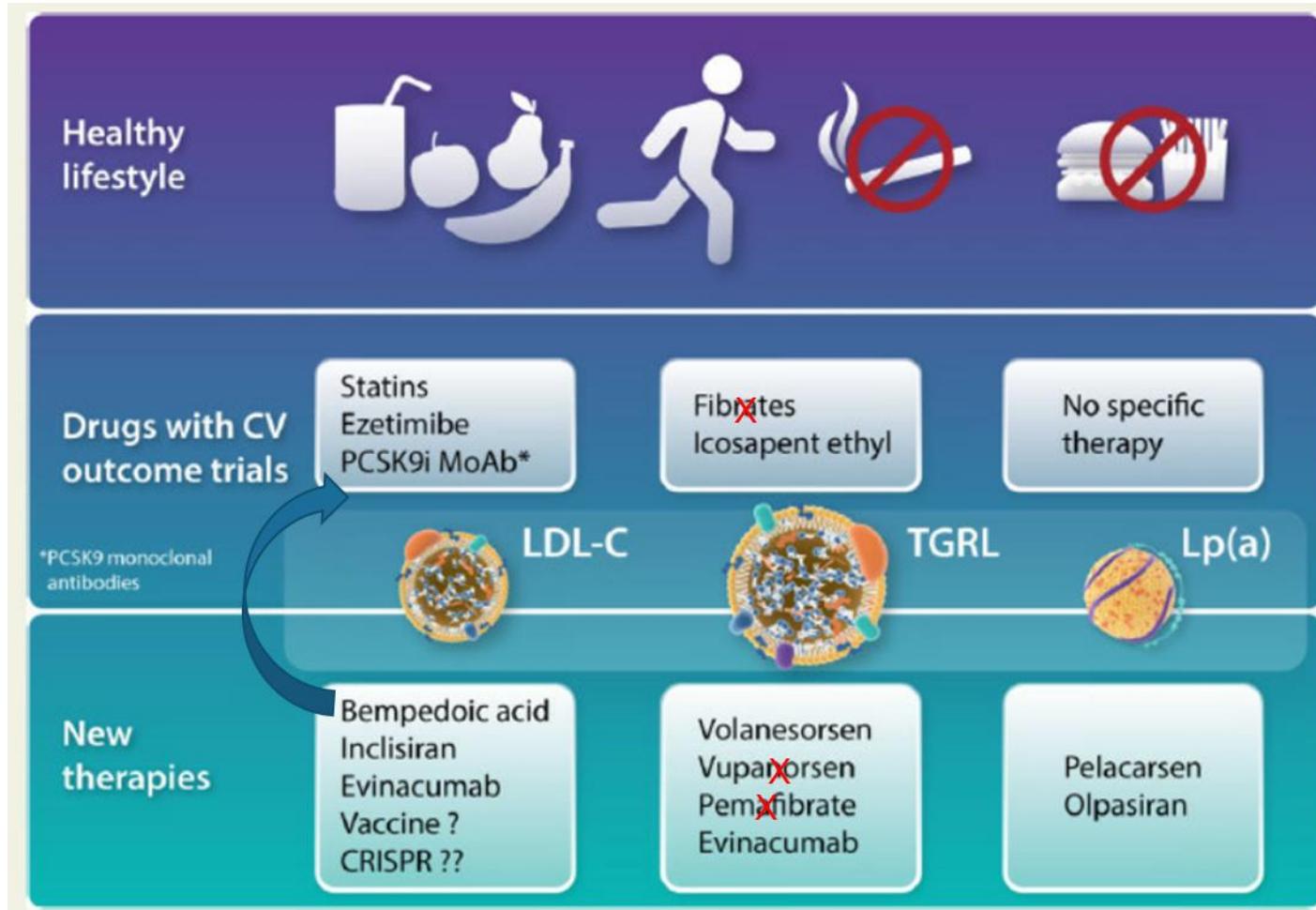
CENTRAL ILLUSTRATION: Working Mechanisms of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapies



Verschillende lipidenverlagende behandelmogelijkheden met inzoomen op Lp(a) en LDLr onafhankelijk deel: ApoCIII en AngPTL3 remming



