

Nieuwe richtlijn(en) CVRM: *“The lower, the better.”*

Mw. dr. J. Curvers, klinisch chemicus

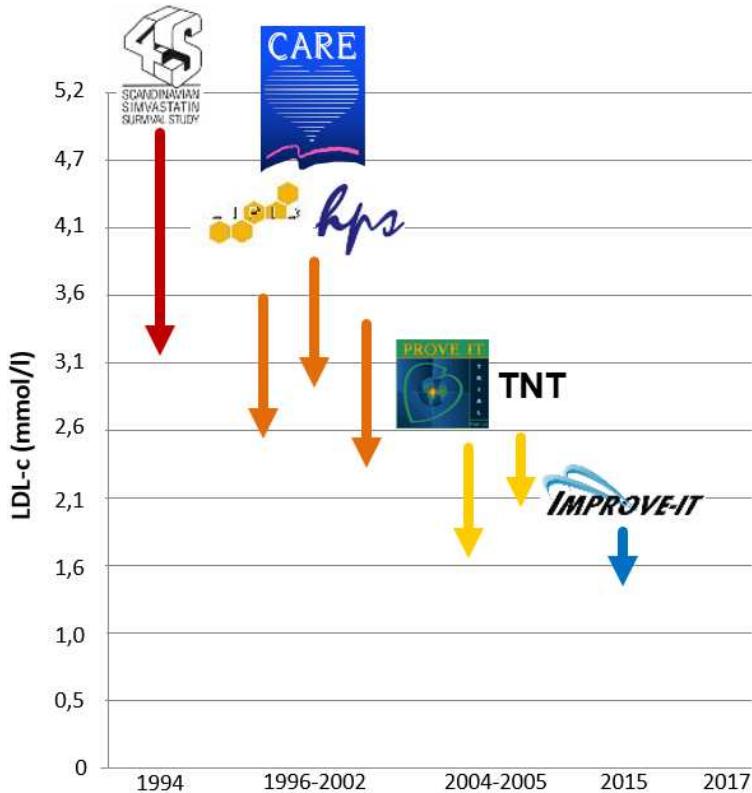
Mw. dr. E.C. Besselaar-Niemantsverdriet, internist

Dhr. D.N.J. van den Bersselaar, verpleegkundig specialist i.o.

**Gedreven
door het
leven.**



Wordt dit het decennium van LDL-eradicatie?



High is bad

Average is not good

Lower is better

Even lower is even better

Programma

- | | |
|-----------|---|
| 18.00 uur | Achtergrond en pathogenese
<i>Daan van den Berselaar, verpleegkundig specialist i.o.</i> |
| 18.20 uur | Highlights uit de verschillende nieuwe richtlijnen
<i>Daan van den Berselaar, verpleegkundig specialist i.o.</i> |
| 18.40 uur | Ontwikkelingen in lipidenverlagende therapieën: PCSK9-remmers
<i>Eveline Besselaar-Niemantsverdriet, internist</i> |
| 19.00 uur | Lipiden: hoe meten we dat eigenlijk (juist)?
<i>Joyce Curvers, klinisch chemicus</i> |
| 19.30 uur | Discussie/casusbespreking |

Achtergrond en pathogenese

Daan van den Berselaar, verpleegkundig specialist i.o.



**Gedreven
door het
leven.**



catharina
ziekenhuis

Hart- en vaatziekten in Nederland

Dagelijks overlijden

>100

mensen aan een
hart- of vaatziekte,

waarvan **24**

jonger dan 75 jaar

Per dag worden +/-

117

mensen getroffen
door een beroerte



Dagelijks worden

730

mensen
opgenomen in
het ziekenhuis
vanwege hart- of
vaatziekte

Dagelijks

94

mensen met een
hartinfarct in het
ziekenhuis

Welke risicofactoren kennen we?



1. WHO. 2011. *Global atlas on cardiovascular disease prevention and control*. Geneva: World Health Organization in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization.
2. Keenan TE, et al. *Curr Cardiol Rep*. 2013;396.
3. Sharifi M, et al. *Heart*. 2016;102:1003-1008.
4. Jellinger PS, et al. *Endocr Pract*. 2012;18:1-78.
5. Roger VL, et al. *Circulation*. 2012;125:e2-e220.
6. Stone NJ, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:2889-2934.

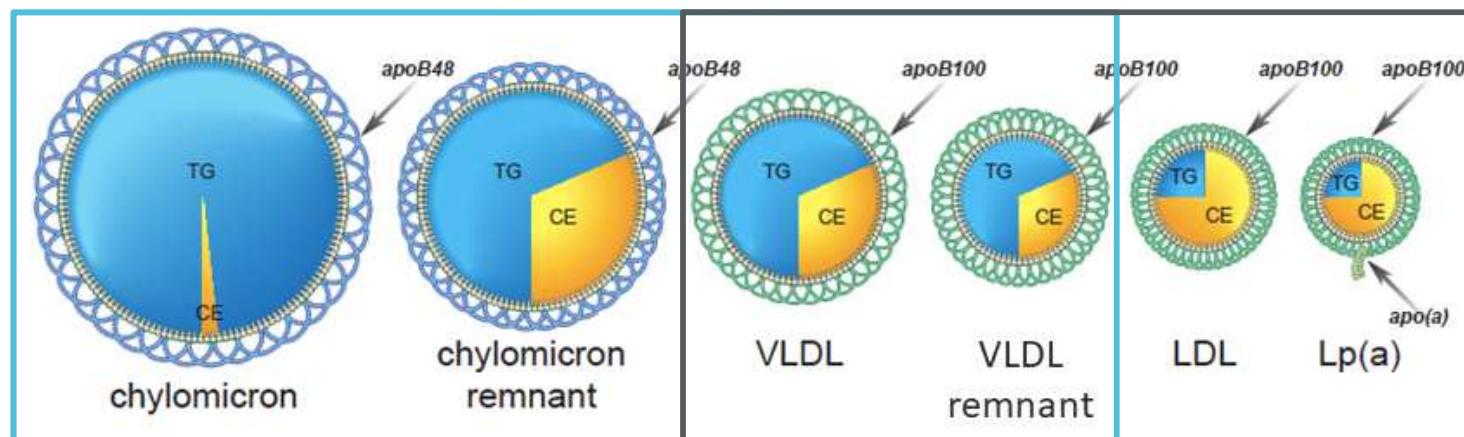
Lipiden en lipoproteïnen

Cholesterolesters (CE) en triglyceriden (TG) worden met apolipoproteïnen in de bloedbaan vervoerd als lipoproteïnen:

- TG-rijke lipoproteïnen:
 - Chylomicronen en very-low-density-lipoproteïnen (VLDL);
 - VLDL-remnants en chylomicron remnants: ook wel intermediate density lipoproteïnen (IDL) genoemd. Dit zijn de afbraakproducten van VLDL en chylomicronen, die evenveel cholesterol als triglyceriden bevatten en atherogeen zijn.
- Cholesterolrijke lipoproteïnen:
 - Low-density-lipoproteïnen (LDL), bevatten vooral cholesterolesters: zeer atherogeen!
 - Kleine, dense LDL-partikels meer atherogeen dan de grote LDL-partikels.
 - High-density-lipoproteïnen (HDL), die vooral eiwit en cholesterol bevatten;
 - Lipoproteïne (a) (Lp(a)), lijken op LDL echter naast apoB-100 nog extra eiwit, namelijk apo (a).

Lipiden en lipoproteïnen

apoB lipoproteins



Triglyceridenrijke lipoproteïnen

Cholesterolrijke
lipoproteïnen

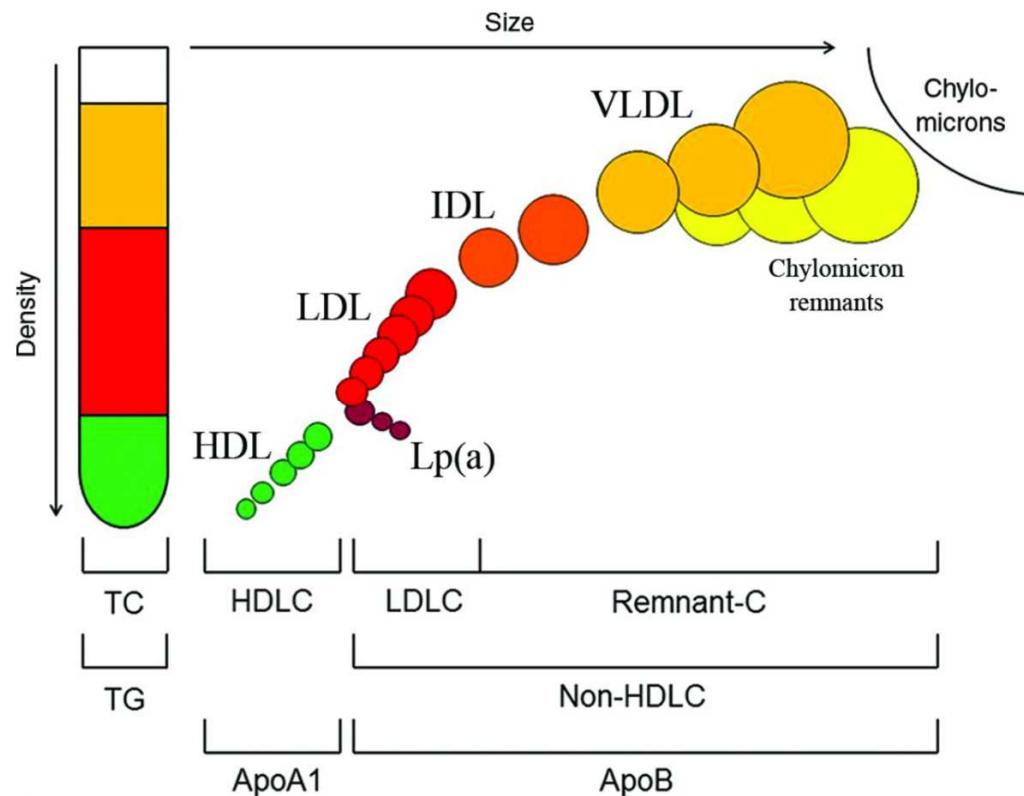
Lipiden en lipoproteïnen

ApoB (B-48 of B-100) is structureel eiwit van Chlyomicronen, VLDL, LDL, Lp(a) en remnants.

- Enkele van deze lipoproteïnen bevat één ApoB-molecuul
- Bij gezonde mensen 90% van ApoB van LDL-partikels

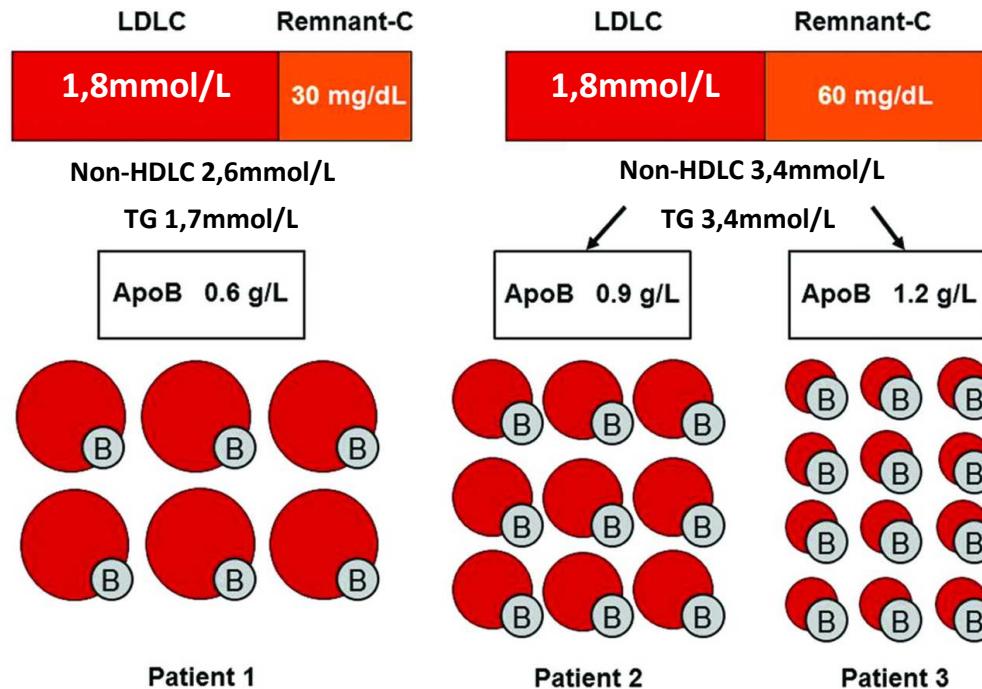
ApoB is een maat voor het totale aantal atherogene lipoproteïnenpartikels.

Lipiden en lipoproteïnen



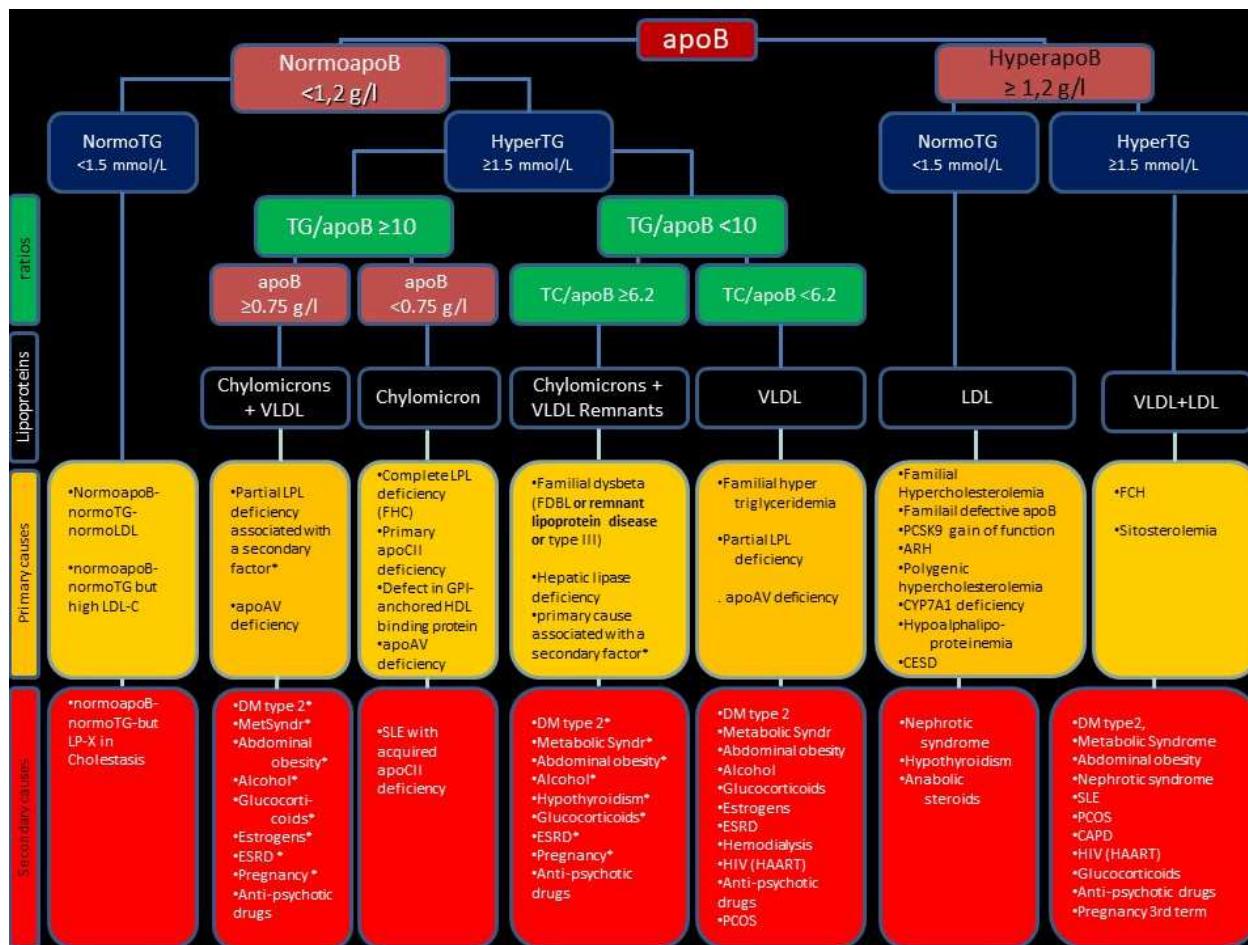
Wat zegt ons dit voor de praktijk?

Niet iedere hypercholesterolemie is dezelfde...



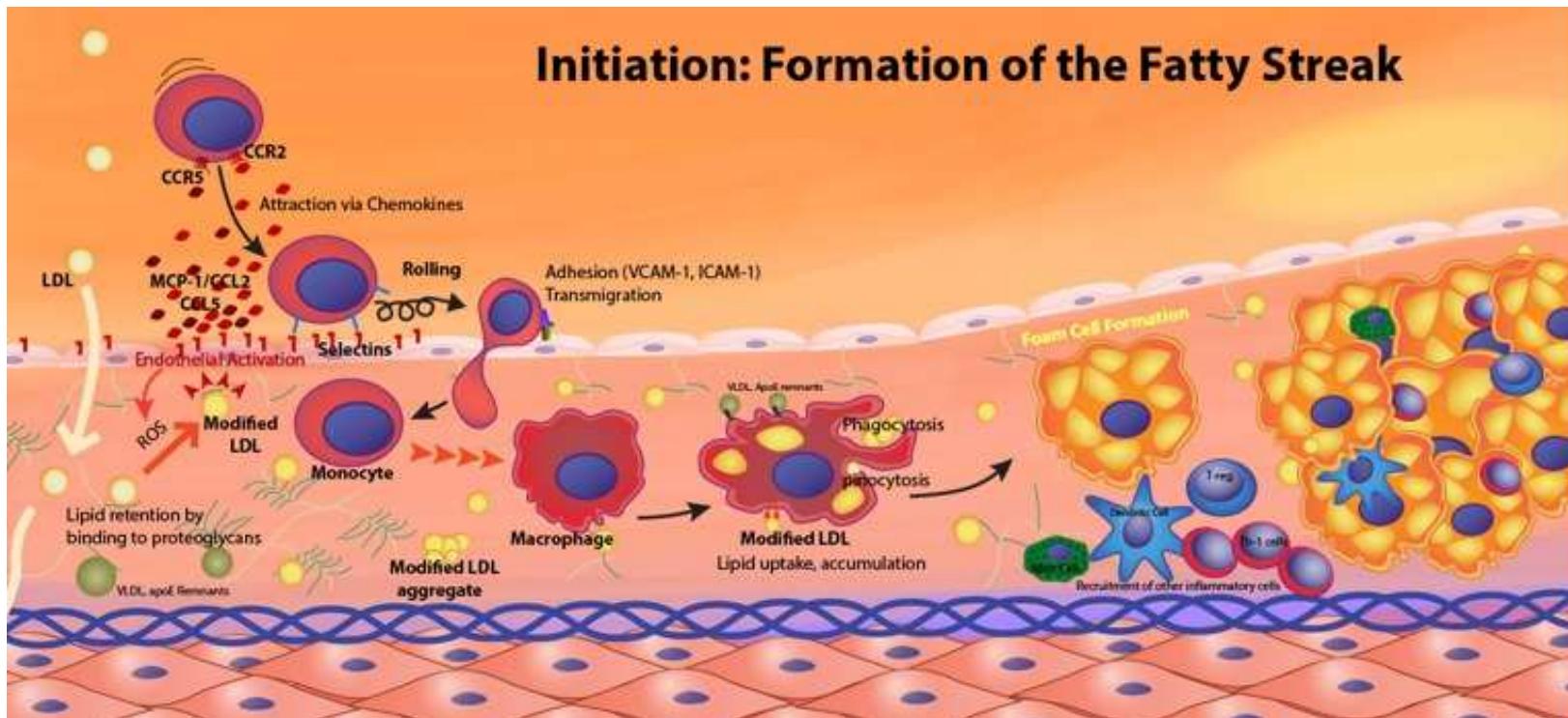
Langlois, M. R., Chapman, M. J., Cobbaert, C., Mora, S., Remaley, A. T., Ros, E., ... Nordestgaard, B. G. (2018). Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clinical Chemistry*, 64(7), 1006–1033. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>

Diagnoseschema hyperlipidemie



Nederlandse Internisten Vereniging (NIV, 2018). Erfelijke dyslipidemie in de tweede en derde lijn. Geraadpleegd op 10 januari 2020, van https://richtlijnendatabase.nl/richtlijn/erfelijke_dyslipidemi_e_in_de_2e_en_3e_lijn/startpagina_dyslipidemie.html

Rol van lipiden/lipoproteïnen bij atherosclerose



Highlights uit de verschillende nieuwe richtlijnen

Daan van den Berselaar, verpleegkundig specialist i.o.



**Gedreven
door het
leven.**



Vernieuwde richtlijnen van afgelopen jaar

- April 2019:
Multidisciplinaire richtlijn Cardiovasculair Risicomanagement 2019 (NHG)
- Augustus 2019:
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

Multidisciplinaire richtlijn CVRM 2019

Grootste aanpassingen

- Primaire en secundaire preventie vervangen voor drie risicotarieven:
 - Zeer hoog risico
 - Hoog risico
 - Laag-matig risico
- SCORE-tabel aangepast
- Streefwaarden aangepast:
 - O.a. voor kwetsbare ouderen niet altijd strenger!
- Individuele inschatting van risico én shared decision making
 - Meer maatwerk mogelijk
- PCSK9-remmer krijgt plaats in richtlijn

Risicocategorieën

		Streefwaarde LDL-cholesterol (mmol/l)		
		≤ 70 jaar		>70 jaar
			Niet kwetsbaar	Kwetsbaar
Zeer hoog risico <i>(leefstijladvies aangewezen; medicamenteuze therapie meestal aangewezen)</i>	Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte	<1,8	<2,6	<2,6 bij voldoende levensverwachting
	Diabetes Mellitus met orgaanschade, of met een belangrijke risicofactor	<2,6	<2,6 (overweeg medicatie bij voldoende levensverwachting)	Geen medicatie starten of stop lipiden-verlagende medicatie
	Ernstige chronische nierschade			
	Berekende 10-jaarsrisico HVZ $\geq 10\%$			
Hoog risico <i>(leefstijladvies aangewezen, overweeg medicamenteuze therapie)</i>	Matige chronische nierschade	<2,6	<2,6 (overweeg medicatie bij voldoende levensverwachting)	Geen medicatie starten of stop lipiden-verlagende medicatie
	Meeste andere personen met diabetes mellitus, die geen hoog risico hebben			
	Ernstige verhoogde risicofactor: cholesterol >8 mmol/l of bloeddruk $\geq 180/110$ mmHg.			
	10-jaarsrisico HVZ $\geq 5\%$ en $<10\%$			
Laag tot matig verhoogd risico <i>(leefstijladvies aanbevolen, medicamenteuze therapie zelden aangewezen)</i>	Een berekende SCORE $<5\%$ voor 10 jaar (veel personen van middelbare leeftijd vallen in deze categorie)	n.v.t.	n.v.t.	n.v.t.

