

**CASUS:
DE PLAATS VAN PCSK9 INHIBITIE BIJ
ATHEROSCLEROTISCHE STENOSE**

Bimmer Claessen
Interventiecardioloog
Amsterdam UMC

Disclosure belangen Bimmer Claessen

(potentiële) Belangenverstrengeling

Voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven

- Sponsoring of onderzoeksgeld
- Honorarium of andere (financiële) vergoeding
- Aandeelhouder
- Andere relatie, namelijk:

Nipro, Sanofi, Braun, Abiomed

Abiomed, Sanofi, Amgen, Philips

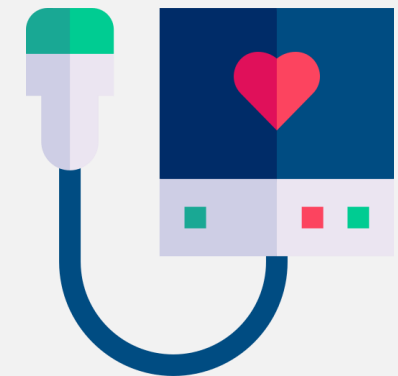
CASUS: POLIBEZOEK CVRM



- Mw G.
- 54 jaar
- 10 packyears, 25 jaar geleden gestopt
- Broer (61), recent gedotterd wegens ACS
- BMI 32.2
- RR 128/86 mmHg
- Diabetes mellitus type 2 waarvoor metformine

CASUS: POLIBEZOEK CVRM

- ECG normaal
- Echo: normale LV en RV functie, geen klepafwijkingen
- Normale nierfunctie (eGFR 92 ml/min/1.73m²)
- HbA1c: 50mmol/mol
- Lipidenspectrum:
 - Totaal cholesterol: 6.9 mmol/l
 - HDL-C 1.0 mmol/l
 - LDL-C 5.3 mmol/l
 - Triglyceriden 1.2 mmol/l



VRAAG

- In welke risicocategorie valt onze patiënte volgens de CVRM richtlijn 2019?
 - A. Zeer hoog risico
 - B. Hoog risico
 - C. Laag tot matig verhoogd risico

VRAAG

- In welke risicocategorie valt onze patiënte volgens de CVRM richtlijn 2019?
 - A. Zeer hoog risico
 - B. Hoog risico**
 - C. Laag tot matig verhoogd risico

<p>Zeer hoog risico (leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)</p>	<p>Personen die vallen in een van de volgende categorieën:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van beeldvorming geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte' • Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol > 8mmol/l) dan wel ernstig verhoogde bloeddruk (≥ 180 mmHg). • Ernstige chronische nierschade: eGFR <29 mL/min/1,73 m², of eGFR 30-44 mL/min/1,73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m² met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE $\geq 10\%$.
<p>Hoog risico (leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)</p>	<p>Personen die vallen in een van de volgende categorieën:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 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: eGFR 30-44 mL/min/1,73 m² met ACR <3 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² met ACR >30 mg/mmol. • Een berekende SCORE $\geq 5\%$ en <10%.
<p>Laag tot matig verhoogd risico (leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen)</p>	<p>Een berekende SCORE <5% voor 10 jaar. Veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie.</p>

Hoog risico

(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)

Personen die vallen in een van de volgende categorieën:

