

NIEUWE CHOLESTEROLREMMERS VOOR WIE?

CHOLESTEROLBELEID IN PRAKTIJK

Tine De Backer – Ellen Van Leeuwen

UZ-UGent

FTB 14 december 2022

FTB 14 december 2022

INHOUD

- Toch ook over statine en het CVR totaal
- Discussie “treat to target”
- Wat als je lager wil gaan
 - Ezetimibe
 - PCSK9 inhibitoren
 - Inclisiran
 - Bempedoinezuur
- Adhv casussen

BIJ CHOLESTEROLBEHANDELING

- Doel: preventie cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit
- Deel van de aanpak van het totaal cardiovasculair risico:
mortaliteit en morbiditeit verminderen
- Leefstijlveranderingen zijn essentieel, ook bij gebruik cholesterolremmers

**ESC**European Society
of CardiologyEuropean Heart Journal (2020) **41**, 111–188

doi:10.1093/eurheartj/ehz455

ESC/EAS GUIDELINES

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)

Authors/Task Force Members: François Mach* (Chairperson) (Switzerland), Colin Baigent* (Chairperson) (United Kingdom), Alberico L. Catapano^{1*} (Chairperson) (Italy), Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Manuela Casula¹ (Italy), Lina Badimon (Spain), M. John Chapman¹ (France), Guy G. De Backer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Brian A. Ference (United Kingdom), Ian M. Graham (Ireland), Alison Halliday (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Terje R. Pedersen (Norway), Gabriele Riccardi¹ (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marc S. Sabatine (United States of America), Marja-Riitta Taskinen¹ (Finland), Lale Tokgozoglu¹ (Turkey), Olov Wiklund¹ (Sweden)

CASUS

Man, 52 jaar, Afrikaanse origine

Risicofact: gerookt tot maart 2022. Fysiek actief. Familiaal onbekend.

Pers vg: blanco. Med:-

Bloeddruk 120/90 mmHg

09/2022 Consult cardioloog wegens hartkloppingen, cardio-uitwerking volledig nl, stressgebonden

Bloedafname 2022

- Glycemie 88
- Creatinine: 0.80 mg/dL
- Hematocriet: 47,4 %
- Cholesterol: 258 mg/dL
- HDL-Cholesterol: 46 mg/dL
- LDL-Cholesterol berekend: 186 mg/dL
- Non-Hdl cholesterol: 212 mg/dL
- Cholesterol ratio: 5,6

In verslagbrief cardioloog, wegens ongunstig lipiden profiel opstart adviseer ik opstart cholesterolbehandeling

Wat doet u?

A Ik start een statine

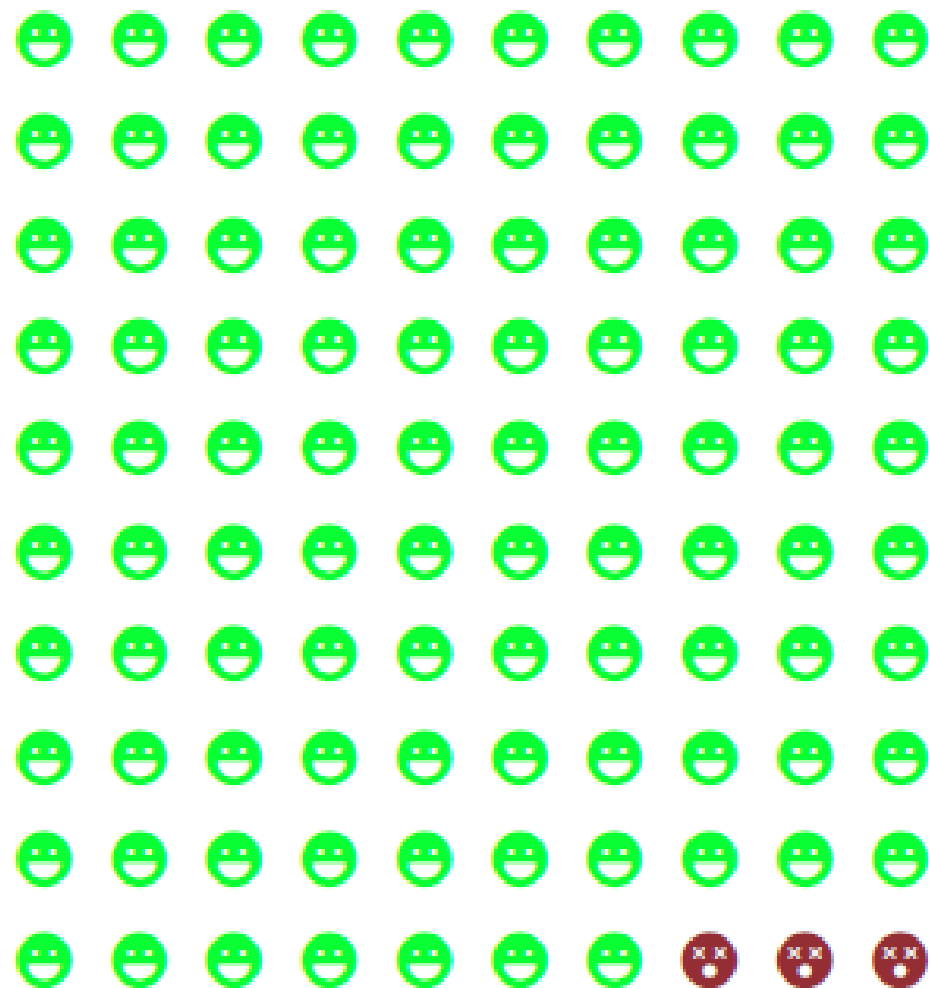
B Ik start Suvezen (rosuvastatine 10 mg/ezetimibe 10 mg)

C Ik start geen medicatie op

KCE TOOL OPSTART STATINE – SCORE

Deze grafieken vergelijken het risico om te sterven aan een hartaanval of een beroerte in de komende 10 jaar met en zonder statines voor 100 mensen met hetzelfde risiconiveau als u.

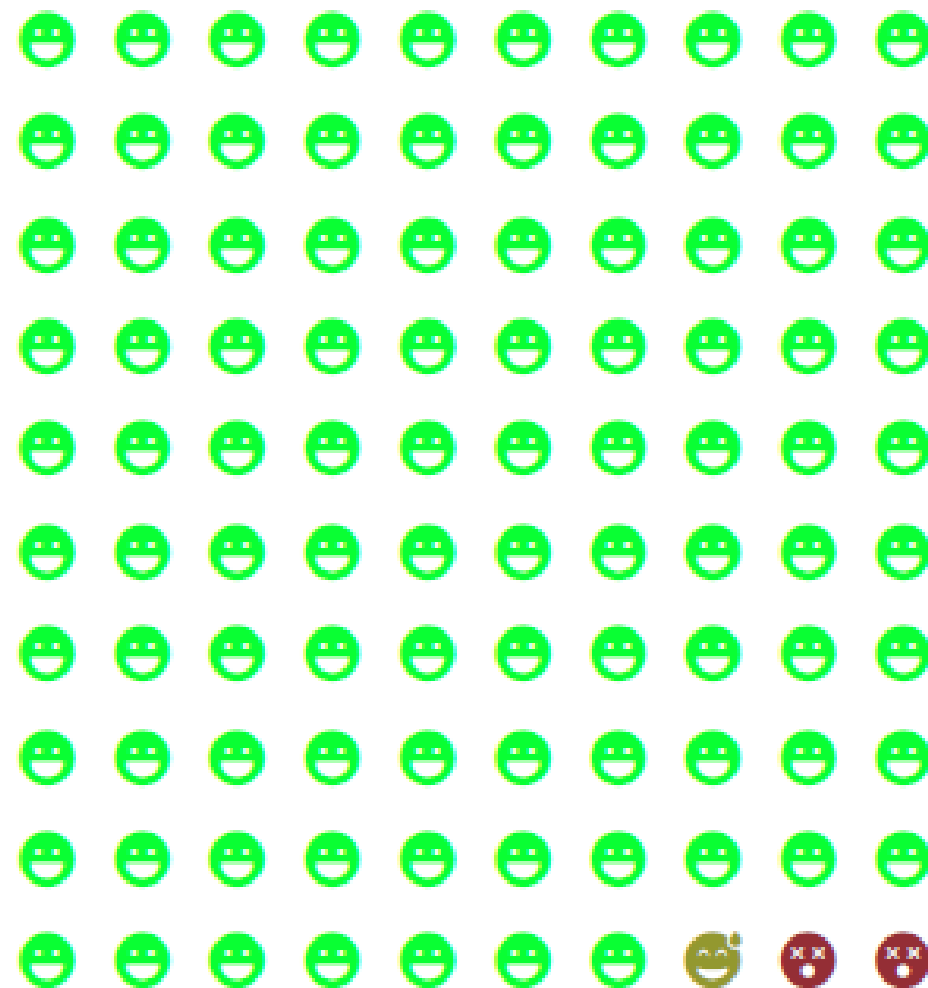
100 personen hebben een GEMIDDELD risico op sterfte door een infarct of beroerte in de komende 10 jaar. Zij nemen geen statines.



10 jaar later: 97 personen zijn niet overleden door een infarct of beroerte.

3 personen zijn overleden door een infarct of beroerte.

100 personen hebben een GEMIDDELD risico op sterfte door een infarct of beroerte in de komende 10 jaar. Zij nemen wel statines.



10 jaar later: 98 personen zijn niet overleden door een infarct of beroerte, waarvan 1 persoon dankzij statines.

2 personen zijn overleden door een infarct of beroerte.

Belgische SCORE	Europese SCORE
Vrouw	Man ✓
Rookt niet	Rookt ✓
Leeftijd (40-65 jaar)	52 ✓
Systolische bloeddruk (mmHg)	120 ✓
Totale cholesterol	258 ✓
HDL cholesterol	46 ✓
mg/dL ✓	mmol/L
Bereken	

Neveneffecten van statines

Op 100 personen die statines nemen:

5 personen krijgen last van spierpijn

1 persoon krijgt diabetes

Minder dan 1 persoon krijgt te maken met nierfalen


STATINES IN PRIMAIRE PREVENTIE

- KCE tool is gebaseerd op meta-analyse Chou 2016
- Statine therapie versus placebo geassocieerd met verminderd risico: (NNT op 2-6jaar)
all-cause mortality [RR], 0.86 [95% CI, 0.80 to 0.93]; absolute risk difference [ARD], -0.40%; number needed to treat [NNT], 250
cardiovascular mortality RR, 0.82 [95% CI, 0.71 to 0.94]; ARD, -0.20%; NNT, 500,
stroke RR, 0.71 [95% CI, 0.62 to 0.82]; ARD, -0.38%; NNT, 263
myocardial infarction RR, 0.64 [95% CI, 0.57 to 0.71]; ARD, -0.81%; NNT, 123
composite cardiovascular outcomes RR, 0.70 [95% CI, 0.63 to 0.78]; ARD, -1.39%; NNT, 72

Conclusion of the authors: *Benefits appear to be present across diverse demographic and clinical subgroups, with greater absolute benefits in patients at higher baseline risk*

DOELTREFFENDHEID AFHANKELIJK VAN RISICO:

Bvb CVR 5 nr 4 (NNT 100) of 1 naar 0,8 (nnt500)

 **Hoog risico's:** mensen die al opspoorbare HVZ hebben (maar die nog geen HVZ-incident hadden), mensen met type 1 of type 2 diabetes, met een chronische nieraandoening (CKD) en met zeer hoge individuele risicofactoren

MAAR HET RISICO OP BIJWERKINGEN BLIJFT CONSTANT

- Redelijk veilig?
- Op 10.000 patiënten die statines nemen vergeleken met evenveel patiënten die er geen nemen, na 5 jaar (Chou 2016)
 - 50 – 100 bijkomende patiënten met spierpijn en -zwakte
 - 5 bijkomende patiënten met ernstige spierziekte (myopathie)
 - 50 – 100 bijkomende patiënten met diabetes
 - 5 – 10 bijkomende patiënten met een hersenbloeding
- En interacties...