Zeer hoog risico <70 jaar

LEEFSTIJLADVIEZEN

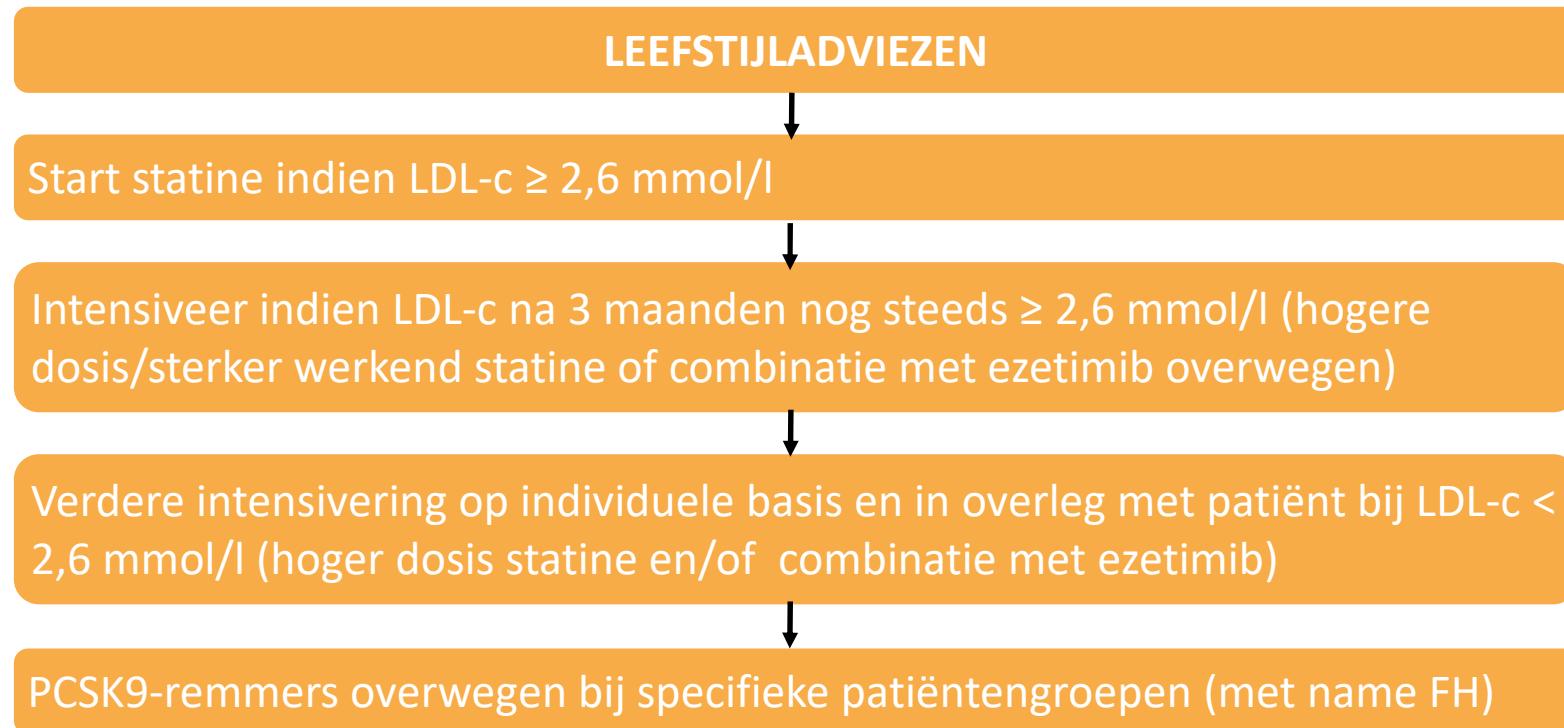
Start direct intensieve lipidenverlaging met hoge dosis statine of statine/ezetimib indien LDL-c $\geq 1,8$ mmol/l

Intensiever indien LDL-c na 3 maanden nog steeds $\geq 1,8$ mmol/l (hogere dosis statine en/of combineren met ezetimib)

Verdere intensivering op individuele basis en in overleg met patiënt bij LDL-c $<1,8$ mmol/l (hogere dosis statine en/of combinatie met ezetimib)

PCSK9-remmers overwegen bij zeer hoog recidief risico HVZ (m.n. bij uitgebreid c.q. progressief vaatlijden, diabetes en vaatziekte, FH en vaatziekte)

Hoog risico zonder HVZ <70 jaar



2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Grootste aanpassingen

- Vier risicotarieven:
 - Very high
 - High
 - Moderate
 - Low
- Verhoogd LDL-c is de oorzaak van atherosclerotische cardiovasculaire ziekten
 - De vermindering van het risico hangt af van de absolute reductie van LDL-c
- Streefwaarden aangepast:
 - Streef-LDL-c ÉN >50% reductie van baseline
- PCSK9-remmer recommended bij very high risk met HVZ of FH
 - Considered bij very high risk zonder HVZ of FH.
- Invloed van DM en FH meegenomen bij inschatting risico

Risicocategorieën ESC/EAS Guideline

Very high risk	High risk	Moderate risk	Low risk
<p>People with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and PAD. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having > 50% stenosis), or on carotid ultrasound DM with target organ damage,^a or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (> 20 years) Severe CKD (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) A calculated SCORE ≥ 10% for 10-year risk of fatal CVD FH with ASCVD or with another major risk factor 	<p>People with:</p> <ul style="list-style-type: none"> Markedly elevated single risk factors, in particular TC > 8 mmol/L ($> 310 \text{ mg/dL}$), LDL-C > 4.9 mmol/L ($> 190 \text{ mg/dL}$), or BP $\geq 180/110 \text{ mmHg}$ Patients with FH without other major risk factors Patients with DM without target organ damage,^a with DM duration $\geq 10 \text{ years}$ or another additional risk factor Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²) A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $< 10\%$ for 10-year risk of fatal CVD 	<ul style="list-style-type: none"> Young patients (T1DM < 35 years; T2DM < 50 years) with DM duration < 10 years, without other risk factors Calculated SCORE $\geq 1\%$ and $< 5\%$ for 10-year risk of fatal CVD 	<ul style="list-style-type: none"> Calculated SCORE < 1% for 10-year risk of fatal CVD

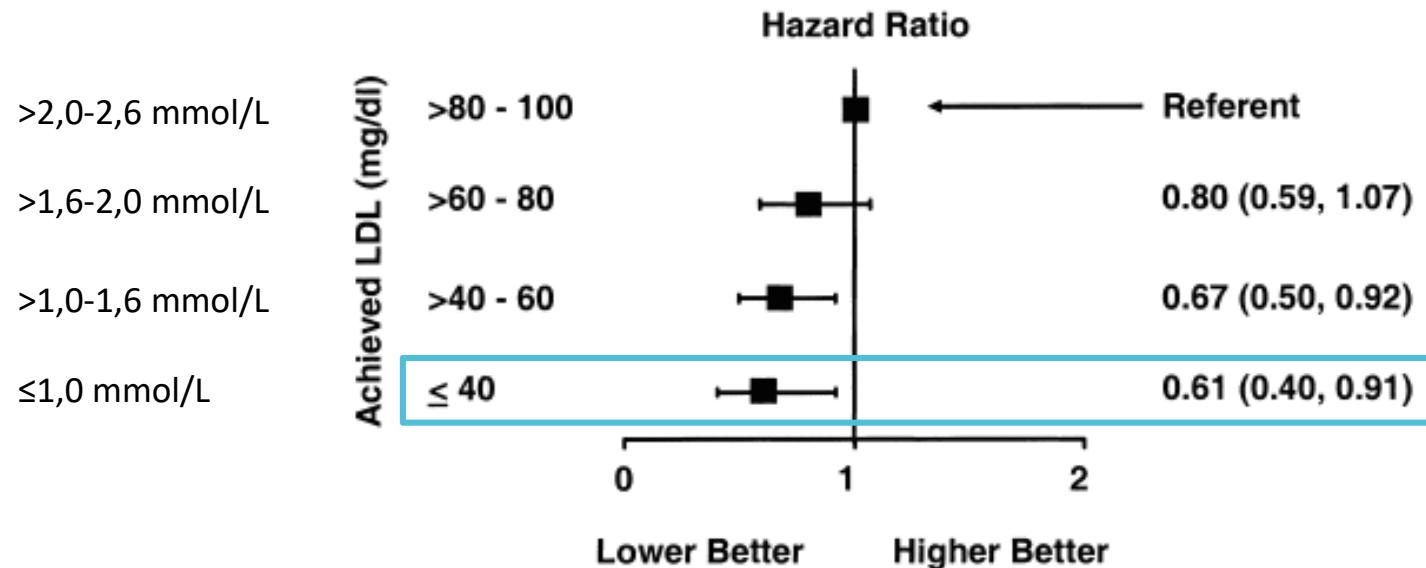
Streefwaarden LDL-c ESC/EAS Guideline

CV Risk Category	LDL-C Goals	
	2016 Guidelines	2019 Guidelines
Very high risk	LDL-C < 1.8 mmol/L OR ≥ 50% reduction if baseline LDL-C is 1.8–3.5 mmol/L	LDL-C < 1.4 mmol/L AND ≥ 50% LDL-C reduction from baseline BUT LDL-C < 1.0 mmol/L when prior event was within <2 years
High risk	LDL-C < 2.6 mmol/L OR ≥ 50% reduction if baseline LDL-C is 2.6–5.2 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L AND ≥ 50% LDL-C reduction from baseline
Moderate risk	< 3.0 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L
Low risk	< 3.0 mmol/L	LDL-C < 3.0 mmol/L

The lower, the better?

PROVE IT-TIMI 22 trial.

Eindpunten: overlijden, myocardinfarct, CVA, revascularisatie en opname i.v.m. instabiel AP

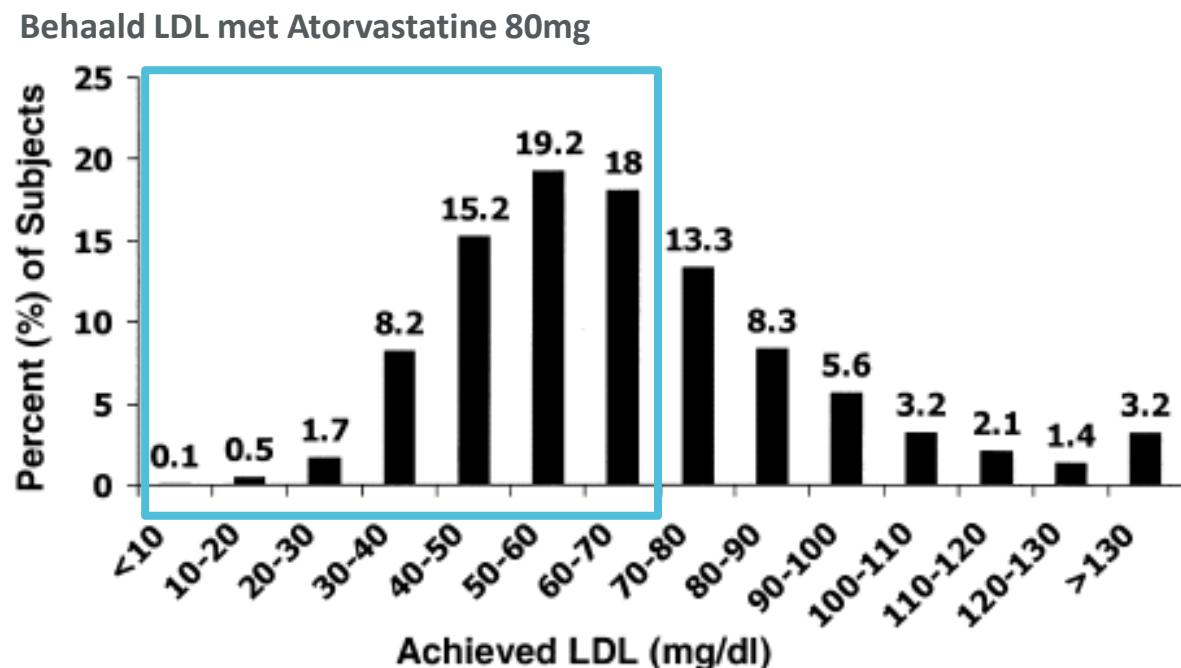


Wiviott, S. D., Cannon, C. P., Morrow, D. A., Ray, K. K., Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (2005). Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1411–1416.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>

PROVE IT-TIMI 22 trial

Atorvastatine 80mg vs. Pravastatine 40mg

4162 patiënten geïncludeerd na ACS

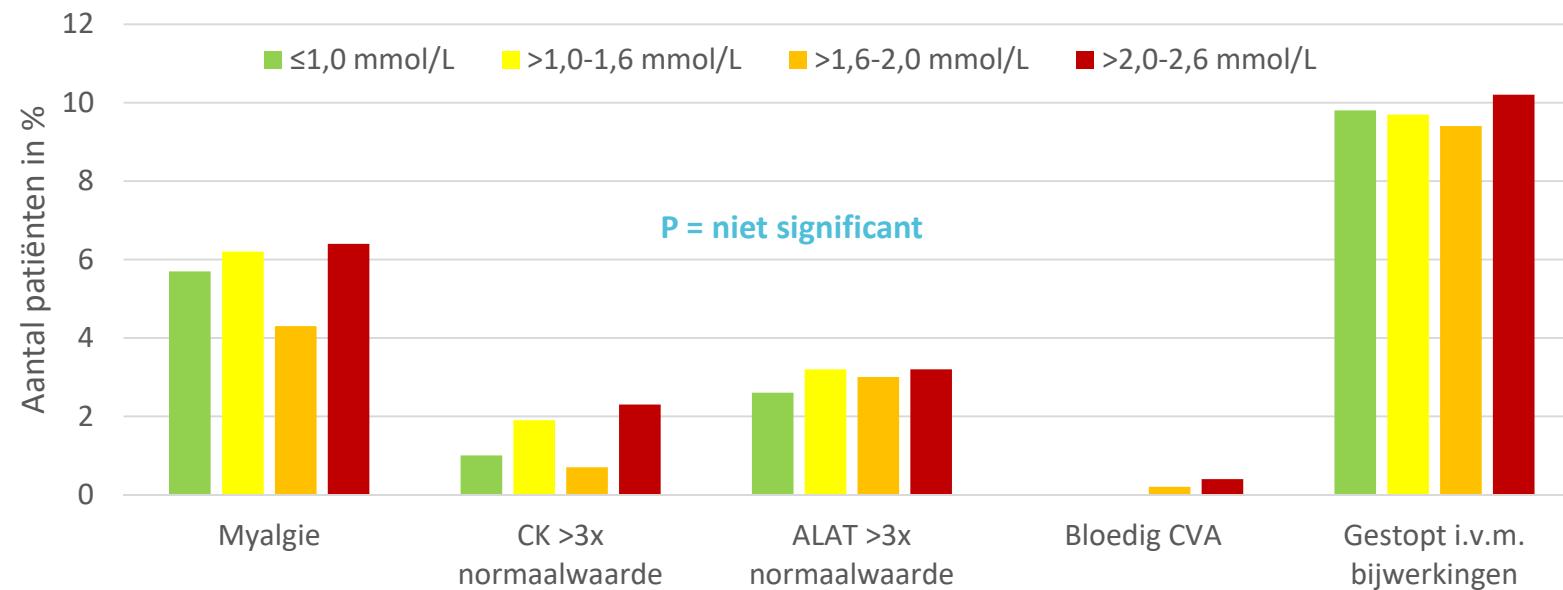


62.9% <1,8mmol/L

Wiviott, S. D., Cannon, C. P., Morrow, D. A., Ray, K. K., Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (2005). Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1411–1416.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>

PROVE IT-TIMI 22 trial

Veiligheid/bijwerkingen per behaald LDL-niveau

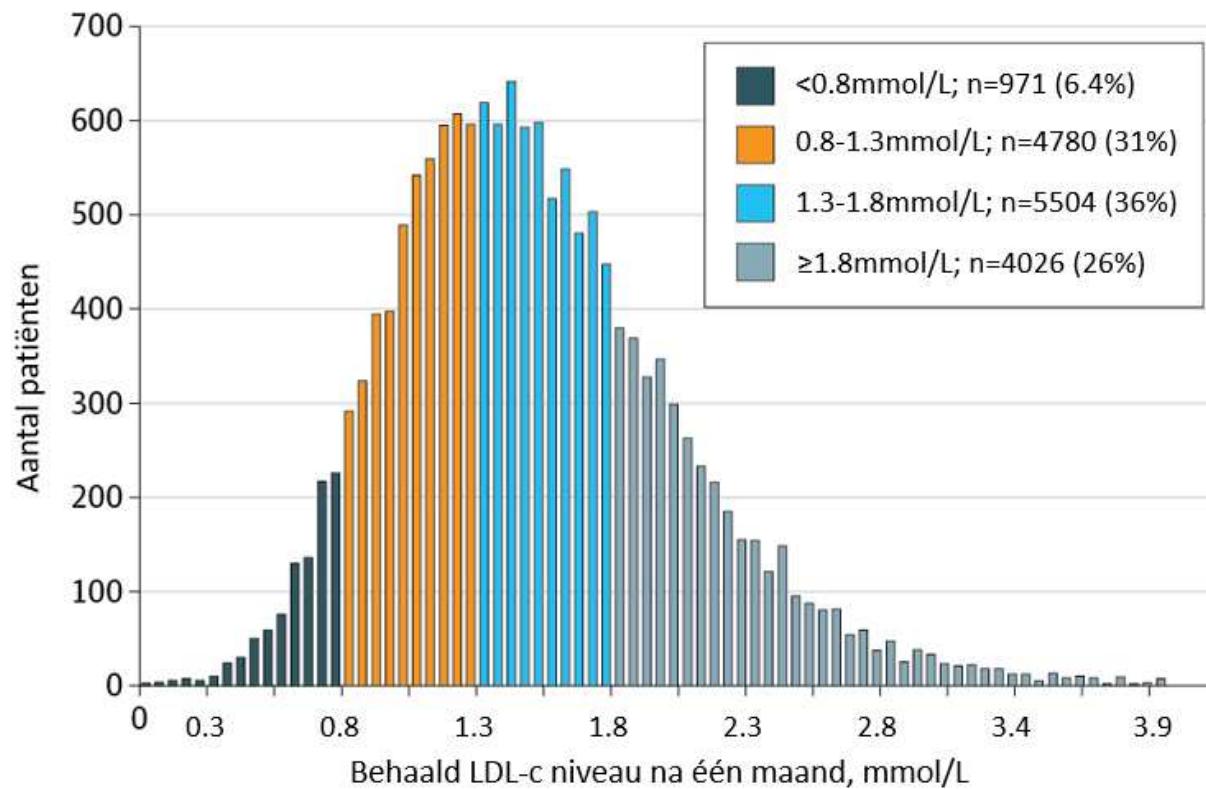


Wiviott, S. D., Cannon, C. P., Morrow, D. A., Ray, K. K., Pfeffer, M. A., & Braunwald, E. (2005). Can Low-Density Lipoprotein Be Too Low? The Safety and Efficacy of Achieving Very Low Low-Density Lipoprotein With Intensive Statin Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(8), 1411–1416.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.04.064>

IMPROVE-IT trial

Simvastatine 40mg + Ezetimib 10mg vs. Simvastatine 40mg + placebo

15281 patiënten geïncludeerd na ACS

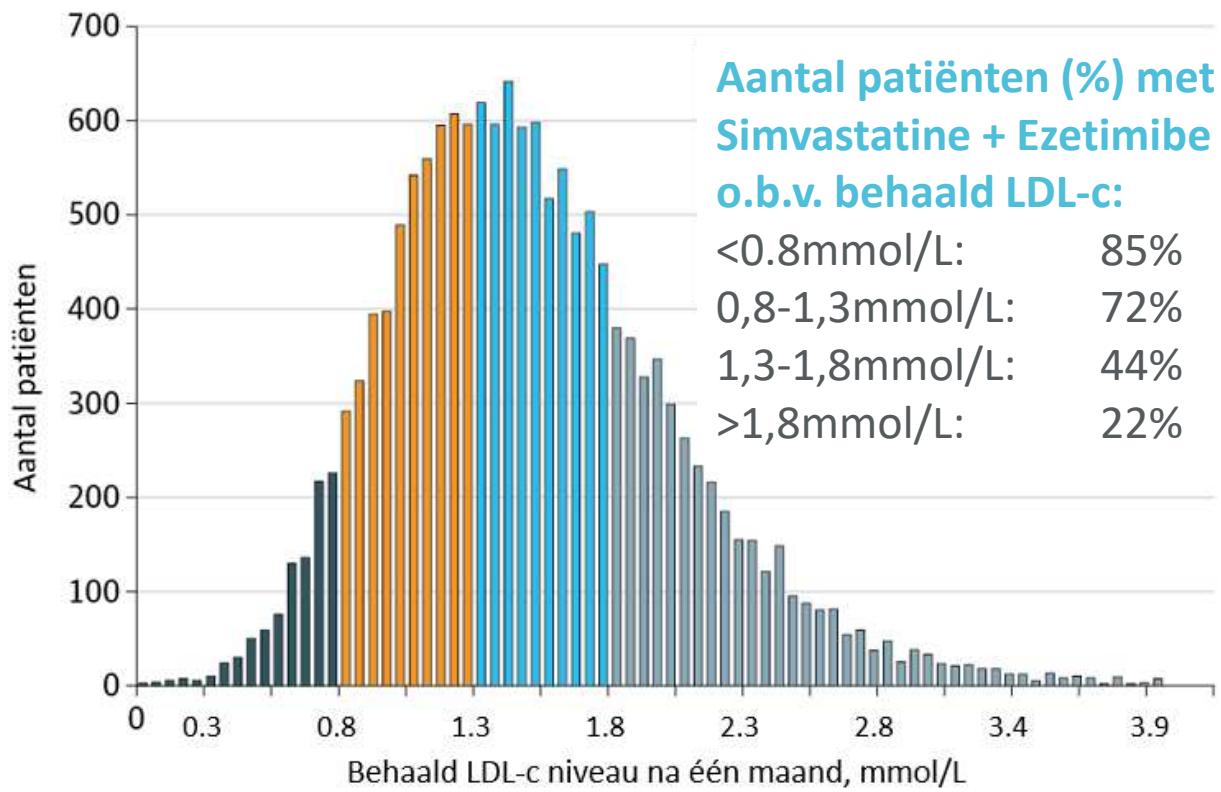


Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., Blazing, M. A., De Ferrari, G. M., Park, J.-G., Murphy, S. A., ... Braunwald, E. (2017). Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *JAMA Cardiology*, 2(5), 547–555.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0083>

IMPROVE-IT trial

Simvastatine 40mg + Ezetimib 10mg vs. Simvastatine 40mg + placebo

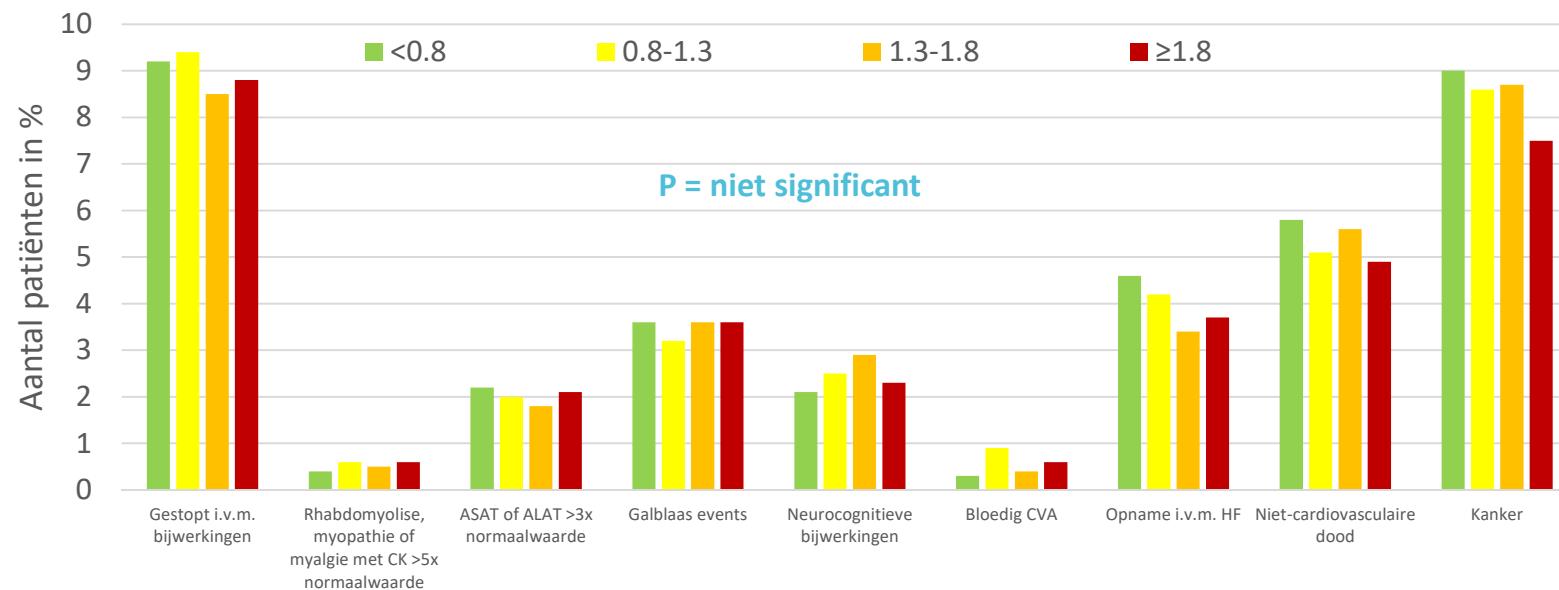
15281 patiënten geïncludeerd na ACS



Giugliano, R. P., Wiviott, S. D., Blazing, M. A., De Ferrari, G. M., Park, J.-G., Murphy, S. A., ... Braunwald, E. (2017). Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *JAMA Cardiology*, 2(5), 547–555.
<https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.0083>

IMPROVE-IT trial

Veiligheid/bijwerkingen per behaald LDL-niveau



Terug naar de vraag:

Is “the lower” echt “the better”?

