

WHAT YOU SEE IS WHAT YOU GET!

Tijdens de alweer 29^e editie van het jaarlijkse WCN congres werden de aanwezige artsen en research professionals bijgepraat op het gebied van diabetes, inflammatie in hart- en vaatziekten, subklinische atriumfibrilleren en de laatste ontwikkelingen in lipidenland. Lopende trials waaraan WCN centra deelnemen werden besproken in parallelsessies. Verder kwam een breed palet aan meer of minder aan de kliniek of onderzoekspraktijk gerelateerde onderwerpen voorbij in de keynote lectures en de rodeo van cardiologen met een mening. Het was een leerzaam en stimulerend samenzijn van betrokkenen bij WCN onderzoek.

PROGRAMMA

DONDERDAG 17 NOVEMBER

Introductie – Dr. Maarten van Hessen

Diabetes for dummies – What a cardiologist needs to know – Dr. Teri Brouwer

The new clinical landscape of cardiology and diabetes: What can we expect?

– Prof. Benjamin M. Scirica

Een toekomstvisie op het ziekenhuis en de cardiologische zorg

– Prof. dr. Marcel Levi

Cardiovascular inflammation for dummies:

What cardiologists need to know

– Prof. dr. Niels Riksen

WCN-I, a new dawn in clinical research

– Drs. Astrid Schut

The LoDoCo study

– Aernoud Fiolet

The BIOMArCS study

– Prof. dr. Eric Boersma

Boezemfibrilleren: de regelmaat voorbij?

– Dr. Marco Alings

Een rodeo van Nederlandse cardiologen

– 4 presentaties door Nederlandse cardiologen met een mening WCN research awards

VRIJDAG 18 NOVEMBER

Debat: DAPT- size and endurance: Does it matter?

– Prof. dr. Wouter Jukema & Dr. Jan Hein Cornel

Triglycerides: A new target for lipid management?

– Dr. Rebecca A. Juliano

LDL-c: PCSK9 and beyond

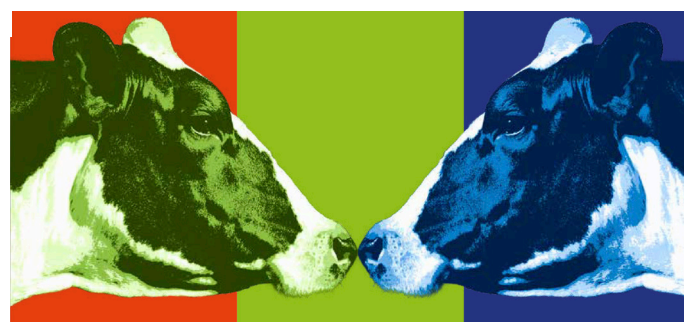
– Prof. dr. John Kastelein

WCN onderzoeksprajs

– 3 presentaties door geselecteerde abstract presenters

Keynote lecture: Mijn leiderschap en research

ervaringen – Drs. Ir. Jeroen van der Veer



NEW FRONTIERS IN CARDIOLOGY: DIABETES

Introductie

Dr. Maarten van Hessen – *cardioloog, Groene Hart Ziekenhuis Gouda*

Diabetes mellitus (DM) is er voor de internist terwijl dit slechts bijzaak is voor de cardioloog. Met deze opmerking begon Van Hessen de sessie. Er is een enorme toename van DM wereldwijd en dit is ook te zien in de polikliniek; mensen worden steeds dikker.

In de eilandjes van Langerhans liggen de cellen die een belangrijke rol spelen bij de pathofysiologie van DM; de alfa-cellen en de bèta-cellen. Als gevolg van verbindweefseling van de eilandjes van Langerhans verdwijnen de bèta-cellen, waardoor er verstoring van verscheidene mechanismen optreedt, waaronder de aanmaak van insuline, met als gevolg dat de bloedglucosespiegel stijgt. Tijdens het ontwikkelen van type 2 DM (T2DM) stijgt de bloedglucosespiegel zeer langzaam, waardoor er voor de diagnose eigenlijk weinig afwijkingen bij de patiënt te zien zijn. Als gevolg hiervan worden patiënten nu pas behandeld wanneer zich complicaties voordoen. We moeten echter veel sneller optreden en handelen bij verdenking op T2DM. Om dit soepel te laten verlopen, kunnen aspecten verbeterd worden in het management van T2DM. Mogelijk moet een lagere HbA1c worden nagestreefd, maar het is onduidelijk tot hoe laag optimaal is.