CONCLUSIE KCE 2019

Conclusie: enkel bij patiënten met een hoog cardiovasculair risico hebben statines een gunstige risico-batenverhouding en zijn kosteneffectief

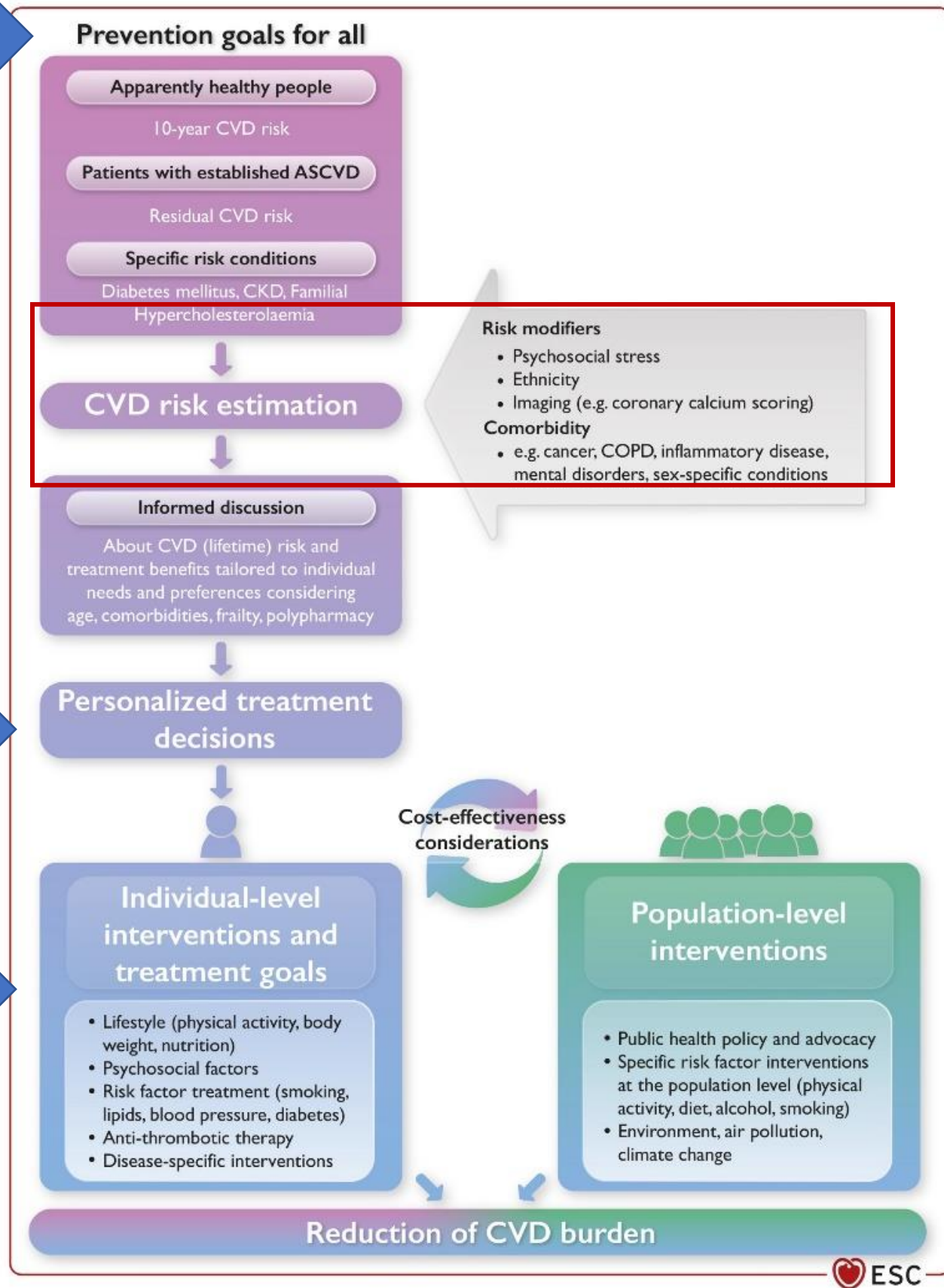
↔ 1,5 miljoen statinegebruikers in België

En grote meerderheid in primaire cardiovasculaire preventie

KCE RAPPORT 2019 SLECHTE THERAPIETROUW

- Problematische therapietrouw: totaal aantal gebruikers stabiel, elk jaar 20% nieuwe gebruikers dus evenveel stoppen elk jaar
- Bij de nieuwe gebruikers: kleine helft therapietrouw (>80%), en bij iets meer dan 20% 1 verpakking

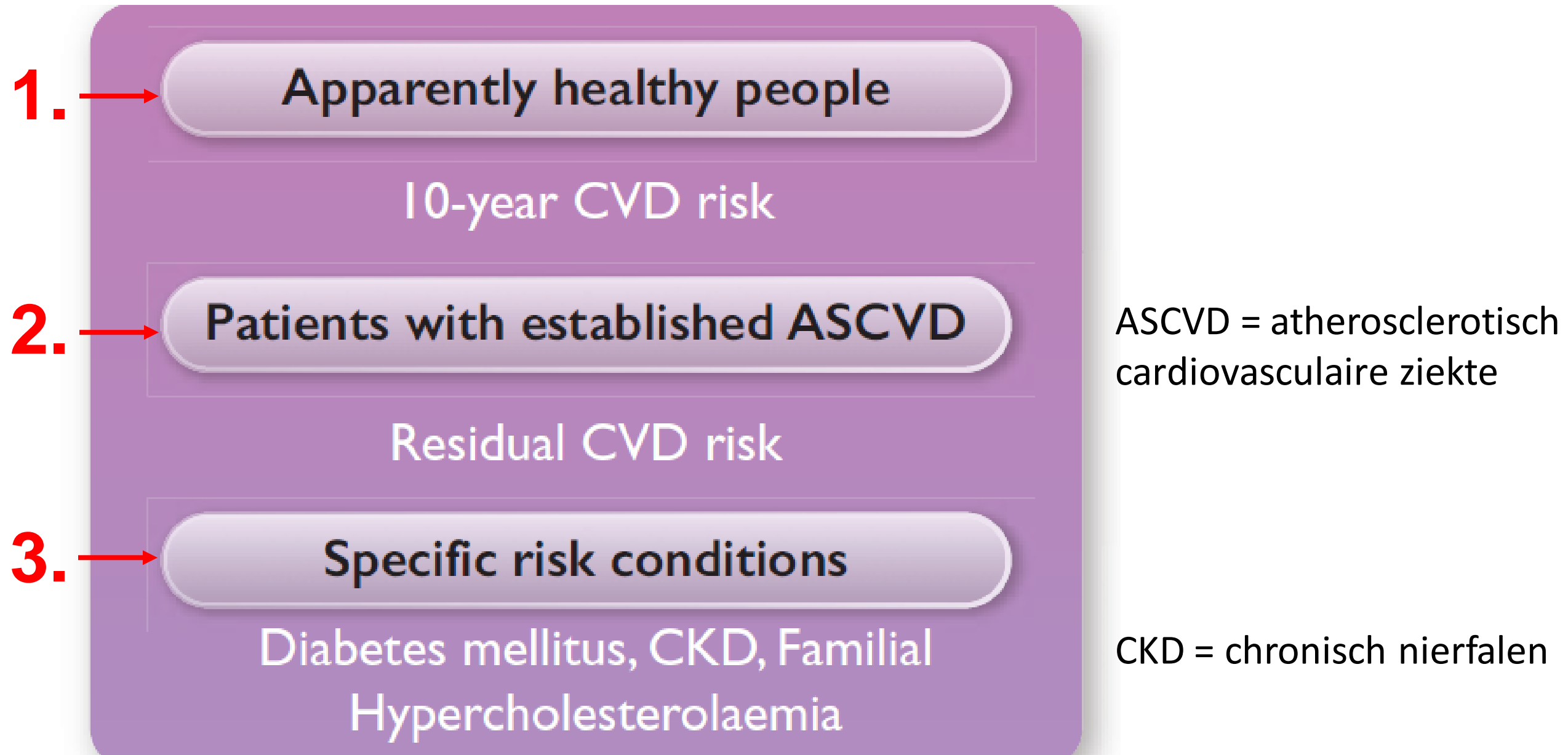
Prevention of CVD



www.thennt.com

Cardiovasculair risicobeheer – bij wie?

- Onderscheid tussen 3 grote groepen



1. Preventie in Apparently Healthy People

- “Apparently Healthy” = personen **zonder**:
 - Atherosclerotisch cardiovasculaire ziekte (ASCVD)
 - Type 2 diabetes mellitus
 - Chronisch nierfalen (CKD)
 - Familiale hypercholesterolemie

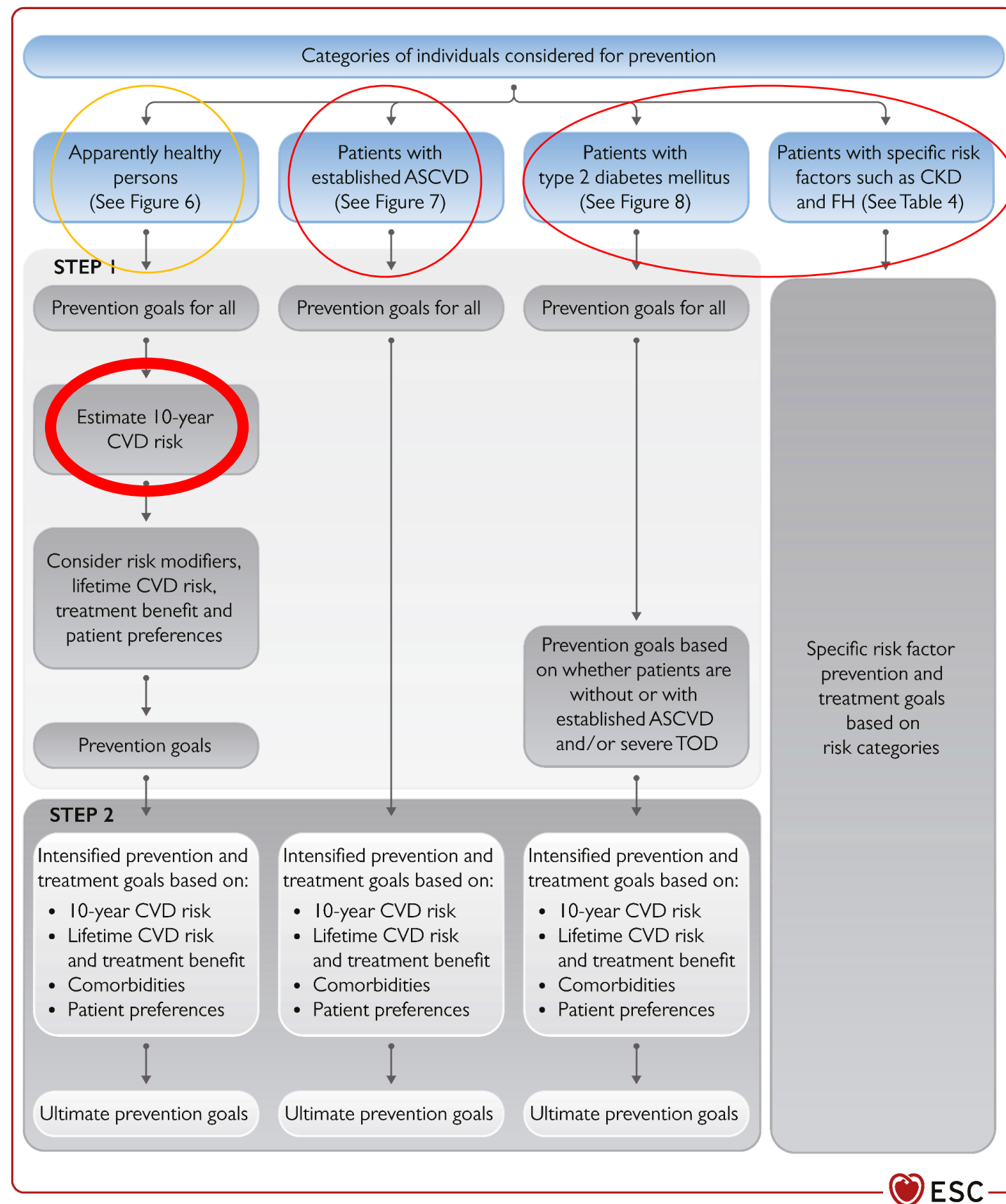
Hoe schatten we het CV risico in bij de ogenschijnlijk gezonde mensen?