JAMA | Original Investigation

Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering A Systematic Review and Meta-analysis

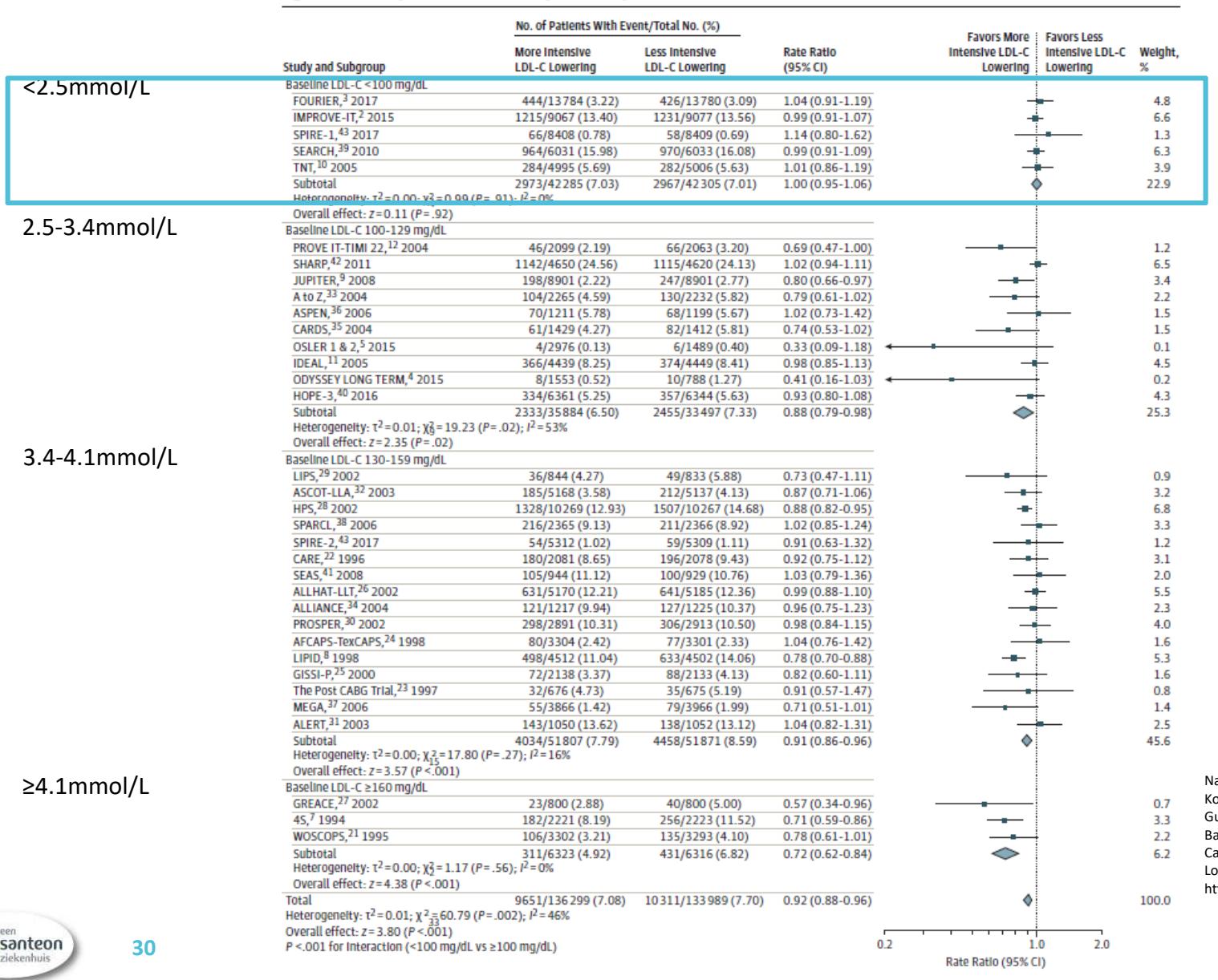
Eliano P. Navarese, MD, PhD; Jennifer G. Robinson, MD, MPH; Mariusz Kowalewski, MD; Michalina Kołodziejczak, MD; Felicita Andreotti, MD; Kevin Bliden, MD; Udaya Tantry, PhD; Jacek Kubica, MD, PhD; Paolo Raggi, MD; Paul A. Gurbel, MD



29



Figure 3. Meta-analysis of All-cause Mortality Stratified by Baseline LDL-C Level

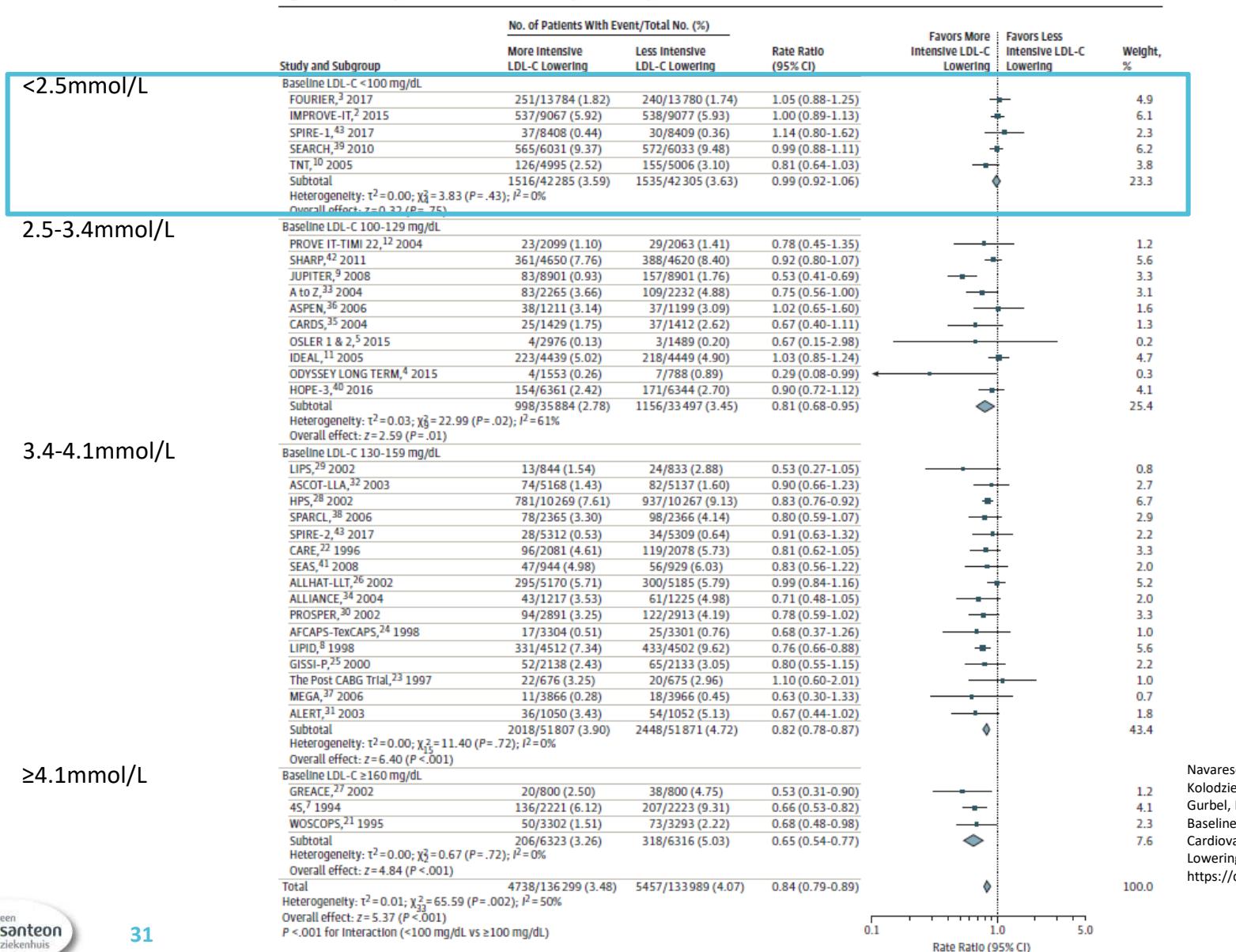


Navarese, E. P., Robinson, J. G., Kowalewski, M., Kolodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., ... Gurbel, P. A. (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. *JAMA*, 319(15), 1566-1579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>



Rate ratios (RRs) and 95% confidence intervals of more intensive vs less intensive low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)-lowering therapies. Size of study data markers is proportional to the weight in the meta-analysis. To convert LDL-C values to mmol/L, multiply by 0.0259.

Figure 5. Meta-analysis of Cardiovascular Mortality Stratified by Baseline LDL-C Level



Navarese, E. P., Robinson, J. G., Kowalewski, M., Kolodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., ... Gurbel, P. A. (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. *JAMA*, 319(15), 1566-1579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>

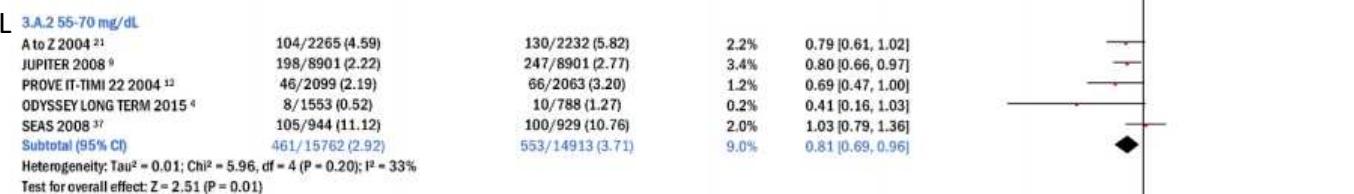


eFigure 16. Meta-analysis of All-cause Mortality Stratified by Achieved LDL-C Levels

<1.4mmol/L



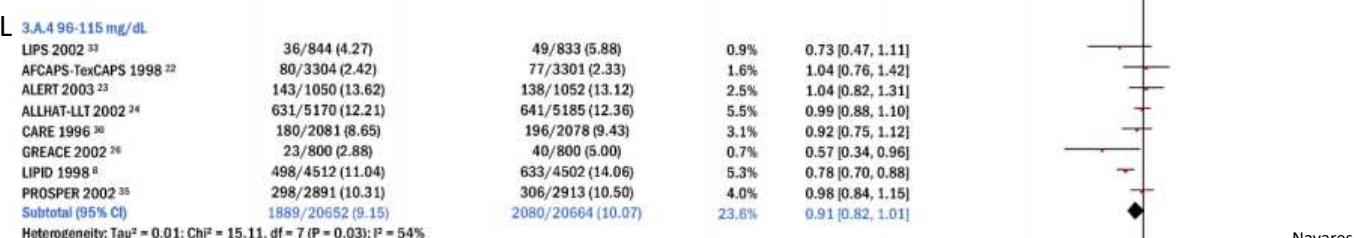
1.4-1.8mmol/L



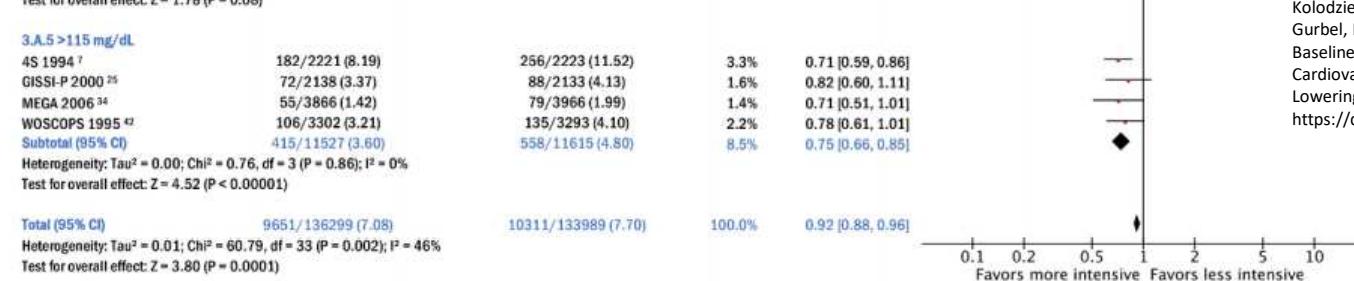
1.8-2.5mmol/L



2.5-3.0mmol/L



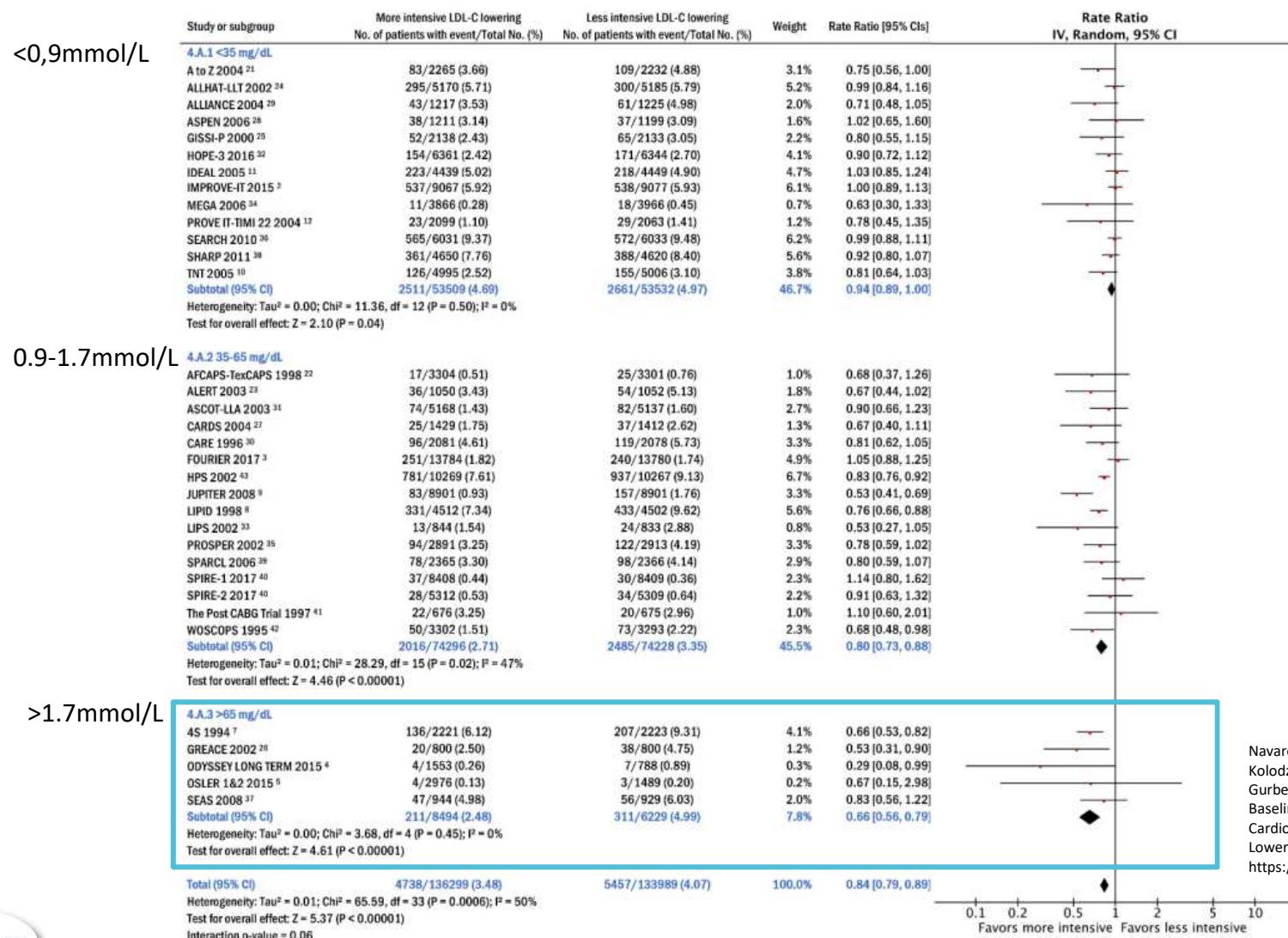
>3.0mmol/L



Navarese, E. P., Robinson, J. G., Kowalewski, M., Kolodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., ... Gurbel, P. A. (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. *JAMA*, 319(15), 1566–1579. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>



eFigure 18. Meta-analysis of Cardiovascular mortality Stratified by Absolute (mg/dL) LDL-C Reduction Between More-Intensive and Less-Intensive Lipid-Lowering Group



Navarese, E. P., Robinson, J. G., Kowalewski, M., Kolodziejczak, M., Andreotti, F., Bliden, K., ... Gurbel, P. A. (2018). Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering. *JAMA*, 319(15), 1566–1579.
<https://doi.org/10.1001/jama.2018.2525>

Conclusie

- Intensievere in vergelijking tot minder intensieve LDL-c verlaging is geassocieerd met een grotere verlaging van het risico op totale én cardiovasculaire mortaliteit bij hogere baseline LDL-c levels (>2.5mmol/L).
- Grottere absolute LDL-c verlaging = groter afname van mortaliteit a.g.v. cardiovasculaire ziekten, ongeacht het baseline LDL-c.
- Aanbeveling Multidisciplinaire richtlijn CVRM 2019

Verdere intensivering van lipidenverlagende therapie (hogere dosis statine en/of combinatie van statine en ezetimib) kan op individuele basis en in overleg met een patiënt ook worden overwogen indien, ondanks het bereiken van LDL-C <1,8 mmol/l, een patiënt gemotiveerd is en de behandeling goed verdraagt.

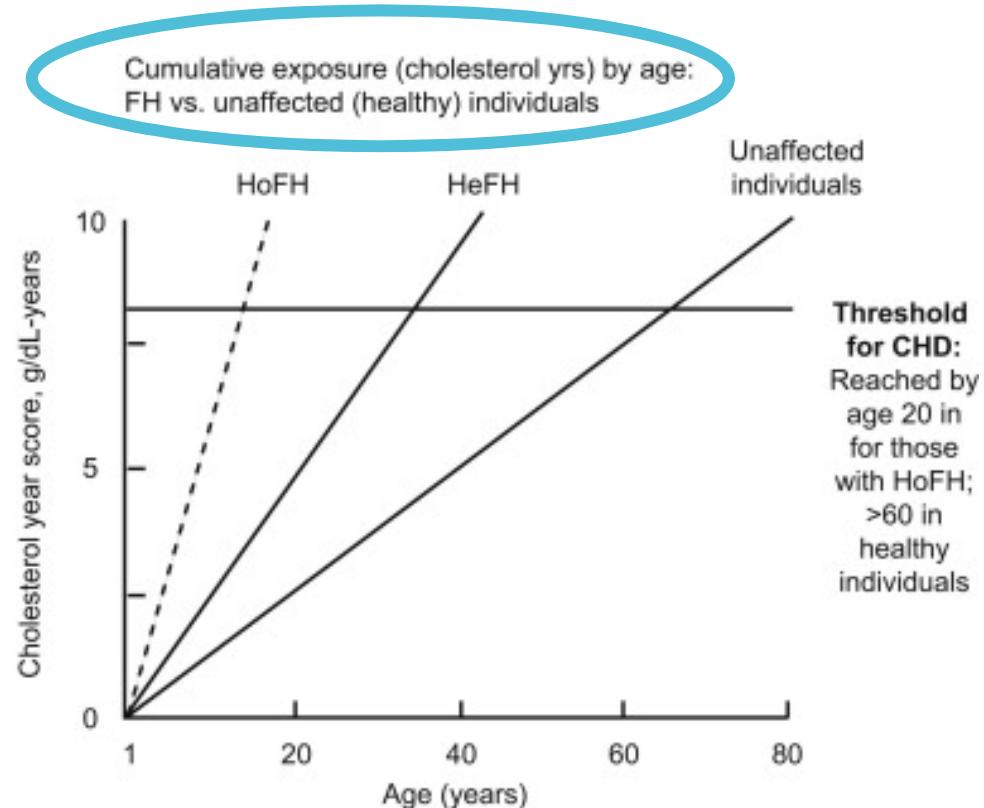


Nog één klein uitstapje...

**Gedreven
door het
leven.**



Familiale Hypercholesterolemie



Adapted from Horton, et al. *J Lipid Res.* 2009;50:S175.

Familiale Hypercholesterolemie

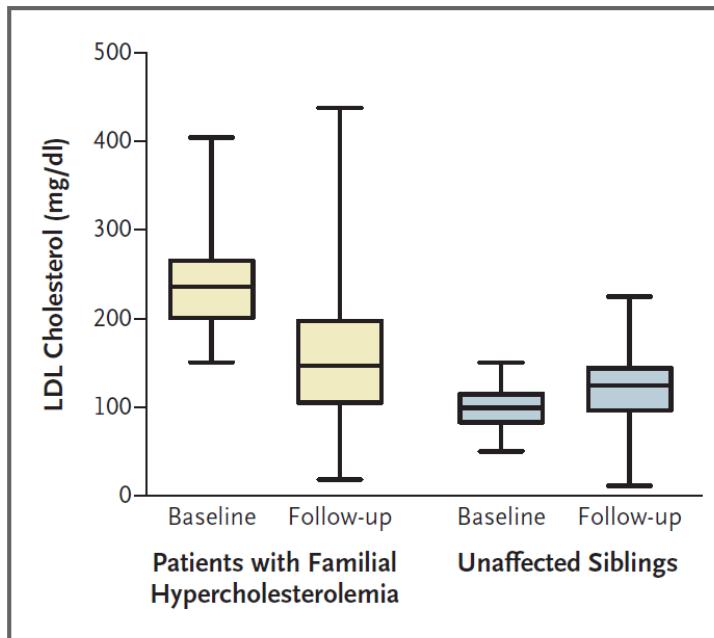


Figure 2. Low-Density Lipoprotein (LDL) Cholesterol Levels of Patients with Familial Hypercholesterolemia and Their Unaffected Siblings at Baseline and at Follow-up.

The top and bottom borders of each box indicate the interquartile range, the horizontal bar within each box indicates the median, and the I bars indicate the range of observations. To convert values for LDL cholesterol to millimoles per liter, multiply by 0.02586.

Luirink, I. K., Wiegman, A., Kusters, D. M., Hof, M. H., Groothoff, J. W., de Groot, E., ... Hutten, B. A. (2019). 20-Year Follow-up of Statins in Children with Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 381(16), 1547–1556. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1816454>

Familiale Hypercholesterolemie

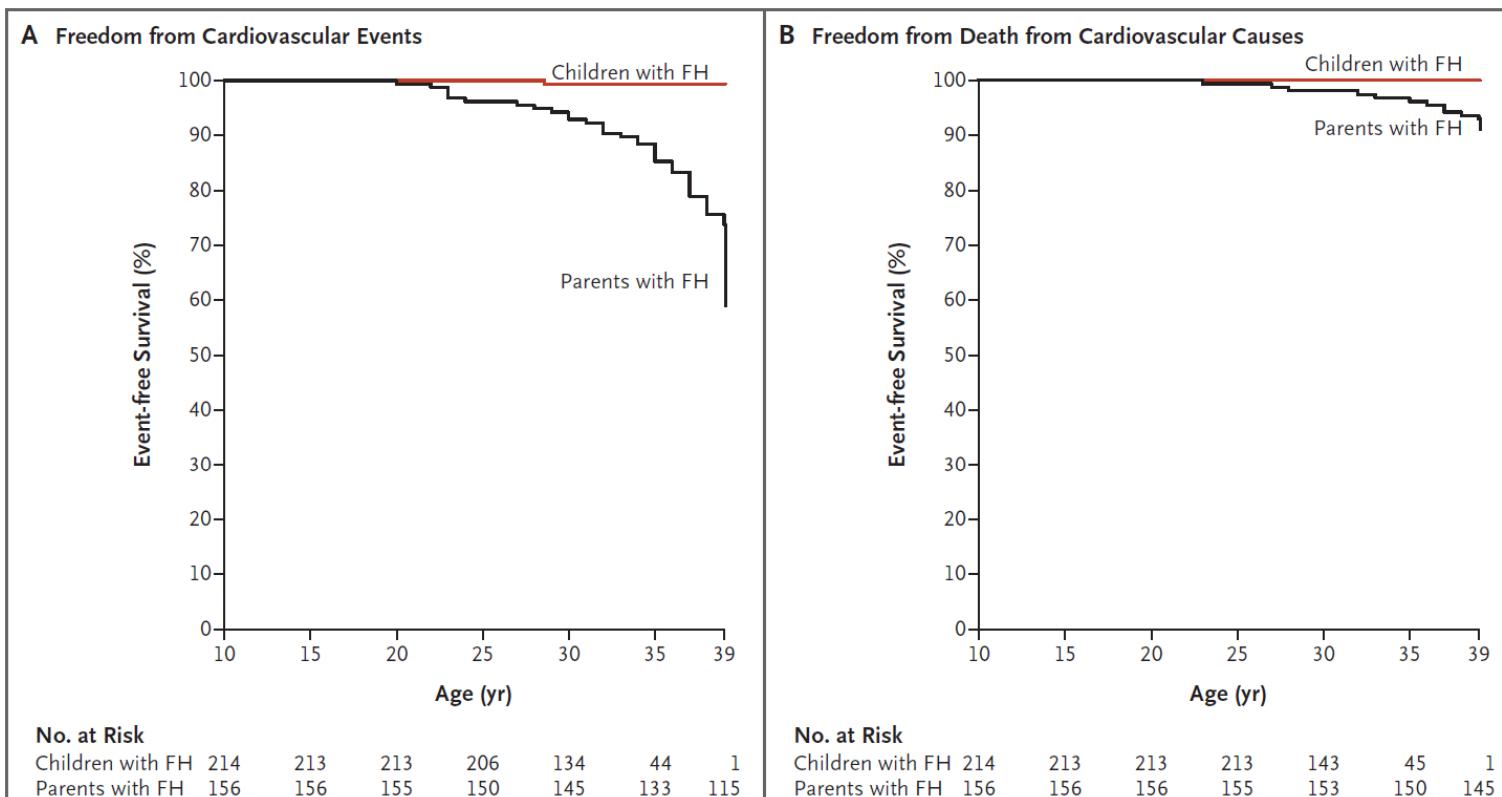


Figure 3. Kaplan–Meier Curves for Patients with Familial Hypercholesterolemia (FH) Who Began Receiving Statin Therapy during Childhood and Their Affected Parents for Whom Statins Were Available Much Later in Life.