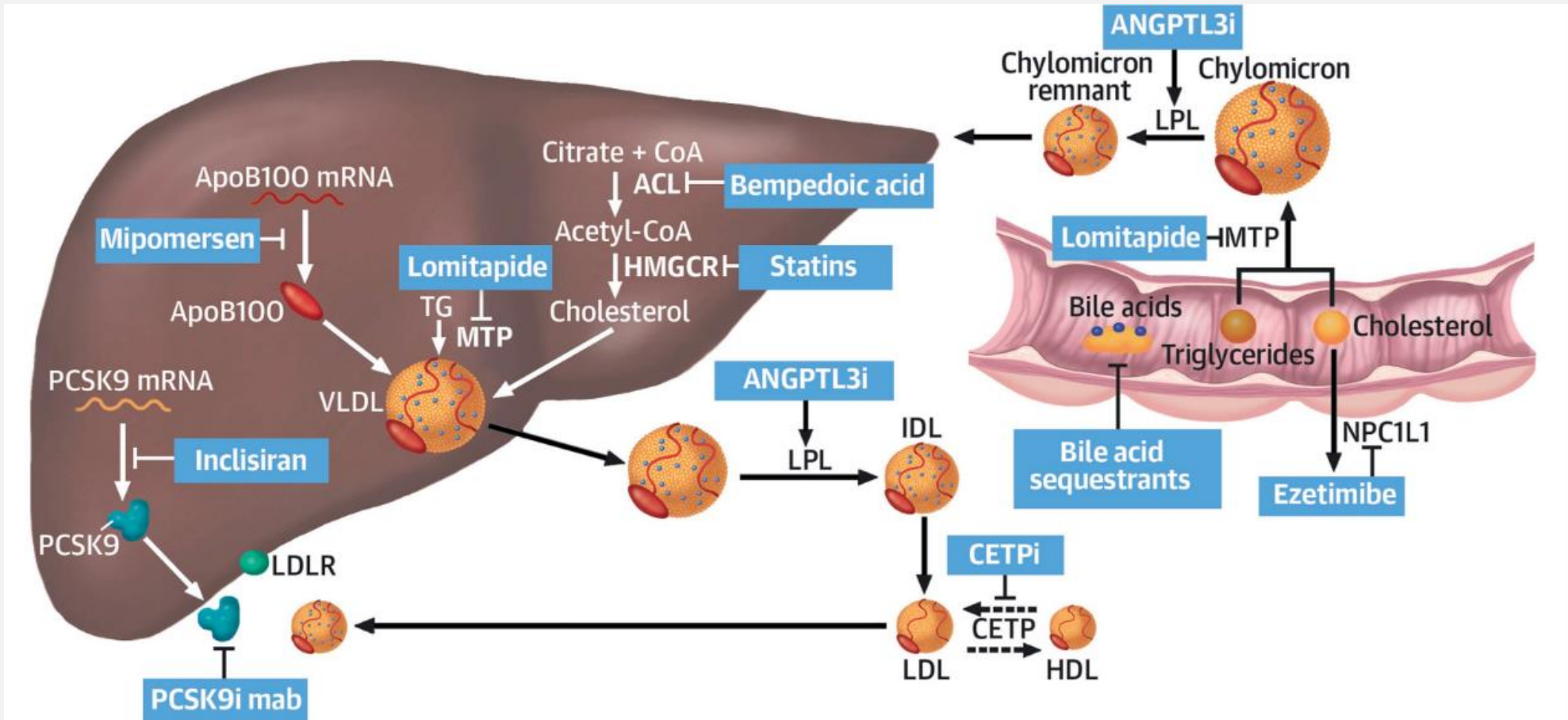
- Ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol >8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 mmHg.
- De meeste andere personen met diabetes mellitus (met uitzondering van jongeren met type 1-diabetes mellitus en zonder klassieke risicofactoren, die een laag of matig risico kunnen hebben)
- Matige chronische nierschade: eGFR 30-44 mL/min/1,73 m² met ACR <3 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² met ACR >30 mg/mmol.
- Een berekende SCORE $\geq 5\%$ en $<10\%$.