Verschillende lipidenverlagende behandelmogelijkheden

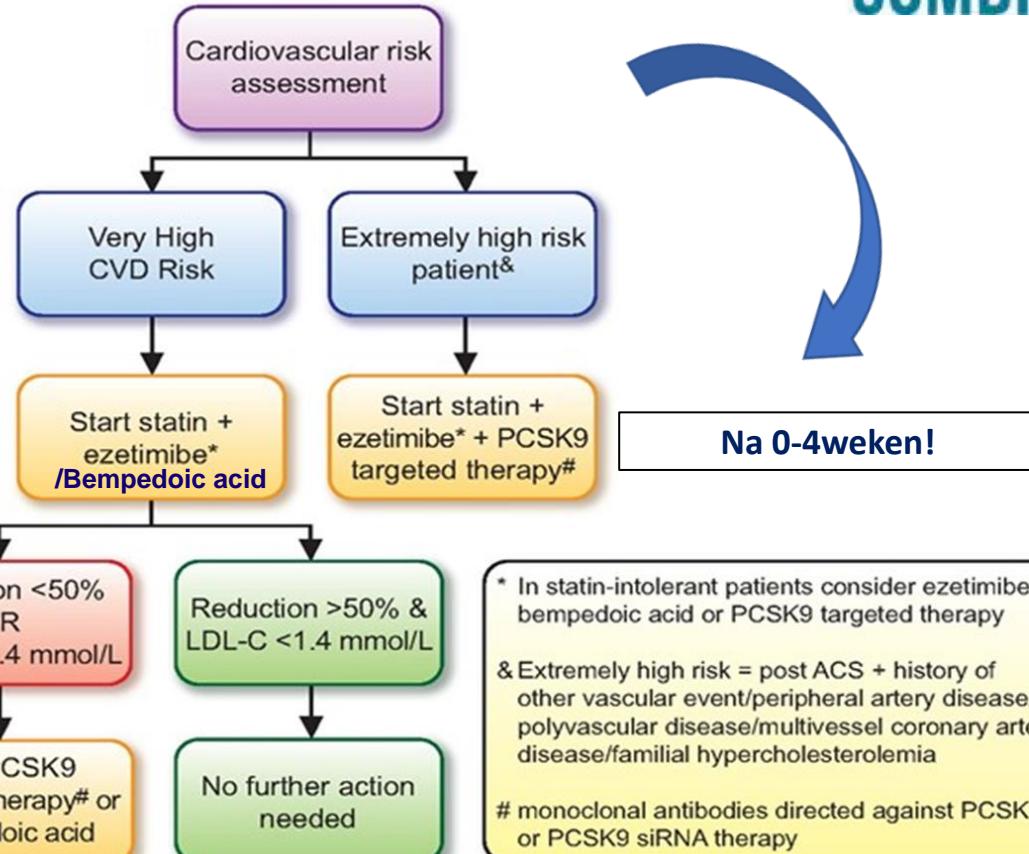


Het nieuwe normaal ‘Stap I’? “Fast first time right” = GOLDEN?

Optimal guideline-directed medical therapy (GDMT)



Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%



PCSK9-inhibitie vergoeding in NL

indien LDL > 1,8 mmol/l ondanks optimale orale cholesterolverlaging

(zonder nog Ezetimibe verplichting) en:

- 1) FH
- 2) (Re-)CV-event/
hoog genoeg CV-risico
- 1) DM2 + CV-event
- 2) CV-event en statine-intolerantie

CV-risk estimation with ↑ remnants & TGs (fasting)

- Treatment if $>2.3\text{mmol/l}$ (or even $>1.5\text{mmol/l}$):

Eat less; exercise more; reduce alcohol

Treat diabetes if necessary

High intensity statin
and maybe other LDL-lowering agents

Icosapent ethyl (EPA)
ApoCIII/AngPTL3-remmers?