Diabetes for dummies – What a cardiologist needs to know

Dr. Teri Brouwer – *internist, OLVG Amsterdam*

Brouwer ging dieper in op wat de cardioloog kan doen om management van T2DM te verbeteren. Multifactoriële benadering van T2DM interventie werpt al zijn vruchten af; de incidentie van acuut myocardinfarct, stroke, amputatie, nierfalen en overlijden als gevolg van een hyperglycemische crisis in diabetespatiënten, daalt de laatste jaren¹. De huidige T2DM medicatie grijpt aan op het verhogen van glucose-opname (insuline, metformine, thiazolidinediones [TZDs]), insulinesecretie (sulfonylureumderivaten [SU], incretine mimetica, DPP4-remmers) of op het verlagen van de glucoseproductie (insuline, metformine, TZDs), glucose-absorptie (α -glucosidaseremmers, incretine mimetica) en reabsorptie (SGLT-2 remmers).

Brouwer besprak enkele nieuwe klassen medicatie in meer detail. Als eerste kwam metformine aan bod, een middel dat eenzelfde werking heeft als insuline. Vervolgens DPP-4-remmers en GLP-1-analogen, welke effect hebben op de insulinerespons van het lichaam bij aanwezigheid van voeding/glucose in de darm. GLP-1 is een incretinehormoon dat geïnactiveerd wordt door dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) en het speelt een rol bij communicatie van de darm naar de pancreas waar, als reactie hierop, insuline wordt geproduceerd. Incretines zoals GLP-1 zijn aanwezig in de darm en zij stimuleren een snellere afgifte van insuline in reactie op oraal glucose, ten opzichte van intraveneus glucose; het incretine-effect. GLP-1 analogen en DPP-4-remmers bootsen dit effect na, omdat het incretine-effect veel minder sterk is bij T2DM-patiënten dan bij niet-T2DM-patiënten.

Een andere groep van medicatie betreft de SGLT-2-remmers, door Brouwer ook wel 'de suikerplassers' genoemd. SGLT-2 eiwitten zorgen er normaal voor dat er geen glucose wordt uitgescheiden met de urine, tenzij er erg veel glucose in het bloed aanwezig is. SGLT-2 is actiever bij patiënten met T2DM.

Gelet op de effectiviteit (in termen van HbA1c-daling) en veiligheid van de middelen die momenteel worden gebruikt bij T2DM, hebben metformine en SU-derivaten een goede effectiviteit en veiligheid op de lange termijn. DPP4-remmers zijn iets minder effectief en de veiligheid is op de lange termijn nog onbekend. Daarentegen zijn GLP-1 analogen wel effectief maar is de lange termijn veiligheid nog onbekend. Het enige TZD dat we nog hebben is geassocieerd met hartfalen en blaaskanker, dus wordt dit liever niet voorgeschreven. Tot slot zijn SGLT-2-remmers matig effectief met een nog onbekende lange termijn veiligheid.

Metformine en SU zijn relatief goedkoop en worden daarom het meest voorgeschreven door huisartsen

Huisartsen behandelen zo'n 80% van de T2DM-patiënten. Naast de goede effectiviteit en veiligheid van metformine en SU, zijn deze middelen relatief goedkoop en daarom worden deze het meest voorgeschreven door huisartsen. Vervolgens is de internist er om maatwerk te leveren aan deze patiënten, op basis van leeftijd, beroep, levensverwachting, comorbiditeiten en vergoedingen. Er heerst nog angst voor het renale effect van deze middelen, maar uit resultaten van de EMPAREG OUTCOME studie blijkt dat SGLT-2 remmers zelfs neuroprotectief zijn².

The new clinical landscape of cardiology and diabetes: What can we expect?

Prof. Benjamin M. Scirica – *cardioloog, Brigham and Women's hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, VS*

Professor Scirica sprak over de invloed van glucoseverlaging op het micro- en macrovasculaire systeem. Met betrekking tot het macrovasculaire systeem hebben resultaten uit het verleden van een substudie met metformine, laten zien dat het aantal myocardinfarcten afnam wanneer behandeld werd met metformine ten opzichte van andere glucoseverlagende middelen, alsmede het aantal gevallen van coronaire sterfte³. Glucoseverlagende middelen bleken echter niet zo veilig als gedacht; het aantal patiënten dat overleed aan een cardiovasculair (CV) event nam namelijk sterk toe in behandelde patiënten⁴.