Recommendations for cardiovascular disease risk estimation (1)

Recommendations	Class	Level
In apparently healthy people <70 years without established ASCVD, DM, CKD, genetic/rarer lipid or BP disorders, estimation of 10-year fatal and non-fatal CVD risk with SCORE2 is recommended.	I	B
In apparently healthy people ≥70 years without established ASCVD, DM, CKD, genetic/rarer lipid or BP disorders, estimation of 10-year fatal and non-fatal CVD risk with SCORE2-OP is recommended.	I	B
In apparently healthy people, after estimation of 10-year fatal and non-fatal CVD risk, lifetime risk and treatment benefit, risk modifiers, frailty, polypharmacy, and patient preferences should be considered.	IIa	C
Patients with established CVD and/or DM and/or moderate-to-severe renal disease and/or genetic/rarer lipid or BP disorders are to be considered at high or very high CVD risk.	I	A

Recommendations for cardiovascular disease risk estimation (2)

Recommendations	Class	Level
A stepwise treatment-intensification approach aiming at intensive risk factor treatment is recommended for apparently healthy people at high or very high CVD risk, as well as patients with established ASCVD and/or DM, with consideration of CVD risk, treatment benefit of risk factors, risk modifiers, comorbidities, and patient preferences.	I	B
Treatment of ASCVD risk factors is recommended in apparently healthy people without DM, CKD, genetic/rarer lipid, or BP disorders who are at very high risk (SCORE2 $\geq 7.5\%$ for age under 50; SCORE2 $\geq 10\%$ for age 50–69; SCORE2-OP $\geq 15\%$ for age ≥ 70 years).	I	C
Treatment of ASCVD risk factors should be considered in apparently healthy people without DM, CKD, genetic/rarer lipid, or BP disorders who are at high risk (SCORE2 2.5 to $< 7.5\%$ for age under 50; SCORE2 5 to $< 10\%$ for age 50–69; SCORE2-OP 7.5 to $< 15\%$ for age ≥ 70 years), taking CVD risk modifiers, lifetime risk and treatment benefit, and patient preferences into account.	IIa	C



Examples of a stepwise approach to risk stratification and treatment options

SCORE2 & SCORE2-OP

10-year risk of (fatal and non-fatal) CV events in populations at low CVD risk



 **Women**

 **Men**

Non-smoking

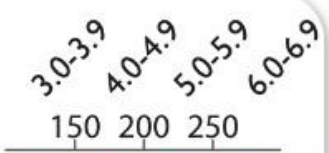
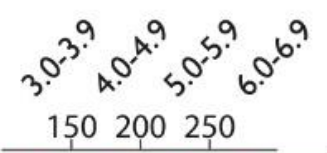
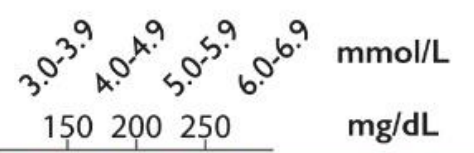
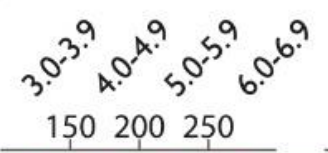
Smoking

Non-smoking

Smoking

Non-HDL cholesterol

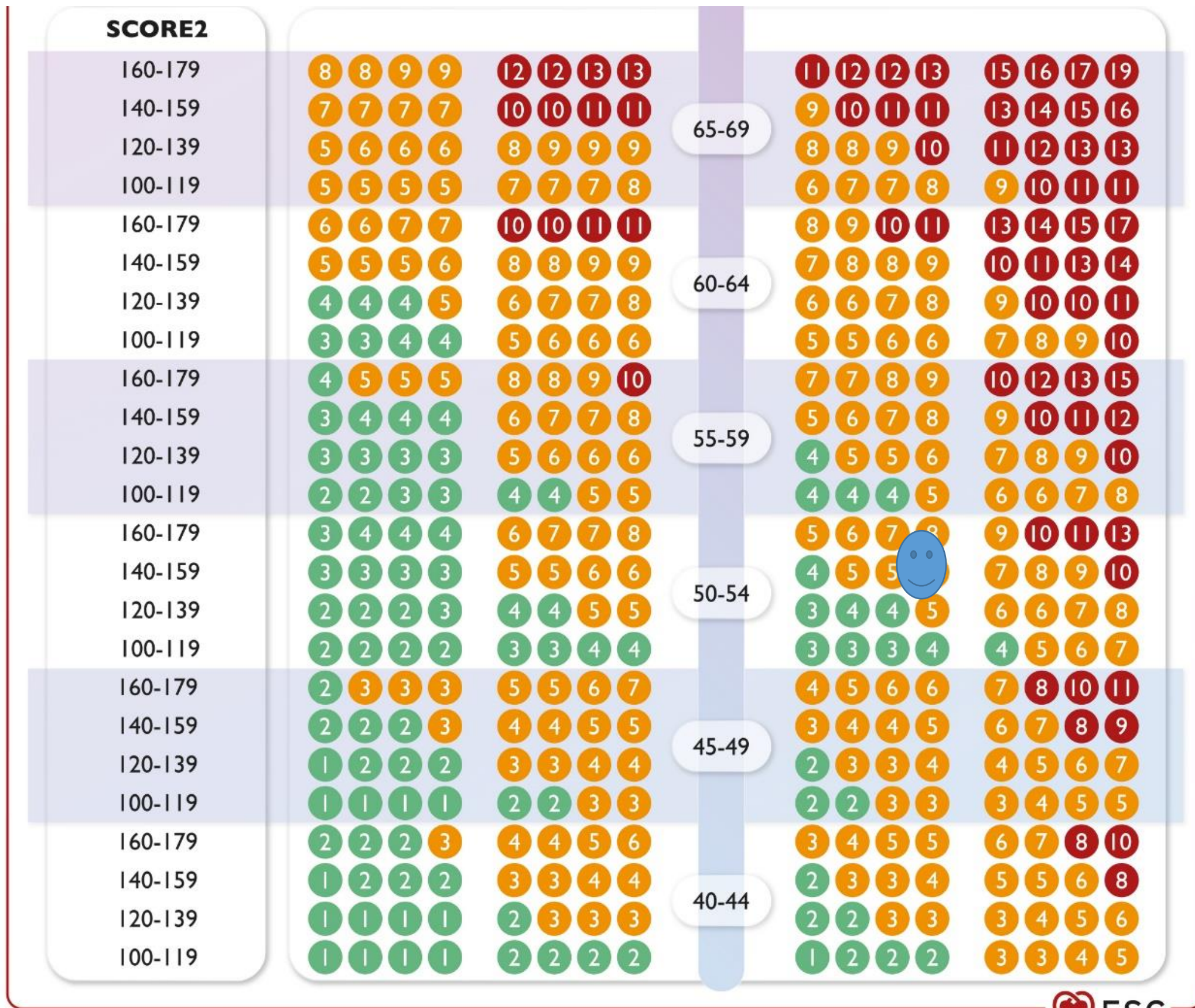
Systolic blood pressure (mmHg)
SCORE2-OP



Systolic blood pressure (mmHg)	Women Non-smoking				Women Smoking				Age (y)	Men Non-smoking				Men Smoking			
	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9		3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9	3.0-3.9	4.0-4.9	5.0-5.9	6.0-6.9
160-179	28	29	30	31	31	32	33	34	85-89	29	35	42	49	29	35	42	49
140-159	26	27	28	29	29	30	31	32	80-84	28	33	40	47	27	33	40	47
120-139	24	25	26	27	27	28	29	30	75-79	26	32	38	45	26	32	38	45
100-119	23	24	25	26	25	26	27	28	70-74	25	30	36	43	25	30	36	43
160-179	20	21	22	23	25	26	28	29		23	27	32	37	26	31	36	41
140-159	18	19	20	21	23	24	25	26		21	25	29	34	24	28	33	38
120-139	16	17	18	19	20	21	22	23		19	22	26	31	22	25	30	34
100-119	15	15	16	17	18	19	20	21		17	20	24	28	19	23	27	31
160-179	15	15	16	17	21	22	23	24		19	21	24	27	24	27	31	34
140-159	13	13	14	15	18	19	20	21		16	18	21	23	21	23	26	30
120-139	11	11	12	13	15	16	17	18		14	15	18	20	18	20	23	26
100-119	9	10	10	11	13	14	15	15		12	13	15	17	15	17	19	22
160-179	10	11	12	12	17	18	19	20		15	16	18	19	22	24	26	28
140-159	9	9	10	10	14	15	16	16		12	13	14	16	18	19	21	23
120-139	7	7	8	8	11	12	13	14		10	11	12	13	14	16	17	19
100-119	6	6	6	7	9	10	10	11		8	8	9	10	12	13	14	15

SCORE2 and SCORE2-OP risk chart for fatal and non-fatal (MI, stroke) ASCVD

Low CVD Risk (1)



**SCORE2 and SCORE2-OP
risk chart for fatal and
non-fatal (MI, stroke)
ASCVD
Low CVD Risk (2)**

CARDIOVASCULAR RISK CATEGORIES

Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk
 Assessment of arterial (carotid and/or femoral) plaque burden on arterial ultrasonography should be considered as a risk modifier in individuals at low or moderate risk.

Cardiovascular imaging for assessment of ASCVD risk
 CAC score assessment with CT should be considered as a risk modifier in the CV risk assessment of asymptomatic individuals at low or moderate risk.

Lipid analyses for CVD risk estimation
 Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP \geq180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,* with DM duration \geq10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE \geq5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE \geq1 % and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

LDL target related to CV risk/SCORE 2

				Primary Prevention targets	More intense Prevention targets
SCORE 2		SCORE 2-OP	CV risk	LDL – targets (mg/dl)	
<50 y	50-69 y	≥ 70 y			
<2,5%	<5%	<7,5%	Low to moderate	< 100 mg/dl	< 100 mg/dl
2,5 to <7,5%	5 to <10%	7,5 tot <15%	High		< 70 mg/dl ≥ 50% reduction
≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%	Very high	<70 mg/dl	< 55 mg/dl ≥ 50% reduction

Take home messages

Total risk calculation has its place
in directing a

“Overall Standard” approach → **“Patient Specific Tailored”** approach

In apparently healthy people estimate 10 y fatal and non-fatal CV risk with

SCORE 2 in < 70 y

SCORE 2 OP \geq 70 y

Treat ASCVD risk factors if

SCORE 2 > 7,5% < 50 y

SCORE 2 > 10% 50-69 y

SCORE 2 OP > 15% >70 y

Risk modifiers

- Psychosocial factors (stress, anxiety, depression)
- Ethnicity (e.g. South Asia immigrants)
- Family history of premature CVD
- Pregnancy complications
- Early menopause
- Erectile dysfunction
- Frailty
- Socioeconomic determinants
- Environmental exposure (e.g. air pollution)
- Calcium scoring on CT, Carotid Ultrasound
- No routine use for risk stratification:
 - Blood or urinary Biomarkers (e.g. hsCRP, apoB,...)
 - Genetic risk scores
 - Vascular tests or Imaging (ABI, scans (exc. CAC)...))

Recommendations for CVD risk modifiers

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Stress symptoms and psychosocial stressors modify CVD risk. Assessment of these stressors should be considered. ^{100–102}	IIa	B
CAC scoring may be considered to improve risk classification around treatment decision thresholds. Plaque detection by carotid ultrasound is an alternative when CAC scoring is unavailable or not feasible. ^{103,104}	IIb	B
Multiplication of calculated risk by RR for specific ethnic subgroups should be considered. ¹⁰⁵	IIa	B
The routine collection of other potential modifiers, such as genetic risk scores, circulating or urinary biomarkers, or vascular tests or imaging methods (other than CAC scoring or carotid ultrasound for plaque determination), is not recommended.	III	B

CVD = cardiovascular disease; CAC = coronary artery calcium; RR = relative risk.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

CASUS 2 NATIA

Man, 72 jaar

Risicofact: nooit gerookt. Geen stress. Sedentair.

Pers vg: TIA 5 jaar geleden (occlusie oog), Arteriële hypertensie goed geregeld, BMI 26, maligniteit prostaat 15 jaar geleden en baso 11 jaar geleden

Medicatie:

- ASAFLOW 80 1dd
- BISOPROLOL 10 1dd
- CO LISINOPRIL EG COMP 1X20/12,5 MG: 1dd
- OMEPRAZOLE 20 1dd
- SIMVASTATINE 40 1dd

Bloedafname

- Creatinine: 1.3 mg/dL
- Hematocriet: 44.1 %
- Cholesterol: 177 mg/dL
- HDL-Cholesterol: 39 mg/dL
- LDL-Cholesterol: 106 mg/dL
- Glucose 98

09/2022 Verslagbrief Cardioloog:

Streefwaarde LDL lager dan 70 mg% aan te houden in het kader van secundaire preventie.

Dit wordt niet bereikt.

- A. Simvastatine idem verder aan 40 mg/dag
- B. Simvastatine opdrijven naar 80 mg per dag
- C. Simvastatine 40 mg + Ezetrol (ezetimibe) 10 mg per dag
- D. Rosuvastatine 20 mg of atorvastatine 40 mg
- E. PCSK 9 inhibitor

THE LOWER THE BETTER?

– Veel discussie...

– BCFI:

Observationele studies voordeel titratie, nauwelijks onderzocht in gerandomiseerde studies (vaste dosis in bijna alle gerandomiseerde studies)

Geen gerandomiseerde studies in primaire preventie, dus veel extrapolaties

DISCUSSIE TREAT TO TARGET VS VASTE DOSIS

- Secundaire preventie: in gerandomiseerde studies die standaarddoses van statines vs intensieve behandeling (potentere statines en/of hogere doses) beperkte extra winst in morbiditeit (maar niet op mortaliteit)

“High intensity statins”

- Atorvastatin (Lipitor) 40 mg.
- Atorvastatin (Lipitor) 80 mg.
- Rosuvastatin (Crestor) 20 mg.
- Rosuvastatin (Crestor) 40 mg.