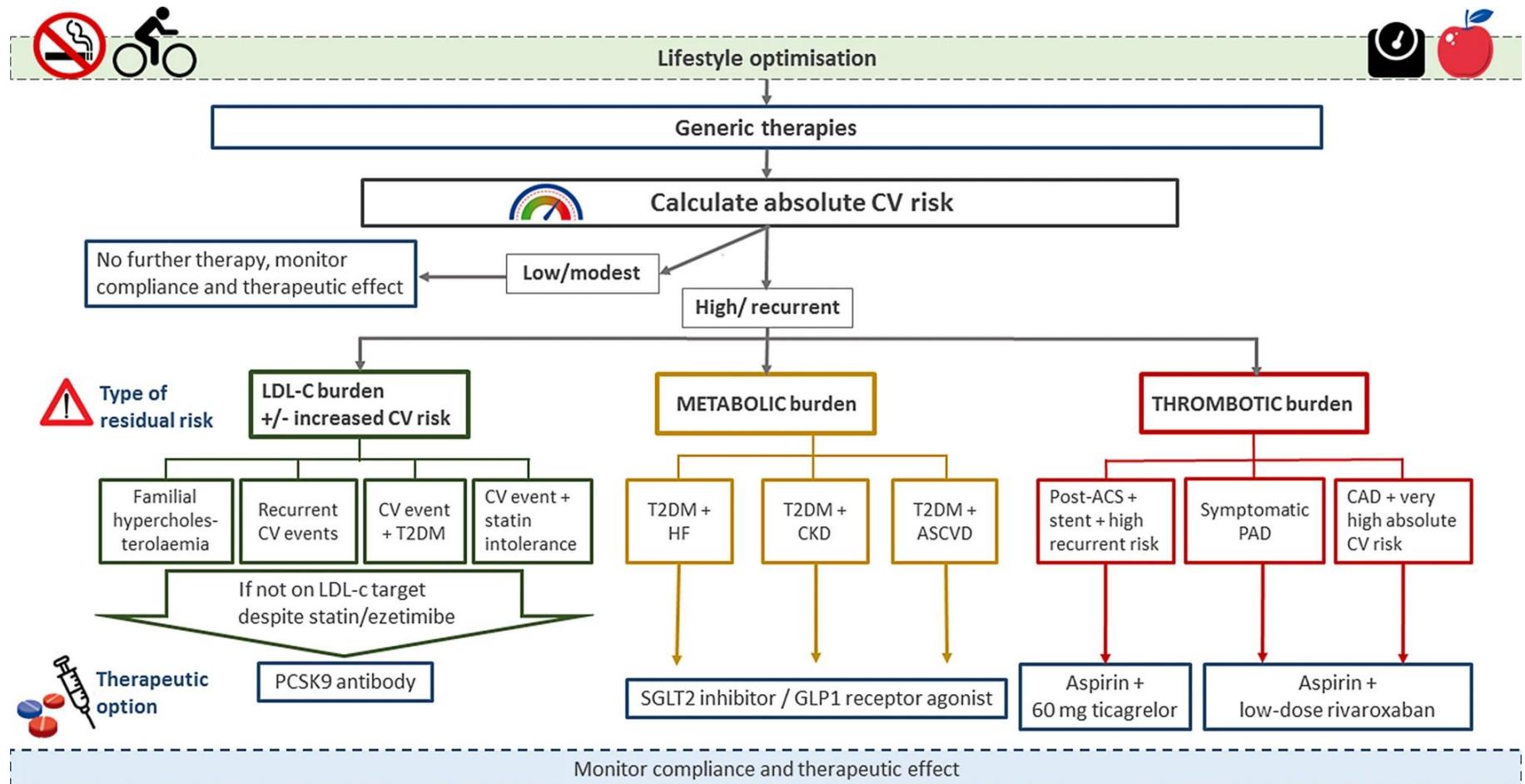
Fibrate
(Fish oils)



Het nieuwe normaal ‘Stap II’?

Biological Issue	Residual Cholesterol Risk	Residual Inflammatory Risk	Residual Thrombotic Risk	Residual Triglyceride Risk	Residual Lp(a) Risk	Residual Diabetes Risk
Critical Biomarker	LDL-C ≥ 100 mg/dL	hsCRP ≥ 2 mg/L	No simple biomarker	TG ≥ 150 mg/dL	Lp(a) ≥ 50 mg/dL	HbA1c Fasting glucose
Potential Intervention	Targeted LDL/Apo B Reduction	Targeted Inflammation Reduction	Targeted Antithrombotic Reduction	Targeted Triglyceride Reduction	Targeted Lp(a) Reduction	SGLT2 Inhibitors GLP-1 Agonists
Randomized Trial Evidence	IMPROVE-IT FOURIER SPIRE ODYSSEY	CANTOS COLCOT <i>LoDoCo2</i> OASIS-9	PEGASUS COMPASS THEMIS	REDUCE-IT PROMINENT	Horizon Planned	EMPA-REG CANVAS DECLARE CREDENCE LEADER SUSTAIN-6 REWIND

Dus moeten we nog beter behandeling individualiseren



Adherence issue door patiënt: Het kan ook anders! *Patiënten het nocebo-effect laten inzien*

Samson-trial

CORRESPONDENCE

N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects

In patients who had discontinued statin therapy because of side effects, 90% of the symptom burden elicited by a statin challenge was also elicited by placebo. Half the trial patients were able to successfully restart statins.

