

# Een patiënt met een hoog cardiovasculair risico. Wanneer starten met PCSK9-inhibitie?

**Dr. Louis Lieverse**

Internist-vasculair geneeskundige  
Máxima Medisch Centrum, Eindhoven

# Dhr. Vet, 45 jaar

- 2022 ACS waarvoor PCI LAD
- Medicatie: clopidrogel 75 mg, atorvastatine 40 mg, ezetimibe 10 mg, perindopril 4 mg, barnidipine 10 mg, metoprolol 50 mg
- RR 138/80, roken+ (niet gemotiveerd om te stoppen) BMI 30
- Lab: chol tot 4,0; LDL 1,8; HDL 0,82; TG 3,2; gluc 4,0
- → **Beleid?**



# Vraag

---

Stel een patiënt is optimaal behandeld qua LDL-streefwaarde met behulp van statine, bij welke TG-waarde kijkt u naar non HDL-chol of apoB?

- A. > 10mmol/l
- B. > 2.5mmol/l
- C. > 1.6mmol/l



# Vraag

---

Bij patiënten met één vaatevent, zonder *extra's*, die niet op streefwaarde zijn met maximaal verdraagbare statine en ezetimibe heb ik nu als vergoede optie:

- A. Toevoegen van bempedoïnezuur
- B. Toevoegen van een PCSK9-remmer (monoklonaal antilichaam)
- C. Toevoegen van siRNA-medicatie tegen PCSK9
- D. Alle opties zijn goed
- E. Geen van de opties is goed

# Dhr. Vet, 75 jaar

- 2022 ACS waarvoor PCI LAD
- Medicatie: clopidrogel 75 mg, atorvastatine 40 mg, ezetimibe 10 mg, perindopril 4 mg, barnidipine 10 mg, metoprolol 50 mg
- RR 138/80, BMI 30
- Doet maximaal aan lifestyle, geen alcohol
- Lab: chol tot 4,0; LDL 1,8; HDL 0,82; TG 3,2; gluc n 7,1 en 7,2
- HbA1c 43
- → **Beleid?**



# Vraag

---

Bij deze patiënt met één vaatevent, die niet op streefwaarde is met maximaal verdraagbare statine en ezetimibe heb ik nu als optie:

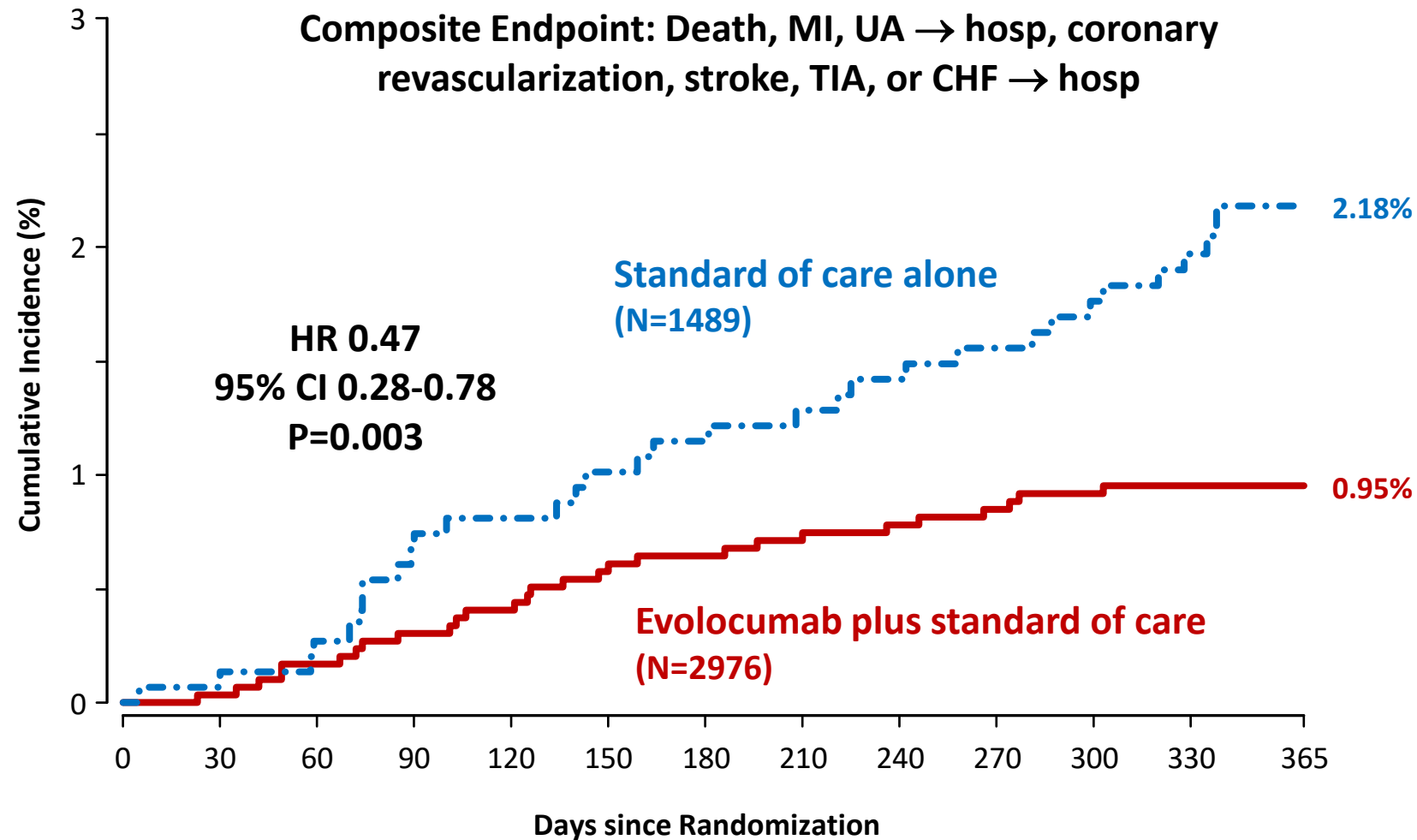
- A. Toevoegen van bempedoïnezuur
- B. Toevoegen van een PCSK9-remmer (monoklonaal antilichaam)
- C. Toevoegen van siRNA-medicatie tegen PCSK9
- D. Alle opties zijn goed
- E. Optie B en C zijn goed
- F. Geen van de opties is goed

# LDL-hypothese

1. LDL-c-verlaging geeft een reductie van cardiovasculaire voorvallen.
  - Elke mmol daling zorgt voor 22% afname van het relatieve risico
2. Een ondergrens waarop dit voordeel ophoudt is (nog) niet bereikt.
  - Laatste ontwikkeling: PCSK9i heeft voordeel aangetoond tot LDL <1 mmol/l
3. Het lijkt niet uit te maken HOE het LDL verlaagd wordt.

Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2015;372(16):1500-9.

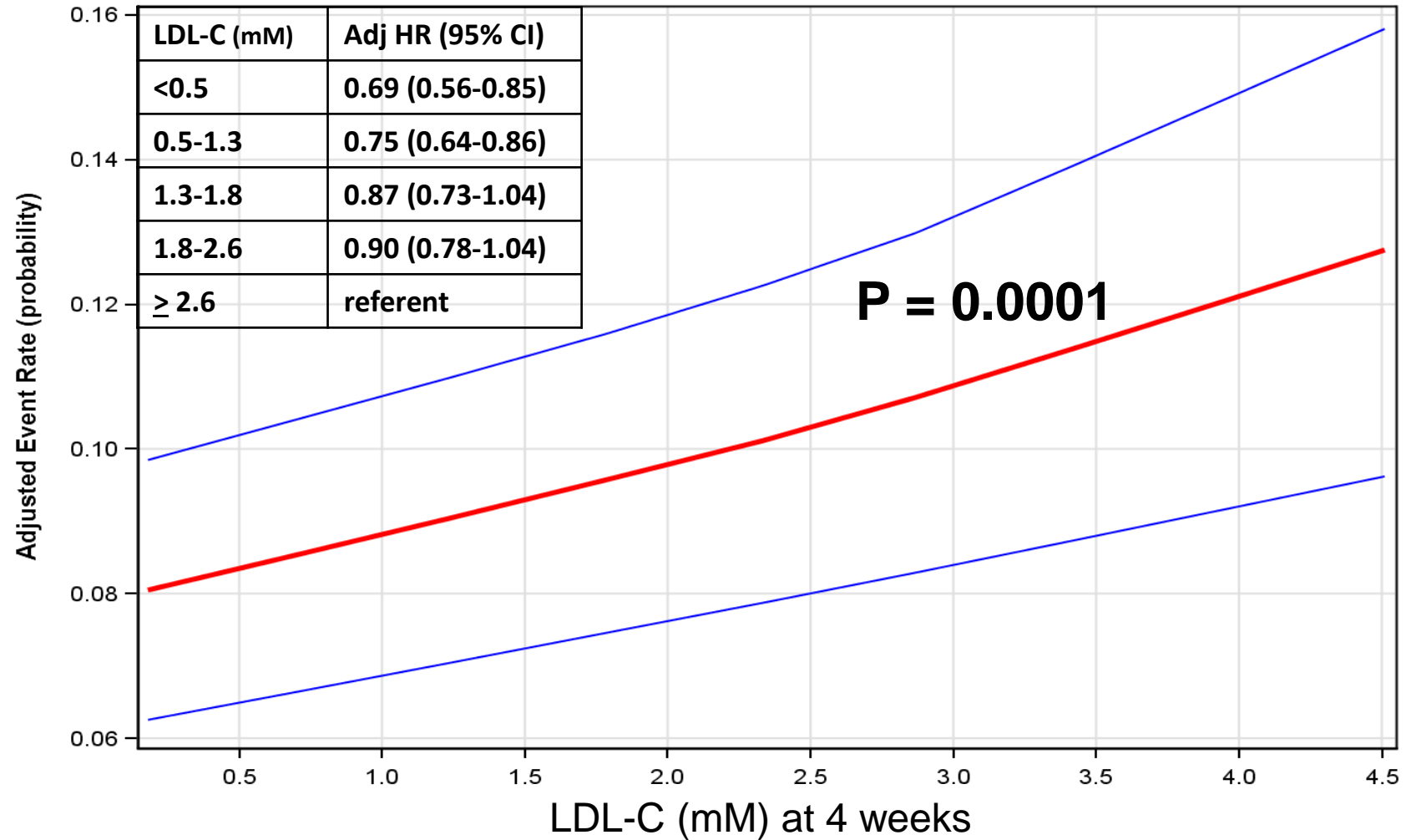
# Cardiovascular Outcomes



Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2015;372(16):1500-9.