Strengere richtlijnen voor anti-diabetes medicatie leverden verrassende resultaten op cardiovasculair gebied op

Deze observatie heeft geleid tot strenge richtlijnen voor de goedkeuring van nieuwe anti-diabetesmedicatie, waaronder de noodzaak voor non-inferioriteitsstudies. Hoewel deze studies initieel bedoeld waren als veiligheidsstudies, lieten deze verrassende resultaten zien. Zo toonden DPP4-remmers geen betere effectiviteit, maar daalde het aantal hospitalisaties wegens hartfalen⁵. Het mechanisme hierachter is nog onbekend. Daarnaast lieten SGLT-2-remmers voor het eerst direct CV voordeel zien². Er zijn echter wel wat beperkingen bij deze studies: het aantal CV events was laag, het was onbekend welk type hartfalen het betrof en de ejectionfracatie voor en na was onbekend. Een ander anti-glycemisch middel, het GLP-1 analoog lixisenatide, heeft een kortere halfwaardetijd en heeft daarom misschien geen CV voordeel opgeleverd⁶, in tegenstelling tot twee latere studies met soortgelijke middelen, die dit wel lieten zien

XXIX^e WCN congres 2016, 17-18 november, Mövenpick, Amsterdam

(de LEADER studie en de SUSTAIN 6 studie^{7,8}). En ook de PPAR γ activator pioglitazon liet een soortgelijk CV voordeel zien⁹. Dit betekent niet dat dit soort effecten klasse-effecten zijn. Goed uitgevoerde studies blijven daarom noodzakelijk en belangrijk voor ieder middel.

Een toekomstvisie op het ziekenhuis en de cardiologische zorg

Prof. dr. Marcel Levi – *internist & voorzitter Raad van Bestuur, AMC, Amsterdam*

Professor Levi gaf een verfrissend inzicht in mogelijkheden tot verbetering van zorg. We leven nu in een superinteressante tijd waarin de stijging van biomedische technologie enorm is, aldus Levi. En voor het eerst vertaalt dit zich ook echt naar een betere levensverwachting met voldoende kwaliteit van leven. Zijn we daar eigenlijk wel klaar voor en wat betekenen al deze veranderingen voor artsen?

Hoe passen we de zorg aan op de toekomstsituatie waarin we betere zorg willen blijven leveren?

Wellicht moeten we onze speerpunten veranderen en ons gaan richten op het beter behandelen van chronische ziektes. Want de kwaliteit van leven daalt, naarmate een persoon meer chronische ziektes heeft. Nu ziet iedere patiënt voor iedere chronische ziekte een andere dokter, want iedereen heeft zijn eigen specialisatie. Maar hoe handig is dat eigenlijk? We hebben nu veel supergespecialiseerde artsen, zonder interesse voor de rest van het lichaam. De subspecialisatie lijkt goed, maar het gaat mis als je geen zin meer hebt in de rest, aldus Levi.

De organisatie van een ziekenhuis kan ook beter. Er gebeuren ontzettend veel ingewikkelde dingen in een ziekenhuis en de vraag is hoe we daar het meest efficiënt en patiëntgericht mee om kunnen gaan. Momenteel bieden alle ziekenhuizen hetzelfde; veel ingewikkelde procedures met een dure infrastructuur. Het zou misschien beter zijn om zaken meer te centreren. Het frequenter uitvoeren van een procedure vergroot immers de kans op overleven van de patiënt, vandaar ook de volumenormenten. Wanneer zorg meer gecentreerd wordt, stijgt het aantal procedures per ziekenhuis en zal de zorg dus beter zijn. Andere, wellicht wat meer 'simpele' procedures, kunnen in een ander ziekenhuis uitgevoerd worden. Hierdoor heeft dit tweede ziekenhuis de dure infrastructuur niet nodig. Maar als dit veel beter is, waarom doen we het dan niet? Volgens Levi begint het bij de tegenwerking van ons maatschappelijk systeem, namelijk dat verwacht wordt dat we competitief zijn en niet samenwerken. Ook zijn er

financiële kwesties van belang; als sommige ingrepen naar grote ziekenhuizen worden verplaatst, zou het goed zijn als de kleinere minder gespecialiseerde centra er iets voor terug krijgen. En als laatste vinden we het simpelweg niet leuk dat bepaalde procedures niet meer in streekziekenhuizen gedaan worden.

De vraag is of en wie gaat zorgen dat dit soort dingen gaan veranderen. Levi pleit voor een grote rol voor artsen. "The professional in the lead!" 'Niet-dokters' begrijpen de complexiteit van de zorg niet. Echte dokters daarentegen, hebben de kwaliteit van de patiënt voor ogen. Als we de toename van technologie willen blijven behouden, dan moeten we zeker aanpassingen gaan doen.