Ontwikkelingen in lipidenverlagende therapieën: PCSK9-remmers

Eveline Besselaar-Niemantsverdriet, internist



**Gedreven
door het
leven.**



catharina
ziekenhuis

Medicamenteuze opties

Conform Multidisciplinaire richtlijn CVRM 2019

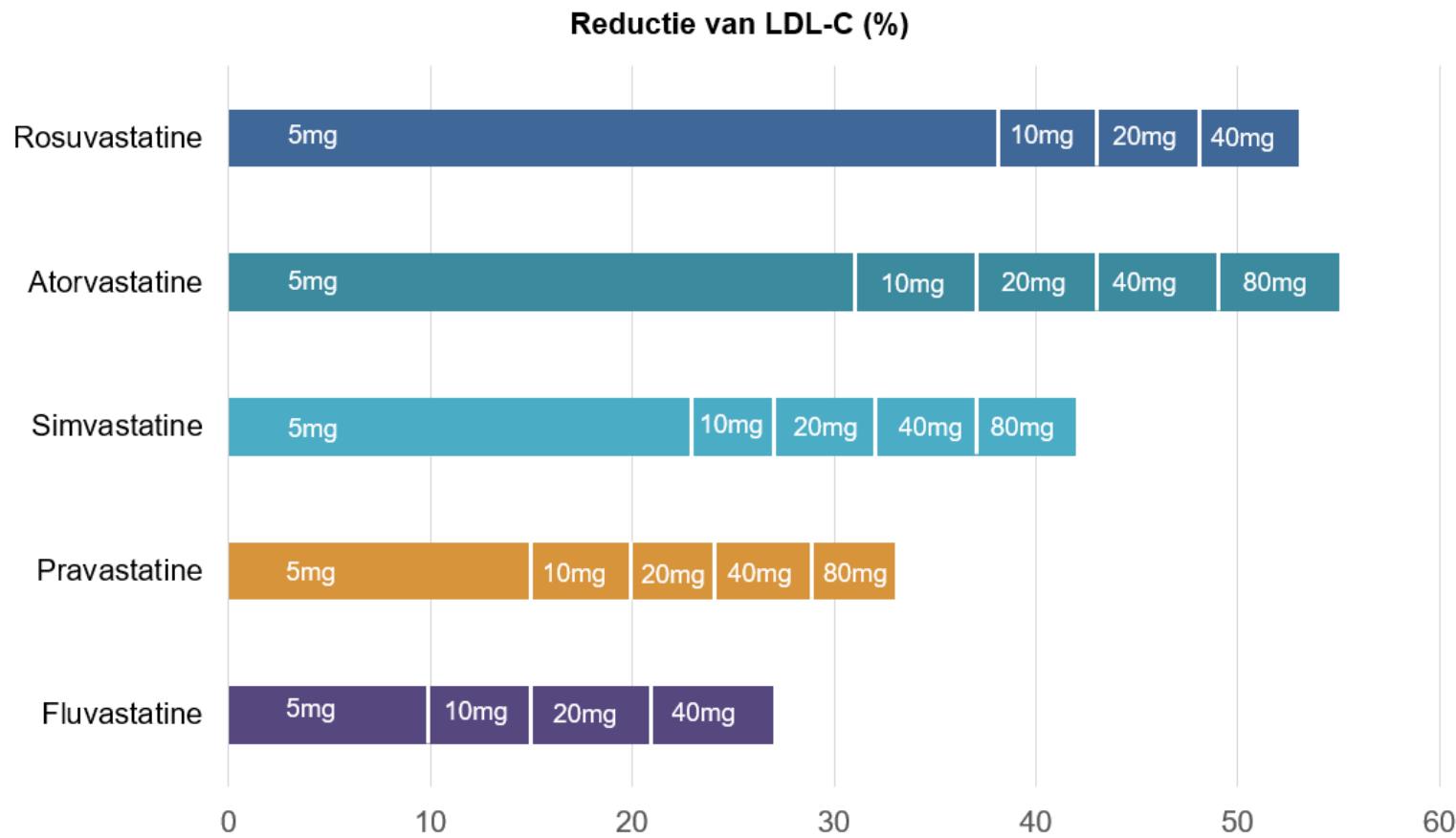
- HMG-CoA-reductaseremmers
- Cholesterolabsorptieremmer
- PCSK9-remmer

In richtlijn geen plaats voor galzuurbindingen of gebruik van fibraten in de initiële behandeling van hypercholesterolemie.

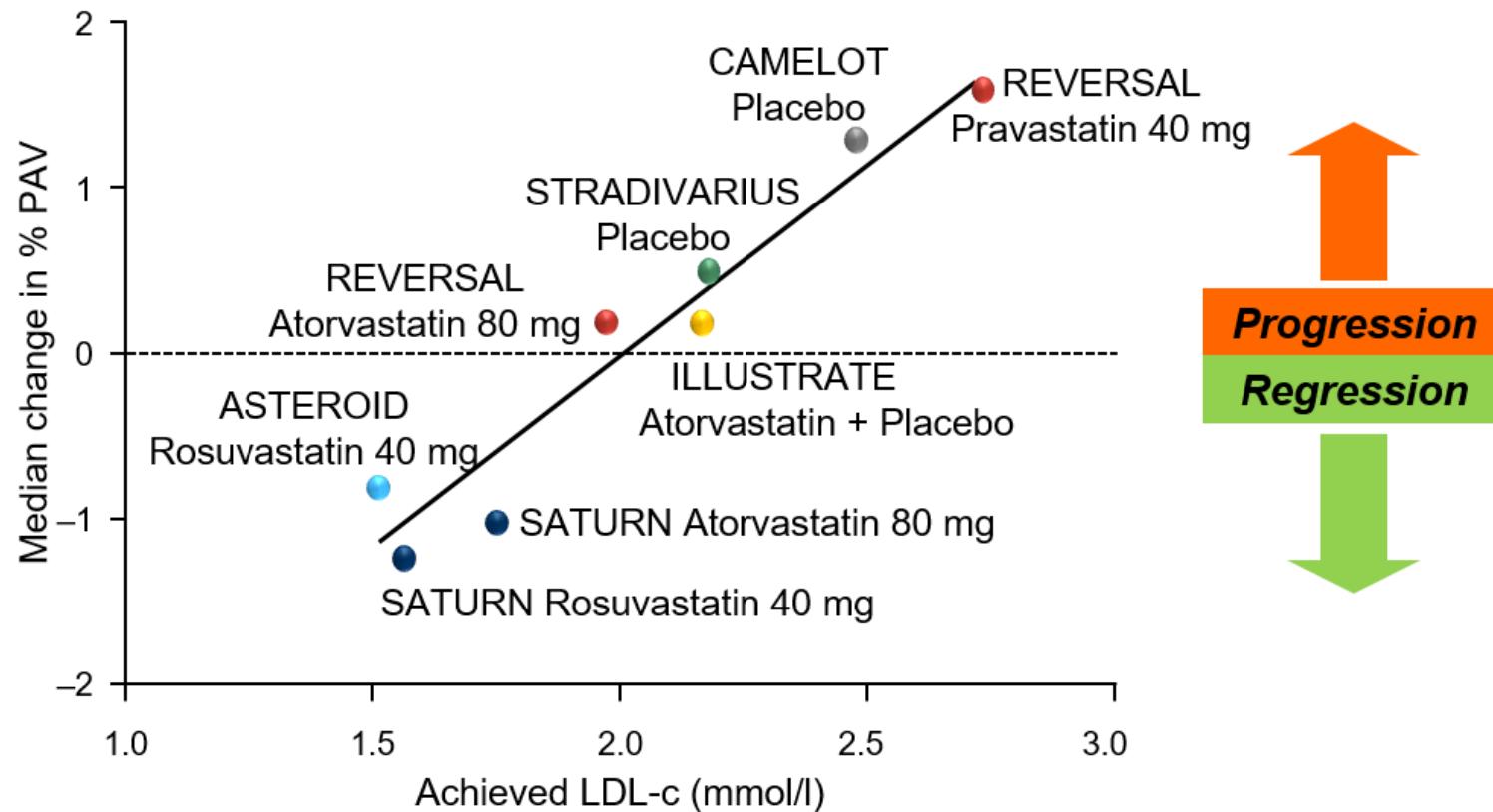
Bij medicatiekeuze van belang:

Hoeveel % dient het baseline LDL-c te worden verlaagd om individuele LDL-doel te bereiken?

Effectiviteit per statine

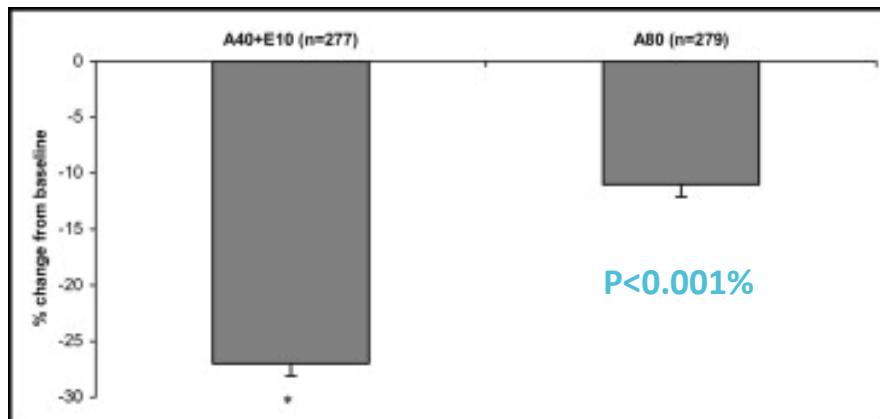


Invloed statine op atheroscleroze



Streef-LDL niet behaald, wat zijn de opties?

- Leefstijl nogmaals beoordelen en coachen
 - **Gecombineerde leefstijlinterventie (GLI)**
- Wisselen naar sterkere statine (of dosisverhoging)
- Toevoegen Ezetimib
 - Als monotherapie +/- 18.5% verlaging van baseline[#]
 - Additionele LDL-verlaging tot 27% ten opzichte van 11% voor dosisverdubbeling van statine^{\$}



[#]Bays, H. E., Moore, P. B., Drehobl, M. A., Rosenblatt, S., Toth, P. D., Dujovne, C. A., ... Veltri, E. P. (2001). Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clinical Therapeutics*, 23(8), 1209–1230.
[https://doi.org/10.1016/s0149-2918\(01\)80102-8](https://doi.org/10.1016/s0149-2918(01)80102-8)

^{\$}Leiter, L.A., Bays, H., Conard, S., Bird, S., Rubino, J., Hanson, M. E., ... Tershakovec, A.M. (2008). Efficacy and Safety of Ezetimibe Added on to Atorvastatin (40 mg) Compared With Uptitration of Atorvastatin (to 80 mg) in Hypercholesterolemic Patients at High Risk of Coronary Heart Disease. *The American Journal of Cardiology*, 102(11), 1495–1501.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.09.076>

Streef-LDL niet behaald, wat zijn de opties?

- Statine + Ezetimib onvoldoende?
- PCSK9-remmer:
 - Alirocumab (Praluent)
 - Evolocumab (Repatha)
- PCSK9-remmer geeft bij monotherapie gemiddeld 53% verlaging van LDL-c;
 - Bij toevoeging aan statine + Ezetimib nog een gemiddeld additionele LDL-c verlaging van 39%!

Vergoedingscriteria

Patiënten met hypercholesterolemie én voldoende hoog risico, niet op streefwaarde ondanks:

Maximaal verdraagbare statine én ezetimib

Hoog risico
LDL >2.5mmol/L

Zeer hoog risico
LDL >1.8mmol/L

HeFH/HoFH*

HeFH/HoFH*
+ event

Statine-intol#
+ event

Event +
recidief

DMII + event

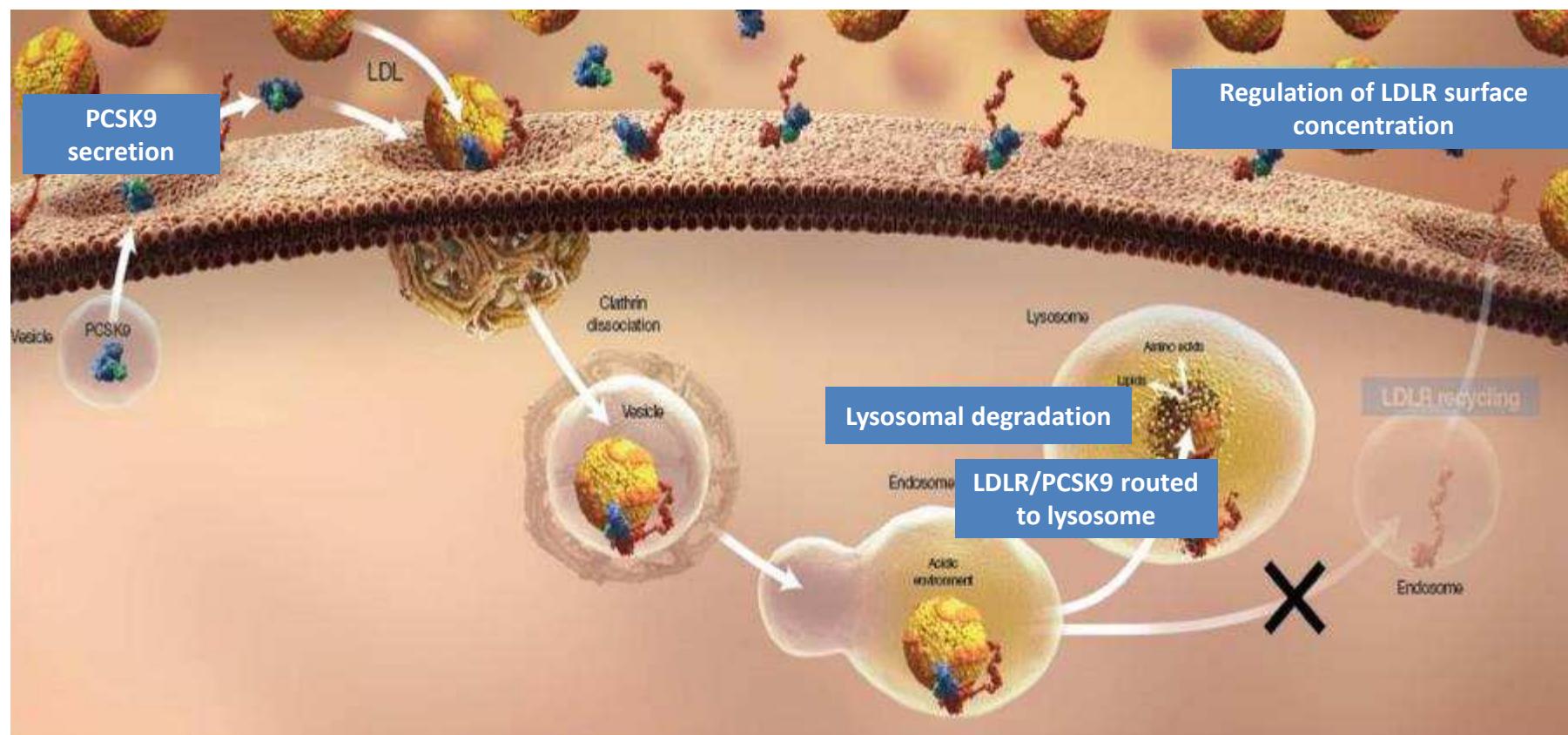
PCSK9-remmer

* Evolocumab geregistreerd voor gebruik bij HoFH, Alirocumab niet geregistreerd bij HoFH.

Statine-intolerantie conform EAS/ESC consensus (European Heart Journal 2015; 36:1012-22)

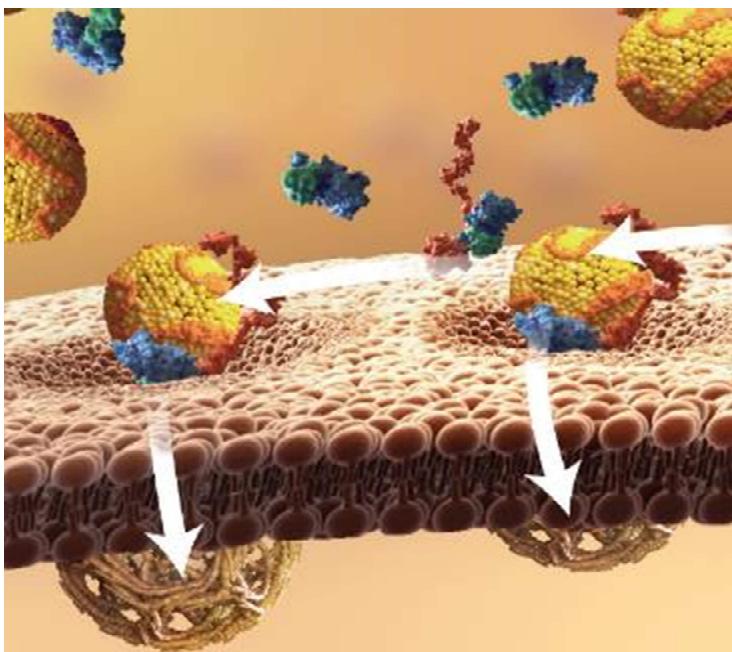


Werkingmechanisme PCSK9-remmer



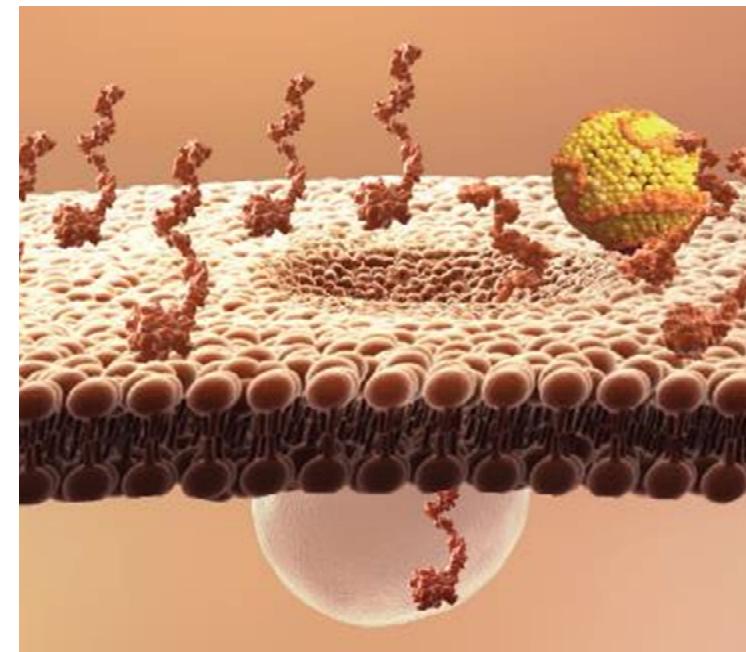
Werkingsmechanisme PCSK9-remmer

Increased PCSK9 function
(e.g. gain of function)



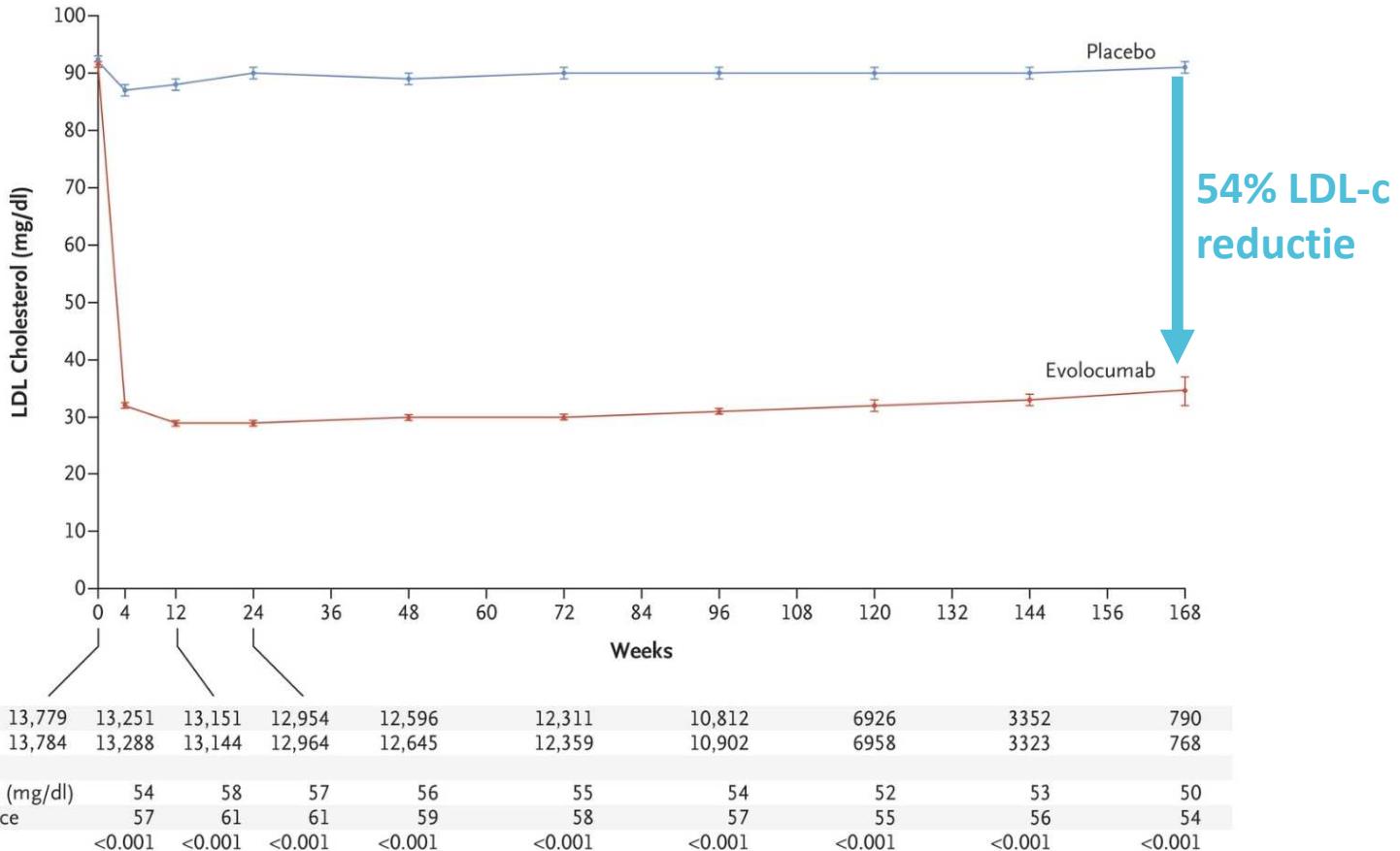
Less LDL-Rs¹⁻³
Higher plasma LDL-c

Decreased PCSK9 function
(e.g. loss of function)



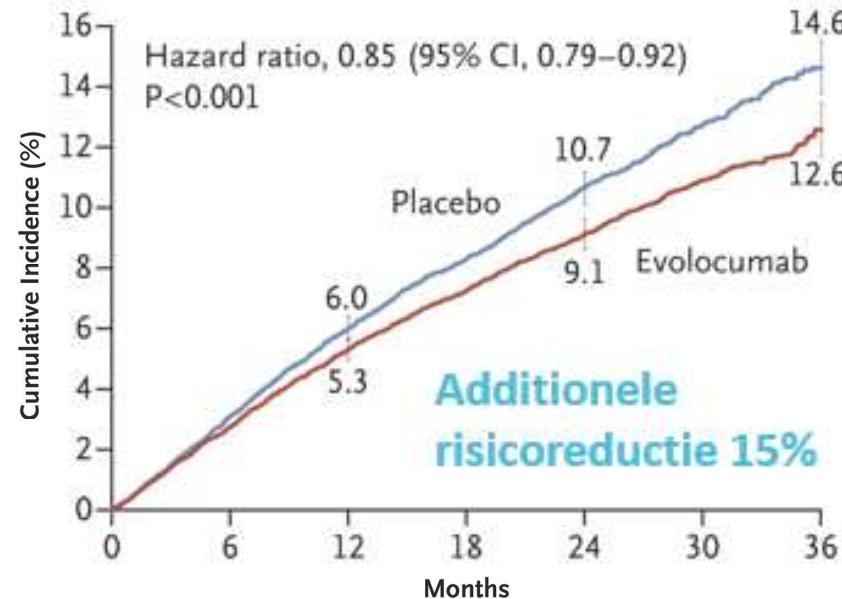
More LDL-Rs^{2,3}
Lower plasma LDL-c

Evolocumab



Evolocumab

A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

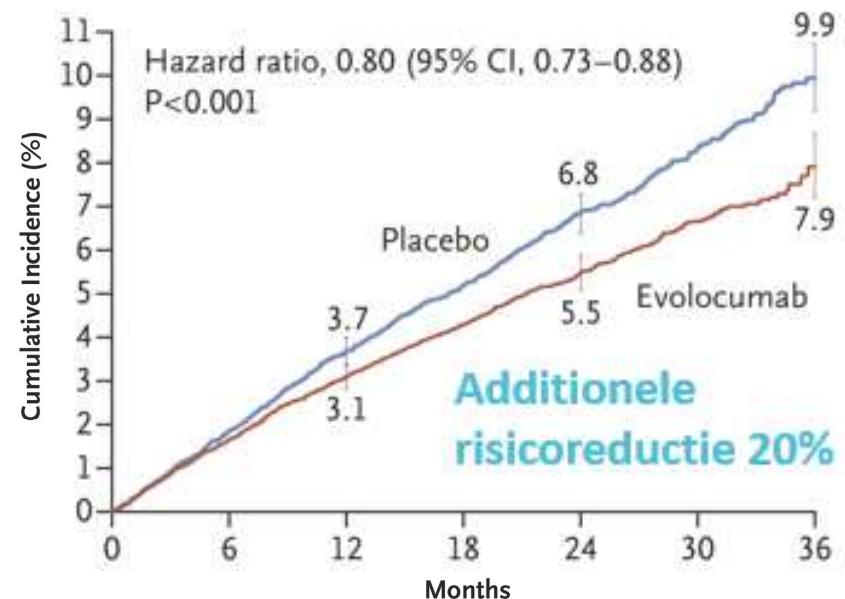
	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7,610	3,690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7,771	3,746	689

Cardiovasculaire dood, myocardinfarct, CVA,
opname ivm instabiel AP of PCI



49

B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk

	0	6	12	18	24	30	36
Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7,944	3,893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8,094	3,935	724