BEHANDELDOELEN BIJ HOOG RISICO PATIËNTEN

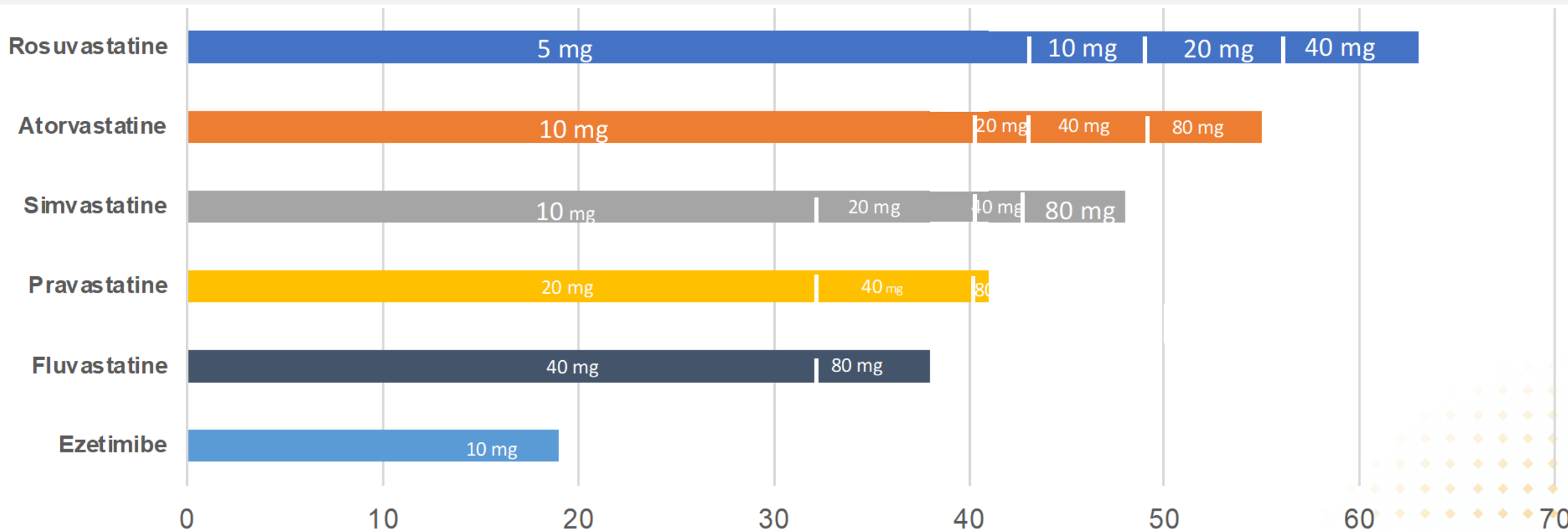
Aanbevelingen

- Streef naar een LDL-C $< 1,8$ mmol/l bij patiënten met hart- en vaatziekten < 70 jaar.
- Streef naar een LDL-C $< 2,6$ mmol/l bij een van de (of combinatie van de) volgende situaties:
 - een tienjaarshart- en vaatziekteterfsterisico $\geq 5\%$;
 - patiënten met diabetes mellitus;
 - patiënten met chronische nierschade.
 - ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol > 8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 mmHg.