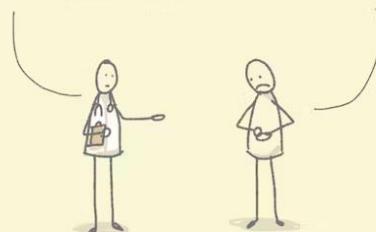
sketchplanations.com

THE NOCEBO EFFECT

EXPECTATION OF PAIN OR NEGATIVE EFFECTS
OF A TREATMENT—EVEN WHEN INERT—INCREASES THE
CHANCES PEOPLE WILL FEEL THEM

THIS MIGHT HURT OR
HAVE SIDE-EFFECTS...

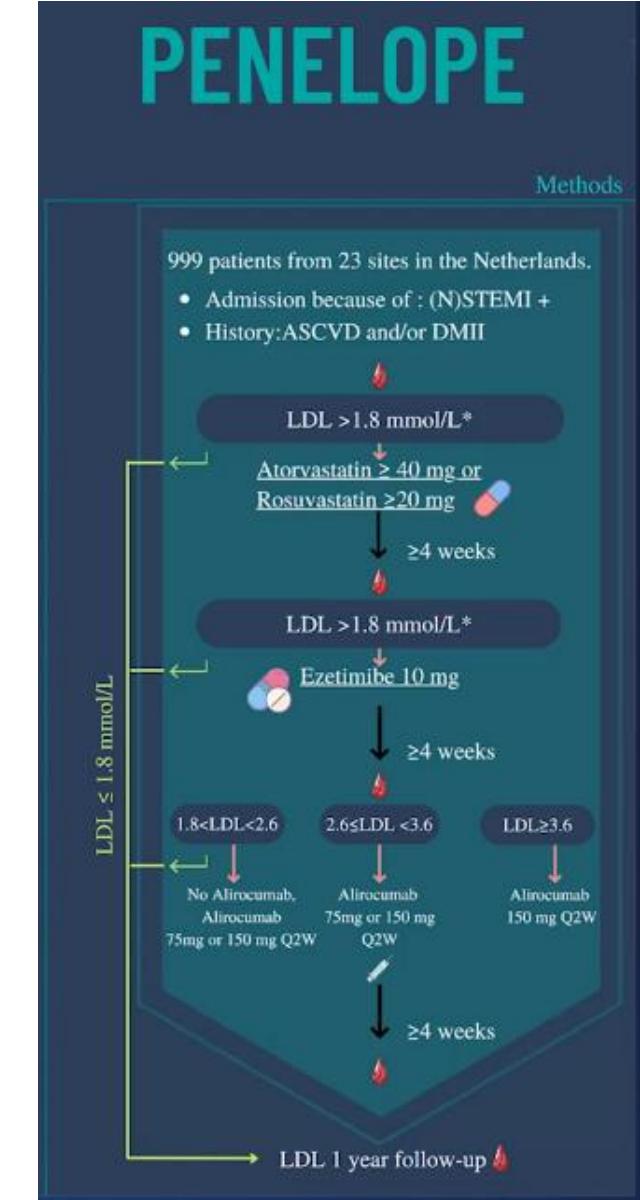
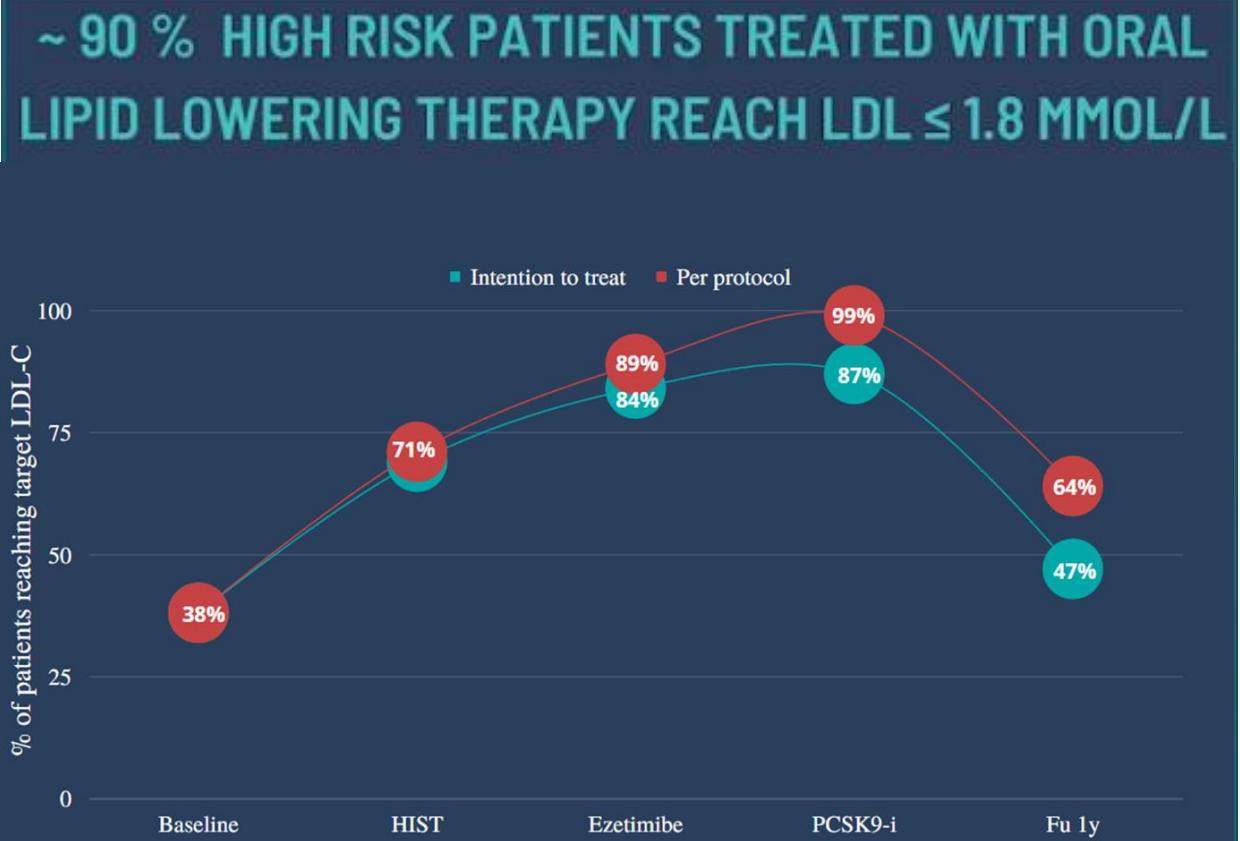
I FEEL RUBBISH
ALREADY...



