

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

PROGRAMMA

Introductie

Dr. Anho Liem

Behandeling cardiovasculair risico bij patiënten met T2DM & HVZ

Dr. Manuel Castro Cabezas

ACC 2017 Update: PCSK9 remming: behandeling LDL cholesterol

Dr. Fabrice Martens

Behandeling cardiovasculair risico bij patiënten met T2DM & HVZ

Dr. Manuel Castro Cabezas – *internist-vasculair geneeskundige - Franciscus Gasthuis, Rotterdam*

Dr. Manuel Castro Cabezas gaf een overzicht van afgeronde klinische studies die de cardiovasculaire (CV) mortaliteit bij diabetespatiënten bestudeerden en vervolgens werden de resultaten van deze studies vergeleken met deze van de EMPA-REG OUTCOME studie¹; de studie waarin de SGLT2 remmer empagliflozine werd getest en die volgens Castro Cabezas “nogal wat heeft losgemaakt”.

In tegenstelling tot de positieve resultaten van de EMPA-REG OUTCOME studie lieten de eerste studies die CV mortaliteit bij diabetes therapie bestudeerden, vrijwel geen CV risicoreductie zien ten opzichte van de controlebehandeling. Zo werd in de Look AHEAD studie de leefstijl aangepast, maar de studie werd na 10 jaar vroegtijdig beëindigd wegens afwezigheid van effecten op CV mortaliteit en totale mortaliteit². Ook de ORIGIN, ACCORD, ADVANCE en VADT studies, waarbij patiënten met omega-3 vetzuren of zeer intensieve therapie werden behandeld, lieten geen CV risicoreductie zien en bij de drie laatstgenoemde studies stierven patiënten zelfs eerder als gevolg van frequente en snel optredende hypoglycemie³⁻⁵. Betere resultaten werden behaald met de LEADER studie, waarin de GLP-1 agonist liraglutide werd getest, en studies met DPP4-remmers saxagliptine, alogliptine en sitagliptine, die de afbraak van het GLP-1 eiwit voorkomen⁶. Hoewel de CV effecten in deze studies klein of neutraal waren, waren dit resultaten die geen ongunstig effect van diabetes therapie op cardiovasculaire uitkomsten lieten zien en namen hiermee eerdere zorgen op dit vlak iets weg.



Bemoedigender waren vervolgens de resultaten van de EMPA-REG OUTCOME studie, waarin een heel ander fysiologisch mechanisme werd gemoduleerd. SGLT2 remmers zorgen er namelijk voor dat meer suiker met de urine wordt uitgescheiden, waardoor de bloedsuikerspiegel daalt. Een bijkomend voordeel is dat de patiënt hierdoor iets afvalt. De EMPA-REG OUTCOME studie was een non-inferioriteitstudie waaraan 42 landen meededen. SGLT2-remming met empagliflozine zorgde voor een daling van HbA1c, het gewicht en de systolische bloeddruk en het risicoverlagend effect op sterfte door alle oorzaken was schokkend, aldus Castro Cabezas.

"Het risicoverlagend effect van SGLT2 remming op sterfte door alle oorzaken was schokkend."

Daarbij liepen de overlevingscurves van empagliflozine versus placebo snel uit elkaar en ook het risico op CV sterfte daalde aanzienlijk. Ook het aantal opnames voor hartfalen daalde. Dit kan het gevolg zijn van een diuretisch effect, maar volgens Castro Cabezas kan dit niet voldoende zijn om de curves zo snel uit elkaar te doen laten lopen. Naast de voordelige effecten, komen urogenitale infecties echter vaker voor bij gebruik van SGLT2 remmers. Dit betekent dat dit middel niet erg geschikt is voor personen die vaak blaasontsteking hebben.

Het is afwachten of SGLT2 remmers een klasse-effect laten zien, maar dit wordt wel verwacht. Het is nu de vraag of remmers moeten worden voorgeschreven door de internist en huisarts of door de cardioloog, omdat de indicatie immers diabetes is.

Tot slot kwam uit de discussie naar voren dat het effect van SGLT2 remmers op het hart nog onbekend is. Het vermoeden is dat SGLT2 remmers het energiemetabolisme veranderen van glucose- naar vetverbranding. Ook kwam naar voren dat SGLT2 remmers geen effect hebben op

de verhouding tussen LDL en HDL cholesterol en dat ze voorgeschreven mogen worden naast metformine of naast metformine + sulfonyleureumderivaten, maar dat ze in combinatie met insuline nog niet door de verzekering vergoed worden.