Secondary prevention of ASCVD			
Clinical ASCVD includes acute coronary syndrome, history of myocardial infarction, stable or unstable angina or coronary or other arterial revascularization, stroke, transient ischemic attack, or peripheral artery disease including aortic aneurysm, all of atherosclerotic origin			
Primary prevention of ASCVD			
Groups that benefit from high-intensity statin therapy			
Severe primary LDL-C ≥ 190 mg/dL (4.9 mmol/L) especially those with FH	Diabetes Age 40-75 y with 10-y ASCVD risk $\geq 7.5\%$ with high-risk DM features*	Primary prevention Age 40-75 y with 10-y ASCVD risk $\geq 20\%$	If measured, a coronary artery calcium score ≥ 300 Agatston units**
Therapeutic options for high-risk patients			
High-intensity statin first-line therapy	Ezetimibe second-line option: combine with moderate-intensity statin	PCSK9 inhibitor option for ASCVD patients or FH patients who either cannot take statins or have inadequate LDL-C lowering based on their risk***	

PRINCIPLES FOR LDL-LOWERING THERAPY

- Trials of LDL-lowering indicate **RELATIVE RISK reduction** is proportional to the **ABSOLUTE REDUCTION** in LDL-C
- **Lower is better**: lowering LDL-C with statins, ezetimibe, or PCSK9-inhibitors safe and effective to <1.4 mmol/L (< **55 mg/dL**)
- Intensity of LDL-lowering therapy should be based on:
 - (A) risk, irrespective of cause(s) of the risk (e.g., primary or secondary prevention, diabetes, or chronic kidney disease)

AND

- (B) baseline LDL cholesterol (which determines how much reduction in risk can be achieved)

EVIDENCE FOR EFFICACY OF LDL-LOWERING THERAPIES DOWN TO BELOW 1.4 mmol/L - 55 mg/dL

Source of evidence	Mean reduction in LDL cholesterol; mmol/L [mg/dL]		Outcome RR (95% CI)
CTT meta-analysis¹ (high-intensity vs standard statin)	1.71	[66] vs 1.32 [50]	MI, CHD death, stroke, coronary revasc. 0.71 (0.56-0.91) [per mmol/L]
IMPROVE-IT² (eze plus statin vs statin)	1.55	[70] vs 1.40 [54]	CV death, MI, stroke, UA, coronary revasc 0.94 (0.89-0.99)
FOURIER³ (evolocumab plus high-dose statin ± eze vs high-dose statin ± eze)	2.37	[92] vs 0.78 [30]	CV death, MI, stroke, UA, coronary revasc 0.85 (0.79-0.92)
ODYSSEY OUTCOMES⁴ (alirocumab plus high-dose statin ± eze vs high-dose statin ± eze)	2.37	[92] vs 1.37 [53]	MI, CHD death, stroke, UA 0.85 (0.78-0.93)

¹Lancet 2010; 376: 1670-81; ²NEJM 2015; 372: 2387-97; ³NEJM 2017; 376: 1713-22; ⁴NEJM 2018; 379: 2097-107

VAAK VERWIJZEND NAAR

- Meta-analyse Lancet 2010
- Enkel inclusie van RCT's intensievere vs minder intensieve in secundaire preventie, in primaire preventie enkel statine vs placebo
- Res: Intensievere statine in **secundaire preventie** : 15% extra reductie CV events (niet op mortaliteit)
- Auteurs berekenen ook dat elke *daling van 1mmol LDL (= +/-40mg/dl) overeenkomt met 20% extra daling van het risico (relatief) "the lower the better"*
 - Maar beperkingen:
 - LDL-reductie via statine
 - Intensievere vs minder intensievere en niet hogere vs lage target
 - Basis statine zorgt voor gemiddeld 1mmol daling, intensievere gemiddeld nog 0,5mmol extra
 - Targets niet uit deze studie
 - Dus alles extra bovenop hoge dosis statine om targets te halen, is niet aangetoond

ÉÉN TREAT-TO-TARGET-STUDIE

A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke

Pierre Amarenco, M.D., Jong S. Kim, M.D., Julien Labreuche, B.S.T., Hugo Charles, B.S.T., Jérémie Abtan, M.D., Yannick Béjot, M.D., Lucie Cabrejo, M.D., Jae-Kwan Cha, M.D., Grégory Ducrocq, M.D., Ph.D., Maurice Giroud, M.D., Celine Guidoux, M.D., Cristina Hobeau, M.D., et al., for the Treat Stroke to Target Investigators*

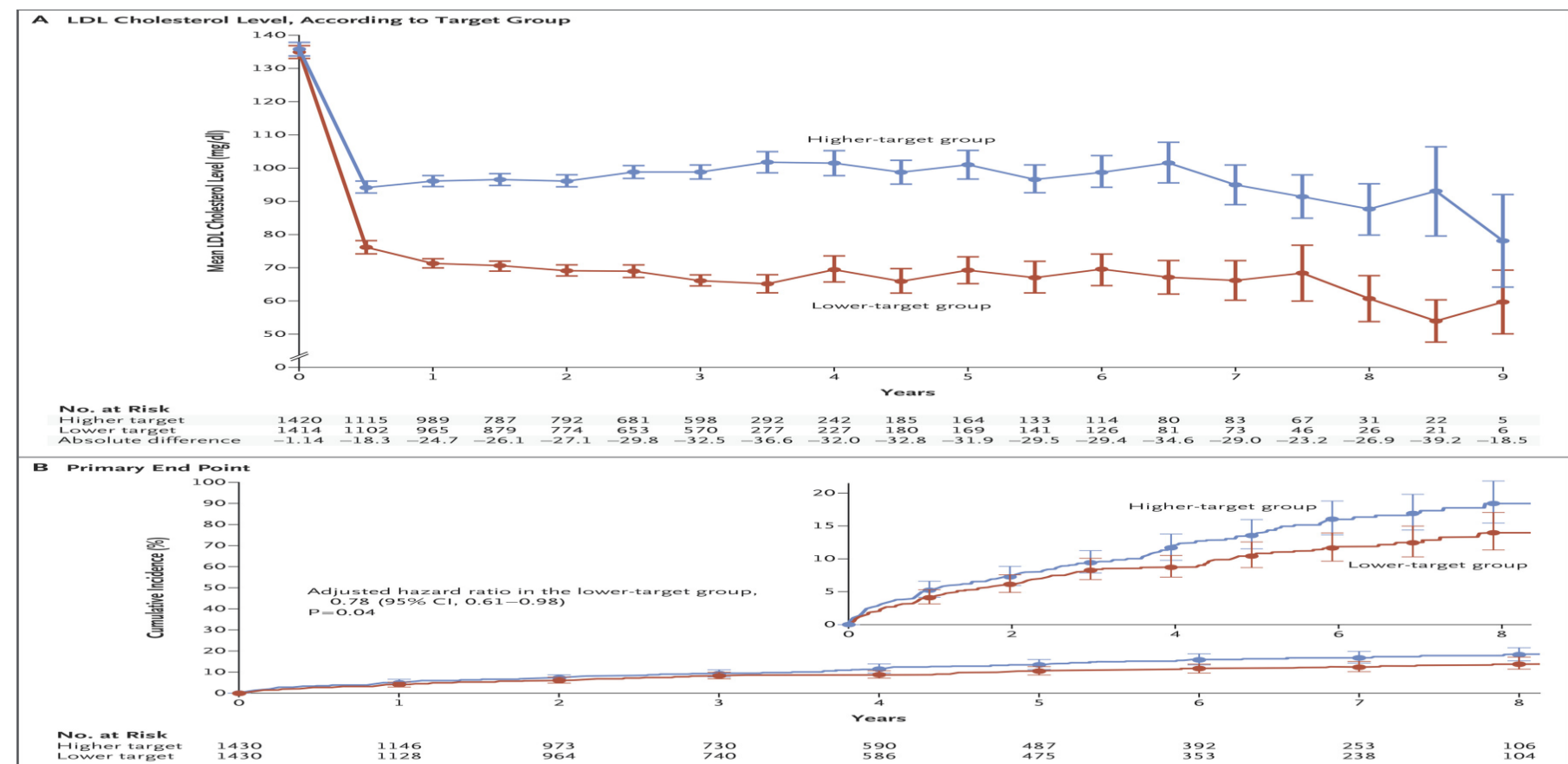
17 References 215 Citing Articles Letters 3 Comments

January 2, 2020
N Engl J Med 2020; 382:9-19
DOI: 10.1056/NEJMoa1910355
Chinese Translation 中文翻译

Abstract

- *A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke* | NEJM
- RCT secundaire preventie(post CVA) en LDL >100 mg/dl
- Randomisatie in 2 groepen: target <70 mg/dl en target <100 mg/dl
- Behandelopties waren intensifiëren van statine en/of ezetimibe toevoegen.
- Groep met target <70 heeft een lager risico dan groep met target <100, HR 0,78 (0,61-0,98) ,NNT40
- beperkt positief effect op breed composiet endpoint, niet op mortaliteit.

After an ischemic stroke or TIA with evidence of atherosclerosis, patients who had a target LDL cholesterol level of less than 70 mg per deciliter had a lower risk of subsequent cardiovascular events than those who had a target range of 90 mg to 110 mg per deciliter



RECENTE META-ANALYSE

– Recente meta-analyse JAMA 2022

Original Investigation

March 14, 2022

Evaluating the Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction and Relative and Absolute Effects of Statin Treatment

A Systematic Review and Meta-analysis

Paula Byrne, PhD¹; Maryanne Demasi, PhD²; Mark Jones, PhD³; Susan M. Smith, MD^{1,4}; Kirsty K. O'Brien, PhD⁵; Robert DuBroff, MD⁶

Author Affiliations

– Enkel statine-R/

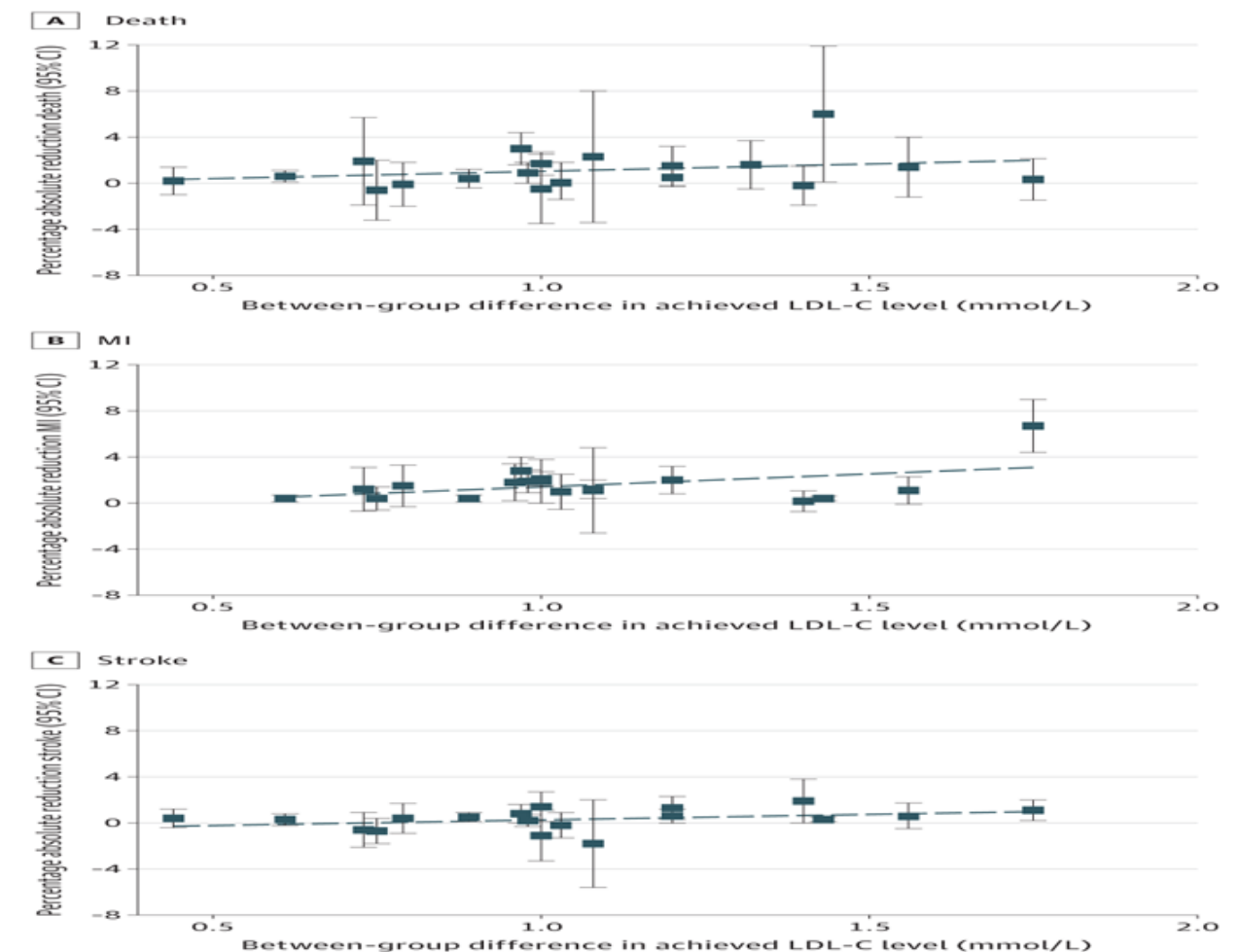
– Concl auteur: statine effecten zijn matig, weinig tot geen verband tussen bekomen LDL-reductie en risico-reductie