LDL-C VERLAGENDE MEDICATIE



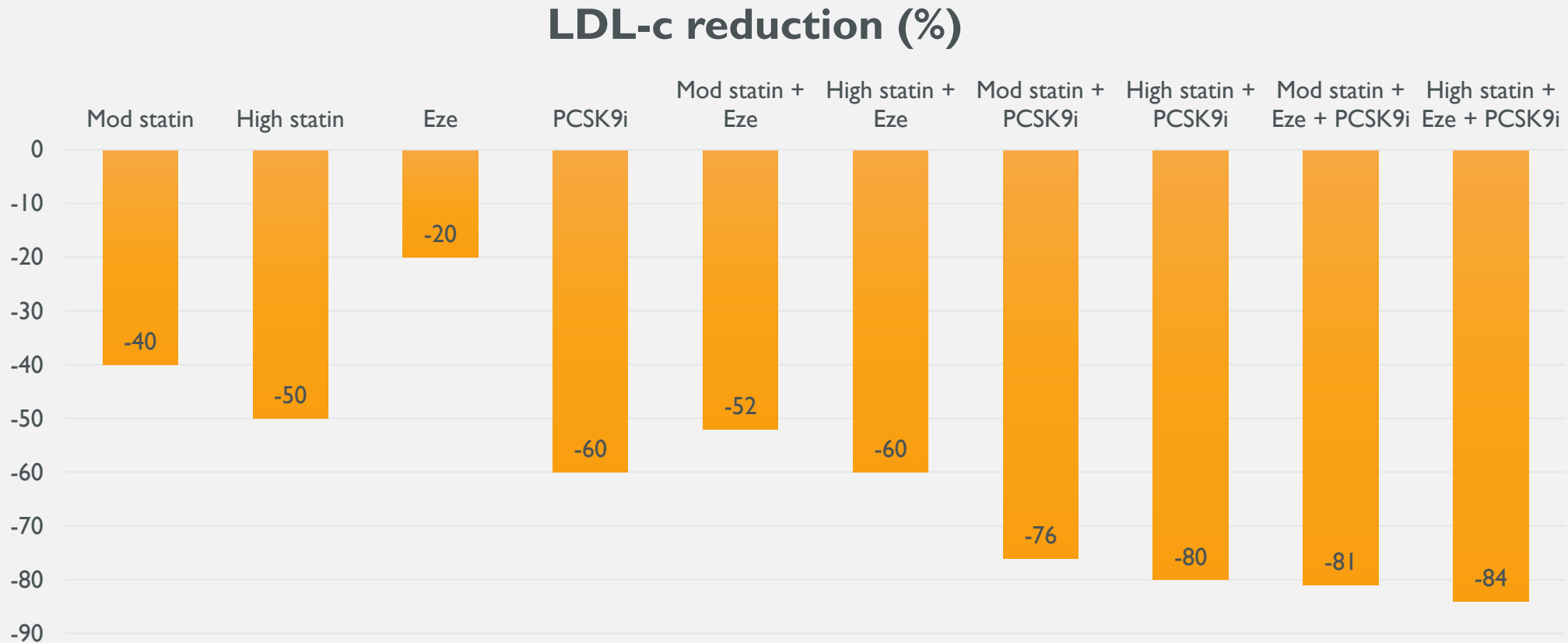
LDL-C REDUCTIE MET STATINES



*Based on individual studies, no "head-to-head" comparison oral therapies

Adapted from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor#relative>. consulted at 13 May 2019; SmPC Ezetrol, for most recent version check <https://www.cbg-meb.nl/>

LDL-C REDUCTIE MET COMBINATIES



*Expected theoretical LDL-c lowering efficacy of different LLT. No direct head-to-head studies have been done, LLT = lipid lowering therapy; Eze = ezetimibe; Mod = moderate intensity; High = high intensity; PCSK9i = PCSK9 inhibitor, Adapted from: Masana L, et al. Current Cardiology Reports 2020;22:66

CASUS: POLIBEZOEK CVRM

- Behandeling wordt gestart met rosuvastatine 40mg (LDL-C streefwaarde <2.6 mmol/l)
- Patiënte zou graag nog beter willen kunnen inschatten hoeveel risico ze heeft
 - Hierop wordt besloten tot het verrichten van een CT-coronairen (CCTA)