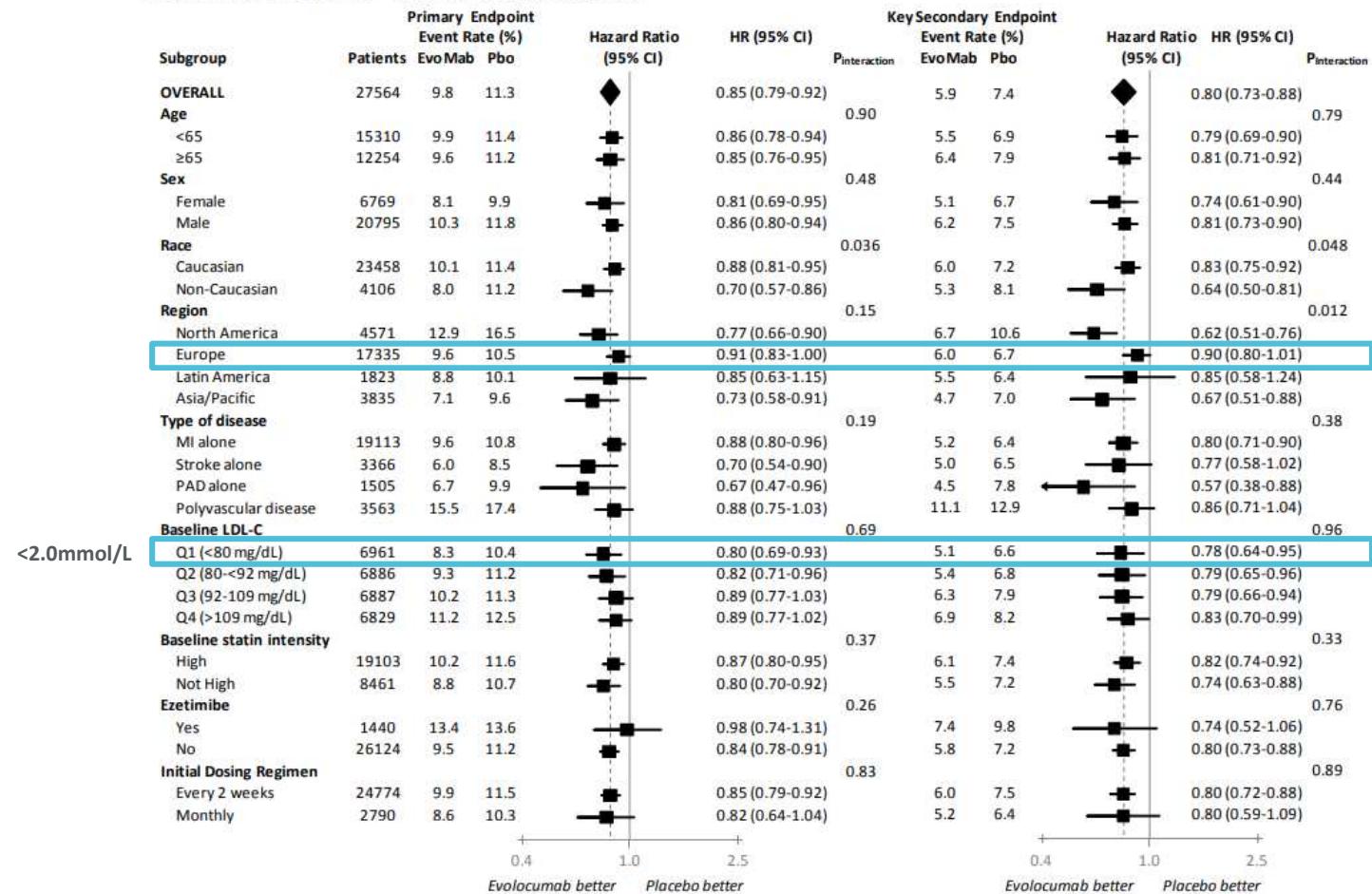
Cardiovasculaire dood, myocardinfarct, CVA

Sabatine, M. S., Giuglano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., ... Pedersen, T. R. (2017). Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1713–1722. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1615664>

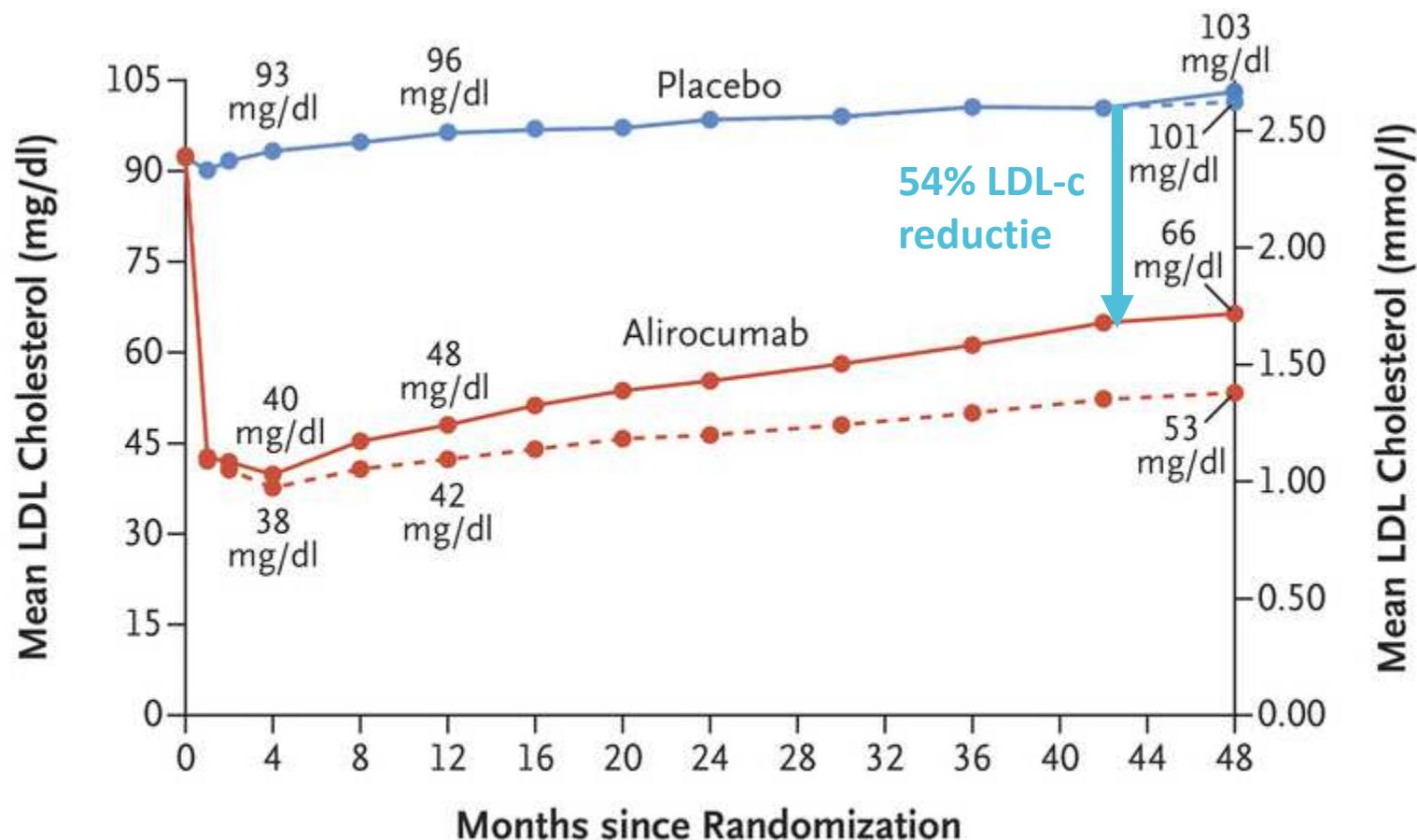


Evolocumab

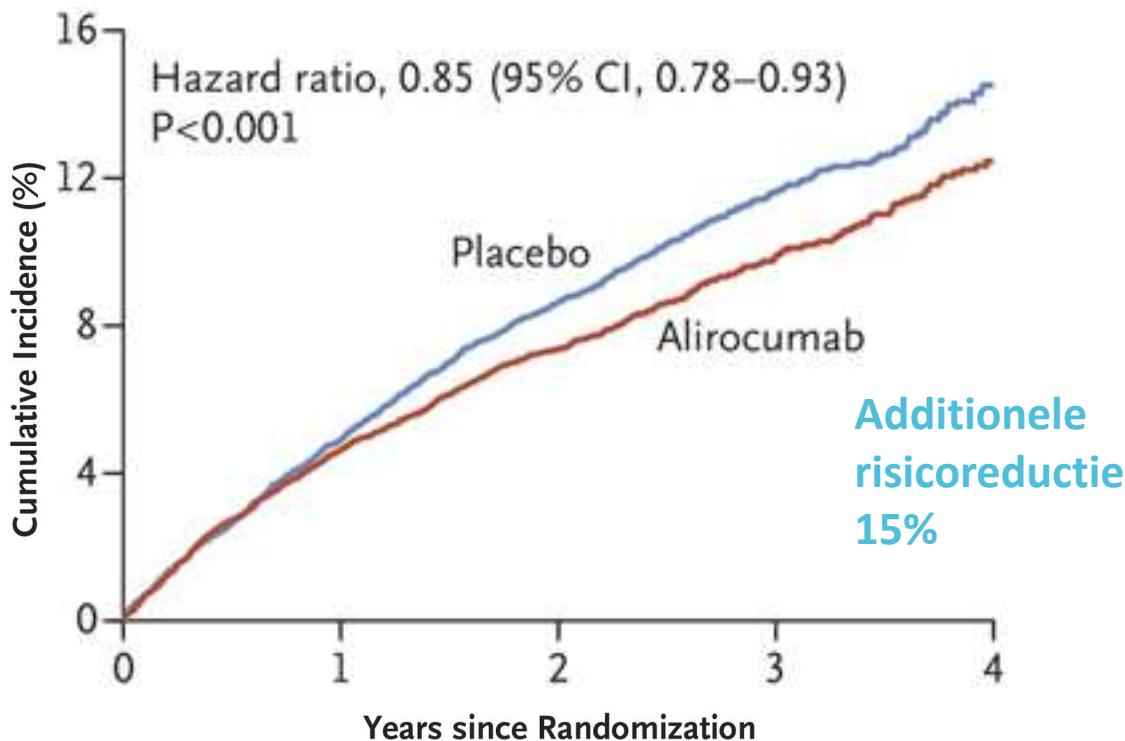
Supplementary Figure S5 – Efficacy in Key Subgroups



Alirocumab



Alirocumab



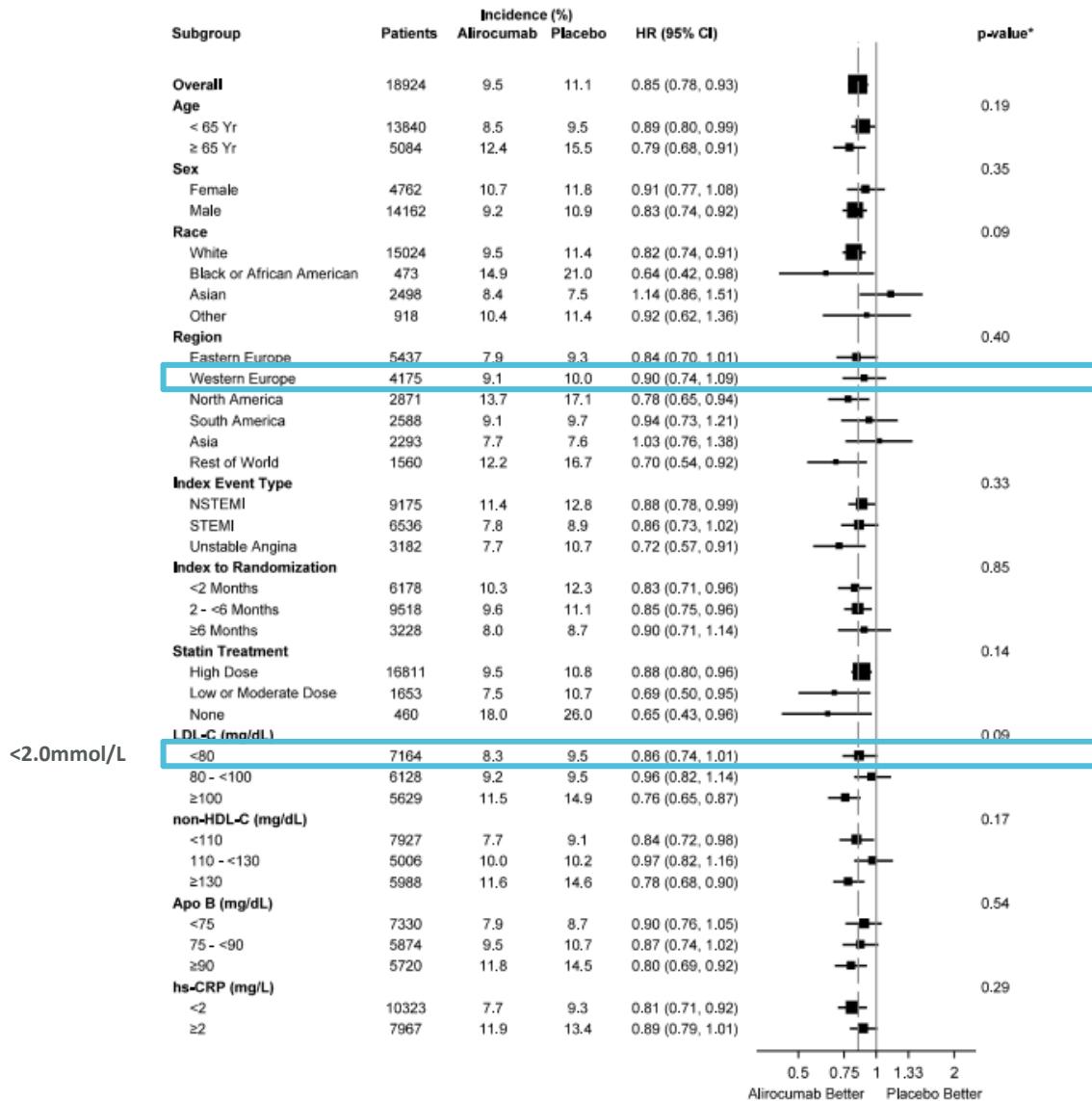
No. at Risk

Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653

Overlijden door coronairziekten, niet-fataal
myocardinfarct, fataal/niet-fataal CVA,
opname ivm instabiel AP

Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., ... Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097–2107.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>

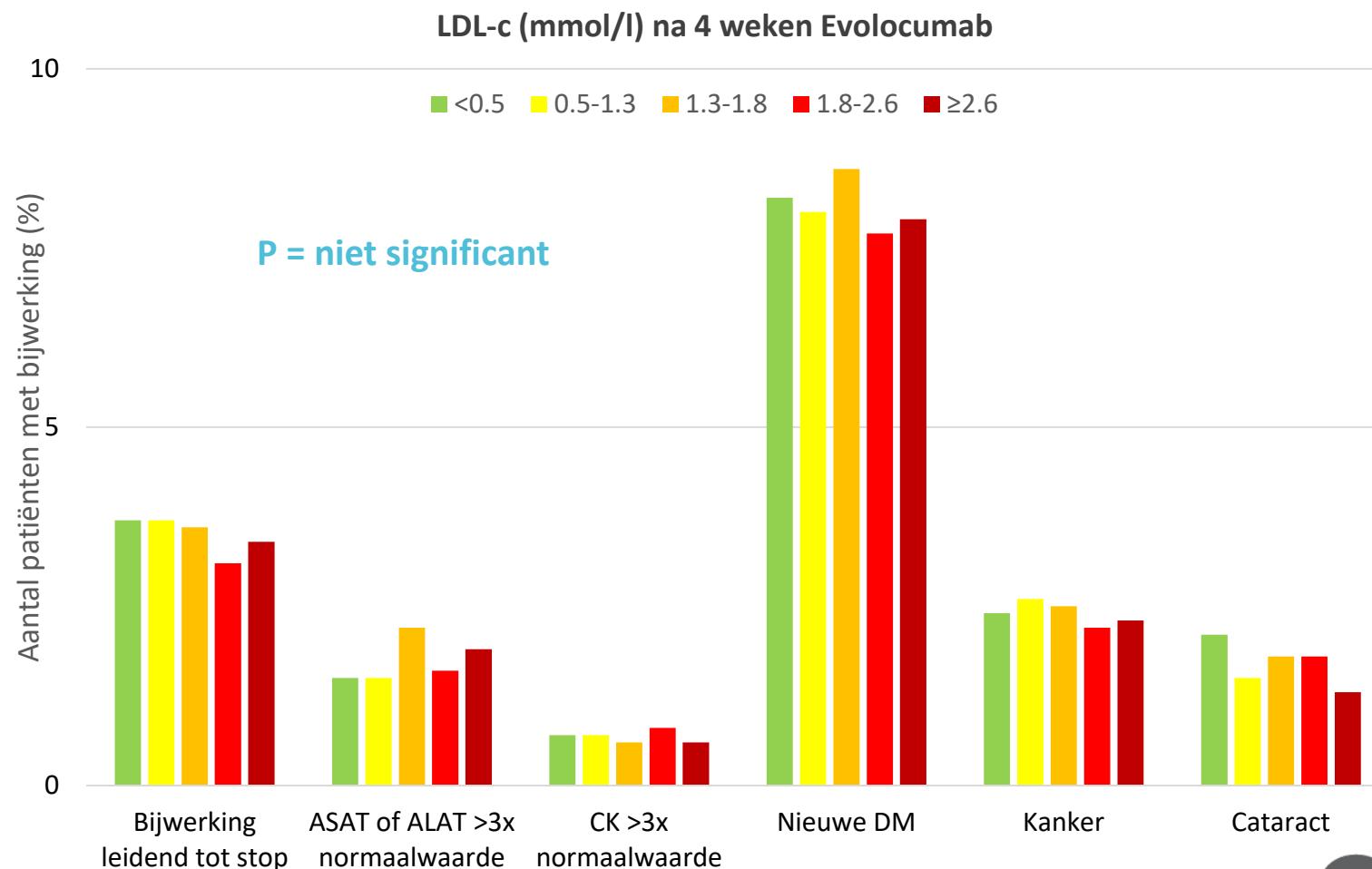
Alirocumab



Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., ... Zeiher, A. M. (2018). Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 379(22), 2097–2107. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1801174>



Veiligheid/bijwerkingen



54

Giugliano, R. P., Pedersen, T. R., Park, J.-G., De Ferrari, G. M., Gaciong, Z. A., Ceska, R., ... Sabatine, M. S. (2017). Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *The Lancet*, 390(10106), 1962–1971. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32290-0)

Neurocognitieve bijwerkingen?

EBBINGHAUS trial – Ook <0.6mmol/L GEEN neurocognitieve bijwerkingen!

Table 2. Changes in CANTAB End Points and Global Composite Score of CANTAB End Points, Stratified According to Lowest-Attained LDL Cholesterol Level (Full-Analysis Population).*

End Point	Lowest-Attained LDL Cholesterol Level				
	Evolocumab Group <25 mg/dl (N=661)	25–39 mg/dl (N=206)	≥40 mg/dl (N=115)	25–39 mg/dl (N=13)	≥40 mg/dl (N=969)
Primary end point: executive function (spatial working memory strategy index of executive function raw score)†					
No. of patients with data	639	199	103	12	924
Change in score over time	-0.2±2.7	-0.3±2.9	-0.4±2.6	0.7±2.2	-0.4±3.0
Secondary end points					
Working memory (spatial working memory between-errors raw score)‡					
No. of patients	639	199	103	12	924
Change in score over time	-0.5±8.7	0.2±9.6	-0.8±8.1	0.4±9.1	-0.6±8.3
Episodic memory (paired associates learning raw score adjusted)§					
No. of patients	638	199	103	12	919
Change in score over time	-0.3±14.5	-0.6±12.3	-1.0±12.9	-3.4±18.0	-0.2±14.6
Psychomotor speed (median 5-choice reaction time raw score)¶					
No. of patients	632	199	102	12	914
Change in score (in milliseconds) over time	5.5±55.7	1.4±66.2	7.8±54.6	0.3±65.1	1.8±60.3
Exploratory end point: global composite score of CANTAB end points					
No. of patients	638	199	103	12	922
Change in z score over time	0.02±0.44	0.02±0.42	0.03±0.40	-0.02±0.44	0.04±0.47

Giugliano, R. P., Mach, F., Zavitz, K., Kurtz, C., Im, K., Kanevsky, E., ... Ott, B. R. (2017). Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *New England Journal of Medicine*, 377(7), 633–643. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1701131>



Numbers needed to treat?

Lastig te vergelijken, mede door kortere en kleinere studies van PCSK9-remmers.

Wel bekend:

- Simvastatine: NNT 30[#]
- Evolocumab: 74 patiënten gedurende 2 jaar[%]
- Alirocumab: 49 patiënten gedurende 4 jaar^{*}

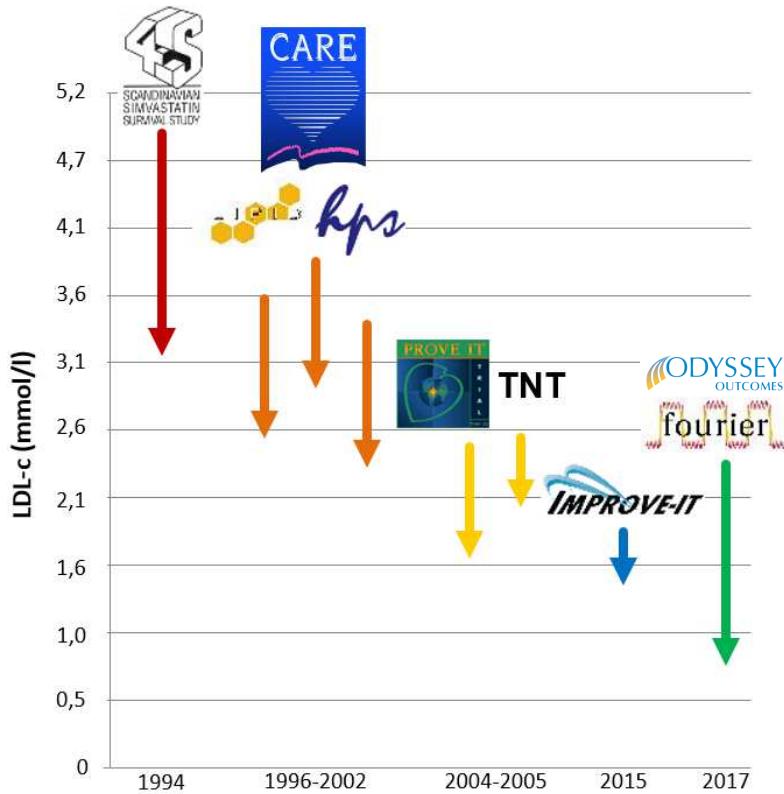
4S Study
% FOURIER trial
* ODYSSEY trial



56



The lower, the better



High is bad

Average is not good

Lower is better

Even lower is even better

Lowest is best

Lipiden: Hoe meten we dat eigenlijk (juist)?