– Primaire preventie:

– NNT voor AMI = 143, CVA = 333, totale sterfte = 167

– Secundaire preventie:

– NNT voor AMI = 45, CVA = 167, totale sterfte = 111

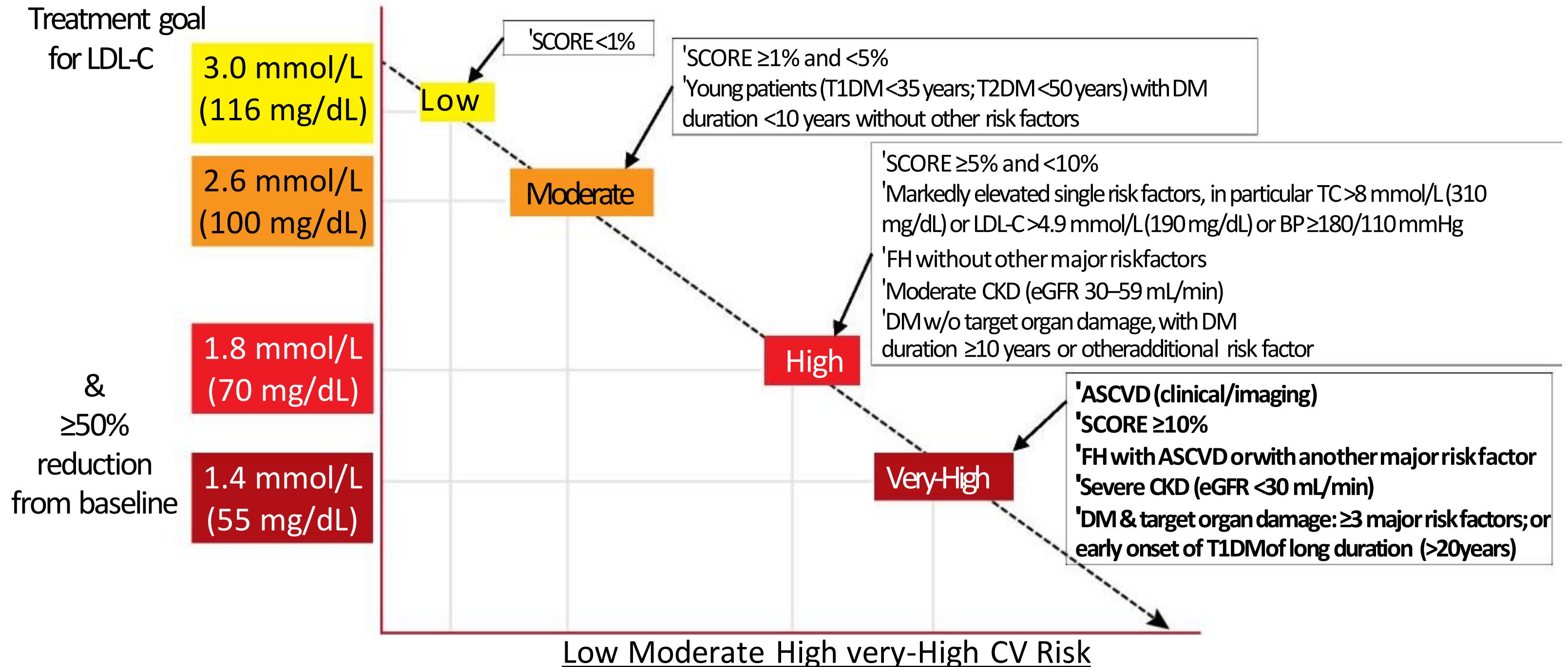


CONCLUSIE

- This systematic review and meta-analysis found that the ARR of statins appears to be modest compared with the RRR.
- These calculated benefits must be interpreted with caution because of the presence of significant heterogeneity.
- Findings were inconsistent and inconclusive regarding the association between the magnitude of LDL-C reduction because of treatment with statins and all-cause mortality, MI, or stroke.
- Transparent communication of RRR and ARR by clinicians, as well as the potential for harm, to their patients may lead to more informed decision-making about the true benefits and risks of statins.
- These findings have implications for future clinical guideline development and for policy makers and payers considering the opportunity cost of statin therapy

WAT ALS
CHOLESTEROLDALING
ONVOLDOENDE
GEACHT WORDT

Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



RECOMMENDATIONS FOR PHARMACOLOGICAL LDL-C LOWERING

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that a <u>high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk.</u> ^{32,34,38}	I	A
If the goals ^c are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, <u>combination with ezetimibe</u> is recommended. ³³	I	B
For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor</u> may be considered.	IIb	C
For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor</u> is recommended. ^{119,120}	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor</u> is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), <u>ezetimibe</u> should be considered. ^{197,265,353}	IIa	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. ^{197,265,353}	IIb	C
If the goal ^c is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C

CASUS 2 NATIA

Man, 72 jaar

Risicofact: nooit gerookt. Geen stress. Sedentair.

Pers vg: TIA 5 jaar geleden (occlusie oog), Arteriële hypertensie goed geregeld, BMI 26, maligniteit prostaat 15 jaar geleden en baso 11 jaar geleden

Medicatie:

- ASAFLOW 80 1dd
- BISOPROLOL 10 1dd
- CO LISINOPRIL EG COMP 1X20/12,5 MG: 1dd
- OMEPRAZOLE 20 1dd
- SIMVASTATINE 40 1dd

Bloedafname

- Creatinine: 1.3 mg/dL
- Hematocriet: 44.1 %
- Cholesterol: 177 mg/dL
- HDL-Cholesterol: 39 mg/dL
- LDL-Cholesterol: 106 mg/dL
- Glucose 98

09/2022 Verslagbrief Cardioloog:

Streefwaarde LDL lager dan 70 mg% aan te houden in het kader van secundaire preventie.

Dit wordt niet bereikt.

- A. Simvastatine idem verder aan 40 mg/dag
- B. Statine opdrijven naar 80 mg per dag
- C. Simvastatine 40 mg + Ezetrol (ezetimibe) 10 mg per dag
- D. Rosuvastatine 20 mg of atorvastatine 40 mg
- E. PCSK 9 inhibitor

EZETIMIBE TOEVOEGEN?

– 3 studies:

- **Secundaire preventie:** ezetimibe bovenop statine
 - 1 dubbel blinde (IMROVE-IT)
 - 1 open label (HIJ PROPER)
- **Primaire preventie:** mono-R/
 - 1 open label (EWTOPIA)

Adding ezetimibe to statins reduced

- MI (RR 0.87 (95% confidence interval 0.80 to 0.94))
- stroke (RR 0.82 (0.71 to 0.96))
- but not all-cause mortality (RR 0.99 (0.92 to 1.06)) or cardiovascular mortality (RR 0.97 (0.87 to 1.09)).

AUTHORS: the absolute effects of these drugs depend on individual patients' baseline cardiovascular risk.

The screenshot shows the top navigation bar of the BMJ website with links for 'Our company', 'Edition: International', and 'Subscri'. Below this is the 'thebmj' logo and a menu with 'covid-19', 'Research', 'Education', 'News & Views', 'Campaigns', 'Jobs', and 'Ar'. The main content area features a 'Research' section with the title 'PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis'. It includes the journal information 'BMJ 2022 ; 377 doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069116 (Published 04 May 2022)' and a 'Cite this as: BMJ 2022;377:e069116' instruction. A teal 'Linked Practice' box highlights the article's focus on 'PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events'. Below this are tabs for 'Article', 'Related content', 'Metrics', 'Responses', and 'Peer review'. The author list includes Safi U Khan, Siva H Yedlapati, Ahmad N Lone, Qiukui Hao, Gordon Guyatt, Nicolas Delvaux, Geertruida E (Trudy) Bekkering, and others.

WAT BETEKENT DIT?

Among adults with **very high cardiovascular risk** (on max tolerated statin therapy) adding Ezetimibe likely to reduce **stroke** (14 per 1000), reduction of MI (11 per 1000) (moderate certainty) no MID.

Among adults with **high cardiovascular risk**, adding Ezetimibe probably reduced **stroke** (11 per 1000), the reduction in MI did not achieve MID (8 per 1000) (moderate certainty).

Ezetimibe may reduce non-fatal myocardial infarction and stroke in adults at very high or high cardiovascular risk who are taking the maximally tolerated dose of statins or who are statin-intolerant

WAT BETEKENT DIT?

These effects were consistent in statin-intolerant patients.

Among **moderate and low cardiovascular risk** groups, adding ezetimibe to statins yielded little or no benefit for MI and stroke.

Adding ezetimibe as add-on therapies or in statin-intolerant adults had no significant effect on all-cause or cardiovascular mortality

Prescribing these lipid-lowering agents should be considered among appropriate candidates at very high or high cardiovascular risk to achieve desired cardiovascular benefits

EZETIMIBE

- Prijs ezetimibe mono
0.4 eurocent per dag
- In combinatie met statine
0.4 – 0.55 eurocent per dag
- In combinatie met bempedoïnezuur
2.7 euro per dag

PCSK9-INHIBITOREN ASSOCIEREN?

Alirocumab en evolocumab zijn monoklonale antilichamen die binden aan een eiwit dat de afbraak van LDL-receptoren regelt waardoor meer LDL-receptoren beschikbaar komen.

PCK9 INHIBITOREN

Evolocumab 140 or 420 mg, Alirocumab 75-150 mg, Inclisiran 284 mg
11 studies (Descartes, Osler, Glagov, Fourier, Odyssey, Orion)

Adding PCSK9 inhibitor to statins reduced

-MI (0.81 (0.76 to 0.87)) and

-stroke (0.74 (0.64 to 0.85))

but not all-cause (0.95 (0.87 to 1.03)) or cardiovascular mortality (0.95 (0.87 to 1.03)).

AUTHORS: the absolute effects of these drugs depend on individual patients' baseline cardiovascular risk.



The screenshot shows the top portion of a BMJ article page. At the top right, there are links for 'Our company', 'Edition: International', and 'Subscri'. Below this is a blue navigation bar with 'thebmj' logo and menu items: 'covid-19', 'Research', 'Education', 'News & Views', 'Campaigns', and 'Jobs'. The main content area has a 'Research' heading, followed by the article title: 'PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis'. Below the title is the journal information: 'BMJ 2022 ; 377 doi: https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069116 (Published 04 May 2022)' and the citation: 'Cite this as: BMJ 2022;377:e069116'. A teal 'Linked Practice' box contains the text 'PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events'. Below this are tabs for 'Article', 'Related content', 'Metrics', 'Responses', and 'Peer review'. The author list begins with 'Safi U Khan', 'Siva H Yedlapati', 'Ahmad N Lone', 'Qiukui Hao', 'Gordon Guyatt', 'Nicolas Delvaux', and 'Geertruida E (Trudy) Bekkering'.

WAT BETEKENT DIT?

Among adults with **very high cardiovascular risk**, adding PCSK9 inhibitor likely to reduce **MI** (16 per 1000) and **stroke** (21 per 1000) (moderate to high certainty); PCSK9 inhibitors to statins and ezetimibe may reduce MI (14 per 1000) and stroke (17 per 1000) (low certainty).

Among adults with **high cardiovascular risk**, adding PCSK9 inhibitor probably reduced **MI** (12 per 1000) and **stroke** (16 per 1000) (moderate certainty); PCSK9 inhibitor to ezetimibe and statins may reduce **stroke** (13 per 1000).

PCSK9 inhibitors may reduce non-fatal myocardial infarction and stroke in adults at very high or high cardiovascular risk who are taking the maximally tolerated dose of statins or who are statin-intolerant

WAT BETEKENT DIT?