CCTA: GESTANDAARDISEERDE BEOORDELING

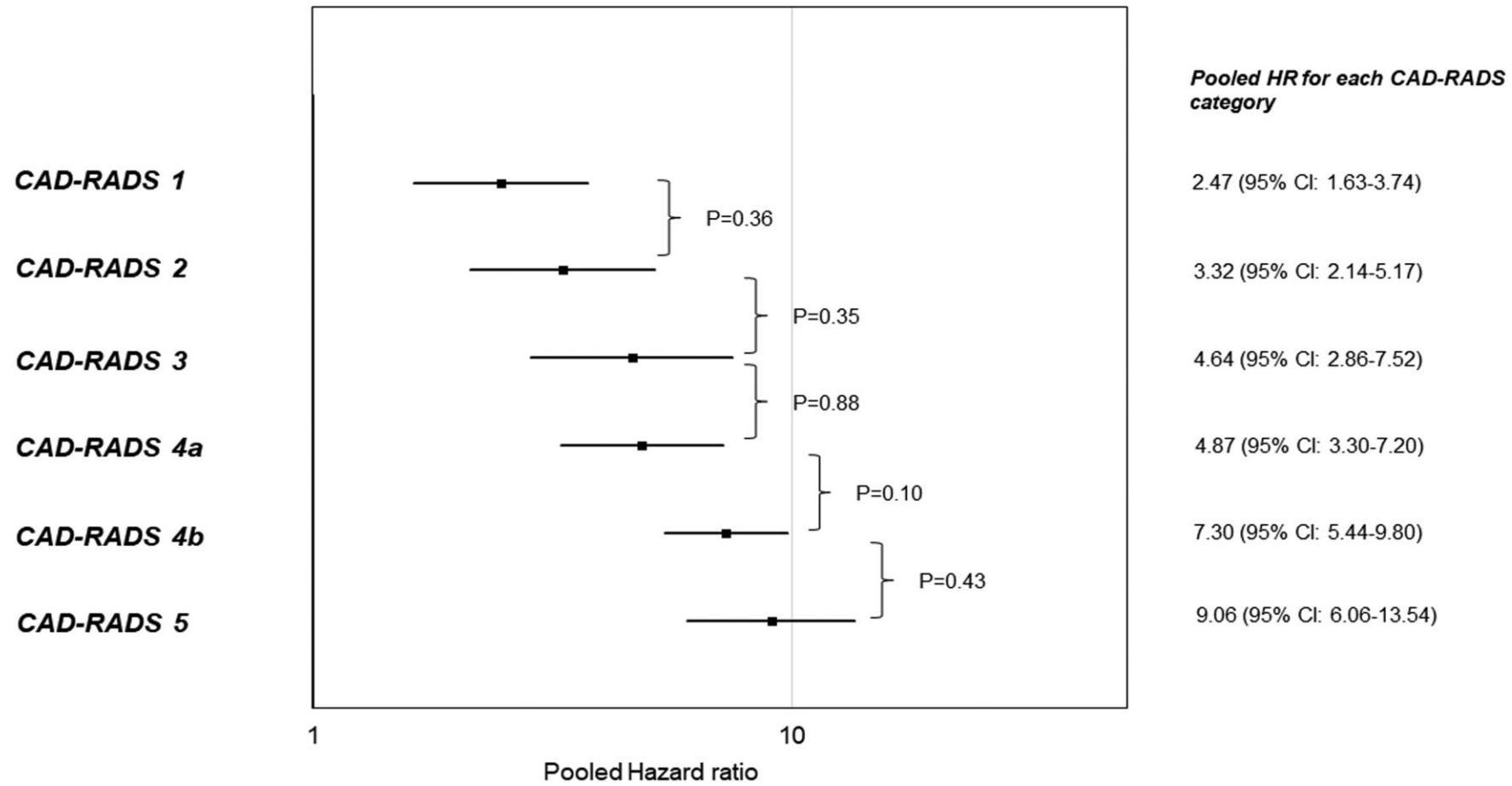
CAD-RADS categories

Score	Stenosis	Interpretation	Further investigation
0	0%	Absence of CAD	None
1	1–24%	Minimal non-obstructive CAD	None
2	25–49%	Mild non-obstructive CAD	None
3	50–69%	Moderate stenosis	Consider functional assessment
4A	70–99% single or 2- vessel	Severe stenosis	Consider ICA or functional assessment
4B	Left main >50% or 3- vessel ≥70%		ICA
5	100%	Total coronary occlusion	Consider ICA and viability assessment
CadRads N	Non-diagnostic study	Obstructive CAD cannot be excluded	Additional evaluation needed