NEW FRONTIERS IN CARDIOLOGY: INFLAMMATIONS

Cardiovascular inflammation for dummies: What cardiologists need to know

Prof. dr. Niels Riksen – *internist, Radboudumc Nijmegen*

De huidige uitdagingen bij het behandelen van CV ziekten zijn volgens prof. dr. Riksen, het verbeteren van individuele risicovoorspellingen en nieuwe therapieën. De veelzijdigheid van het immuunsysteem kan hierbij een rol spelen. Het immuunsysteem is belangrijk bij atherosclerose, met name de macrofagen van het aangeboren immuunsysteem. Macrofagen nemen onder invloed van stress geoxideerd LDL op, waardoor zij schuimcellen vormen. De macrofagen kunnen vervolgens cytokines en proteasen uitscheiden wat plaque kan destabiliseren, waardoor een trombus gevormd kan worden en er een laaggradige ontstekingsreactie van de vaten ontstaat.

Deze ontstekingsreactie kan bruikbaar zijn bij de behandelstrategie van atherosclerose: voor beeldvorming, als CV risicofactor (circulerende monocyt) en prognose.

Immuuncellen kunnen bijdragen aan een betere risicofactor stratificatie bij atherosclerose en nieuwe therapeutisch aangrijppunten

Macrofagen kunnen door middel van PET scan in beeld worden gebracht, omdat deze gelabeld glucose opnemen. De mate van glucoseopname blijkt voorspellend voor het CV risico¹⁰.

Daarnaast kan het immuunsysteem ook een CV risicofactor zijn; circulerende monocyt kunnen onder invloed van verschillende factoren zoals diabetes, roken, lipoproteïnen en andere aandoeningen geactiveerd worden tot macrofagen, die een ontstekingsreactie van de vaten kunnen veroorzaken. De hoeveelheid

circulerende monocytten blijkt de kans op het krijgen van atherosclerose te voorspellen¹¹.

Meerdere onderzoeken tonen aan dat, naast lymfocyten zoals B- en T-cellen, waarschijnlijk ook macrofagen in staat zijn om een geheugen op te bouwen (trained immunity) waardoor bij een tweede blootstelling aan geoxideerd LDL, meer cytokines, interleukines en proteasen worden geproduceerd en daardoor eerder schuimcellen gevormd worden^{12,13}. Op deze nieuwe ontdekking kunnen therapieën mogelijk aangrijpen.

Ook kan de prognose van atherosclerose bepaald worden aan de hand van immuuncellen. CV events kunnen namelijk atherosclerose versnellen als gevolg van bijvoorbeeld het vrijkomen van immuuncellen in het bloed via het beenmerg na een stroke. Dit zijn voorlopercellen die naar de milt migreren, daar prolifereren en weer terug naar het bloed gaan. Deze cellen kunnen zorgen voor een ontstekingsreactie in de vaten. Door te kijken wat er in het beenmerg of de milt gebeurt, zou voorspeld kunnen worden welke patiënten het hoogste risico hebben. Al deze punten dragen bij aan betere risicofratificatie en nieuwe therapeutische aangrijpingspunten, zoals bijvoorbeeld het blokkeren van het getrainde geheugen van macrofagen.

WCN-I, a new dawn in clinical research

Drs. Astrid Schut – *Managing director WCN*

De WCN heeft als overkoepelend doel om onderzoek te bewerkstelligen dat richtlijnen verandert en impact heeft op de gezondheid van patiënten met CV ziekten. Dit wordt bereikt door samenwerking met farma-bedrijven en perifere en academische ziekenhuizen en door onderzoek vanuit de WCN zelf. Momenteel loopt de eerste WCN-studie die volledig in eigen beheer is: de LoDoCo-2 studie. LoDoCo-2 illustreert de insteek van de WCN, namelijk een betere behandeling door de combinatie van nieuwe middelen met het blijven onderzoeken van 'oude' middelen, zoals colchicine.

The LoDoCo study

Aernoud Fiolet – *arts-onderzoeker LoDoCo-onderzoek*

De ultieme oplossing voor preventie van instabiele plaque bestaat helaas nog niet. Fiolet liet zien dat het niveau van C-reefief proteïne (CRP) wel voorspellend is voor risico op CV ziekte, maar dat uit Mendeliaanse randomisatiestudie blijkt dat het niet de oorzaak is¹⁴. Interleukine-6 (IL-6), betrokken bij de ontstekingsreactie die leidt tot plaquedestabilisatie, is echter zowel een

voorspeller van risico als oorzakelijk betrokken¹⁵. Hetzelfde geldt voor het NLRP3 inflammasoom waarbij cholesterolkristallen, interleukine-1 (IL-1) en IL-6 betrokken zijn¹⁶.