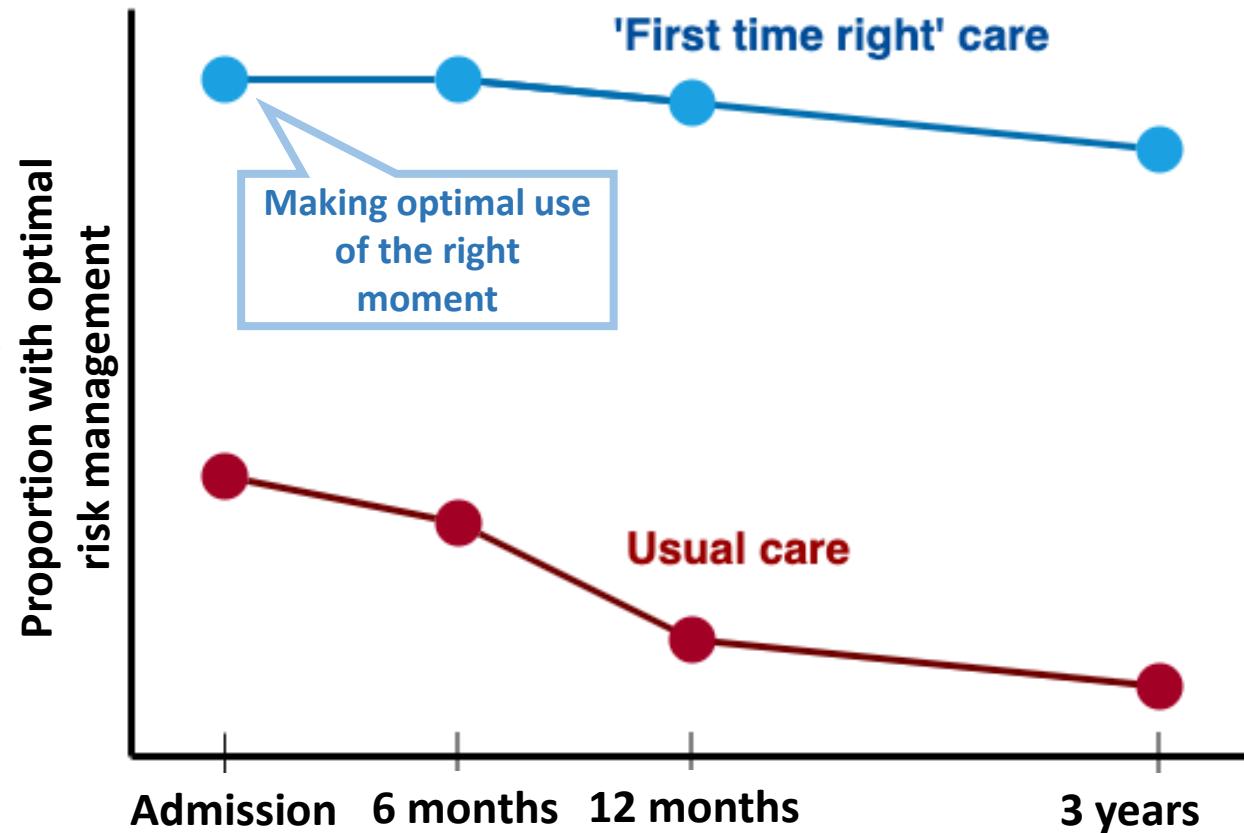
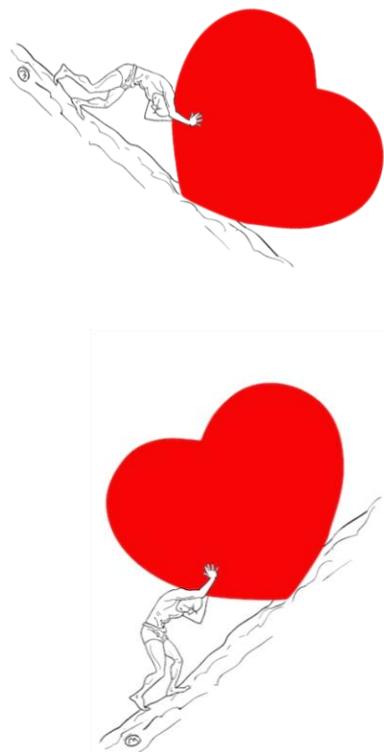
Adherence issue: Het kan ook anders!