These effects were consistent in statin-intolerant patients.

Among **moderate and low cardiovascular risk** groups, adding PCSK9 to statins yielded little or no benefit for MI and stroke.

Adding PCSK9 as add-on therapies or in statin-intolerant adults had no significant effect on all-cause or cardiovascular mortality

Ezetimibe or PCSK9 inhibitors may reduce non-fatal MI and stroke in adults at very high or high cardiovascular risk who are receiving maximally tolerated statin therapy or are statin-intolerant, but not in those with moderate and low cardiovascular risk.

Prescribing these lipid-lowering agents should be considered among appropriate candidates at very high or high cardiovascular risk to achieve desired cardiovascular benefits

PRIJS

– **Alirocumab (Praluent)**

2800 euro/jaar

– **Evolocumab (Repatha)**

2500 euro/jaar

PCSK9-INHIBITOREN ASSOCIEREN? INDICATIE

Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie:

- in associatie met een statine of met een statine + andere hypolipemiërende middelen, bij patiënten bij wie een meer uitgesproken daling van LDL-cholesterol wordt beoogd;
- in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.

Cardiovasculaire preventie bij patiënten met vastgestelde atherosclerotische cardiovasculaire aandoeningen:

- in associatie met de maximaal getolereerde dosis van een statine met of zonder andere hypolipemiërende middelen;
- in monotherapie of in associatie met andere hypolipemiërende middelen bij contra-indicatie of intolerantie voor statines.

Evolocumab: ook homozygote familiale hypercholesterolemie, in associatie met andere hypolipemiërende middelen.

PCSK9-INHIBITOREN TERUGBETALING A

1. Bij volwassen rechthebbenden met heterozygote familiale hypercholesterolemie, gedefinieerd door een score > 8 punten op de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for **diagnosis of HeFH**

Wanneer de waarde van de onbehandelde LDL-C niet gekend is, kan deze geschat worden door de behandelde LDL-C waarde te vermenigvuldigen met correctiefactoren die beschreven werden door Haralambos et al. (Atherosclerosis 2015;240:190-6).

2. Voor zover de specialiteit toegevoegd wordt aan de huidige behandeling beschreven in één van de volgende twee situaties en gedocumenteerd in het medisch dossier:

2.1. **Ofwel LDL-C ≥ 100 mg/dL en een vroeger acuut coronair syndroom**, ondanks een behandeling met ezetimibe in combinatie met een maximaal verdraagbare dosis van een statine of met ezetimibe zonder statine (in geval van statine intolerantie of contra-indicatie) of met een statine zonder ezetimibe (in geval van ezetimibe intolerantie of contra-indicatie),

2.2. **Ofwel LDL-C ≥ 130 mg/dL** ondanks een behandeling met ezetimibe in combinatie met een maximaal verdraagbare dosis van een statine of met ezetimibe zonder statine (in geval van statine intolerantie of contra-indicatie) of met een statine zonder ezetimibe (in geval van ezetimibe intolerantie of contra-indicatie).

PCSK9-INHIBITOREN TERUGBETALING A

1. Bij volwassen rechthebbenden met heterozygote familiale hypercholesterolemie, gedefinieerd door een score > 8 punten op de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of **HeFH**.

Wanneer de waarde van de onbehandelde LDL-C niet gekend is, kan deze geschat worden door de behandelde LDL-C waarde te vermenigvuldigen met correctiefactoren die beschreven werden door Haralambos et al. (Atherosclerosis 2015;240:190-6).

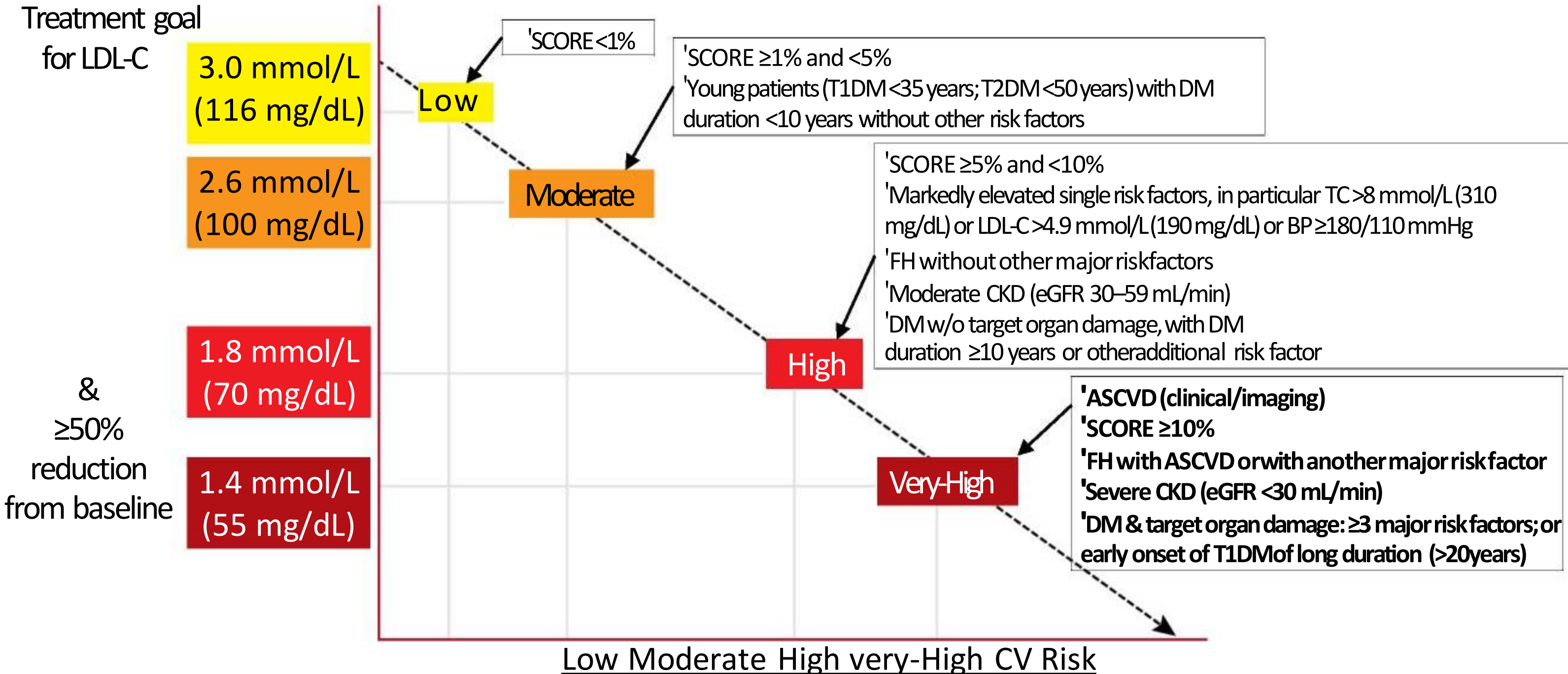
2. Voor zover de specialiteit toegevoegd wordt aan de huidige behandeling beschreven in de hiernavolgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier:

LDL-C ≥ 100 mg/dl én <130 mg/dl én een vroeger cerebrovasculair thrombotisch accident of een arteriële revascularisatie (coronair of perifeer), ondanks een behandeling met ezetimibe in combinatie met een maximaal verdraagbare dosis van een statine of met ezetimibe zonder statine in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor statines of met enkel een statine in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor ezetimibe.

RICHTLIJNEN CARDIOLOGEN

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk. ^{32,34,38}	I	A
If the goals ^c are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended. ³³	I	B
For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C
For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{119,120}	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{197,265,353}	IIa	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. ^{197,265,353}	IIb	C
If the goal ^c is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C

Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk

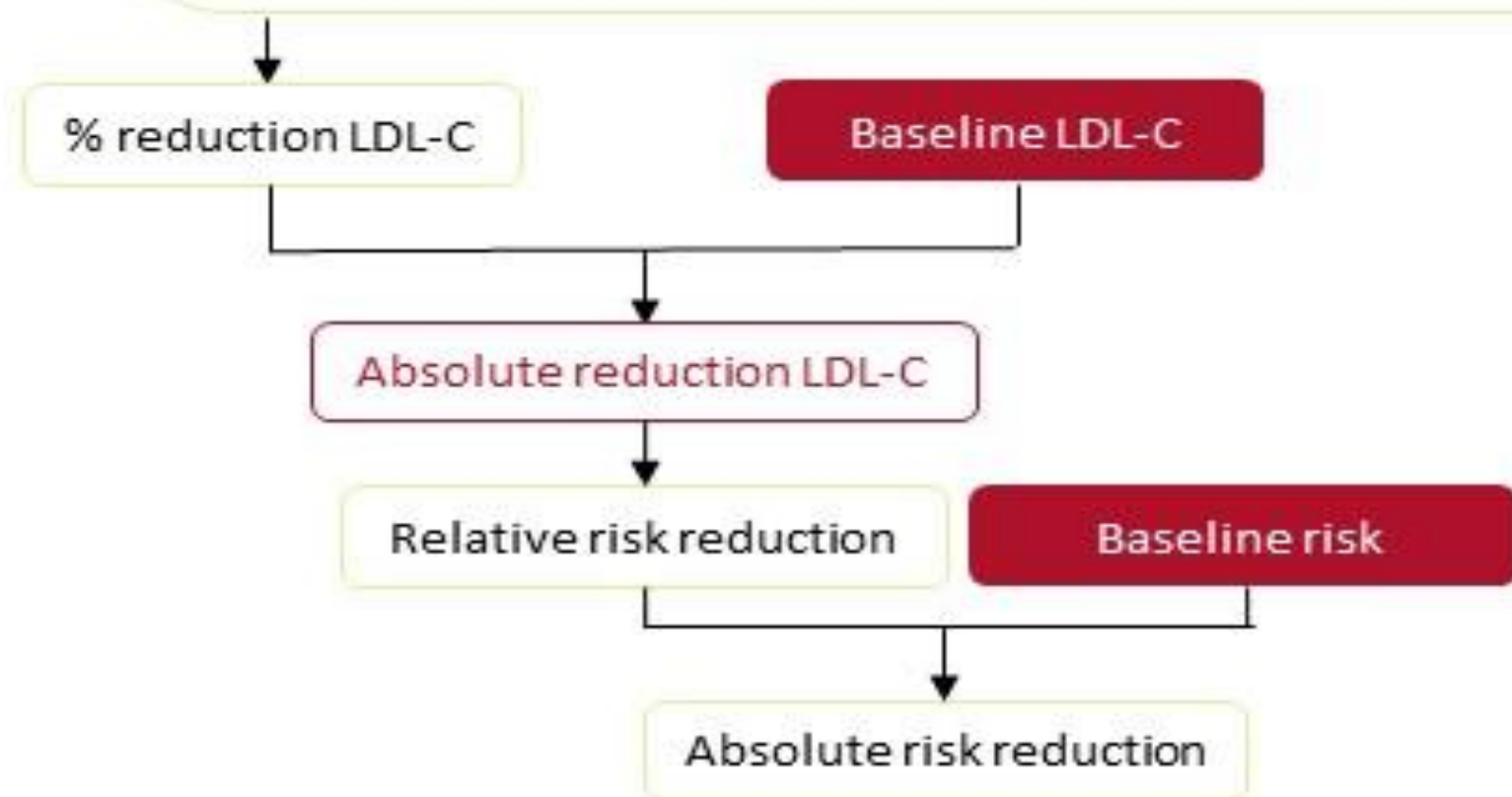


RECOMMENDATIONS FOR PHARMACOLOGICAL LDL-C LOWERING

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that a <u>high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the goals set for the specific level of risk.</u> ^{32,34,38}	I	A
If the goals ^c are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, <u>combination with ezetimibe is recommended.</u> ³³	I	B
For primary prevention patients at very-high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor may be considered.</u>	IIb	C
For secondary prevention, patients at very-high risk not achieving their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.</u> ^{119,120}	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goal ^c on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, <u>a combination with a PCSK9 inhibitor is recommended.</u>	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{197,265,353}	IIa	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may also be considered. ^{197,265,353}	IIb	C
If the goal ^c is not achieved, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C