Interleukine-6 is zowel een voorspeller van risico als oorzakelijk betrokken

Colchicine, een stof verkregen uit de herfsttijloos, is in staat zowel NLRP3, IL-1 β als IL-6 niveaus te verlagen. Er is bewijs dat colchicine het risico op in-stent-restenose en mogelijk MACE verlaagt^{17,18}. In de LoDoCo-2-studie, gestart in februari 2014, wordt het effect van 0.5 mg colchicine op CV sterfte, acuut coronair syndroom (ACS) en ischemisch cerebrovasculair accident bepaald. Het is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie die beoogt om 4230 patiënten te includeren met een follow-up van 3 jaar. Fiolet illustreerde de opzet van de studie aan de hand van 'plan, pillen, poen, patiënten en publiciteit'. Daarbij kwam onder andere naar voren dat het plan is om patiënten uit 21 ziekenhuizen verspreid over het hele land te includeren. De studie is al gestart in Amersfoort en Alkmaar en lijkt al een groot succes.

The BIOMArCS study

Prof. dr. Eric Boersma – *epidemioloog, ErasmusMC Rotterdam*

Een andere studie die momenteel loopt en mede mogelijk wordt gemaakt door de WCN, is de BIOMArCS studie. De BIOMArCS studie onderzoekt of risicovoorspelling aan de hand van bloed-biomarkers, beter is dan het huidige ACS-risicomodel dat gebaseerd is op leeftijd, hartslagfrequentie, bloeddruk, creatinewaarde en Killip classificatie. De gedachte hierachter is dat vasculaire ontstekingen vaak dagen of weken voor het daadwerkelijke coronaire event plaatsvinden en dat bijbehorende ontstekingsbiomarkers dus verhoogd zullen zijn vóór het event. Het gecombineerde primaire eindpunt na een follow-up van een jaar was CV sterfte, ACS, niet-geplande revascularisatie voor myocardinfarct. De BIOMArCS studie is intussen gesloten. Prof. dr. Boersma presenteerde de eerste resultaten.

Troponine liet veel variatie in concentratie zien, maar bleek een sterke voorspeller voor het primaire eindpunt, ook in aanloop naar het event toe

De studie bevat 844 patiënten die zijn opgenomen voor ACS en van de meeste patiënten zijn ongeveer 17 bloedmonsters verzameld. Uit alle biomarkers kwam onder andere naar voren dat troponine-I, NTproBNP en CRP voorspellend waren voor respectievelijk

myocardinfarct, myocardiale stress en ontstekingen. Na 7 dagen waren biomarkers inderdaad verhoogd bij patiënten bij wie het primaire eindpunt optrad, het betrof echter lage waardes. Daarnaast werden stabiele concentraties pas na 30 dagen bereikt. Daarom werd bij verdere analyses gekeken vanaf 30 dagen. Hieruit bleek dat troponine veel variatie in concentratie liet zien, maar dat het een sterke voorspeller was voor het primaire eindpunt, ook in aanloop naar het event toe. Daarentegen was NTproBNP dat niet, en CRP evenmin. Daarbij moet gemeld worden dat de biomarkers, in tegenstelling tot de verwachting, geen plotse verhoging hadden voor het event, maar dat concentraties stabiel verhoogd waren. Deze stabiele concentraties hadden prognostische waarde, dus zouden gebruikt kunnen worden voor risicostratificatie. Additionele analyses van de BIOMARCS studie worden momenteel uitgevoerd.

WCN IN HET RITME

Boezemfibrilleren: de regelmaat voorbij?