Guideline-directed medical therapy (GDMT)

Maar dan moet GDMT wel gecontinueerd...



“GOLDEN-principle = First time right”



Gaan voor Targeted Medicine

PERSONALISED MEDICINE

en/of

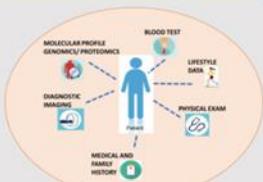
POPULATION HEALTH

PREVENTION



Early detection of patients at risk, Improve preventive measures (individual/collective)

DIAGNOSIS



Accurate disease diagnosis enabling individualized treatment strategy

TREATMENT



Improved outcomes through targeted treatments and reduced side effects



Population based polypill?



Juiste combinatie van medicijnen voor welk patient-profiel middels AI en farmacogenetica tot een “Personalised polypill”?



Vaccinatie met bijvoorbeeld inclisiran?

Conclusies en take home messages

- Nauwkeurig inschatten CV-risico
- Kennis verbeteren veel verschillende CVRM-medicamenten
- Samen keuzes maken obv uitgangsrisico en behandeleffect
- “De eerste klap is een daalder waard”
- Altijd eerst lifestyle optimaliseren
- “The longer the (asymptomatic) lower LDL én tensie , the better, ongeacht hoe”
- Verbeteren adherence/implementatie bij voorschrijver én patient
- Geeft standaard beginnen met maximale therapie meer bijwerkingen en dus minder adherence?
- Is een ‘personalized polypill’ beter dan een ‘population health principe?’