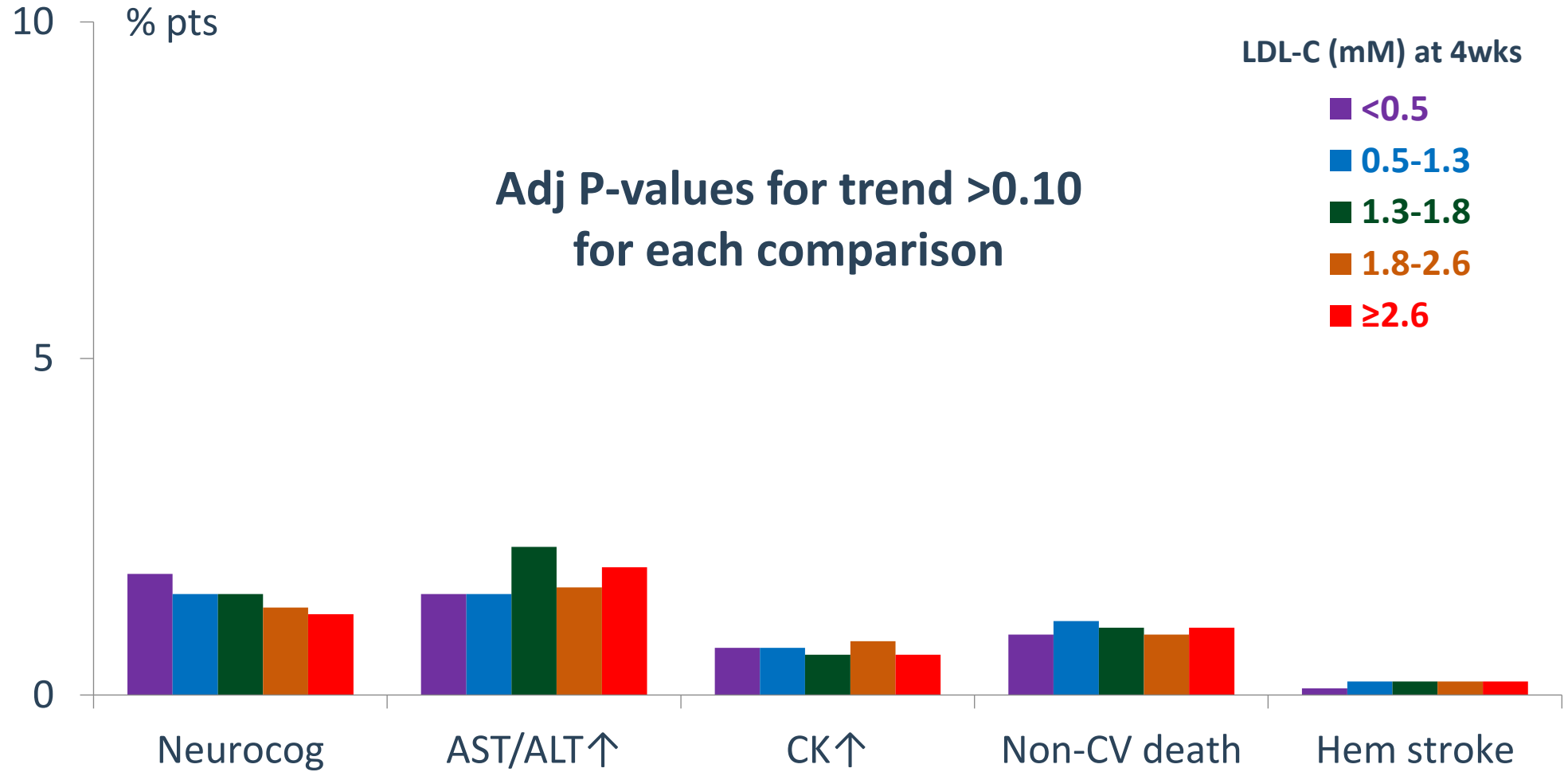
# CV Death, MI, or Stroke



Giugliano RP, ESC Congress 2017, Barcelona 8/28/2017



# Safety Events



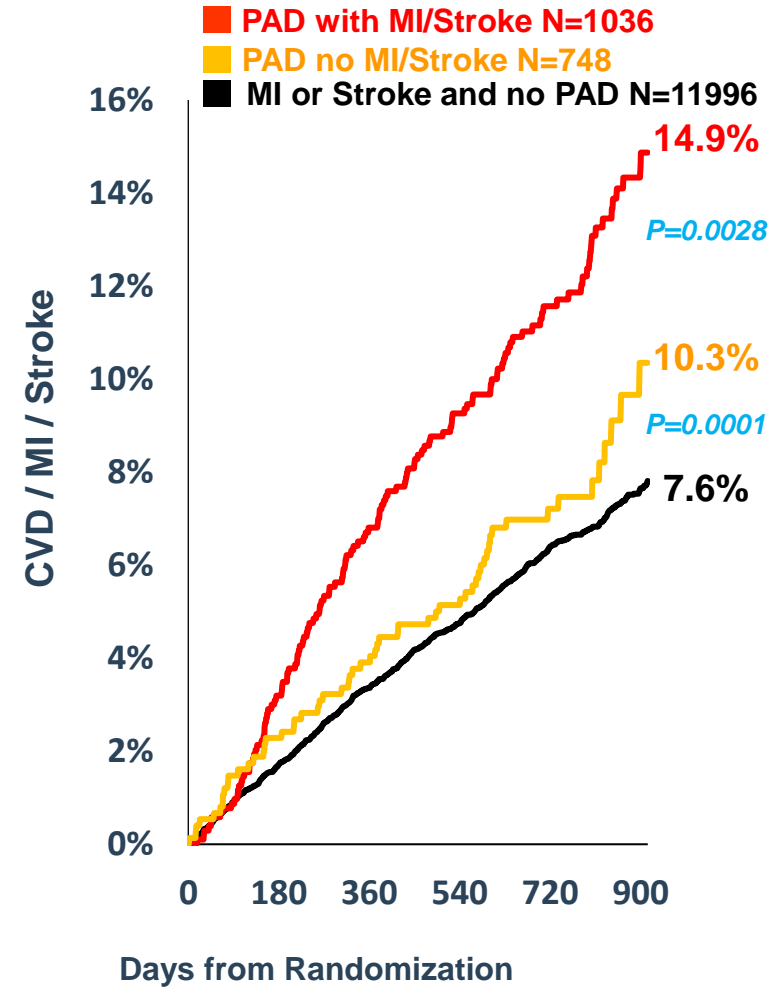
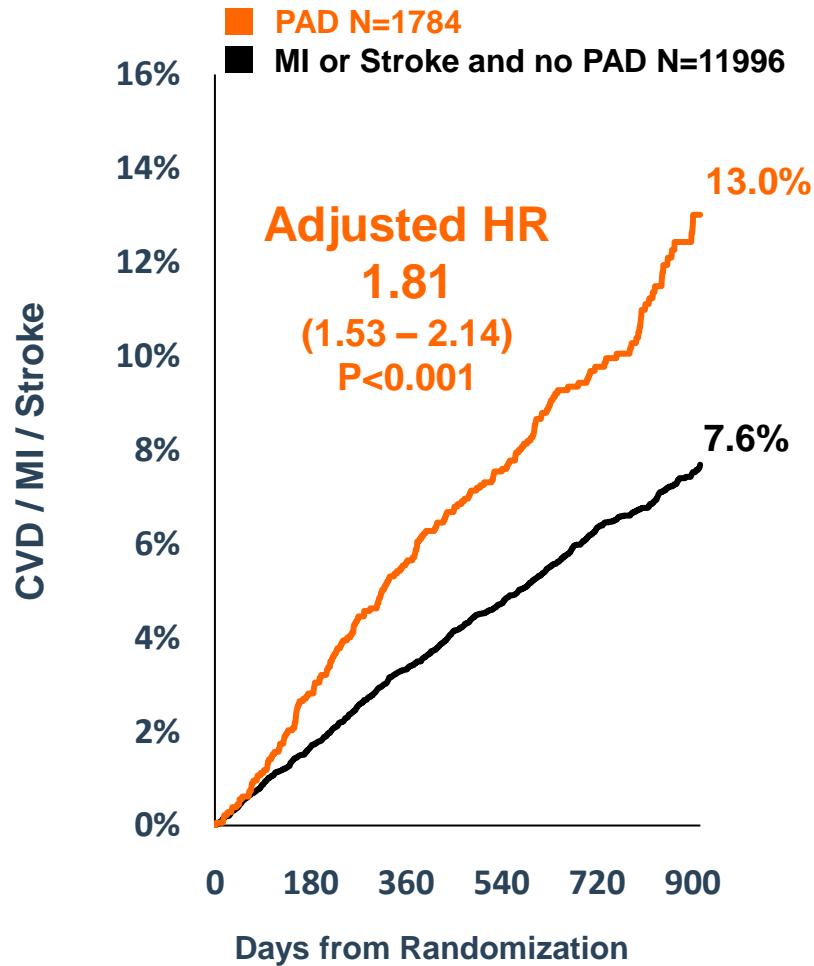
# Dhr. Been, 79 jaar

