

## What's new in 2017: PCSK9 & SGLT2 – nieuwe inzichten voor de internist

### PROGRAMMA

#### Introductie

Prof. dr. Frank Visseren

#### SGLT-2 inhibition: a new option to prevent CVD in T2D

Dr. Adriaan Kooy

#### ACC 2017 Update: PCSK9 remming: behandeling LDL cholesterol

Prof. dr. Bram Kroon

#### Introductie

Prof. dr. Frank Visseren leidde het symposium in door te laten zien dat patiënten met type 2 diabetes (T2D) een zeer hoog cardiovasculair risico hebben, wat met de huidige medicatie maar ten dele te beheersen is. Daarnaast is er het dilemma dat ondanks optimale behandeling van patiënten met vaatproblemen, er een hoog resterend cardiovasculair risico blijft bestaan. Wellicht kunnen lagere streefwaarden, waaronder LDL-c, dit risico verder helpen verlagen. Nieuwe geneesmiddelen kunnen bijdragen aan het behalen van deze lagere streefwaarden.

#### SGLT-2 inhibition: a new option to prevent CVD in T2D

Dr. Adriaan Kooy – *internist-vasculair geneeskundige - Treant Zorggroep, Hoogeveen*

Dr. Adriaan Kooy stelde dat er een grote metabole ijsberg is bij T2D. Hoge nuchtere glucosewaarden zijn slechts het topje van de ijsberg; insulineresistentie (de ijsberg onder water) is verantwoordelijk voor mechanismen die leiden tot een verhoogd cardiovasculair (CV) risico. Het is van belang te weten op welke mechanismen behandeling moet worden gericht om de beste uitkomsten te bereiken en de juiste keuzes te maken voor de behandeling van T2D. Het aantal studies met harde eindpuntdata die hierover kunnen informeren, is beperkt. Het continueren van metformine bovenop insuline bij T2D kan mogelijk CV uitkomsten verbeteren. Er wordt gedacht dat dit effect voor een belangrijk deel onafhankelijk is van het effect op de glucoseregulatie, maar het gevolg is van een effect op de vaatwand<sup>1,2</sup>.



Een van de nieuwere opties om het risico op CV aandoeningen te voorkomen bij T2D patiënten die bekend zijn met HVZ, is remming van SGLT2. Deze transporter beïnvloedt het renale natrium- en glucosetransport, zodat glucose via de urine wordt uitgescheiden. Ongeveer 90% van de glucose die in de glomerulus wordt gefiltreerd, wordt door SGLT2 teruggeresorbeerd. SGLT2-remming vermindert de renale glucose-reabsorptie, resulterend in een glucose-excretie via de urine van ca. 60-100 g/dag. Daarnaast zorgt SGLT2 remming voor een daling van de systolische bloeddruk van ca. 4 mm Hg, een afname van het lichaamsgewicht van 2 tot 4 kg en een afname in triglycerides van ongeveer 4%<sup>3,4,5</sup>.

Hiermee heeft SGLT2-remming een gunstig profiel voor CV preventie. In de placebo-gecontroleerde EMPAREG OUTCOME studie<sup>6</sup> werd de vertaling hiervan naar klinische eindpunten onderzocht in ruim 7000 patiënten met T2D en CVD. Het primaire eindpunt was een 3-punts MACE (CV sterfte, niet-fataal MI, niet-fatale beroerte). SGLT2-remming met empagliflozine (10 of 25 mg) zorgde voor een daling van HbA1c, gewicht en systolische bloeddruk. Voor het primaire eindpunt was al een effect zichtbaar vanaf 3 maanden. Het risico op CV sterfte daalde aanzienlijk (HR: 0.62, 95%CI: 0.49-0.77, P<0.001), net als het risico op sterfte door alle oorzaken (HR 0.68, 95%CI: 0.57-0.82, P<0.001). Ook het aantal opnames voor hartfalen daalde (HR: 0.65, 95%CI: 0.50-0.85, P=0.002). Wat betreft bijwerkingen was er geen verschil met placebo in urineweginfecties. Wel waren er meer genitale infecties bij gebruik van empagliflozine, met name bij vrouwen (9.2%/10.8% voor respectievelijk empagliflozine 10/25 mg vs. 2.6% placebo). Het merendeel van deze infecties verdwijnt na een eenmalige antimycotische behandeling (systemisch beter dan lokaal); sommige groepen patiënten blijken te recidiveren.