Joyce Curvers, klinisch chemicus



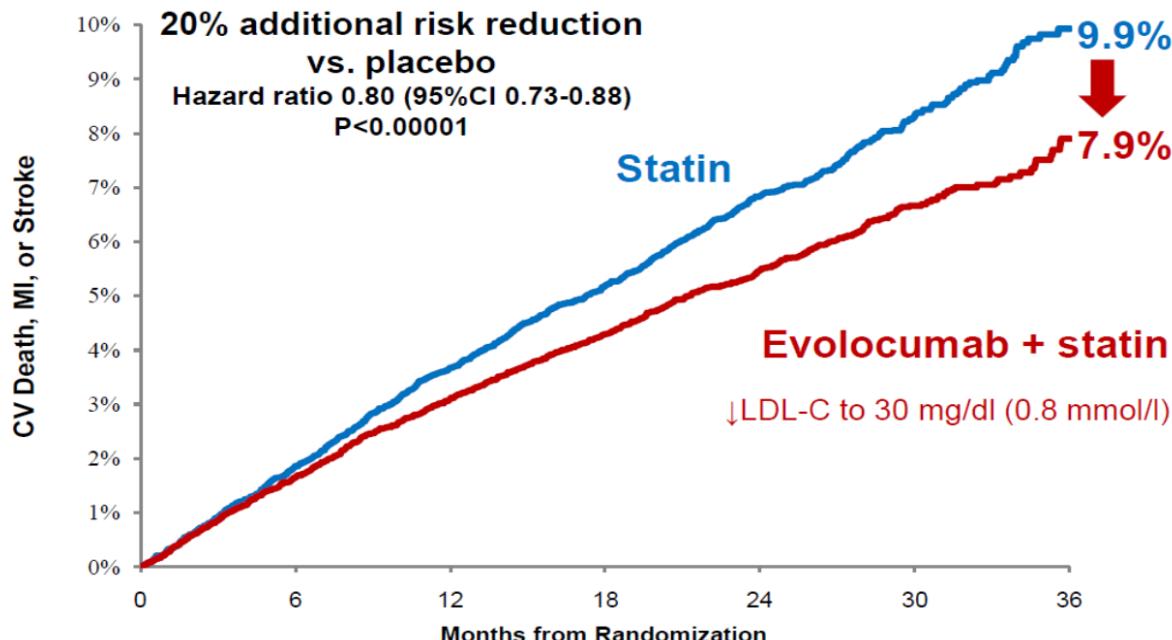
**Gedreven
door het
leven.**



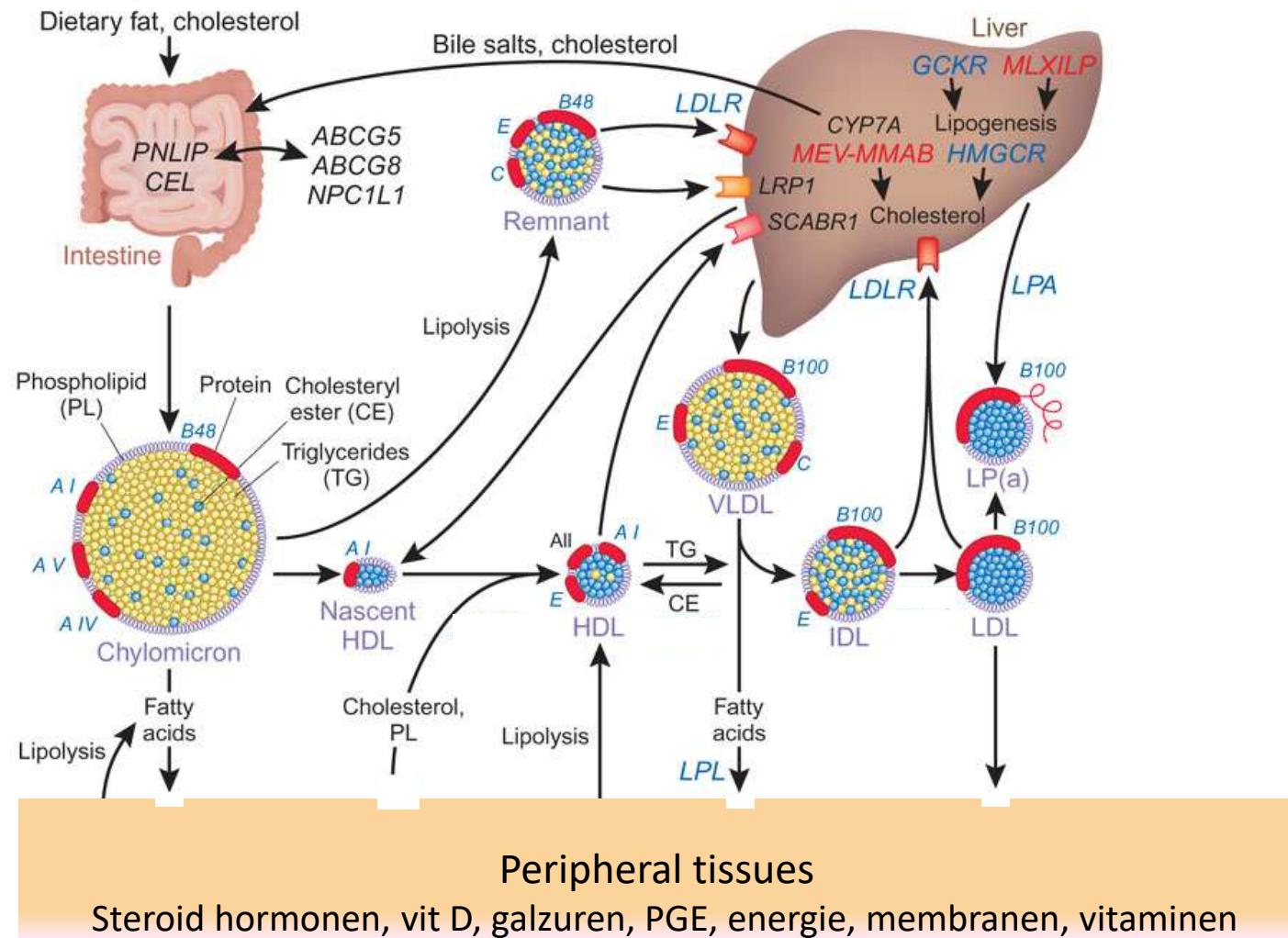
catharina
ziekenhuis

Twee uitdagingen:

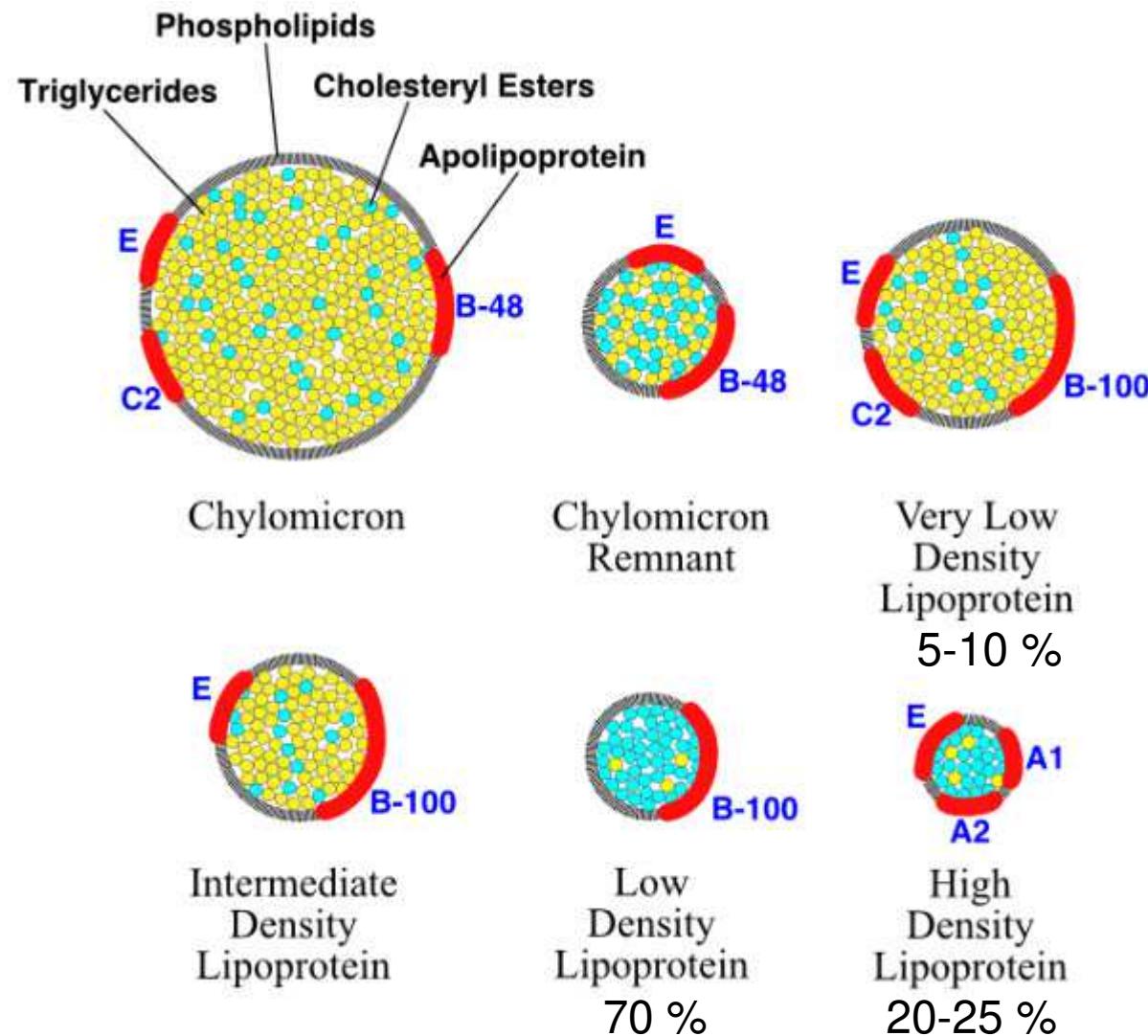
Ondanks goed geslaagde lipidenverlaging zeer beperkte risicoreductie
Testen voor lipiden meten deeltjes en geen gedefinieerde atherogeniciteit



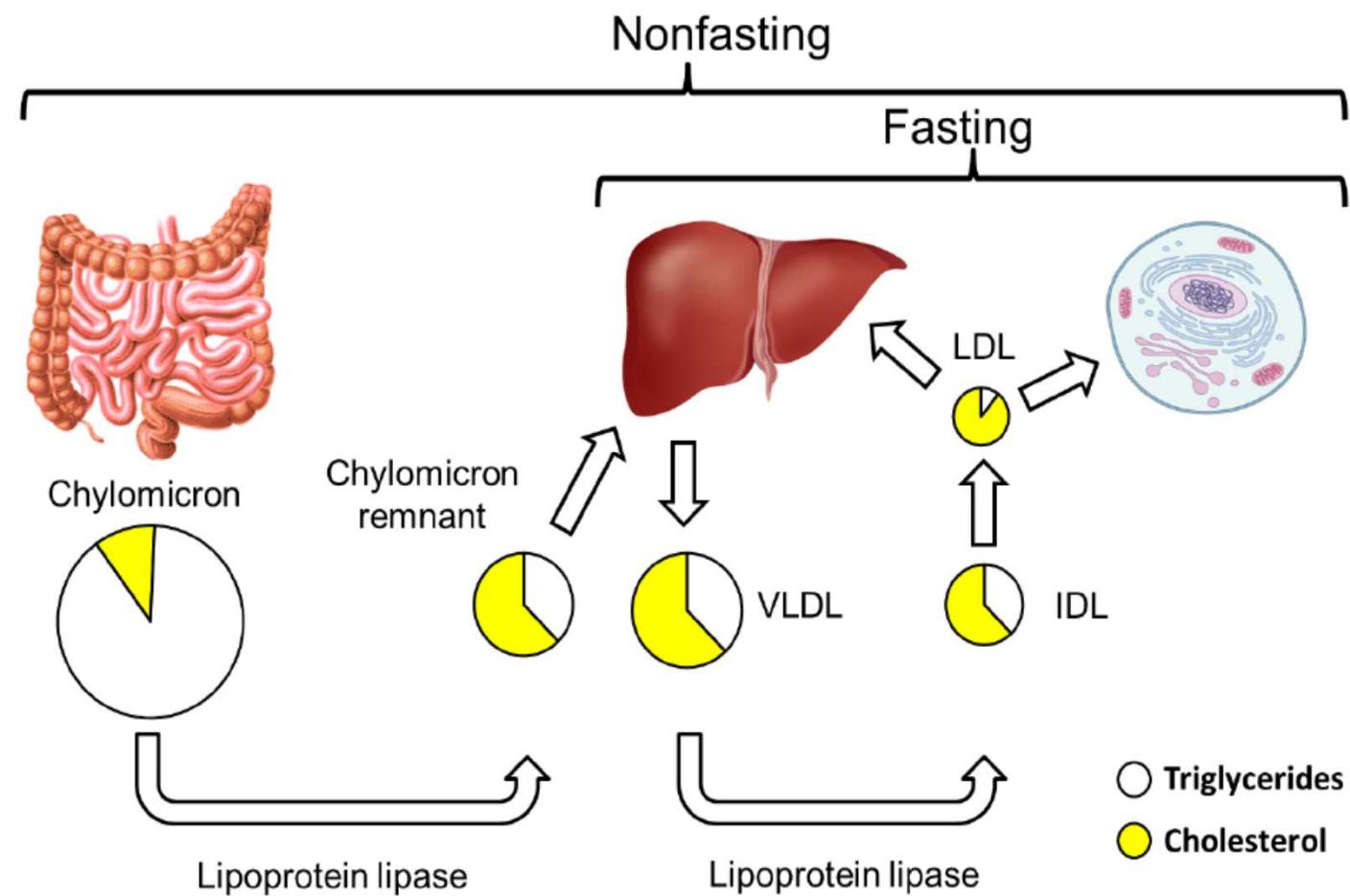
Lipidenmetabolisme



Verschillende deeltjes



Lipiden nuchter of niet-nuchter?



Daarom niet nuchter prima

Recent is een consensus statement gepubliceerd van de EAS en de European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine waarin wordt gesteld dat het niet meer nodig is dat de patiënt nuchter is als het traditionele lipiden en lipoproteïnenprofiel wordt bepaald (Nordestgaard, 2016). In tabel 1 vindt u de waarden die als abnormaal moeten worden beschouwd, die aanbevolen worden, als er niet nuchter bloed is afgenoem.

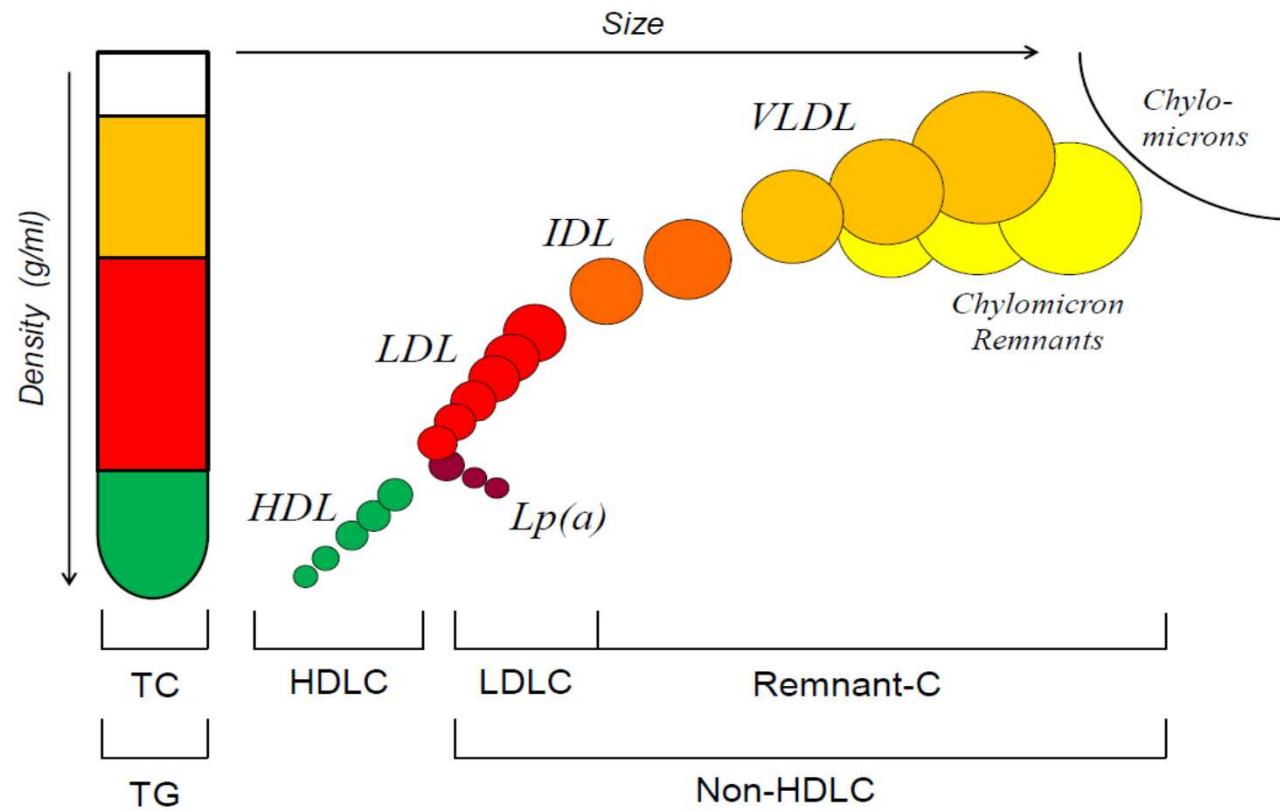
Tabel 1 Overzicht van afkapwaarden bij niet-nuchter afgenoem bloed

Lipoproteïne	Niet-nuchter (80 st percentiel)
Totaalcholesterol	>5 mmol/l
Triglyceriden	>2 mmol/l
HDL-C	<1,0 mmol/l
LDL-C	>3 mmol/l
Non-HDL-C*	>3,9 mmol/l
apoB	>1,0 g/l
apoA1	<1,25 g/l
Lp(a)	>50 mg/dl
Remnant cholesterol**	>5 mmol/l

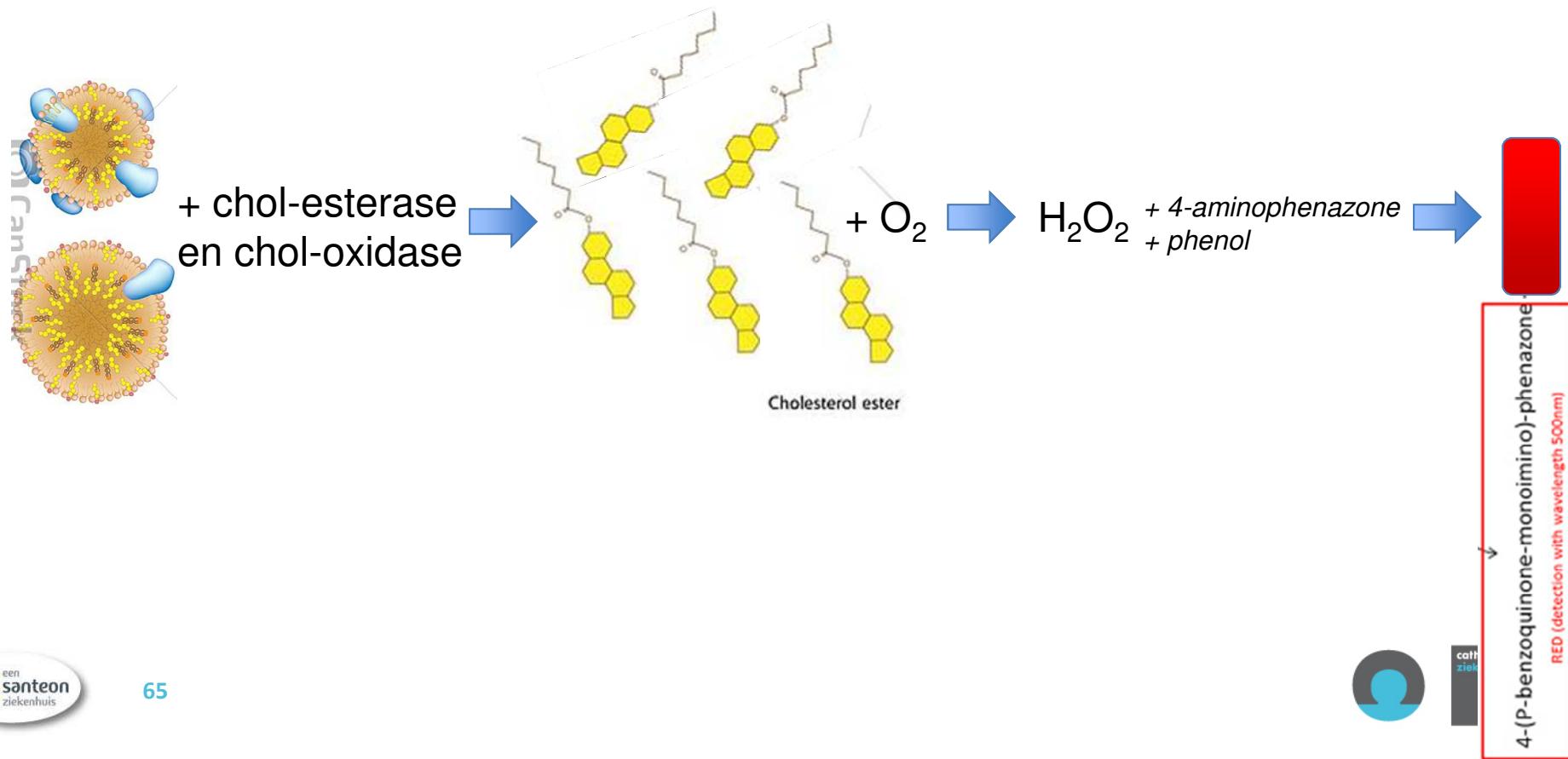
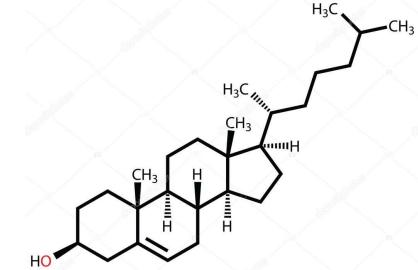
* Non-HDL-C = totaalcholesterol – HDL-C

** Remnant cholesterol = TC – (HDL-C + LDL-C).

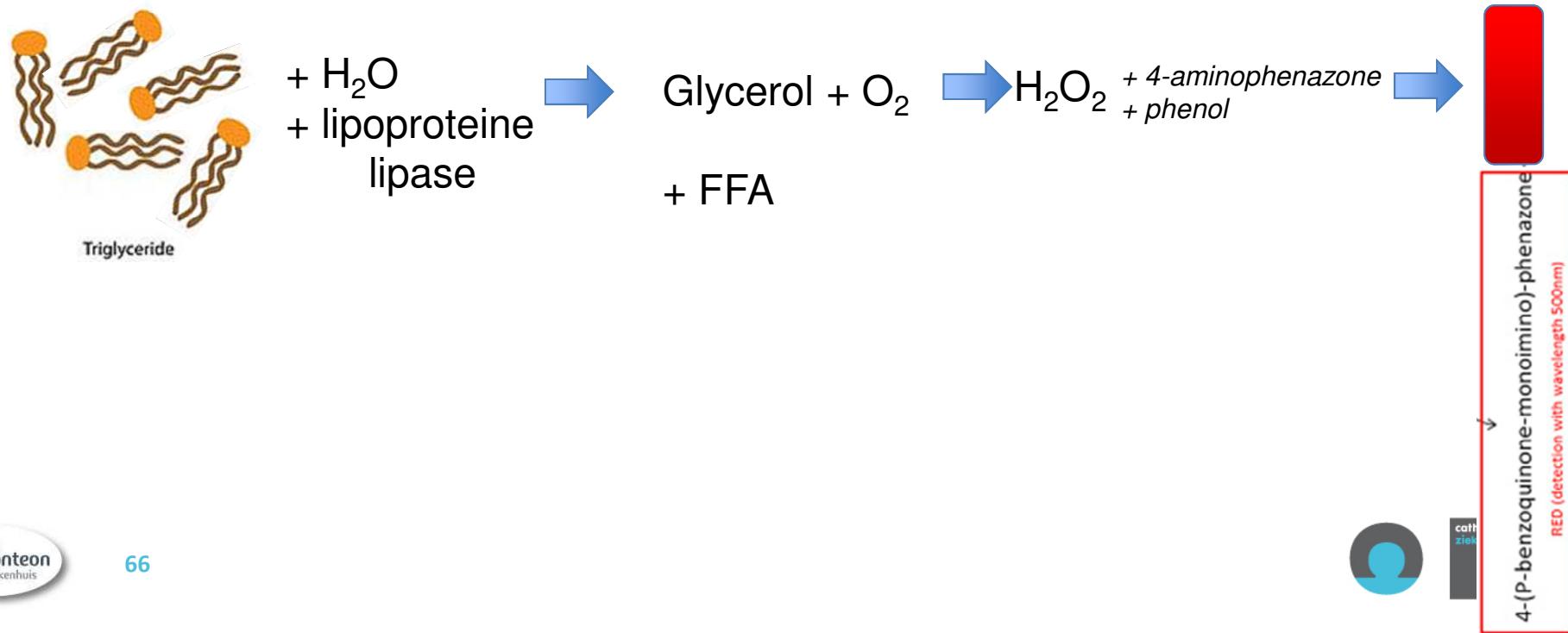
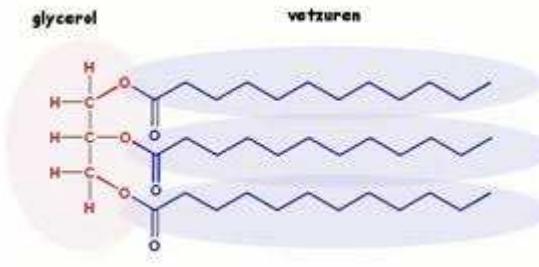
Onderverdeling obv grootte: ultracentrifugatie



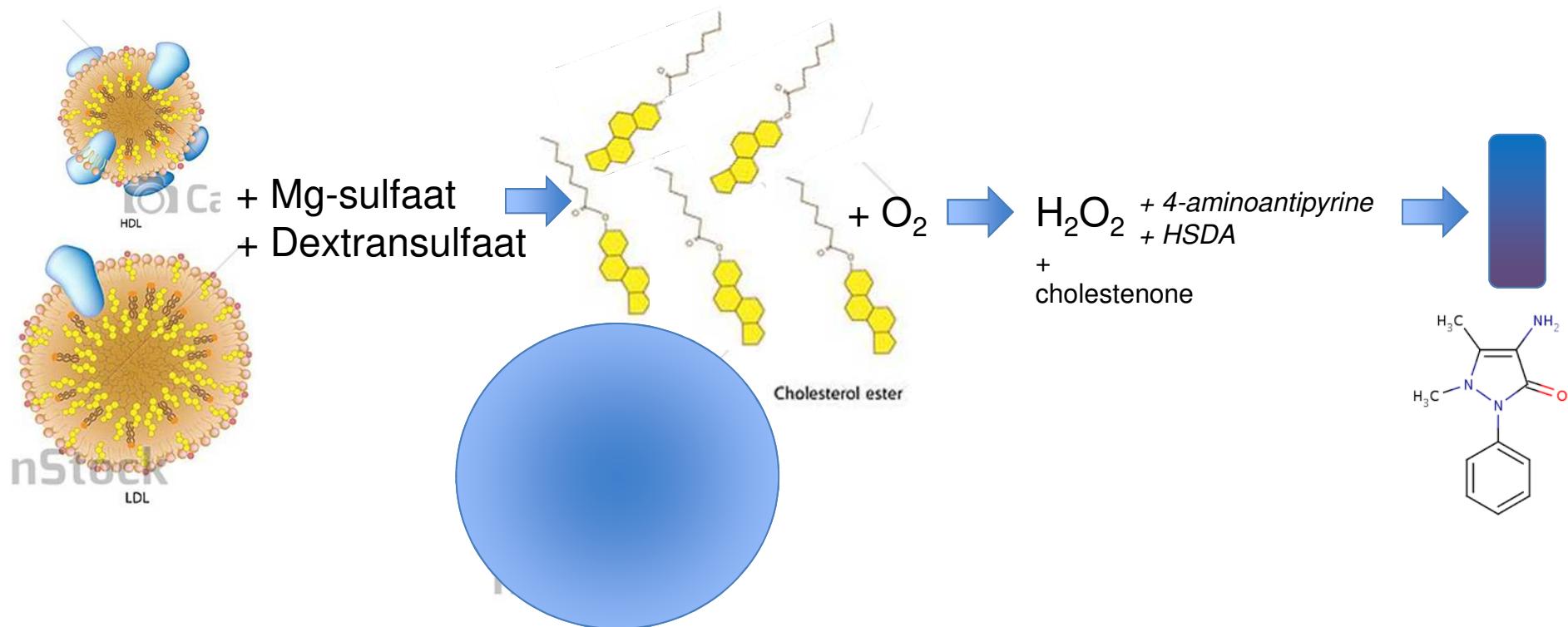
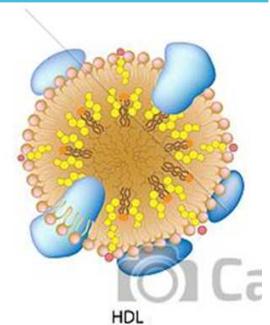
Colorimetrisch enzymatisch: totaal cholesterol



Colorimetrisch enzymatisch: triglyceriden



Colorimetrisch enzymatisch: HDL-cholesterol



Berekening LDL-cholesterol

$$\text{LDLC} = \text{TC} - \text{HDLC} - \text{VLDLC}$$

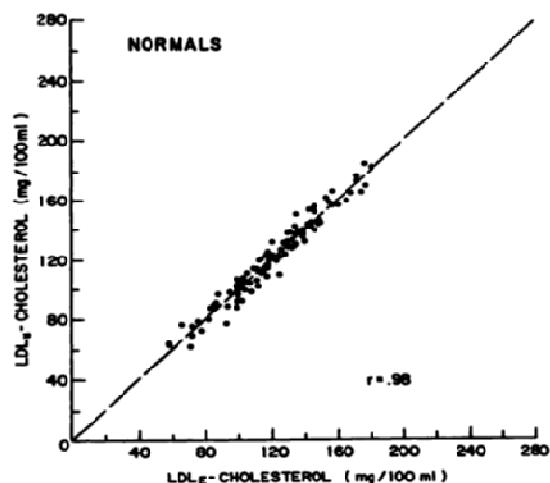


Fig. 1. Comparison of the plasma low-density lipoprotein cholesterol concentration in normal individuals as calculated by the estimation method (LDL_E) with that obtained by the ultracentrifuge method (LDL_U)

\uparrow
 $\text{TG} \times 0,45 \text{ or } \text{TG}/2.2 \text{ (mmol/l)}$

Friedewald WT et al. Clin Chem 1972;18:499-502.