CASUS

- Voetenpoli met ulcus plantair
- 2010 DM2 hypertensie
- Medicatie: atorvastatine 40 mg, ezetimibe 10 mg, perindopril 4 mg, barnidipine 10 mg, metformine 1000mg 2dd, insuline
- RR 138/80, BMI 33
- Neuropathie, standsafw, teendrukken 29 mm
- Lab: chol tot 4,0; LDL 1,9; HDL 1,0; TG 2,2; HbA1c 58
- Patiënt wil geen amputatie
- → **Beleid qua lipiden effect op amputatie?**



# Peripheral Artery Disease and Risk in Placebo Patients

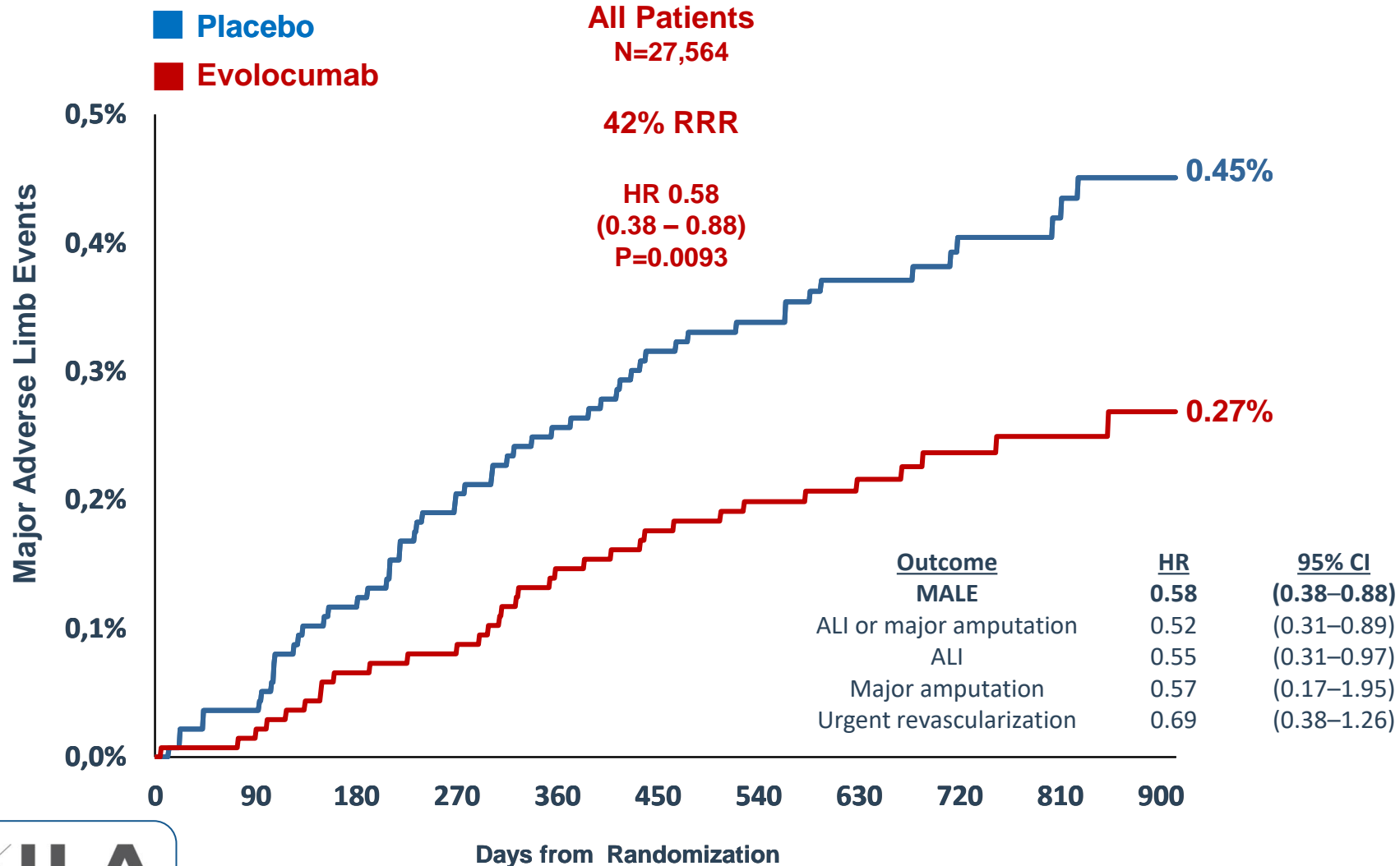


*adjusted age, sex, race, BMI, diabetes, hypertension, smoking, eGFR, CHF, prior MI, CABG/PCI, and history of stroke or TIA.*