**"SGLT2-remmers zouden een klinische impact kunnen hebben die vergelijkbaar is met die van statines en ACE-remmers/ARB's."**

Resultaten van studies met andere SGLT2-remmers moeten nog worden afgewacht om een uitspraak te kunnen doen of er sprake is van een klasse-effect. SGLT2-remmers zouden een klinische impact kunnen hebben die vergelijkbaar is met die van statines en ACE-remmers/ARB's. Hoewel er verschillen zijn in de studiepopulaties, was de NNT om één sterfgeval te voorkomen vergelijkbaar: simvastatine<sup>7</sup> NNT 30, ramipril<sup>8</sup> NNT 56, empagliflozine NNT 39 (bovenop een gebruik van statines >75% en >80% van ACEi/ARB's). Vanwege het snelle effect is het een interessante vraag welke mechanismen een rol zouden kunnen spelen bij preventie van CVD en renale aandoeningen door SGLT2-remming. Zowel hemodynamische effecten (cardiovasculair en renaal) als metabole effecten (glycemisch en niet-glycemisch) kunnen hieraan bijdragen.

Concluderend kan worden gezegd dat SGLT2-remming veilig is en bij patiënten met T2D en een verhoogd cardiovasculair risico, een snelle reductie van CV events geeft. Het risico op (mycotische) genitale infecties is verhoogd. Bij T2D is een van de belangrijkste doelen het voorkomen van HVZ; SGLT2-remmers kunnen bij patiënten die al bekend zijn met HVZ hier een belangrijke bijdrage aan leveren. Resultaten van studies met andere SGLT2-remmers moeten worden afgewacht om te kunnen beoordelen of er sprake is van een klasse-effect.

**ACC 2017 Update: PCSK9 remming: behandeling LDL cholesterol**

Prof. dr. Bram Kroon – *internist-vasculair geneeskundige - Maastricht Universitair Medisch Centrum*

PCSK9 is een eiwit dat ingrijpt op LDL-receptor recycling. Het voorkomt dat LDL-receptoren teruggaan naar het celoppervlak en opnieuw LDL-c wegvangen. Hierdoor stijgen plasma LDL-c niveaus. 'Gain-of-function' mutaties in PCSK9 veroorzaken autosomale dominante hypercholesterolemie, terwijl mensen met 'loss-of-function' mutaties lage LDL-c niveaus en een laag CV risico hebben<sup>9</sup>. Nadat dit ontdekt was, is er een snelle ontwikkeling geweest van PCSK9-remmers. Dit zijn monoklonale antilichamen die voorkomen dat LDL-receptoren worden afgebroken, wat resulteert in lagere plasma LDL-c concentraties.

De drie PCSK9-remmers die al in fase 3-studies zijn onderzocht, zijn evolocumab, alirocumab en bococizumab. Bococizumab geeft in verschillende doseringen bovenop de bestaande therapie een LDL-c verlagings van 50-60%<sup>10</sup>.

Het is een gehumaniseerd antilichaam, wat betekent dat het niet 100% humaan is, wat kan leiden tot immunogeniciteit. In SPIRE-1<sup>11</sup> en SPIRE-2<sup>12</sup> bleek inderdaad dat er antidrug-antilichamen werden ontwikkeld, wat aanleiding gaf tot een afname van de LDL-c daling in de tijd. Om deze reden is de ontwikkeling van het middel gestopt. De andere twee middelen zijn volledig humaan; hiervan is tot dusver geen ontwikkeling van neutraliserende antilichamen gemeld. Ook evolocumab gaf een significante reductie van LDL-c van ongeveer 58%<sup>13</sup>. Qua bijwerkingen werden voornamelijk injectie-site reacties gemeld, maar niet significant ten opzichte van placebo. Tijdens de ACC is de FOURIER studie gepresenteerd<sup>14</sup>, een grote studie in meer dan 27.000 patiënten met LDL-c  $\geq$  1.8 mmol/l die een atherosclerotisch event hadden gehad en ingesteld waren op statinetherapie.