High Risk Plaque features

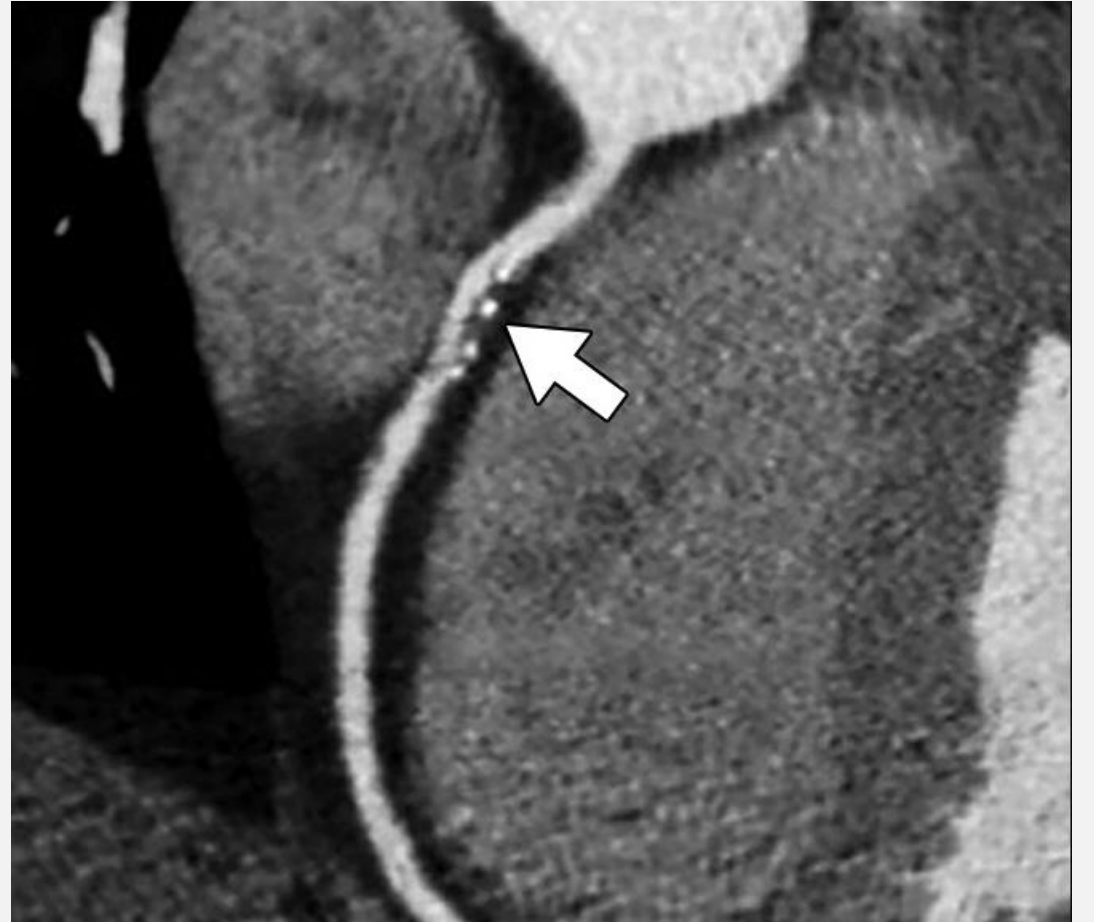
Low-attenuation plaque
Positive remodeling
Spotty calcification
Napkin-ring sign

PROGNOSTISCHE WAARDE VAN CCTA



UITSLAG CCTA

- CCTA verricht
- Hoeveelheid contrast: 38 ml
- Stralingsbelasting: 1 mSv
(achtergrondstraling in Nederland ongeveer 3 mSv)
- Uitslag:
- CAD-RADS 3 (RCA) met high risk plaque
(spotty calcification)



VRAAG

- In welke risicocategorie valt onze patiënte volgens de CVRM richtlijn 2019 nu we beschikken over de uitslag van de CCTA?
 - A. Het risico is hoger: Zeer hoog risico
 - B. Het risico is ongewijzigd: Hoog risico
 - C. Het risico is lager: Laag tot matig verhoogd risico

VRAAG

- In welke risicocategorie valt onze patiënte volgens de CVRM richtlijn 2019 nu we beschikken over de uitslag van de CCTA?
 - A. Het risico is hoger: Zeer hoog risico**
 - B. Het risico is ongewijzigd: Hoog risico
 - C. Het risico is lager: Laag tot matig verhoogd risico

Zeer hoog risico

*(leefstijladvies aangewezen;
medicamenteuze therapie
meestal aangewezen)*

Personen die vallen in een van de volgende categorieën:

- Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte, waaronder acuut coronair syndroom, angina pectoris, coronaire revascularisatie, TIA of beroerte, symptomatische aorta-iliofemorale atherosclerose, aorta-aneurysma, claudicatio intermittens of perifere revascularisatie. Ten aanzien van beeldvorming geldt alleen een aangetoonde atherosclerotische stenose of aangetoonde ischemie als 'vastgestelde hart- en vaatziekte'
- Diabetes mellitus met orgaanschade zoals proteïnurie of met een belangrijke risicofactor zoals roken of ernstige hypercholesterolemie (totaalcholesterol > 8mmol/l) dan wel ernstig verhoogde bloeddruk (≥ 180 mmHg).
- Ernstige chronische nierschade: eGFR <29 mL/min/1,73 m², of eGFR 30-44 mL/min/1,73 m² met ACR 3-30 mg/mmol, of eGFR 45-59 mL/min/1,73 m² met ACR >30 mg/mmol.
- Een berekende SCORE $\geq 10\%$.

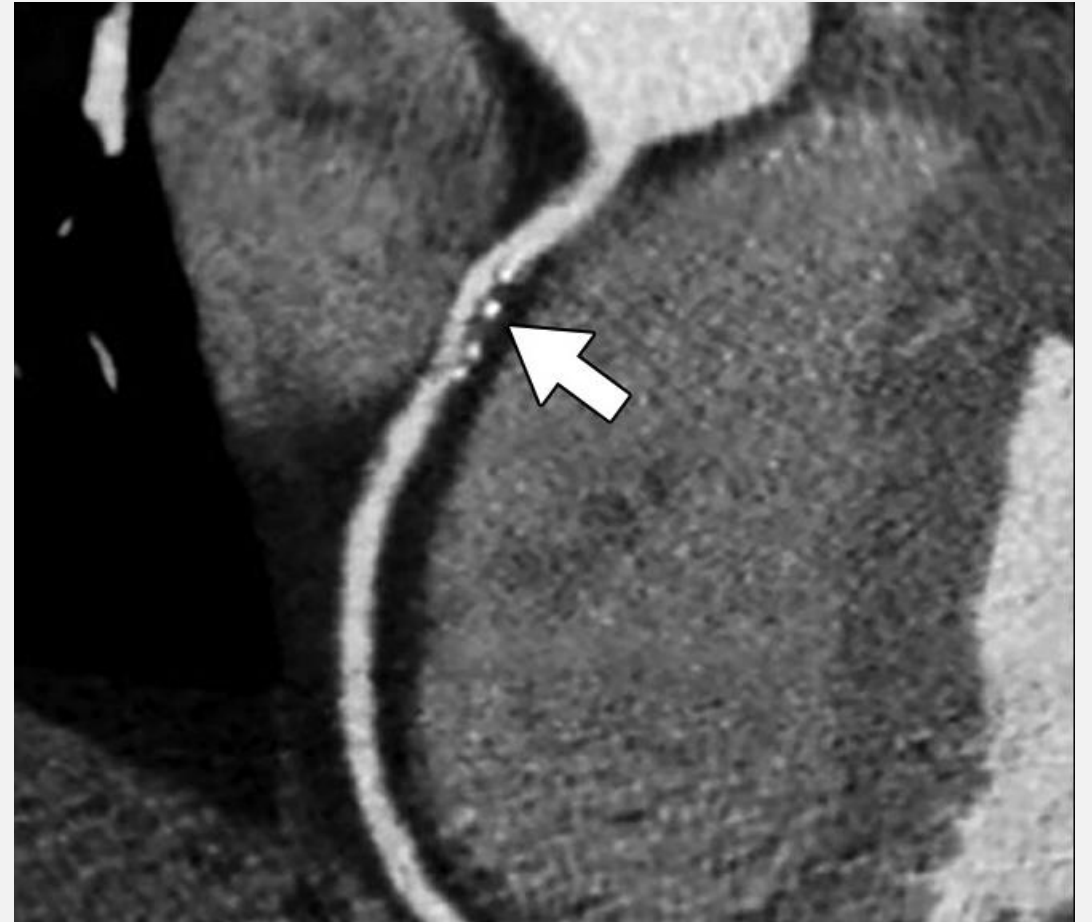
BEHANDELDOELEN BIJ HOOG RISICO PATIËNTEN

Aanbevelingen

- Streef naar een LDL-C < 1,8 mmol/l bij patiënten met hart- en vaatziekten < 70 jaar.
- Streef naar een LDL-C < 2,6 mmol/l bij een van de (of combinatie van de) volgende situaties:
 - een tienjaarshart- en vaatziekteterfsterisico $\geq 5\%$;
 - patiënten met diabetes mellitus;
 - patiënten met chronische nierschade.
 - ernstig verhoogde enkele risicofactor, in het bijzonder totaalcholesterol > 8 mmol/l of bloeddruk ≥ 180 mmHg.