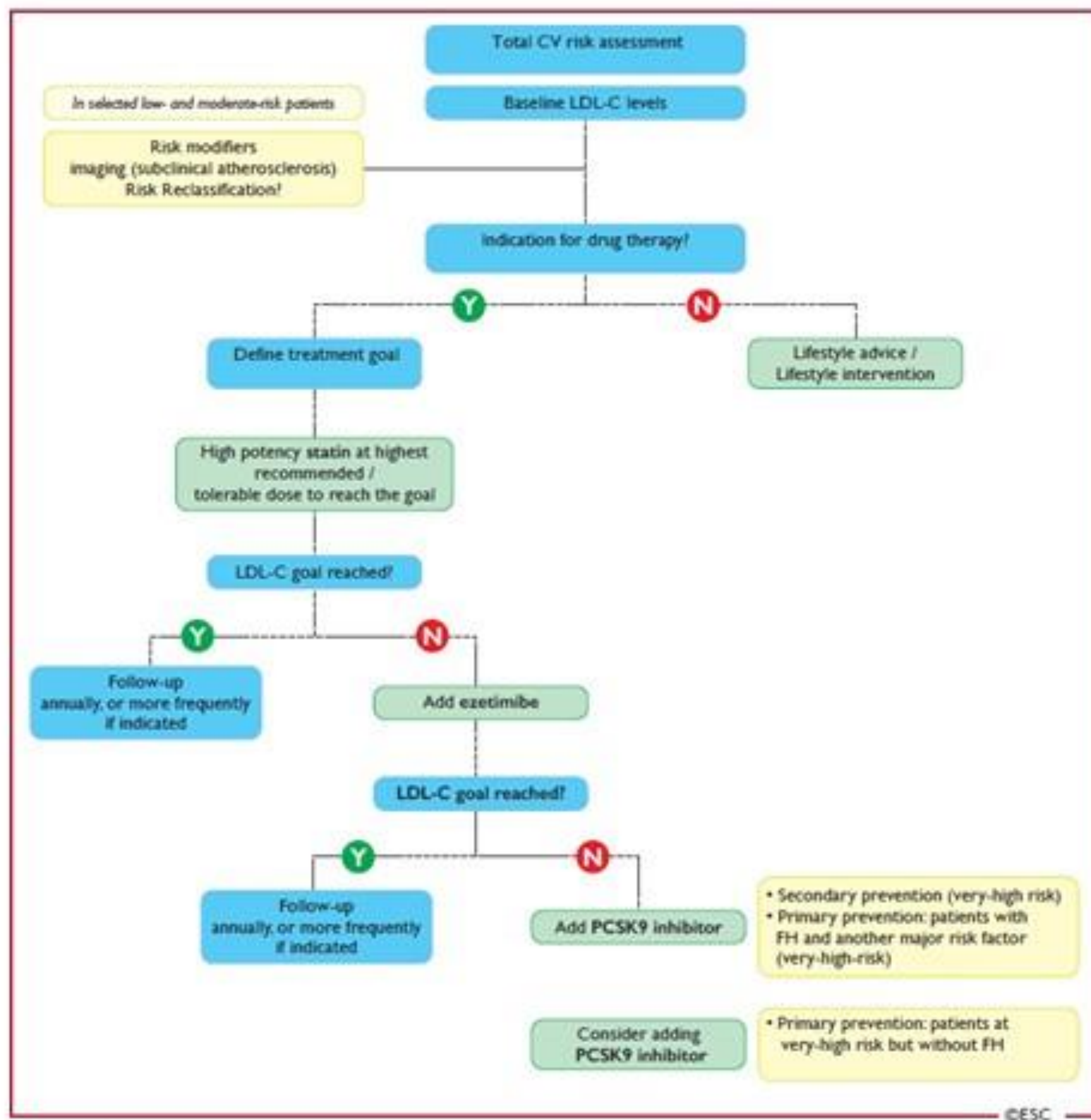
Intensity of lipid lowering treatment

Treatment	Average LDL-C reduction
Moderate intensity statin	≈ 30%
High intensity statin	≈ 50%
High intensity statin plus ezetimibe	≈ 65%
PCSK9 inhibitor	≈ 60%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin	≈ 75%
PCSK9 inhibitor plus high intensity statin plus ezetimibe	≈ 85%



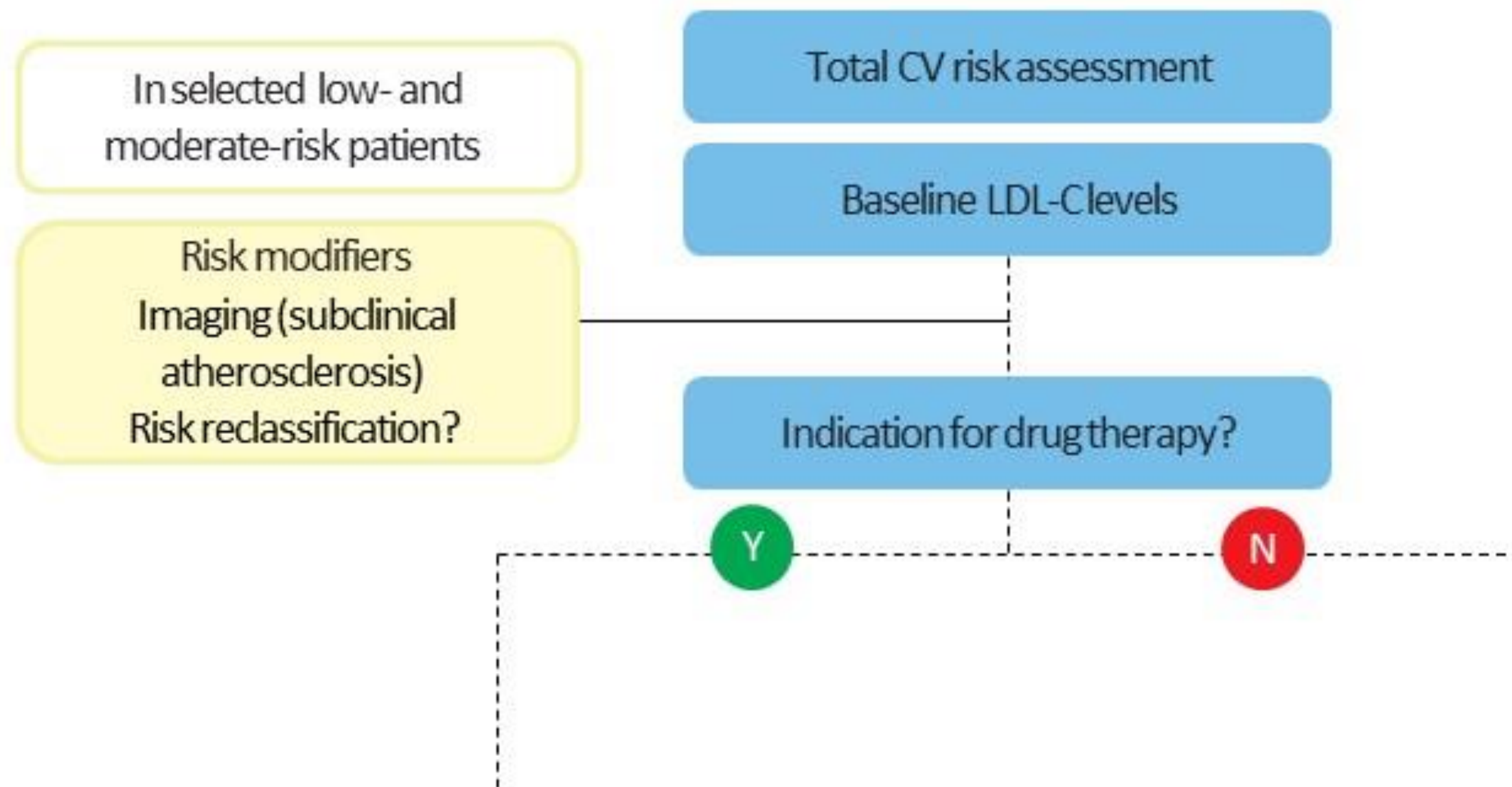
Expected clinical benefit of low-density lipoprotein cholesterol lowering therapies

LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol;
PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9.

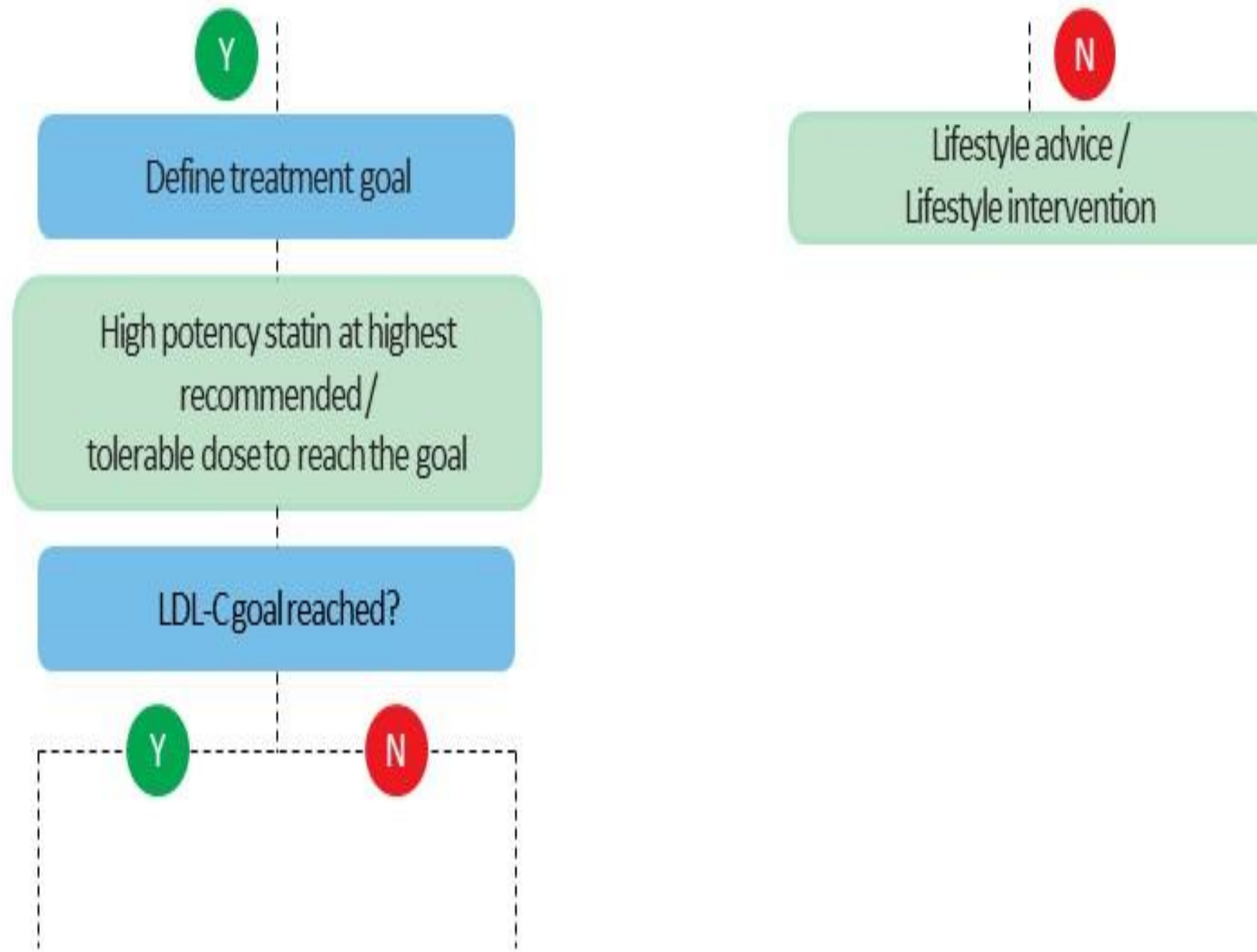


Central Illustration Lower panel: Treatment algorithm for pharmacological LDL-C lowering

Central Illustration Lower panel: Treatment algorithm for pharmacological LDL-C lowering (1)