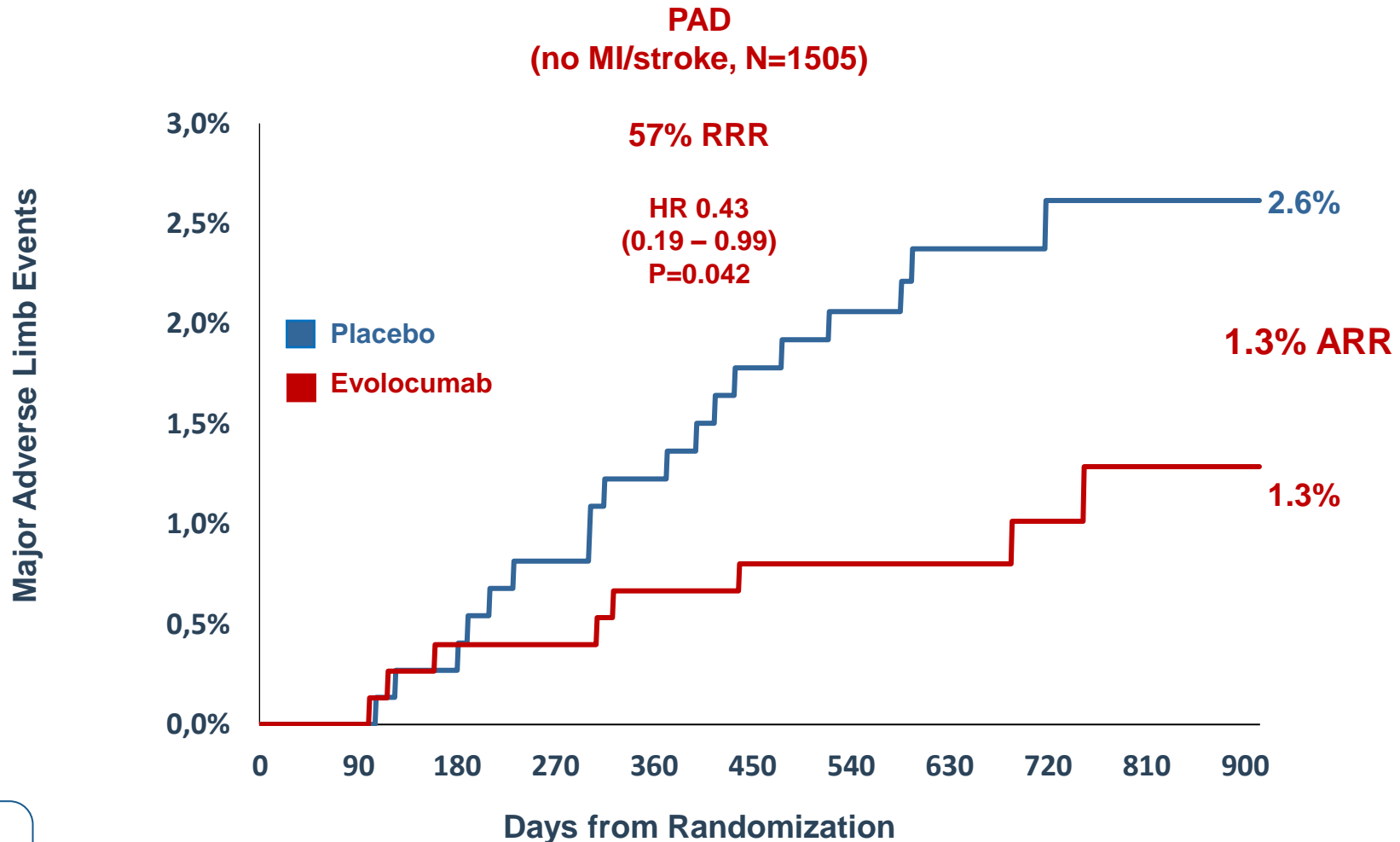


# Major Adverse Limb Events



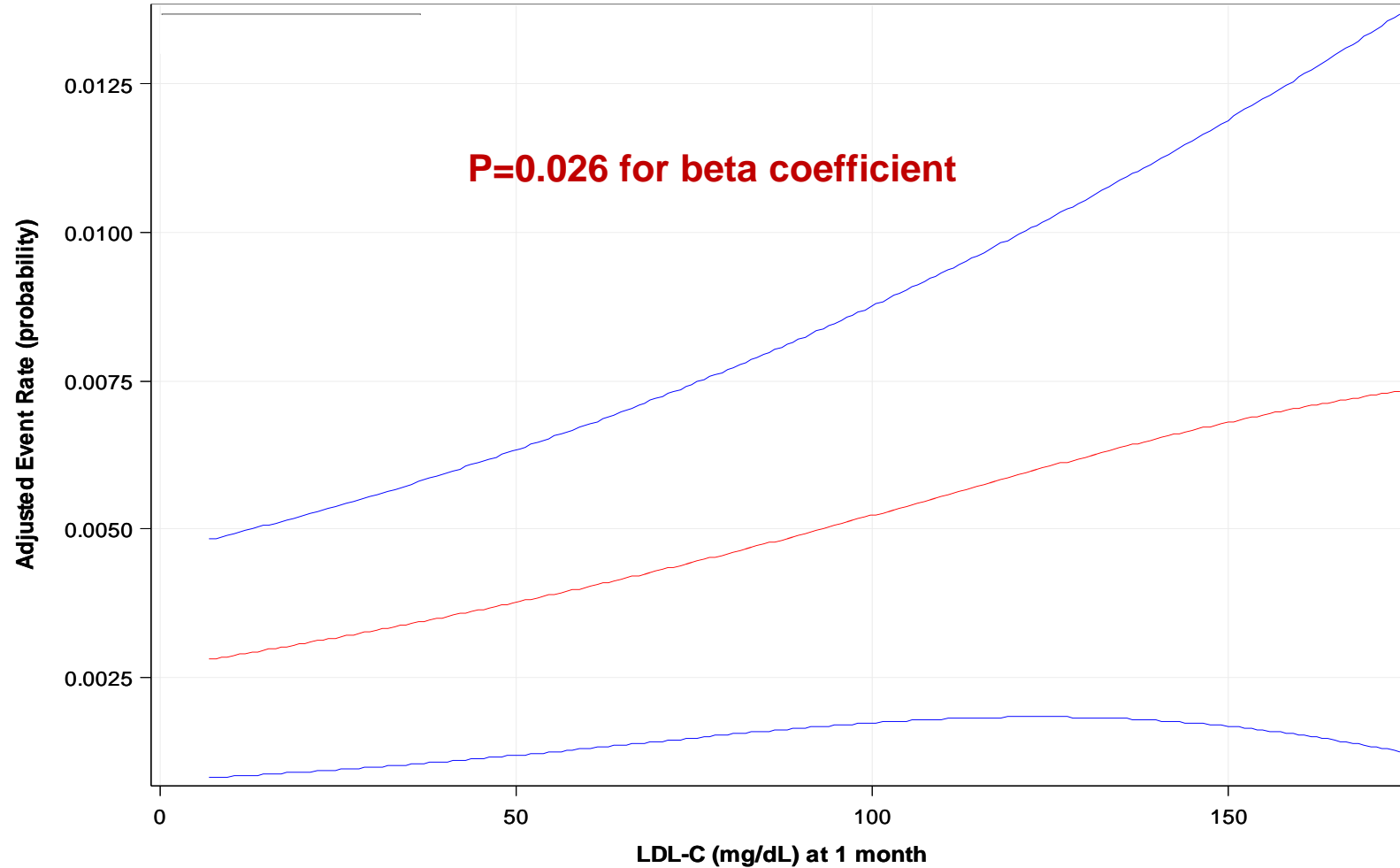


# Major Adverse Limb Events in Patients with PAD and no MI or Stroke



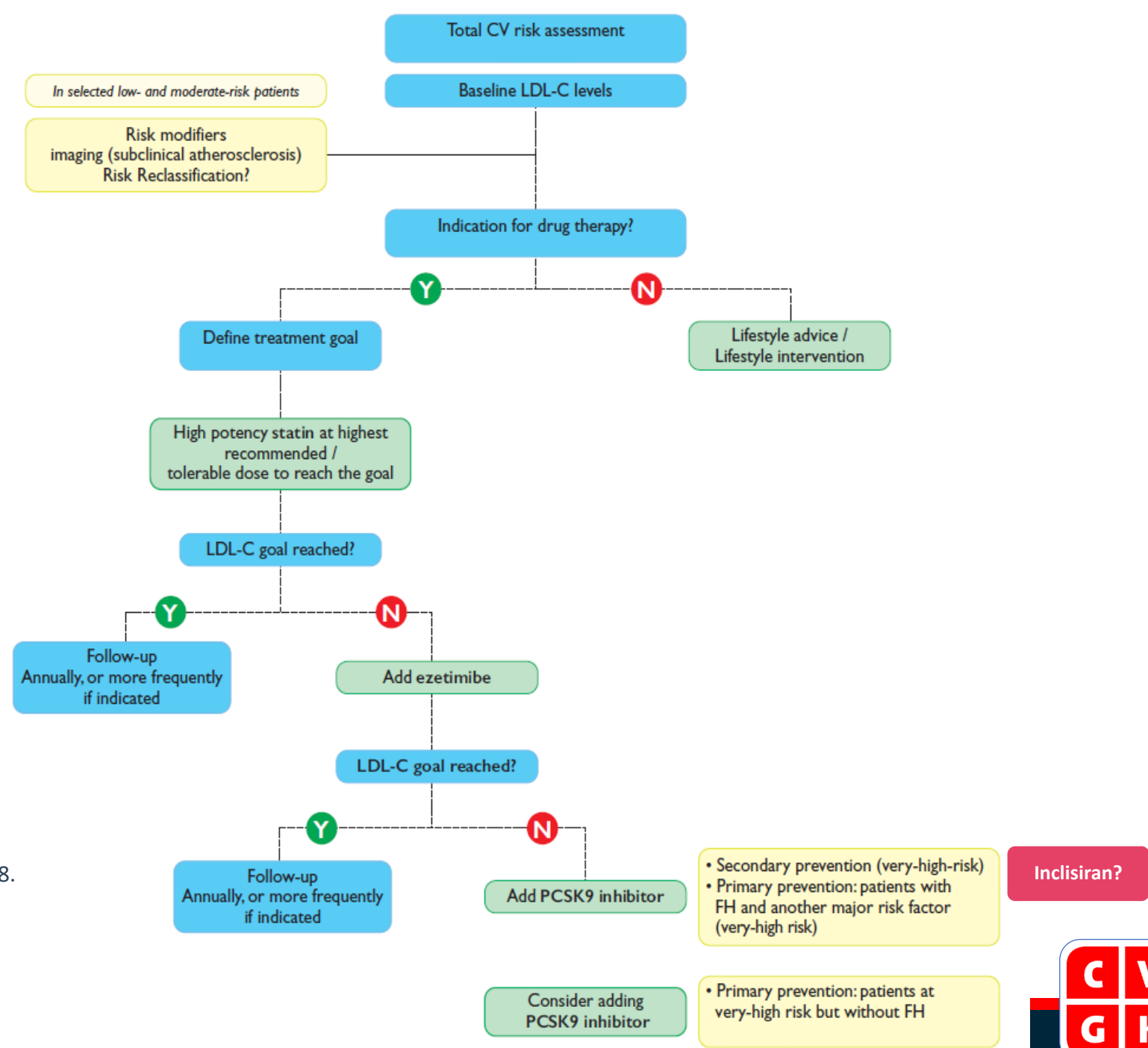


# Achieved LDL-C and Major Adverse Limb Events



adjusted for significant ( $p < 0.05$ ) predictors of LDL-C cholesterol at 1 month after randomization including age, BMI, LDL-C at baseline, male sex, race, randomized in North America, current smoker, high intensity statin.