Referentiewaarden en streefwaarden

Totaal Cholesterol:

... - 6,0 mmol/L tot 18 jr

< 5,0 mmol/L

... - 6,7 mmol/L tot 30 jr

> 8,0 mmol/L sterk verhoogd

... - 6,9/7,4 V/M tot 40 jr

... - 7,7 mmol/L tot 70 jr

Triglyceriden:

0,6 – 2,2 mmol/L

< 2,0 mmol/L ?

HDL cholesterol:

0,9 – 1,7 mmol/L (M)

> 0,9 mmol/L

1,1 - 2,0 mmol/L (V)

LDL cholesterol

3,6 – 4,4 mmol/L

< 2,6 mmol/L ?



Meten we LDL-C juist?

Bereken LDL-C middels de Friedewald formule behalve bij verhoogd TG (definitie hiervan is afhankelijk van lokaal laboratorium). Meet LDL-C direct bij verhoogd TG.

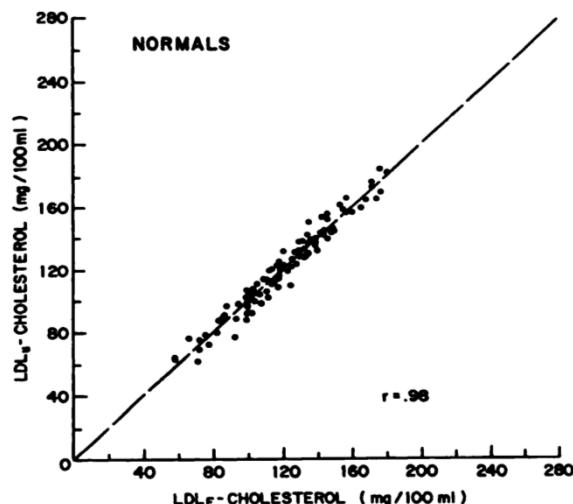


Fig. 1. Comparison of the plasma low-density lipoprotein cholesterol concentration in normal individuals as calculated by the estimation method (LDL_E) with that obtained by the ultracentrifuge method (LDL_U)

TC – HDLC – VLDLC



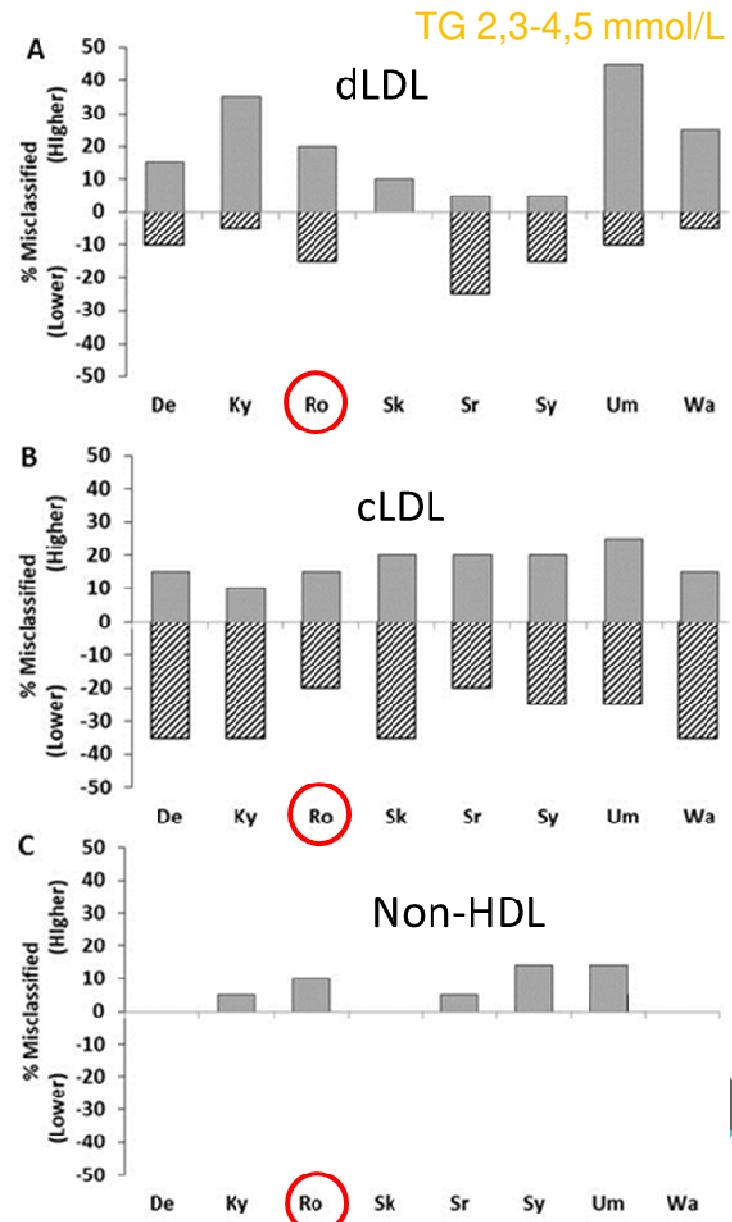
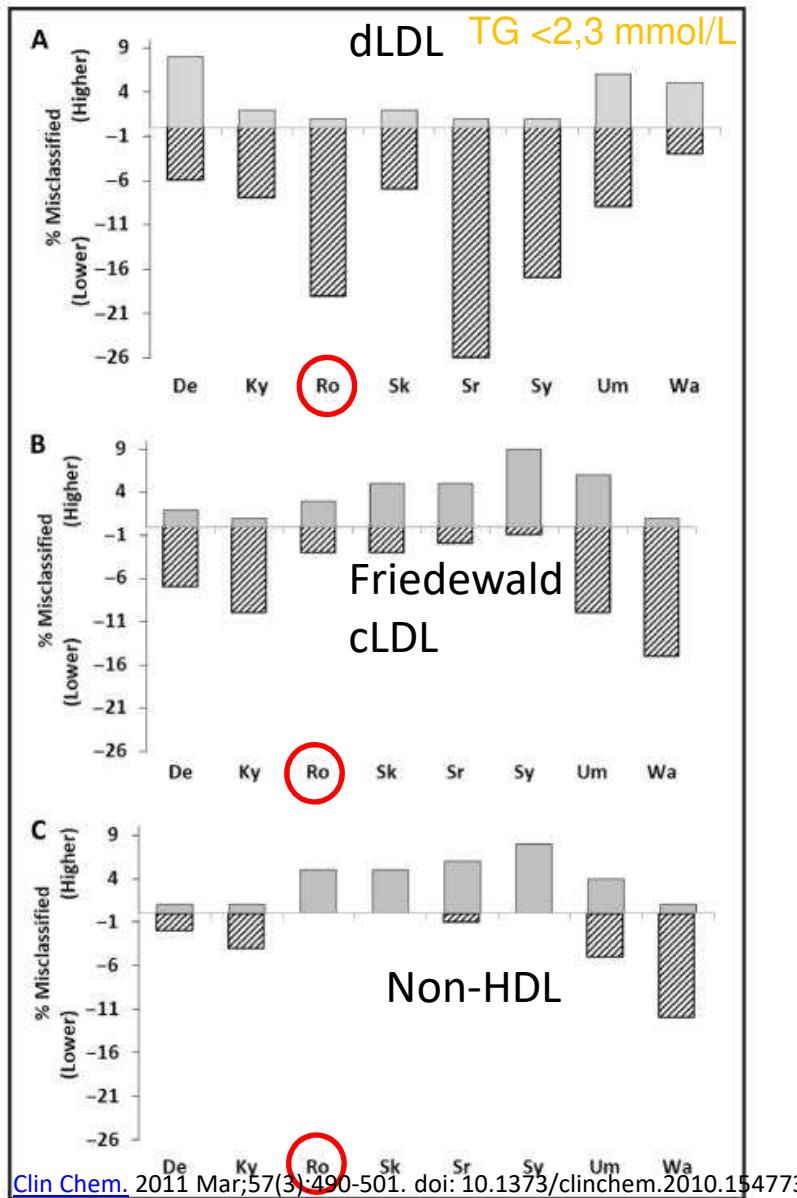
$TG \times 0,45 \quad TG/5 \text{ (mg/dl) or } TG/2.2 \text{ (mmol/l)}$

VLDLC overestimated in hypertriglyceridemia
Dus LDL onderschat bij hoog TG.



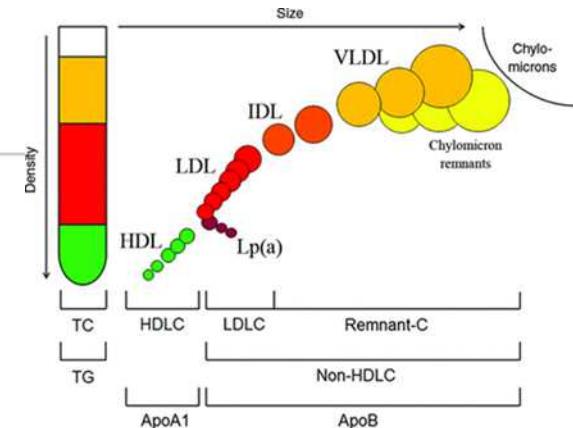
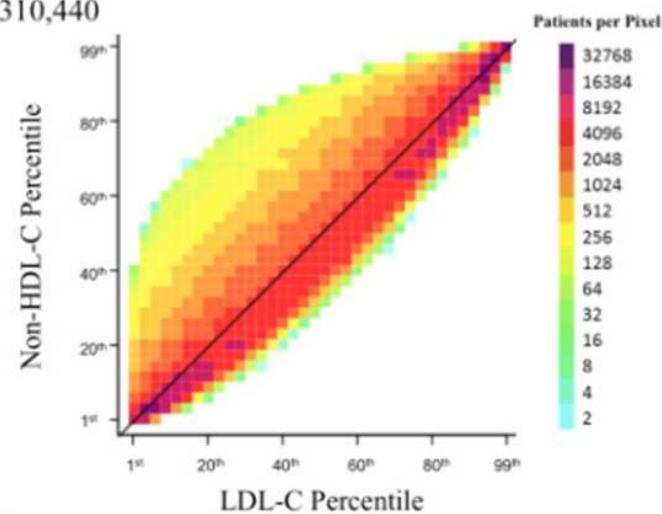
Friedewald WT et al. Clin Chem 1972;18:499-502.

Lost de directe LDL dit op? Nee, maar non-HDL wel

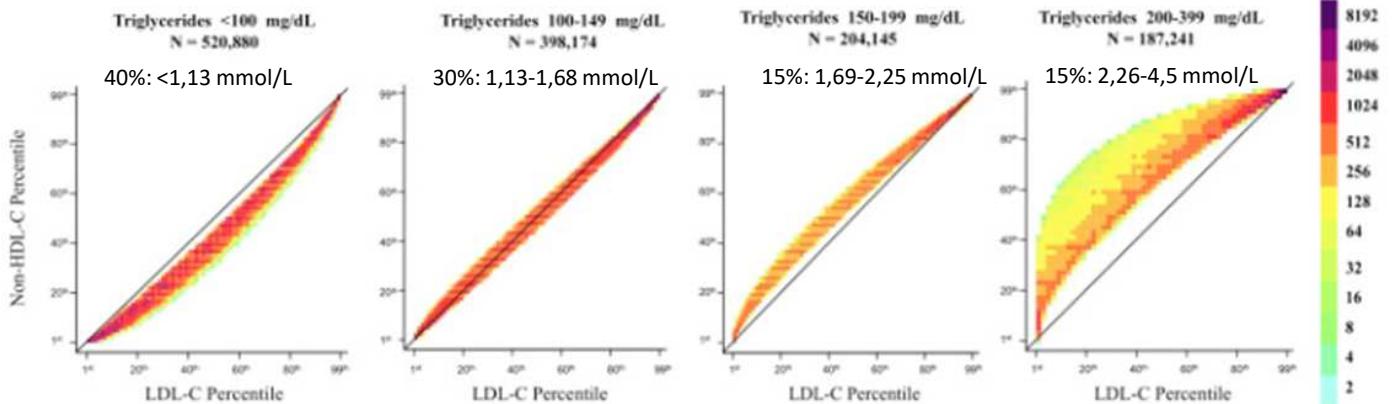


LDL afhankelijk van TG

A Total population, N = 1,310,440



B By triglyceride categories



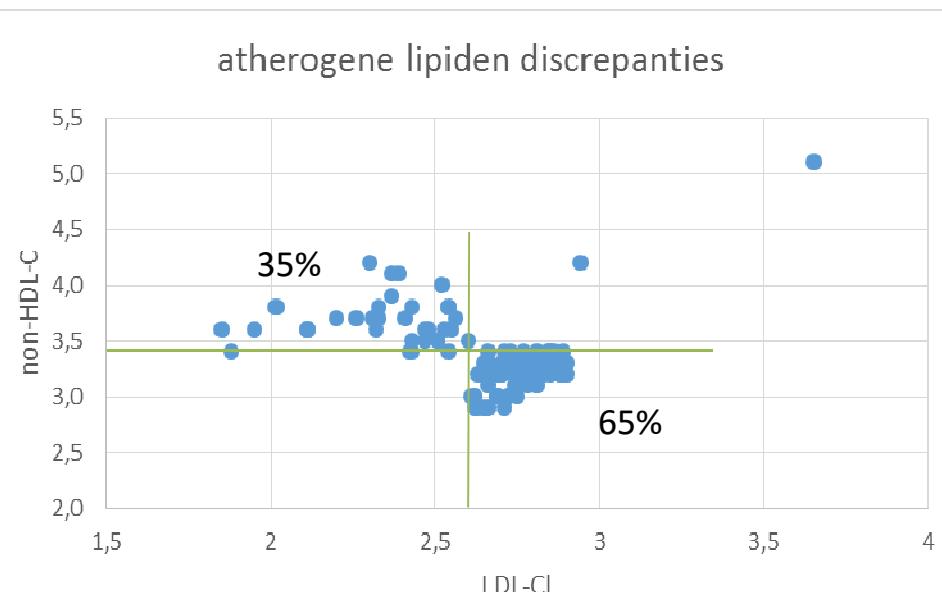
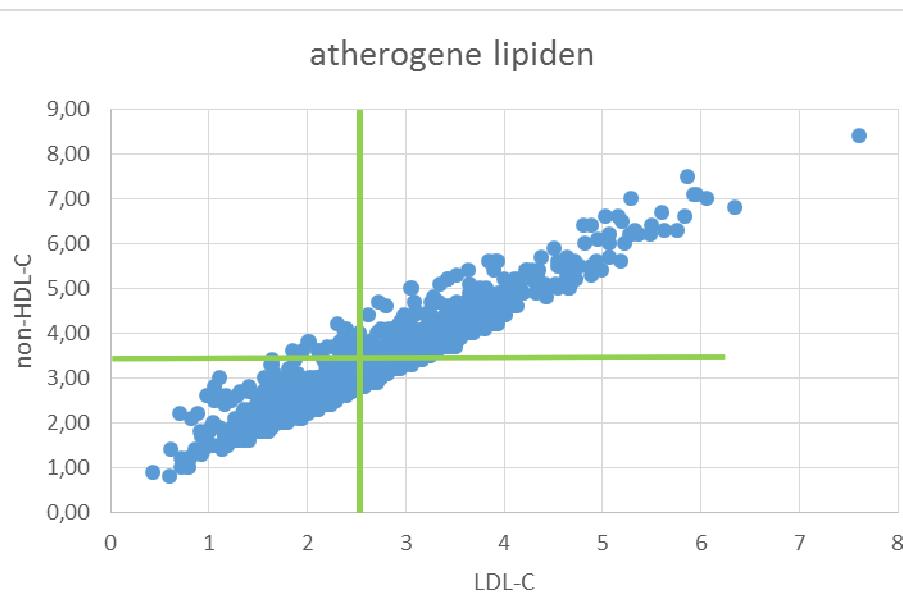
J Am Coll Cardiol. 2013 Nov 19;62(21):1960-1965.
doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.045.

Data Catharina-praktijk

957 lipidenprofielen: 30 ntb LDL-C (3%)

30 ntb LDL-C wv 28 non-HDL >3,4 mmol/L

11% discrepant, 7% gunstiger met non-HDL, 5% ongunstiger met non-HDL



Meten we LDL-C juist?

Bereken LDL-C middels de Friedewald formule behalve bij verhoogd TG (definitie hiervan is afhankelijk van lokaal laboratorium). ~~Meet LDL-C direct bij verhoogd TG.~~

Goudstandaard = ultracentrifuge

Beide methoden (berekend en direct) afwijking tov goudstandaard

Probleem bij:

lage concentratie LDL en/of HDL
hoge concentratie TG

Directe methoden grote (tussen-methode) verschillen

Berekening niet mogelijk bij extreem hoge triglyceriden (>4,5 mmol/L)

Voor monitoren therapie is non-HDL goed alternatief

Gebruik LDL-C of non-HDL-C voor het monitoren van het effect van cholesterolverlagende behandeling, waarbij een LDL-C van 1,8 en 2,6 mmol/l correspondeert met een non-HDL-C van 2,6 en 3,4 mmol/l.

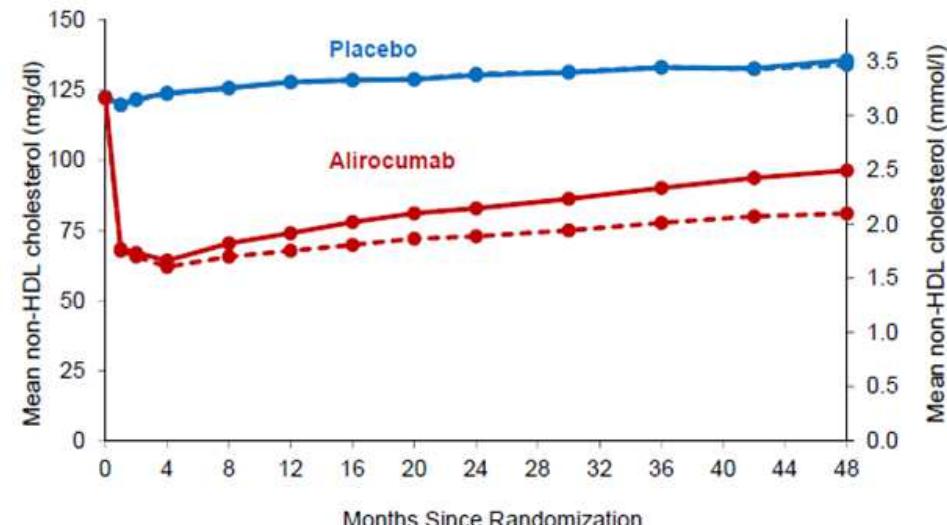
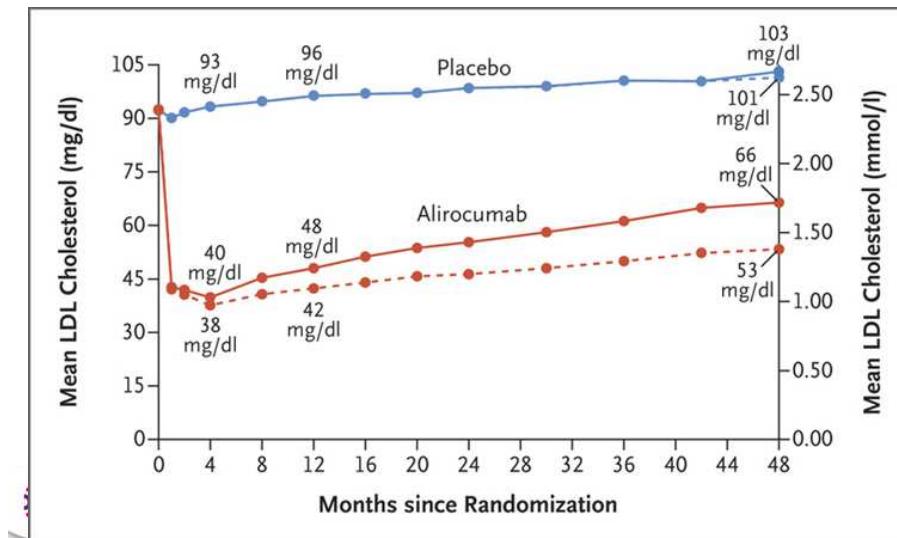


Non-HDL cLDL in studies

NEJM 2018; 379: 2097-2107: To prevent the occurrence of one primary end-point event, 49 patients (95% CI, 28 to 164) would need to be treated for 4 years.

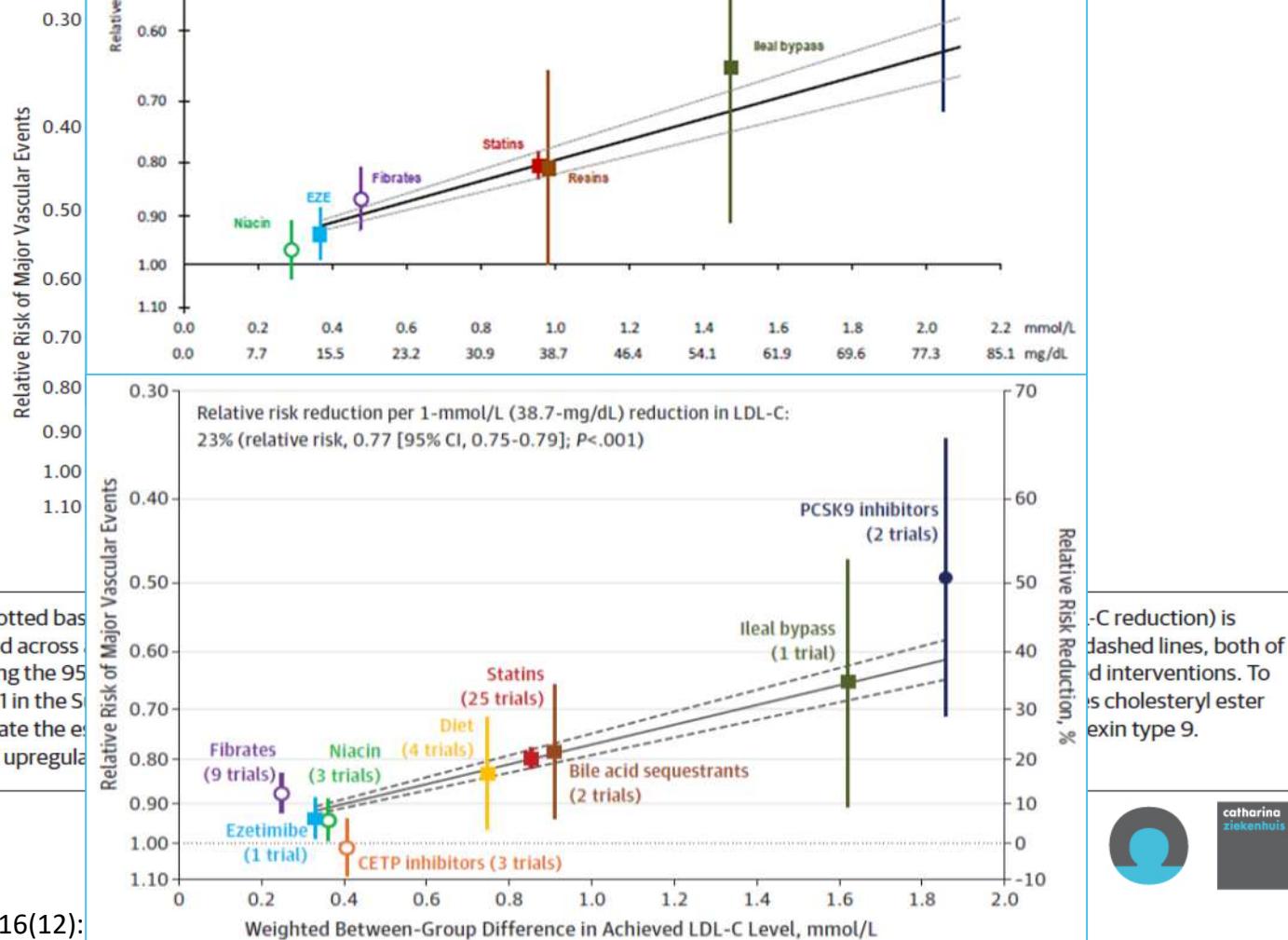
Figure S4. Levels of Non-HDL Cholesterol, Apolipoprotein B, Triglycerides, HDL Cholesterol, Lipoprotein(a), and Total Cholesterol in the Trial.