Dr. Marco Alings – *cardioloog, Amphia Ziekenhuis, Breda*

Subklinisch atriumfibrilleren (SCAF) is een term die veel discussie oproept. Want wanneer kun je iets SCAF noemen? SCAF is een variant van atriumfibrilleren (AF) die alleen gedetecteerd kan worden wanneer iemand een pacemaker heeft. Het is vaak asymptomatisch en de episodes zijn van korte duur. SCAF is geassocieerd met stroke wanneer SCAF >5.5 uur is. Dit is onder andere aangetoond in de TRENDS studie¹⁹. De absolute kans op stroke is echter nog steeds lager dan bij klinisch AF met een vergelijkbare CHADS2 score. Ook is in de ASSERT-studie gezien dat er geen relatie was tussen SCAF in de tijd en het krijgen van een stroke, evenals de duur van SCAF²⁰. Op basis van deze uitkomsten werd in de ASSERT-II studie uitgezocht wat de frequentie van SCAF was in 'gezonde' patiënten zonder pacemaker maar met een implanteerbare hartmonitor, en of het dan wel voordelig is om preventief te ontstollen²¹. Opvallend aan de resultaten was dat patiënten met SCAF een relatief lage bloeddruk hadden en minder vaak een voorgeschiedenis hadden met hartfalen of diabetes. SCAF kwam vaak voor bij deze gezonde, oudere patiënten. De ARTESTA-studie zoekt daarom nu uit of ontstollen in patiënten met SCAF gedurende 6 minuten tot 24 uur voordelig is of niet. De inclusie van patiënten verloopt traag, omdat het lastig is om patiënten te vinden die geen antistolling hebben gehad in het verleden.

Een rodeo van Nederlandse cardiologen

4 presentaties door Nederlandse cardiologen met een mening

Dr. Dirk Lok, Dr. Mireille Emans, Dr. Peter Dunselman en Marten Koole gaven tijdens de snelle rodeo een interessante visie over het leven omtrent de cardiologie. Zo verduidelijkte Dunselman zijn mening over het sluiten van coronaire care units, zette Emans haar observatie over de link tussen het wel of niet beleggen van krentenbollen in ziekenhuizen en het wel of niet toestaan van euthanasie, uiteen, probeerde Lok het publiek te overtuigen dat de LoDoCo niet nodig is, als men ook gewoon kan relaxen op het wad en gaf Koole zijn visie over het centraal stellen van de patiënt, waarbij zijn mening is dat de patiënt zijn eigen gegevens in een digitale kluis moet bewaren en zelf beslist over welke dokter bepaalde informatie kan inzien. Emans won deze race met haar betoog over krentenbollen.

WCN research awards

Daarna werd de WCN Research Professional Award 2016 uitgereikt aan Giny Reijnierse, werkzaam in het Admiraal de Ruyter Ziekenhuis te Goes. De Award voor het beste Research Team 2016 ging naar het Groene Hart Ziekenhuis in Gouda. Speciale Awards werden verder nog toegekend aan het Bernhoven Ziekenhuis in Uden voor 'doen wat je belooft', aan het Zaans Medisch Centrum Zaandam voor 'aanwezigheid en betrokkenheid' en tot slot aan het OLVG, locatie West Amsterdam, omdat zij alle enquêtes hebben beantwoord.

De vrijdag begon traditioneel met de WCN battle voor cardiologen en een aparte sessie voor researchverpleegkundigen. De laatste spraken over efficiënt werken en hoe mondig te kunnen zijn ten aanzien van wet- en regelgeving. In de battle discussieerden professor Wouter Jukema en Jan Hein Cornel over de beste behandelduur met dubbele antiplaatjetherapie.

STATE OF THE ART: Lipiden

Triglycerides: A new target for lipid management?

Dr. Rebecca A. Juliano – *Executive Director of Clinical Development, Amarin*

De plenaire sessie daarna was gewijd aan lipiden. Dr. Rebecca A Juliano ging dieper in op triglyceriden als therapeutisch target. Triglyceridemie kan het gevolg zijn van genetische mutaties of leefstijl en is in verband gebracht met een hoger CV risico.

Ondanks LDL-c verlagende statinetherapie, houden veel mensen een resterend CV risico. "Vergeet de non-LDL atherogene deeltjes niet," aldus Juliano. Remnant-like particles (RLPs) staat voor totaal cholesterol minus HDL-c minus LDL- en omvat IDL, VLDL, VLDL remnants, chylomicronen en chylomicronen remnants. RLP niveau correleert met totale mortaliteit, terwijl dit niet voor LDL-c geldt. De verklaring ligt mogelijk in inflammatoire processen. Er zijn ook aanwijzingen dat TG-rijke lipoproteïnen een oorzakelijke rol spelen in CV ziekten en dat het verlagen ervan CV voordeel oplevert. Wel lijkt hier een drempel voor te bestaan; alleen wanneer TG niveaus verhoogd zijn, levert verlagening ervan voordeel op.