**"Wat opvalt is dat de eventcurves na ongeveer een jaar uit elkaar gaan lopen en uit elkaar blijven lopen."**

Na een gemiddelde behandelduur van 2.2 jaar bedroeg de relatieve risicoreductie van het primaire eindpunt 15% (CV sterfte, MI, beroerte, hospitalisatie voor instabiele angina pectoris, of coronaire revascularisatie) en 20% in het belangrijkste secundaire eindpunt (CV sterfte, MI of beroerte). Wat opvalt is dat de eventcurves na ongeveer een jaar uit elkaar gaan lopen en uit elkaar blijven lopen. Bij een langere follow-up zou het effect dus nog groter kunnen zijn. De daling van events was voornamelijk het resultaat van een daling van het aantal myocardinfarcten en strokes. De gemiddelde LDL-c waarden bereikt tijdens follow-up waren 0.78 mmol/l; deze lage waarden leidden niet tot problemen.

Resultaten op de langere termijn zijn beschikbaar uit het open-label OSLER-1 extensie studieprogramma<sup>15</sup>, waarin patiënten uit eerdere fase 2 en 3 studies werden geïncludeerd en 1x per maand evolocumab kregen. Gedurende 208 weken werd een consistente LDL-c verlagings van 58% gezien, zonder toename van nieuwe diabetesgevallen of neurocognitieve events. In de GLAGOV studie<sup>16</sup> is met behulp van IVUS gekeken naar het effect van evolocumab op de progressie van coronair vaatlijden in statine-behandelde patiënten. Hier werd een afname gezien van het atheromavolume, leidend tot regressie van atherosclerose, bij een LDL-c van 1.6 mmol/l. In de EBBINGHAUS studie<sup>17</sup>, een substudie van FOURIER, is ten slotte aangetoond dat evolocumab geen effect heeft op cognitief functioneren, zelfs niet bij zeer lage LDL-c waarden.

Van alirocumab worden in 2018 resultaten verwacht van de ODYSSEY uitkomstenstudie, met een wat langere follow-up periode. Als laatste noemde Kroon de ORION-1 studie<sup>18</sup>. Hierin

## Lunchsymposium NIV Internistendagen - 20 April 2017, MECC, Maastricht

wordt de synthese van PCSK9 geremd door middel van remming op RNA niveau in de lever met het siRNA inclisiran. Hiermee werd met een injectie eens in de 3 of 6 maanden goede LDL-c verlaging bereikt zonder noemenswaardige bijwerkingen.

Voor PCSK9-remmers komen nu hoog-risicopatiënten met hypercholesterolemie in aanmerking die ondanks maximaal verdraagbare statine en ezetimibe niet op streefwaarde zijn. Voor primaire preventie geldt een streefwaarde van LDL-c >2.5 mmol/l; voor secundaire preventie >1.8 mmol/l.

Evolocumab en alirocumab zijn waardevolle middelen die inmiddels zijn geregistreerd. Vanwege de hoge kosten van de middelen moet goed worden overwogen welke patiënt voor behandeling in aanmerking komt.

### Referenties

1. Kooy A, BMJ 2009;339:b4227.
2. Kooy A et al. Archives of Internal Medicine 2009; 169: 616-625
3. Bailey CJ, et al. Lancet. 2010;375:2223-33.
4. Ferrannini E, et al. N Engl J Med. 2003;348:383-93.
5. Wilding JP, et al. Ann Intern Med. 2012;156: 405-15
6. Zinman B, et al, N Engl J Med. 2016;374:1094
7. 4S investigators. Lancet 1994;344:1383-89
8. HOPE investigators. N Engl J Med 2000;342:145-53
9. Cohen J, et al. N Engl J Med 2006;354:1264-1272
10. Ballantyne CM, et al. Am J Cardiol 2015;115:1212-1221
11. Ridker PM, et al. N Engl J Med. 2017;376:1517-1526
12. Ridker PM, et al. N Engl J Med. 2017;376:1527-1539.
13. Sabatine MS, et al. N Engl J Med 2015;372:1500-9
14. Sabatine MS, et al. N Engl J Med. 2017;376:1713-1722
15. Koren MJ, et al. JAMA Cardiol. 2017 Mar 14. [Epub ahead of print]
16. Nicholls SJ, et al. JAMA. 2016;316:2373-2384
17. EBBINGHAUS: Presented by Dr. Robert P. Giugliano at ACC 2017
18. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2017;376:1430-1440



© 2017 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Dit lunchsymposium werd georganiseerd door MEDCON International en gesponsord door Amgen B.V. en Boehringer Ingelheim B.V.

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.