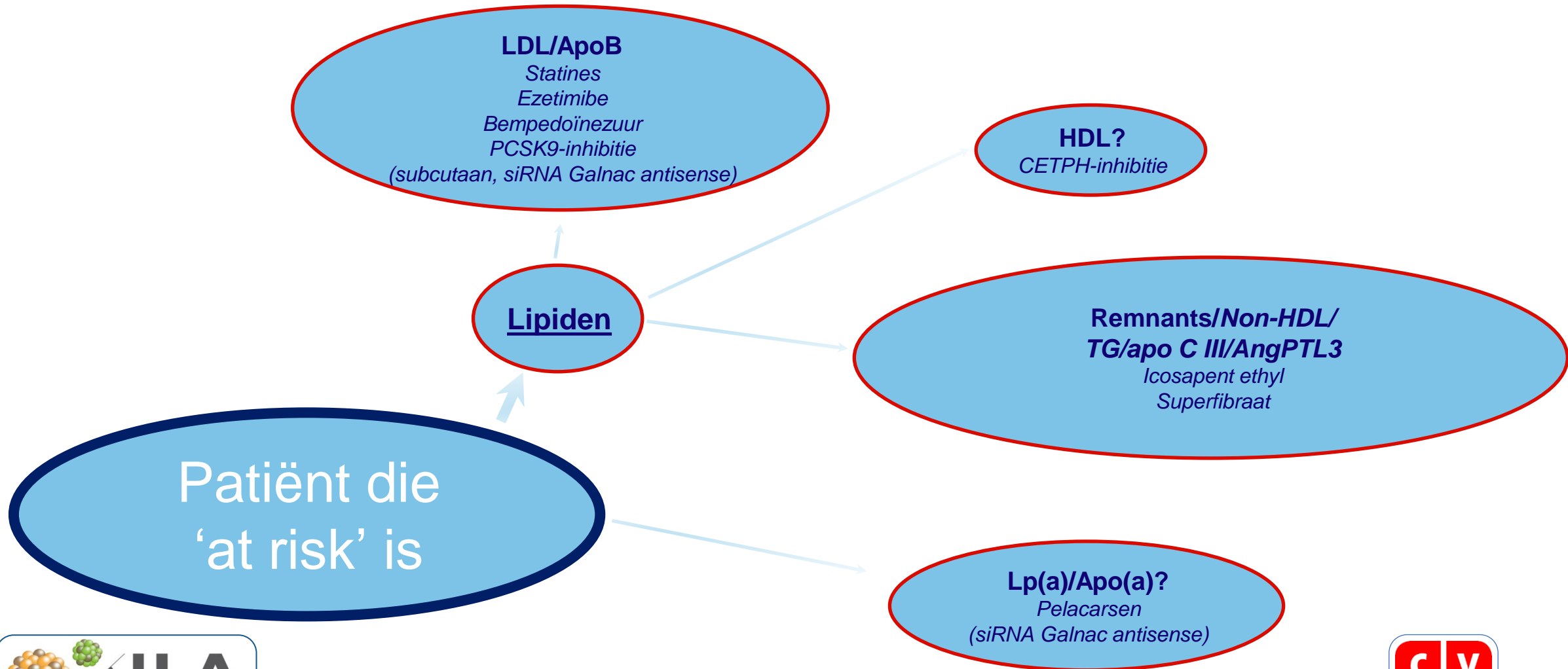
# Plaatsbepaling



Mach F et al. Eur Heart Journal 2020;41:111–188.



# Verschillende lipidenverlagende mogelijkheden



# Dhr. Pech 60 jaar

CASUS

- DM2. Stabiele AP en 2018 NSTEMI. Nu Perifeer vaatlijden waarvoor dotter.
- Tchol 3,6 mmol/l HDL 1,2 TG 1,4 mmol/l (LDL is dus 1,7 mmol/l) m.b.v. uiteindelijk atorvastatine 80mg en ezetimibe. Patiënt is therapietrouw.
- Overige medicatie: acetylsalicylzuur 80 mg en lisinopril 10 mg, metoprolol 50mg, metformine 2d 1000mg, empagliflozine 10 mg.
- LO: BMI 31. P 60/ min Bloeddruk 134/82 verder gb.
- LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.
- Is een PCSK9-remmer zinvol?

# Dhr. Dubbel-Pech 60 jaar

CASUS

- DM2. Stabiele AP en 2018 NSTEMI. Nu Perifeer vaatlijden waarvoor dotter.
- Tchol 4,2 mmol/l HDL 1,2 TG 1,0 mmol/l LDL 2,6mmol/l) m.b.v. uiteindelijk atorvastatine 80mg. Patiënt is therapietrouw. Kan niet tegen ezetimibe.
- Overige medicatie: acetylsalicylzuur 80 mg en lisinopril 10 mg, metoprolol 50mg, metformine 2d 1000mg, empagliflozine 10 mg.
- LO: BMI 31. P 60/ min Bloeddruk 134/82 verder gb.
- LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.
- Therapie? Vergoeding?



# Vraag

---

De behandeling van de extreem hoogrisicopatiënt is zo complex dat die behandeling multidisciplinair in de 2de lijn moet plaatsvinden

- A. Eens
- B. Oneens

# Hr Oud 84 jaar

CASUS

- 84 jaar. DM2. SIMMS2 Stabiele AP en 2018 NSTEMI.
- Tchol 4,0 mmol/l HDL 1,2 TG 1,4 mmol/l ( LDL is dus 2,0 mmol/l) m.b.v. uiteindelijk atorvastatine 80mg en ezetimibe. Patiënt is therapietrouw.
- Als verdere medicatie gebruikt hij acetylsal 80 mg en lisinopril 10 mg, metoprolol 50mg, metformine 2d 1000mg, empagliflozine 10 mg.
- LO: BMI 31. P 60/ min Bloeddruk 134/82 verder gb
- LAB: gluc 7,4 mmol/l HbA1c 58mmol/mol MDRD >60.
- Heeft het zin om meer medicatie voor lipiden te geven?

## Oude voorwaarden

### PCSK9-remmers worden vergoed bij deze patiënten<sup>1</sup>



§ Patiënten met hypercholesterolemie komen in aanmerking voor vergoeding bij een voldoende hoog risico en als de behandeldoelstelling niet wordt bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.