Ook genetische data wijzen in de richting van een causale rol van TG-rijke lipoproteïnes in CAD

In de PROVE-IT studie werd reductie van het risico op recidief CHD gezien bij TG-verlaging, ongeacht LDL niveau.²² Ook is een verband beschreven tussen hogere procentuele atherovolume en TG ≥ 2.3 mmol/L, ten opzichte van lagere niveaus. Uitkomstenstudies met statines en TG-verlagende behandeling hebben geen eenduidige onderbouwing voor TG opgeleverd. Mogelijk is dit het gevolg van baseline TG niveau; er werden weinig patiënten met hypertriglyceridemie geïncludeerd. Een prospectieve uitkomstenstudie met patiënten met verhoogd TG-niveau is nodig om een potentieel CV-voordeel van TG-verlaging vast te stellen. Ook genetische data wijzen in de richting van een causale rol van TG-rijke lipoproteïnes in CAD (door mutaties in de APOC3 en LPL genen). De lopende REDUCE-IT en STRENGTH studies en de geplande PROMINENT studie in patiënten met een aanhoudend verhoogd TG niveau ondanks statinetherapie zullen uitsluitsel geven over het mogelijke voordeel van TG-verlaging.

LDL-c: PCSK9 and beyond

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

Aan John Kastelein vervolgens de eer om het laatste wetenschappelijke nieuws op het gebied van LDL-verlaging. Hij had net op het congres van de American College of Cardiology de positieve resultaten van de GLAGOV en de ORION-1 studie gehoord.

In de GLAGOV studie werden patiënten met mild verhoogde baseline LDL-c (gemiddeld 92.5 mg/dL) behandeld met maximaal getolereerde statinetherapie, met of zonder evolocumab 420 mg, gedurende 18 maanden. Mate van atheroma werd met IVUS gemeten bij baseline en na 18 maanden. Behandeling met het PCSK9-antilichaam gaf niet alleen extra LDL-c daling (-59.8% vanaf baseline, tot gemiddeld 36.6 mg/dL, vs. gemiddeld 93 mg/dL met statine alleen), maar combinatietherapie gaf een

daling van 0.95% percent atheromavolume (PAV) vanaf baseline (primaire eindpunt). 64.3% van de patiënten die beide behandelingen kregen, liet regressie van PAV zien, ten opzichte van 47.3% in de statine monotherapiegroep. Dat 35.7% van de mensen die met PCSK9-remming behandeld werden progressie liet zien, suggereert dat dit niet door LDL gedreven wordt.²³

Interessant is dat de patiënten die zijn geïncludeerd in de FOURIER uitkomsttrial dezelfde baseline LDL-c niveaus hebben. Deze belangrijke resultaten over het effect van behandeling met een PCSK9-antilichaam worden met spanning afgewacht.

Een enkele injectie met siRNA gericht tegen PCSK9, verlaagde PCSK9 en LDL-c niveaus effectief gedurende 3 maanden

Het andere hoopgevende nieuws betrof de resultaten van remming van PCSK9 middels RNA interferentie (RNAi). Inclisiran is een klein oligonucleotide dat voorkomt dat PCSK9-eiwit wordt gemaakt. Een voordeel van een dergelijke klein oligonucleotide is dat je er geen antilichaam tegen kunt maken en het minder nadelige immunoreacties opwekt, bijvoorbeeld bij de injectiesite. De veiligheid lijkt tot nu toe inderdaad erg goed. Daarnaast bleek een enkele injectie PCSK9 en LDL-c niveaus effectief en gedurende 3 maanden te verlagen. Na een maand was LDL-c ongeveer 50-55% lager dan bij baseline bij doses van 300 en 500 mg, een daling die aanhield tot ongeveer 90 dagen. In een groep patiënten die na 90 dagen een tweede injectie van 300 mg kreeg, was de LDL-c daling nog robuuster en langduriger. Mogelijk is een tweejaarlijkse injectie met deze PCSK9 RNAi strategie voldoende.

Ook voor deze strategie is het belangrijk resultaten van uitkomstenstudies af te wachten, omdat onbekend is wat de gevolgen zijn van het platleggen van de PCSK9-productie. Uniek aan dit middel is dat er geen non-responders werden gezien.

WCN Onderzoeksprijs

De WCN Onderzoeksprijs werd dit jaar gewonnen door dr. Vasco Sequeira van het VUmc die het artikel 'ADP-stimulated contraction: a predictor of thin-filament activation in cardiac disease' publiceerde in PNAS²⁴. Sequeira doet fundamenteel onderzoek naar het ontstaan van diastolische dysfunctie in cardiomyopathie, met oog voor klinische oplossingen. Hierbij vond hij dat myocardiale energiedeprivatie als gevolg van een stijging van ADP, de calciumgevoeligheid vergroot. Dit zou een belangrijke oorzaak kunnen zijn van diastolische dysfunctie bij personen met een cardiomyopathie. In een muismodel liet hij zien dat therapie gericht op het verbeteren van de myocardiale energiereserve, een

gunstig effect heeft op ventriculaire geleidingsstoornissen en plotselinge hartdood. Bovendien bleek SS-31/elamipretide, een middel dat aanmaak van ATP uit ADP stimuleert in de mitochondriën, de ventriculaire geleidingsstoornissen gedeeltelijk teniet kon doen, door ADP niveaus te doen afnemen.