Non-HDL Cholesterol



Non-HDL

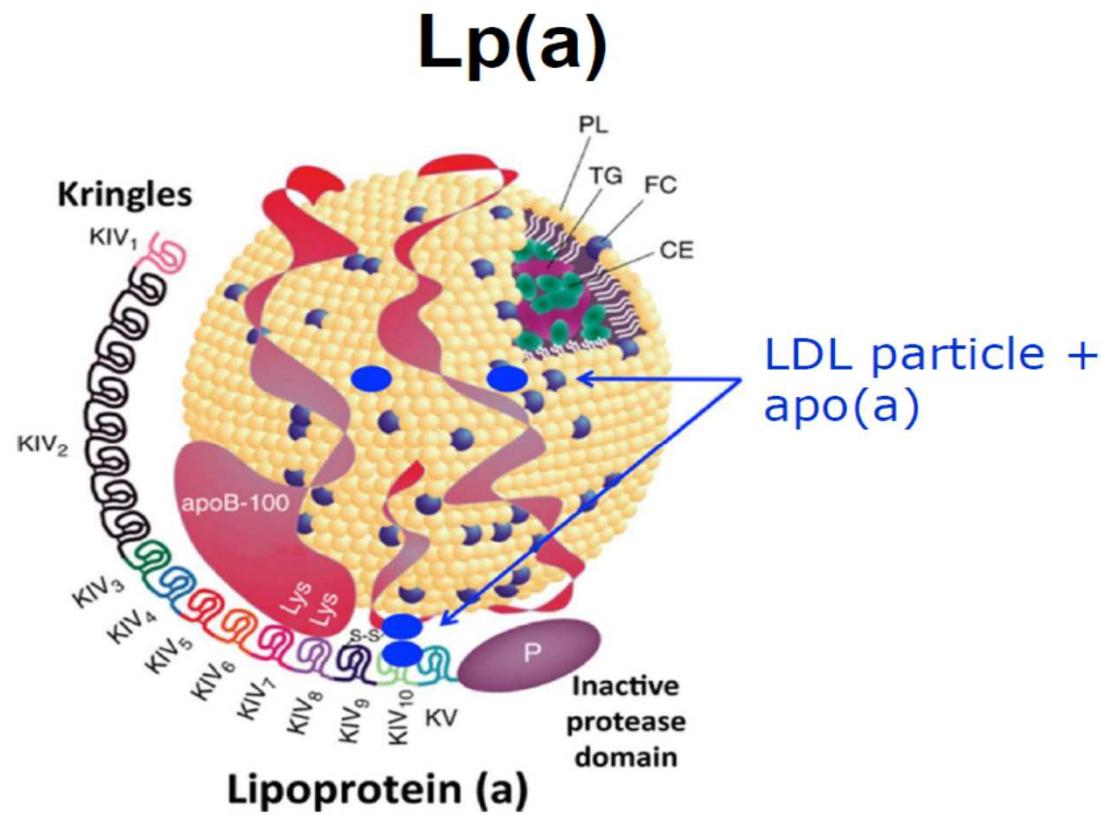
Figure 3. Weighted Between-Group Events for Each Class of Intervention



Each type of intervention is plotted based on the achieved LDL-C level (weighted across trials in that class). The square data markers indicate the effect size and 95% CI for each intervention. The vertical lines depict the 95% CIs for each intervention. To the right of the plot, the relative risk reduction is shown as a percentage.



Andere markers: Lp(a)

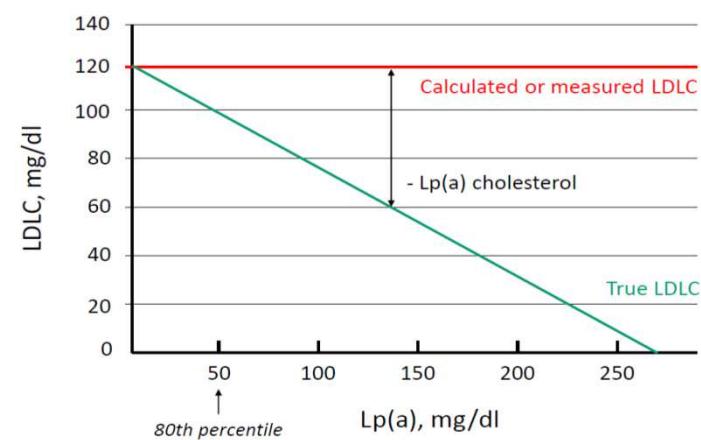
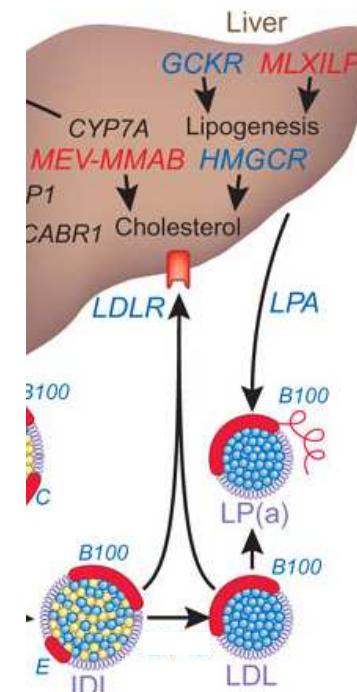


Nordestgaard BG et al. Eur Heart J 2010;31:2844-53.

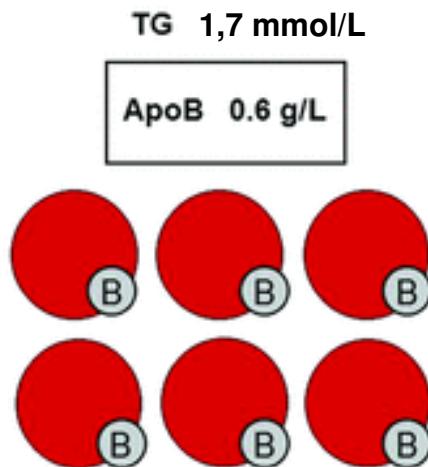
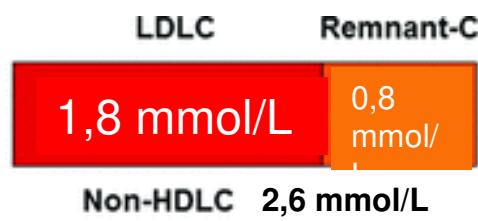
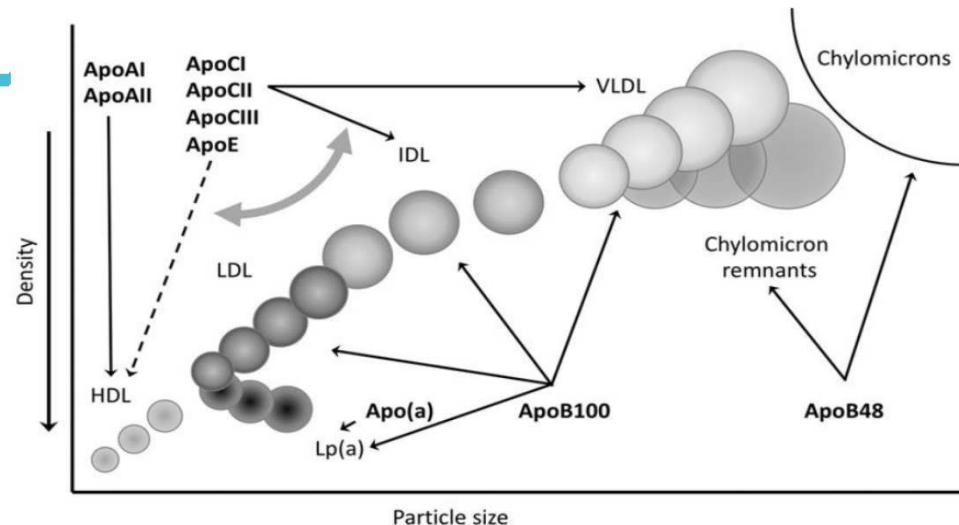


Lp (a)

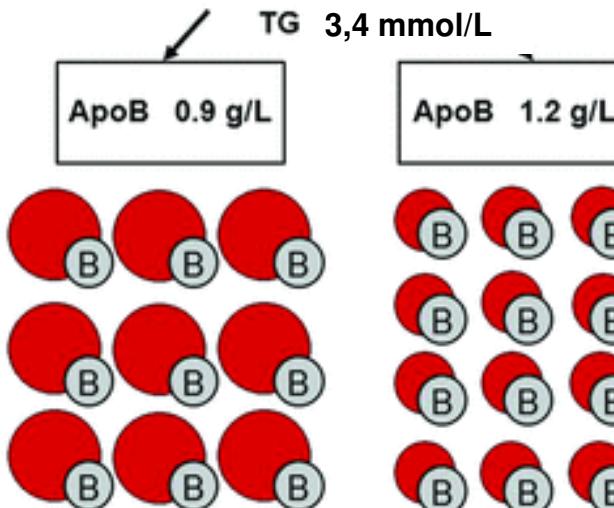
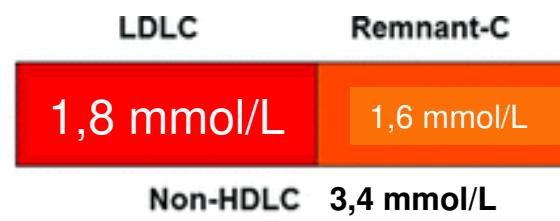
- Lijkt op LDL
- Functie niet precies bekend
 - Stolling?
- Onafhankelijke risicofactor
- Erfelijk bepaald
- Wordt meegemeten en mee berekend met LDL, bij hele hoge Lp(a) concentraties foutief verhoogd LDL corrigeren middels formule:
$$cLDLc = TC - HDL - (TG/2,2) - (Lp(a) * 0,00078)$$
- Non-HDL bevat ook Lp(a)
- Statines verlagen Lp(a) niet, PCSK9 remmers wel, al is nog niet bewezen dat daardoor het risico daalt



ApoB



Patient 1

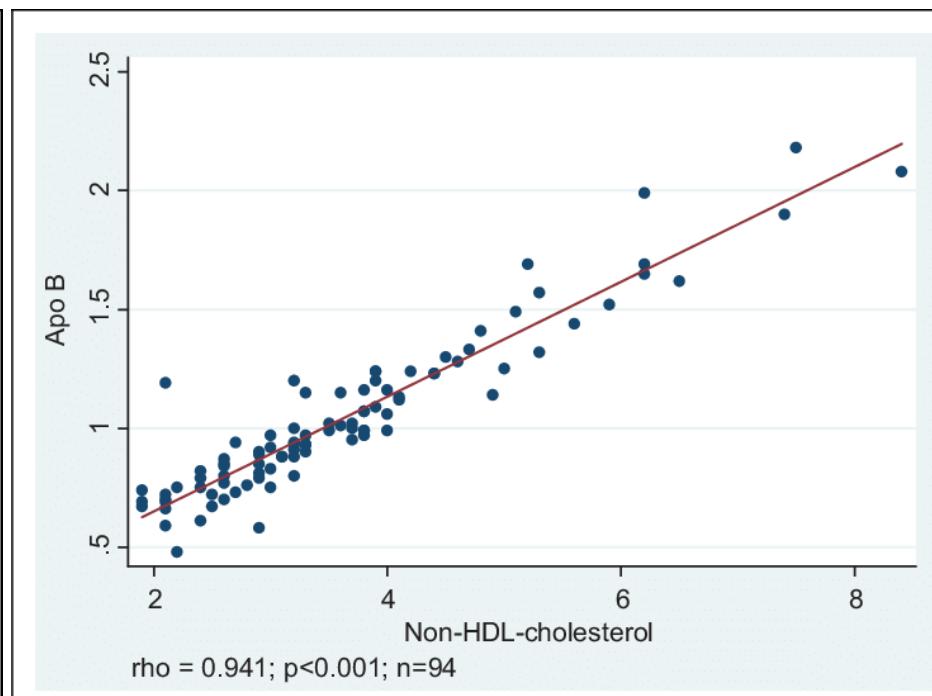
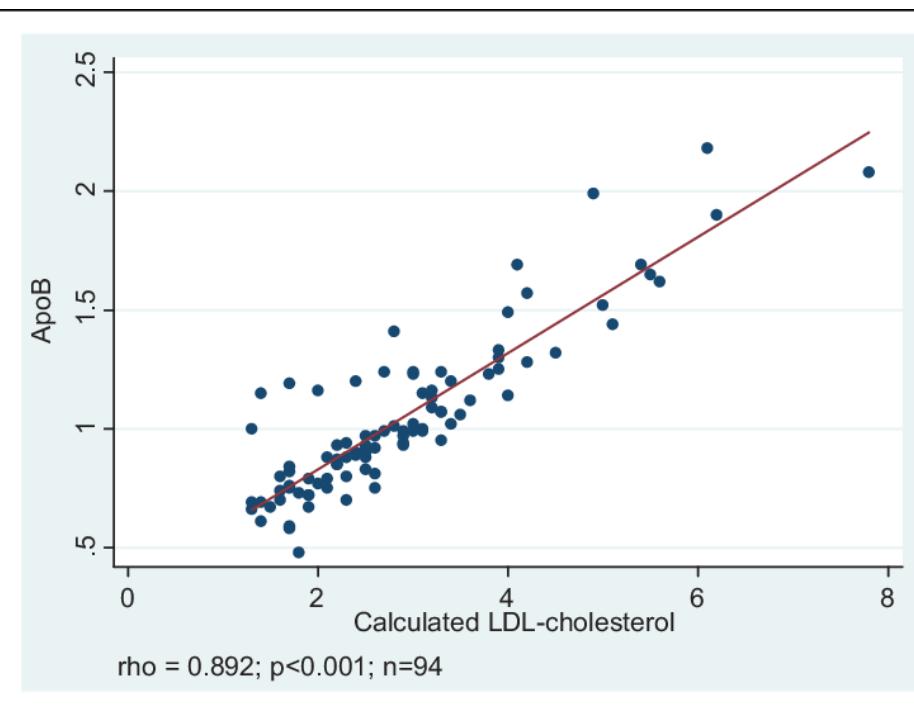


Patient 2

Patient 3



ApoB en cLDL of non-HDL



Samengevat

Met nieuwe richtlijn is cLDL-cholesterol een uitdaging geworden:

Analytisch (ivm TG concentratie, complexiteit particles, variatie op de meting, Lp(a) en in risicogroepen zoals DM)

Klinisch (resterende risico op HVZ, atherogeniciteit)

Non-HDL is welkom alternatief (daarnaast apoB en Lp(a))

Vergeet cholesterol en triglyceriden niet

Table 5. Examples of interlaboratory uncertainty when plasma lipid parameters are determined by different methods.

Assay	Assumed total error	Defined concentration in model patient	Range of uncertainty
TC	9% ^a	200 mg/dL (5.2 mmol/L)	182-218 mg/dL (4.7-5.7 mmol/L)
TG	15% ^a	250 mg/dL (2.8 mmol/L)	212-288 mg/dL (2.4-3.3 mmol/L)
HDLC	-20% to +36% ^b	40 mg/dL (1.0 mmol/L)	32-54 mg/dL (0.8-1.4 mmol/L)
Non-HDLC	Derived from TC and dHDLC	160 mg/dL (4.1 mmol/L)	128-186 mg/dL (3.3-4.8 mmol/L)
Measured LDLC	-26% to +32% ^b	110 mg/dL (2.8 mmol/L)	82-145 mg/dL (2.1-3.8 mmol/L)
Estimated LDLC (Friedewald)	Derived from TC, TG, and dHDLC	110 mg/dL (2.8 mmol/L)	70-144 mg/dL (1.8-3.7 mmol/L)
ApoB	12% ^c	110 mg/dL (1.1 g/L)	97-123 mg/dL (0.9-1.2 g/L)

^a Based on NCEP analytical performance criteria (41).

^b Total error ranges observed by Miller et al. (44) across different dLDLC and dHDLC methods in dyslipidemic samples. The total error combines systematic bias and random imprecision. The tables are not relevant for the monitoring of a patient by the same laboratory/method over time. In this situation, the bias remains constant and only the (in)precision

Kortsluiting ?

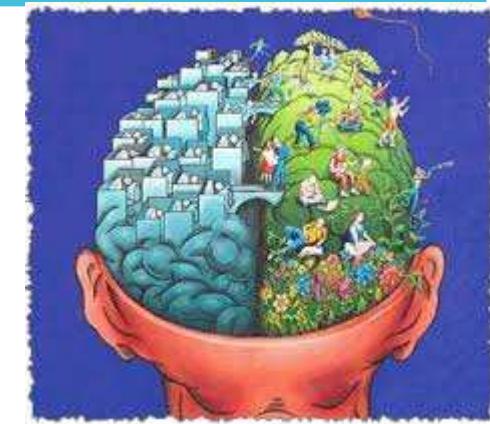
Wat is nu gezonde voeding bij een gezonde leefstijl ?

Afhankelijk van de 'aandoening' ?

Hoge bloeddruk/hoog cholesterol/diabetes/...

The screenshot shows a navigation bar with links to Hartstichting, Inleiding, Gezonde voeding (highlighted in red), Recepten, Beweging, Ontspanning, and Ken. Below the navigation is a teal banner with the text "Gezonde voeding". Underneath the banner, there's a section titled "Schijf van 5" with a subtext explaining the "Schijf van Vijf" dietary guidelines. A small image of a woman looking at a grocery store shelf is shown, along with a "← →" navigation icon and the text "Eten met gezond verstand".

versus



Afsluitend...

Concept RTA?

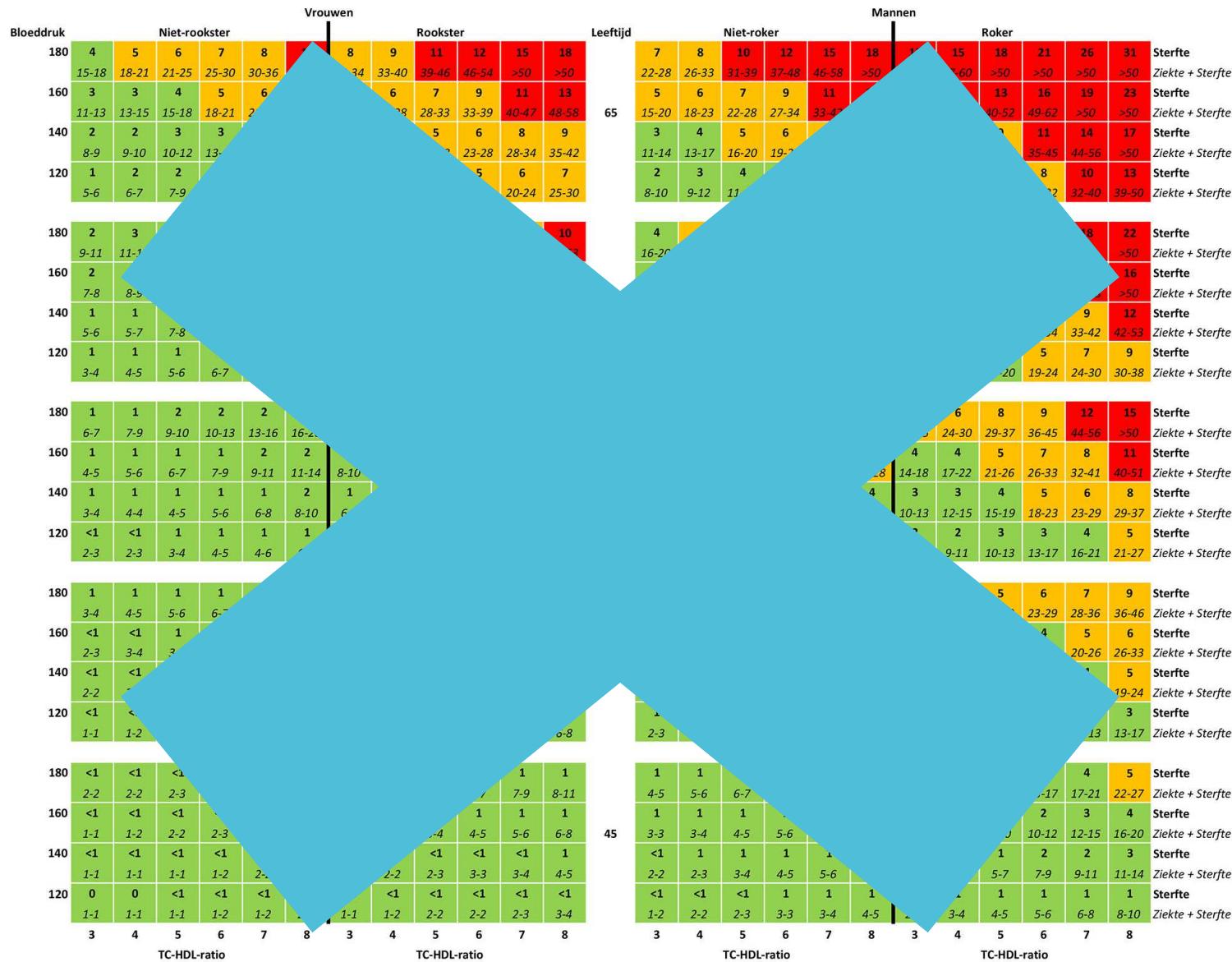
**Gedreven
door het
leven.**

83



Casus

- Man, 57 jaar, bekend met: DMII ('13), non-STEMI wv PCI ('18), CABG ('19)
- Rookt, let niet op voeding
- Lipidenprofiel:
 - TC 5.70mmol/L
 - HDL 0.99mmol/L
 - LDL 3.50mmol/L
 - Non-HDL 4.7 mmol/L
 - TC/HDL ratio 5.8
 - TG 2.7mmol/L
- HbA1c 70mmol/mol
- RR 125/80mmHg
- Medicatie:
 - Metformine 1x 1000mg (maximaal verdraagbaar)
 - Gliclazide 1x 120mg
 - Insuline
 - Acetylsalicylzuur 1x 80mg
 - Perindopril 1x 8mg
 - Metoprolol succinaat 1x 50mg



	Streefwaarde LDL-cholesterol (mmol/l)		
	≤ 70 jaar	> 70 jaar	Niet kwetsbaar
		Kwetsbaar	
Eerder vastgestelde hart- of vaatziekte (onder andere acuut coronair syndroom; angina pectoris; coronaire revascularisatie; TIA of beroerte; aorta-iliotemoriale atherosclerose; aorta-aneurysma; claudicatio intermittens of perifere revascularisatie). Bij beeldvorming aangetoonde atherosclerotische stenose of ischemie	< 1,8	< 2,6	Indien medicatie wordt gegeven bij voldoende levensverwachting: < 2,6

Casus

- Lipidenprofiel:
 - TC 5.70mmol/L
 - HDL 0.99mmol/L
 - **LDL 3.50mmol/L**
 - **Non-HDL 4.7 mmol/L**
 - TC/HDL ratio 5.8
 - TG 2.7mmol/L
- **HbA1c 70mmol/mol**

Streef-LDL: <1.8mmol/L

Streef non-HDL: < 2.6 mmol/L

- 50% reductie van baseline

Streef-HbA1c: <53mmol/mol

Leefstijladvies! GLI mag niet vanuit 2^e lijn worden voorgeschreven, wel vanuit 1^e.

Concept RTA:

- Hoge dosis statine, of combinatie van statine met ezetimib als LDL-c \geq 1.8 mmol/l (non-HDL 2.6 mmol/L)
- Intensieveer de therapie als na 3 maanden LDL-c nog steeds \geq 1.8 mmol/l is.
- Overweeg bij patiënten met HVZ en DM2 het toevoegen van een SGLT-2-remmer of een GLP-1-receptoragonist aan metformine.

Maar.....

Behandelen we dan adequaat genoeg???

CV Risk Category	LDL-C Goals	
	2016 Guidelines	2019 Guidelines
Very high risk	LDL-C < 1.8 mmol/L <i>OR</i> ≥ 50% reduction if baseline LDL-C is 1.8–3.5 mmol/L	LDL-C < 1.4 mmol/L AND ≥ 50% LDL-C reduction from baseline BUT LDL-C < 1.0 mmol/L when prior event was within <2 years
High risk	LDL-C < 2.6 mmol/L <i>OR</i> ≥ 50% reduction if baseline LDL-C is 2.6–5.2 mmol/L	LDL-C < 1.8 mmol/L AND ≥ 50% LDL-C reduction from baseline
Moderate risk	< 3.0 mmol/L	LDL-C < 2.6 mmol/L
Low risk	< 3.0 mmol/L	LDL-C < 3.0 mmol/L



Bedankt voor uw aandacht!