<sup>^</sup> De aanbevolen dosis evolocumab is 140 mg 1x per 2 weken; voor alirocumab is de gebruikelijke startdosering 75 mg 1x per 2 weken. Patiënten die een sterkere LDL-c verlagings nodig hebben, kunnen beginnen met 150 mg 1x per 2 weken of 300 mg om de 4 weken. De aanbevolen dosis inclisiran is 284 mg,

een initiële dosis, vervolgens na 3 maanden en daarna elke 6 maanden.

\* CV-event = Cardiovasculaire events: o.a. (N)STE-ACS, PCI, CABG, CVA (ischemisch)/TIA, PAD.

\*\* Intolerantie gedefinieerd als statine-geassocieerde spierpijn vastgesteld volgens het stroomschema en criteria beschreven door EAS/ESC consensus.<sup>2</sup>

<sup>#</sup> Voor homozygote FH-patiënten (HoFH) is uitsluitend vergoeding voor evolocumab. Bij HoFH wordt een aanvangsdosis van 420 mg 1x per maand aanbevolen;

na 12 weken kan de dosisfrequentie indien nodig worden opgebouwd naar 420 mg per 2 weken.

Referenties: 1. Staatscourant Jaargang 2016, Nr. 16017 (evolocumab), Staatscourant Jaargang 2016, Nr. 32187 (alirocumab), Staatscourant Jaargang 2021, Nr. 51102 (inclisiran). 2. Stroes ES, et al. Eur Heart J. 2015;36: 1012-1022.

## Nieuwe voorwaarden

### Nieuwe vergoedingscriteria ná afronding VWS-traject: PCSK9 mAb worden vergoed bij een patiënt met<sup>§1</sup>



Uitbreiding van vergoeding is pas definitief na publicatie in de Staatscourant

<sup>§</sup> Patiënten met hypercholesterolemie komen in aanmerking voor vergoeding bij een voldoende hoog risico en als de behandeldoelstelling niet wordt bereikt overeenkomstig de richtlijnen die in Nederland door de desbetreffende beroepsgroepen zijn aanvaard.

\* In combinatie met zowel een statine en ezetimibe of in combinatie met enkel ezetimibe indien er sprake is van gedocumenteerde statine-intolerantie: statine-geassocieerde spierpijn voor tenminste drie verschillende statines vastgelegd volgens het stroomschema en de criteria beschreven door EAS/ESC consensus.<sup>2</sup> Gebruik van ezetimibe kan vervallen bij patiënten met een gedocumenteerde intolerantie; patiënten dienen ezetimibe wel eerst voldoende lang te hebben geprobeerd.

<sup>^</sup> De aanbevolen dosis evolocumab is 140 mg 1x per 2 weken; voor alirocumab is de gebruikelijke startdosering 75 mg 1x per 2 weken. Patiënten die een sterkere LDL-c verlagings nodig hebben, kunnen beginnen met 150 mg 1x per 2 weken of 300 mg om de 4 weken.

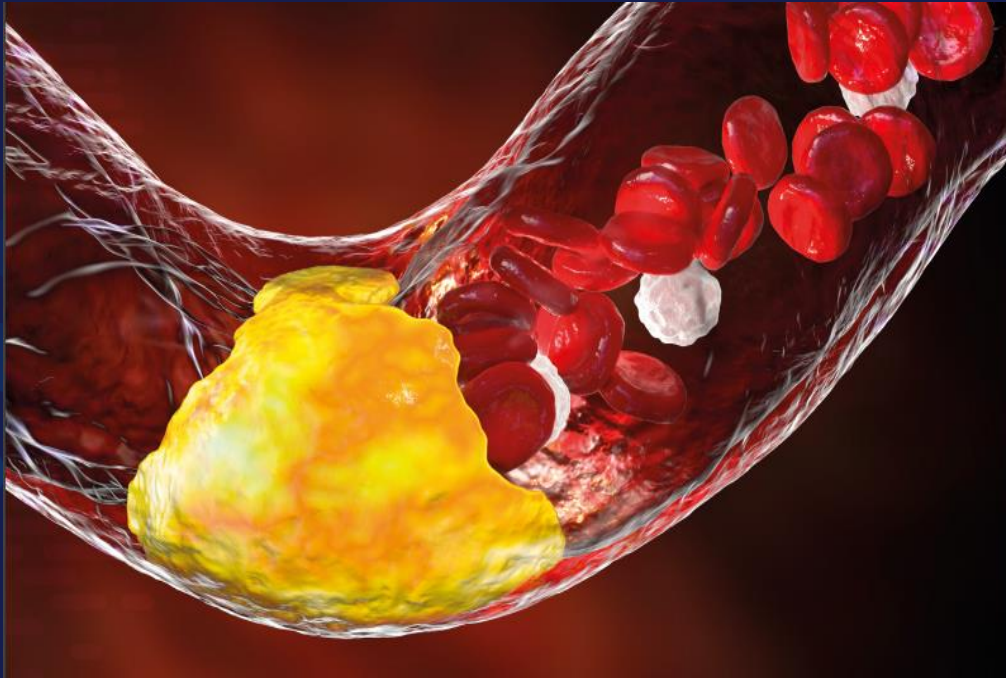
<sup>#</sup> Voor homozygote FH-patiënten (HoFH) is uitsluitend vergoeding voor evolocumab. Bij HoFH wordt een aanvangsdosis van 420 mg 1x per maand aanbevolen; na 12 weken kan de dosisfrequentie indien nodig worden opgebouwd naar 420 mg per 2 weken.

Referenties: 1. <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2023/04/17/pakketadvies-evolocumab-repatha-en-alirocumab-praluent-bij-hypercholesterolemie>  
2. Stroes ES, et al. Eur Heart J. 2015;36: 1012-1022.

Afkortingen: CVRM = cardiovasculair risico management, HVZ = hart- en vaatziekten, HeFH = heterozygote familiale hypercholesterolemie, mAb = monokonaal antilichaam

# Nieuwe vergoedingscriteria PCSK9-remmers

- Alirocumab en evolocumab worden binnenkort vergoed bij alle vormen van zeer hoog CV-risico (dus ook al na één CV-event) en zonder ezetimibe-verplichting indien niet te verdragen



# Discussie