Prof. dr. Wiek van Gilst reikte deze prijs uit. In aanmerking kwamen ook Guus de Waard (VUmc) met het artikel 'Changes in coronary blood flow after acute myocardial infarction – insights from a patient study and an experimental porcine model' in JACC²⁵ en Admir Dedic (ErasmusMC) met het artikel 'Coronary CT angiography for suspected ACS in the era of high-sensitivity troponins' in JACC²⁶. Zij ontvingen respectievelijk de tweede en derde WCN prijs.

Keynote lecture: Mijn leiderschap en research ervaringen

Drs. ir. Jeroen van der Veer – *ex-topman Shell, Chairman Supervisory Board ING Groep N.V.*

Jeroen van der Veer was uitgenodigd om zijn leiderschap en researchervaringen te delen. Zijn leiderschapsstrategie is eigenlijk simpel: hij probeert de route van positie A, waar je bent, naar positie B, waar je heen wilt, zo concreet mogelijk te maken. Iedere laag in een organisatie moet verder invullen wat een verandering voor hen concreet inhoudt en wat zij gaan doen om deze verandering te bewerkstelligen.

Hij is ook enthousiast over het game-changer model, waarin young professionals nieuwe ideeën eerst onderling bespreken. Ze ontvangen liever kritiek van jonge collega's en dit levert een selectie van goede ideeën op die hoger in de organisatie besproken kunnen worden. Verder deelde hij zijn ervaringen over hoe om te gaan met de niet altijd gunstige publieke opinie.

Veel van zijn expertise in de top van het bedrijfsleven bleek in ieder geval inspirerend, maar waarschijnlijk ook toepasbaar in de medische wereld.

Referenties

1. Gregg EW, *et al.*, NEJM, 2014;370:1514-1523
2. Zinman B, *et al.*, NEJM, 2015;373:2117-2128
3. Bailey CJ, Grant PJ, Lancet, 1998;352:854-865
4. Meinert CL, *et al.*, Diabetes, 1970;19(Suppl 2):789-830
5. Green JB, *et al.*, NEJM, 2015;373(3):232-42
6. Pfeffer MA, *et al.*, NEJM, 2015;373(23):2247-57
7. Marso SP, *et al.*, NEJM, 2016;375(4):311-22
8. Marso SP, *et al.*, NEJM 2016; 375(19):1834-1844
9. Kernan WN, *et al.*, NEJM 2016; 374(14):1321-31
10. Figueroa, JACC Cardiovasc Imaging 2013;6(12):1250-9
11. Rogacev KS, JACC 2012;60(16):1512-20
12. Kleinneijenhuis J, *et al.*, PNAS, 2012; 109(43):17537-42
13. Quintin J, *et al.*, Cell Host Microbe 2012;12(2):223-232
14. C Reactive Protein Coronary Heart Disease Genetics Collaboration (CCGC), *et al.*, BMJ, 2011; 342:d548
15. Interleukin-6 Receptor Mendelian Randomisation Analysis (IL6R MR) Consortium, *et al.*, The Lancet, 2012;379(9822):1214-24
16. Duesell P, *et al.*, Nature, 2010;464(7293):1357-61
17. Deftereos S, *et al.*, JACC, 2013;62(20):1817-25
18. Verma S, *et al.*, BMC cardiovascular disorder, 2015;15:96
19. Glötzer TV, *et al.*, Circulation Arrhythm Electrophys 2009;2:474-80.
20. Healey JS, *et al.*, NEJM, 2012;366:120-9.
21. Sanna T, *et al.*, NEJM, 2014;370:2478-2486
22. Miller M *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2008;51(7):724-30
23. Nicholls SJ *et al.*, JAMA, 2016; 316(22):2373-84
24. Sequeira V, *et al.*, PNAS, 2015;112(50):E7003-12
25. de Waard GA, *et al.*, JACC Cardiovasc Interv, 2016;9(6):602-13
26. Dedic A, *et al.*, JACC, 2016;67(1):16-26



© 2016 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 29^e 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