ACC 2017 Update: PCSK9 remming: behandeling LDL cholesterol

Dr. Fabrice Martens – *cardioloog - Deventer Ziekenhuis*

Ook ten aanzien van management van te hoog cholesterol is er beweging in de kliniek. Inmiddels zijn vele studieresultaten met PCSK9 remmers gepubliceerd. Daarbij werd het meest uitgekeken naar de resultaten van de FOURIER studie, omdat hierin voor het eerst de effecten op CV uitkomsten gemeten werden⁷. PCSK9 eiwitten faciliteren normaal de degradatie van LDL receptoren die zich op hepatocyten bevinden. Remming van PCSK9 vermindert dus de afbraak van receptoren, waardoor meer receptoren aanwezig zijn die LDL uit het bloed kunnen wegvangen.

Dr. Fabrice Martens vat de resultaten van de eerste uitkomstenstudies met PCSK9 remmers samen. Hij begon daarbij met de FOURIER studie, waarbij de effecten van het PCSK9 antilichaam evolocumab op belangrijke CV eindpunten, LDL-c en verdraagbaarheid tijdens 26 maanden follow-up werden gemeten. Na 6 maanden behandeling zorgde evolocumab voor een effect op het primaire en secundaire eindpunt (RRR respons resp. 15 en 20%), waarna de CV eventcurves van antilichaam versus placebo steeds verder uit elkaar liepen. De daling van events was voornamelijk het resultaat van een significante daling van het aantal myocardinfarcten, beroertes en coronaire revascularisaties. Dit betekent dus, dat het voor LDL-c niet alleen “the lower the better” is, maar dat voor een levenslange risicoverlaging ook langere behandeling belangrijk is.

“The lower the LDL for longer, the better.”

Daarnaast werd in deze studie hetzelfde behandelingseffect gezien in verschillende subgroepen en werden geen extra bijwerkingen gezien met evolocumab ten opzichte van placebo. Het enige opvallende was het aantal reacties op de plaats van injectie, maar dit was minimaal. Daarnaast is in de EBBINGHAUS studie bij dezelfde patiënten gekeken naar het effect van evolocumab op cognitie. Het resultaat was dat er na 20 maanden geen verschil in cognitie was ten opzichte van placebo.

Intussen loopt ook een tweede eindpuntenstudie met het PCSK9 antilichaam alirocumab, waarvan de follow-up iets langer is dan die van FOURIER en waarbij twee doseringen worden getest, in plaats van 1 dosering. Ook

in deze ODYSSEY OUTCOME studie wordt gekeken naar het effect op CV events en de eerste resultaten worden verwacht op het congres van de ACC (American College of Cardiology) in 2018.

Helaas moest afgelopen jaar de SPIRE studie, met een derde PCSK9 antilichaam, bococizumab, vroegtijdig beëindigd worden wegens gebrek aan effect. Dit omdat het percentage LDL-c verlaging in de tijd steeds minder werd. Deze studie had dezelfde opzet als die van FOURIER, echter is bococizumab, in tegenstelling tot evolocumab en alirocumab, niet volledig gehumaniseerd. Hierdoor werden antilichamen tegen bococizumab gevormd en analyses toonden aan dat het aantal antilichamen tegen bococizumab correleerde met een slechtere werking. Opvallend in deze studie was echter dat de mate van LDL-c verlaging ook correleerde met daling van het aantal MACE incidenties⁸. Positief dus dat de “the lower the better” hypothese ook in deze studie nog overeind bleef staan.

Als laatste stipte Martens de ORION-1 studie aan. Hierin werd PCSK9 niet geremd met een antilichaam, maar door middel van remming op RNA niveau in de lever met het siRNA inclisiran. Hierdoor wordt synthese van PCSK9 geremd.

PCSK9 verlaging met antilichamen is dus veilig en geeft consistente resultaten; er wordt ongeveer 60% LDL-c verlaging bereikt. Het middel moet om de 2 of 4 weken worden toegediend. De resultaten hebben laten zien dat hoe humaner het antilichaam is, des te beter de resultaten zijn en dat naast het behalen van een zo laag mogelijk LDL-c, ook de duur van behandeling van belang is. Mogelijk kan in de toekomst worden volstaan met een PCSK9-remmende behandeling van eens in de 6 maanden, bij gebruik van siRNA.

Referenties

1. Zinman B, et al, NEJM 2016; 17:374(11)
2. The Look AHEAD Research Group, NEJM 2013; 369:145-154
3. The ORIGIN Trial Investigators, NEJM 2012; 367:319-328
4. ACCORD Study Group, NEJM 2008; 358:2545-2559
5. ADVANCE Collaborative Group, NEJM 2008; 358:2560-2572
6. Marso SP, NEJM 2016; 28:375(4):311-22
7. FOURIER Steering Committee and Investigators, NEJM 2017 [Epub ahead of print]
8. Ridker PM, et al, NEJM 2017 [Epub ahead of print]



MEDCON
INTERNATIONAL

© 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.