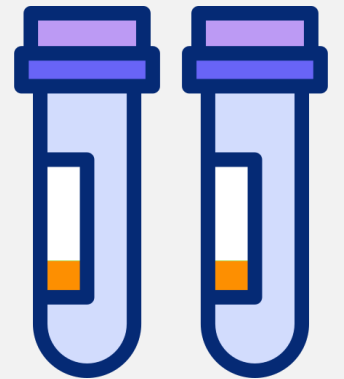
TERUG NAAR DE SPREEKKAMER

- Uitslag CCTA besproken met patiënte
- LDL herhaald na eerder te zijn gestart met rosuvastatine 40mg 1dd1
- LDL-C nu 2.8 mmol/l (was 5.3 mmol/l onbehandeld)
- Aangezien streefwaarde nu <1.8 mmol/l starten we ezetimib 10mg 1dd1



3^E POLIBEZOEK (6 WEKEN LATER)

- LDL cholesterol nu 2.4 mmol/l (was 2.8 mmol/l onder alleen rosuvastatine 40mg 1 dd 1 en was 5.3mmol/l onbehandeld)
- Streefwaarde nog niet bereikt, ondanks maximale orale lipidenverlagende therapie
- Patiënte gemotiveerd om haar risico zo laag mogelijk te krijgen
- Mogelijkheden voor verdere lipidenverlagende therapie?



3^E POLIBEZOEK (6 WEKEN LATER)

- LDL cholesterol nu 2.4 mmol/l (was 2.8 mmol/l onder alleen rosuvastatine 40mg 1 dd 1 en was 5.3mmol/l onbehandeld)
- Streefwaarde nog niet bereikt, ondanks maximale orale lipidenverlagende therapie
- Patiënte gemotiveerd om haar risico zo laag mogelijk te krijgen
- Derhalve gestart met evolocumab 140mg sc 1x/2weken



NIEUWE VERGOEDINGSKRITERIA PCSK9I (MAB)

- Patiënten met hypercholesterolemie met maximaal verdraagbare orale lipidenverlagende therapie (statine en ezetimib)
- Een zeer hoog cardiovasculair risico wegens vastgestelde hart- en vaatziekten (CVRM richtlijn)
- In combinatie met:
 - Zowel statine als ezetimib in maximaal verdraagbare dosering
 - Of enkel ezetimib in een maximaal verdraagbare dosering indien er sprake is van een gedocumenteerde statine-intolerantie (statinegeassocieerde spierpijn bij ten minste 3 verschillende statines volgens EAS/ESC consensus document)
- **PCSK9-inhibitie:**
 - Evolocumab: 140mg 1x/2 weken
 - Alirocumab: 75mg 1x/2weken, 150mg 1x/2weken, 300mg 1x/4weken

4^E POLIBEZOEK (6 WEKEN LATER)

- LDL cholesterol nu 1.1 mmol/l
- Nog steeds asymptomatisch
- Nu de LDL streefwaarde is bereikt wordt zij terugverwezen naar de eerste lijn



TAKE HOME MESSAGES

- CCTA kan worden ingezet om risico-inschatting verder te individualiseren
- Statine en ezetimib vormen de hoeksteen van lipidenmanagement
- Mogelijkheid om PCSK9-inhibitie te starten met monoclonale antilichamen (evolocumab, alirocumab) bij patiënten met zeer hoog cardiovasculair risico wegens vastgestelde hart- en vaatziekten, indien ze voldoen aan de nieuwe vergoedingscriteria