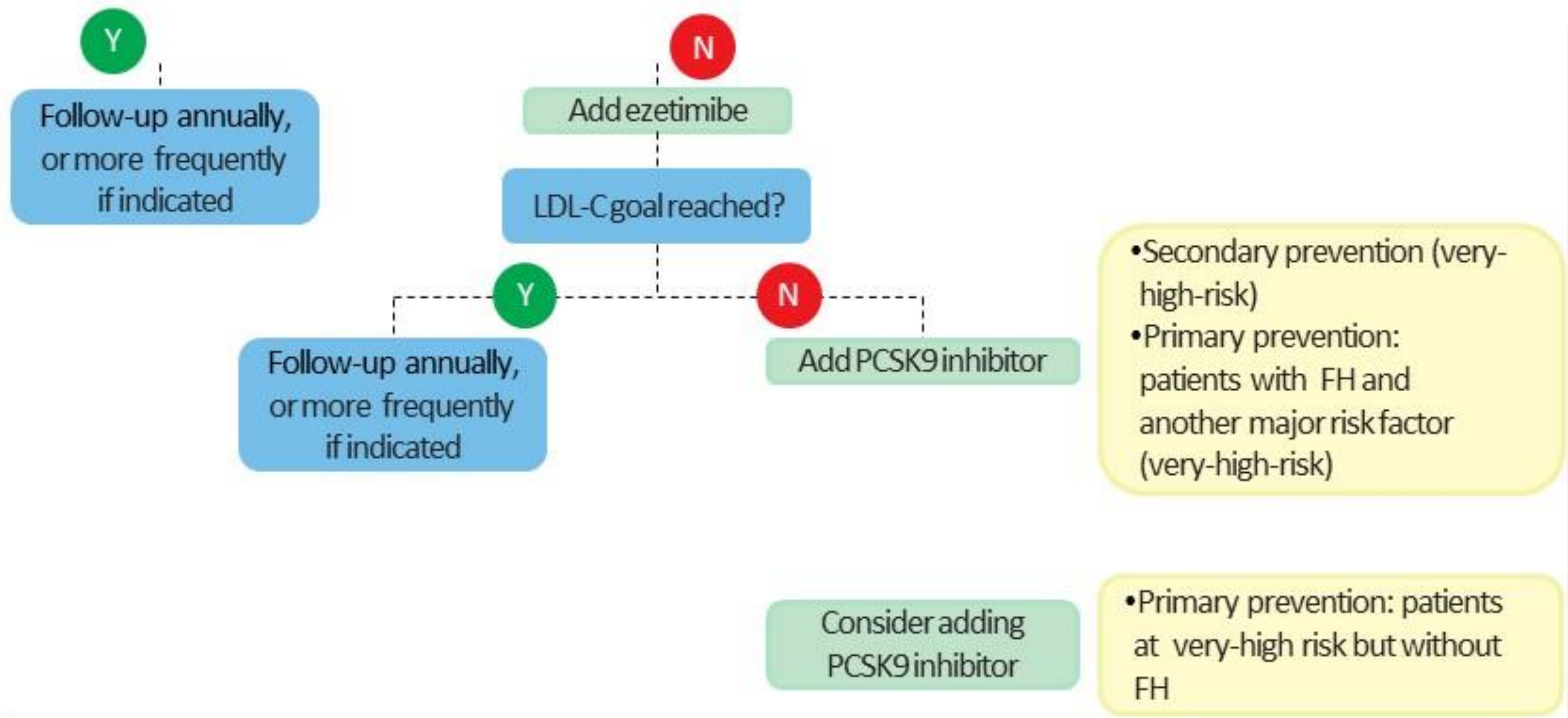
Central Illustration Lower panel: Treatment algorithm for pharmacological LDL-C lowering (2)



“High intensity statins”

- Atorvastatin (Lipitor) 40 mg.
- Atorvastatin (Lipitor) 80 mg.
- Rosuvastatin (Crestor) 20 mg.
- Rosuvastatin (Crestor) 40 mg.

Central Illustration Lower panel: Treatment algorithm for pharmacological LDL-C lowering (3)



New (upcoming) lipid lowering drugs

- **Bempedoic acid**, an ATP citrate lyase [1], modulates cholesterol synthesis and LDL-C level. The results of a CV outcomes study are awaited. (CLEAR Harmony)
- **Inclisiran** inhibits the synthesis of PCSK-9, with an LDL-C action similar to that of PCSK-9 [1]. An event study is underway.
- **Evinacumab**, an anti-ANGPTL3, reduced LDL-C in individuals with homozygous familial hypercholesterolaemia.
- **Volanesorsen**, an apo-CIII synthesis [1], reduces triglycerides in familial chylomicronaemia patients.
- **Pemafibrate** is a new PPAR α modulator with a great selectivity. The results of a CV event study are awaited.

INCLISIRAN?

Inclisiran s.c. inj. (Leqvio®) = small interfering RNA, dat de aanmaak van het PCSK9-eiwit beperkt. Hierdoor komen meer LDL-receptoren beschikbaar en dit leidt tot een uitgesproken daling van de LDL-cholesterolwaarden.

Indicaties:

Primaire hypercholesterolemie (heterozygote familiale en niet-familiale) of gemengde dyslipidemie, als toevoeging aan een dieet:

-in combinatie met een statine of een statine met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die hun LDL-C-behandeldoel niet bereiken met de maximaal verdraagbare dosis van een statine, of

-alleen of in combinatie met andere lipidenverlagende behandelingen bij patiënten die statines niet verdragen of bij wie een statine gecontra-indiceerd is.

WAT IS DE EVIDENCE?



Ezetimibe or PCSK9 inhibitors may reduce non-fatal MI and stroke in adults at very high or high cardiovascular risk who are receiving maximally tolerated statin therapy or are statin-intolerant, but not in those with moderate and low cardiovascular risk.

Prescribing these lipid-lowering agents should be considered among appropriate candidates at very high or high cardiovascular risk to achieve desired cardiovascular benefits

Editorials

NICE guidance on inclisiran should be reconsidered

BMJ 2021 ; 375 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n2462> (Published 12 October 2021)

Cite this as: *BMJ* 2021;375:n2462

[Article](#)[Related content](#)[Metrics](#)[Responses](#)

Paula Byrne, research fellow¹, Maryanne Demasi, investigative reporter², Susan M Smith, professor of primary care medicine¹

[Author affiliations](#) ▾

Correspondence to: P Byrne pbyrne.research@gmail.com

Recommendation is premature without data on cardiovascular outcomes

The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recently published draft guidance recommending inclisiran, a new cholesterol lowering drug, for selected patient groups.¹ The director of the Centre for Health Technology Evaluation at NICE, Meindert Boysen, stated: "Inclisiran represents a potential game-changer in preventing thousands of people from dying prematurely from heart attacks and strokes."²

The new guidance attracted media attention^{3 4 5} and will be of interest to clinicians, patients, and the wider public. Inclisiran has been found to lower low density lipoprotein (LDL) cholesterol by about 50% in people not responding to other lipid lowering treatments.⁶ This injectable drug requires biannual administration, which may improve adherence.

The pharmaceutical industry is another interested party. All statins are now off patent, so drug companies could benefit from alternatives that are patented. Lipid regulating drugs account for substantial drug expenditure worldwide; global sales of statins alone were estimated to approach \$1tn by 2020.⁷ Statins were the most frequently ...

News

Inclisiran: UK to roll out new cholesterol lowering drug from next year

BMJ 2020 ; 368 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m139> (Published 13 January 2020)

Cite this as: *BMJ* 2020;368:m139

[Article](#)[Related content](#)[Metrics](#)[Responses](#)

Gareth Iacobucci

[Author affiliations](#) ▾

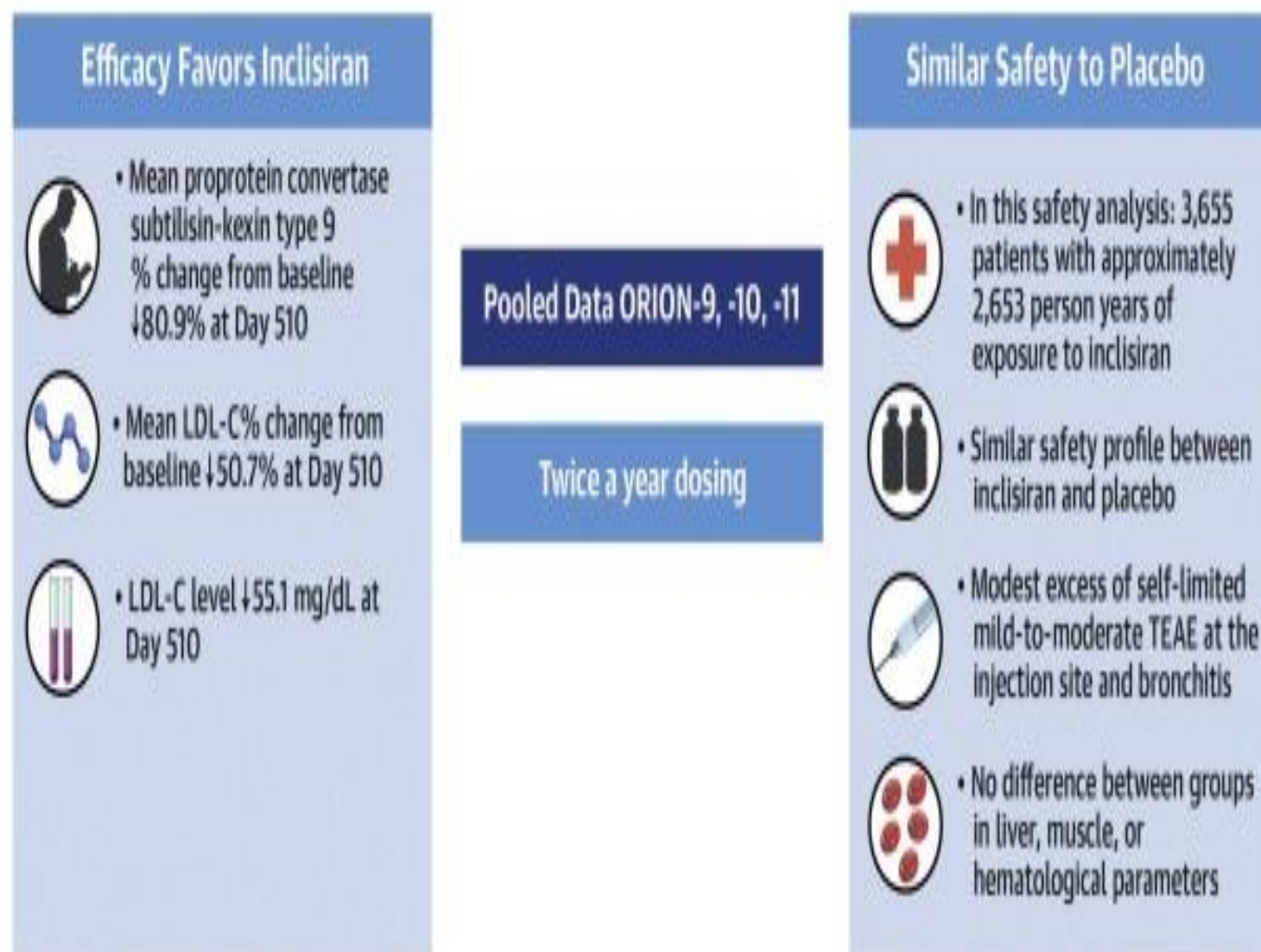
The UK government is to launch a major clinical trial of the novel cholesterol lowering drug inclisiran later this year and aims to make it available to NHS patients from 2021.

Inclisiran, an investigational treatment taken by injection twice a year, is a cholesterol lowering therapy in the small interfering RNA (siRNA) class. It has not yet been approved by the US Food and Drug Administration or the European Medicines Agency but is expected to be filed for approval later this year as a preventive add-on treatment to statins for patients who already have a cardiovascular disease diagnosis.

Results of a phase III study of inclisiran involving patients who had elevated LDL cholesterol concentrations despite taking the maximum ...

[View Full Text](#)

CENTRAL ILLUSTRATION: Inclisiran With Summary About Safety and Efficacy



Wright, R.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182-93.

De effectiviteit van inclisiran in 3 studies (ORION-9, ORION-10 en ORION-11) vergeleken met placebo.

Patiënten in deze studie hadden atherosclerotische aandoeningen met een hoog risico op hart- en vaatziekten of heterozygote familiäre hypercholesterolemie.

74% intensieve behandeling met statines en 14% ezetimibe

Effect op het LDL:

Inclisiran verlaagt het LDL-cholesterolgehalte met gemiddeld 51% ten opzichte van placebo. Dit effect treedt 1 tot 2 maanden na de toediening van inclisiran op

Inclisiran (gepoolde resultaten van de fase 3-studies): 24% lager risico op het ontwikkelen van cardiovasculaire complicaties in vergelijking met placebo (RR=0,76; 95%BI=0,61 tot 0,94) (Khan, 2020). !Deze studies zijn niet opgezet om de cardiovasculaire complicaties bij gebruik van inclisiran aan te tonen.

Meer onderzoek nodig wat betreft effect van inclisiran op het risico van sterfte en hart- en vaatziekten.

Terugbetaling inclisiran Af

De rechthebbende heeft heterozygote familiale hypercholesterolemie, gedefinieerd door een score hoger dan 8 punten op de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH.

De specialiteit wordt toegevoegd aan de huidige behandeling beschreven in de hierna volgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier:

LDL-C \geq 100 mg/dl ondanks een behandeling van minimum 6 weken

- ofwel met ezetimibe in combinatie met een maximaal verdraagbare dosis van een statine;
- ofwel met enkel ezetimibe in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor statines;
- ofwel met enkel een statine in geval van intolerantie aan of contra-indicatie voor ezetimibe.

Terugbetaling inclisiran - Bf

De rechthebbende lijdt aan atherosclerotische cardiovasculaire hart- en vaatziekten [ASCVD] gedocumenteerd door een

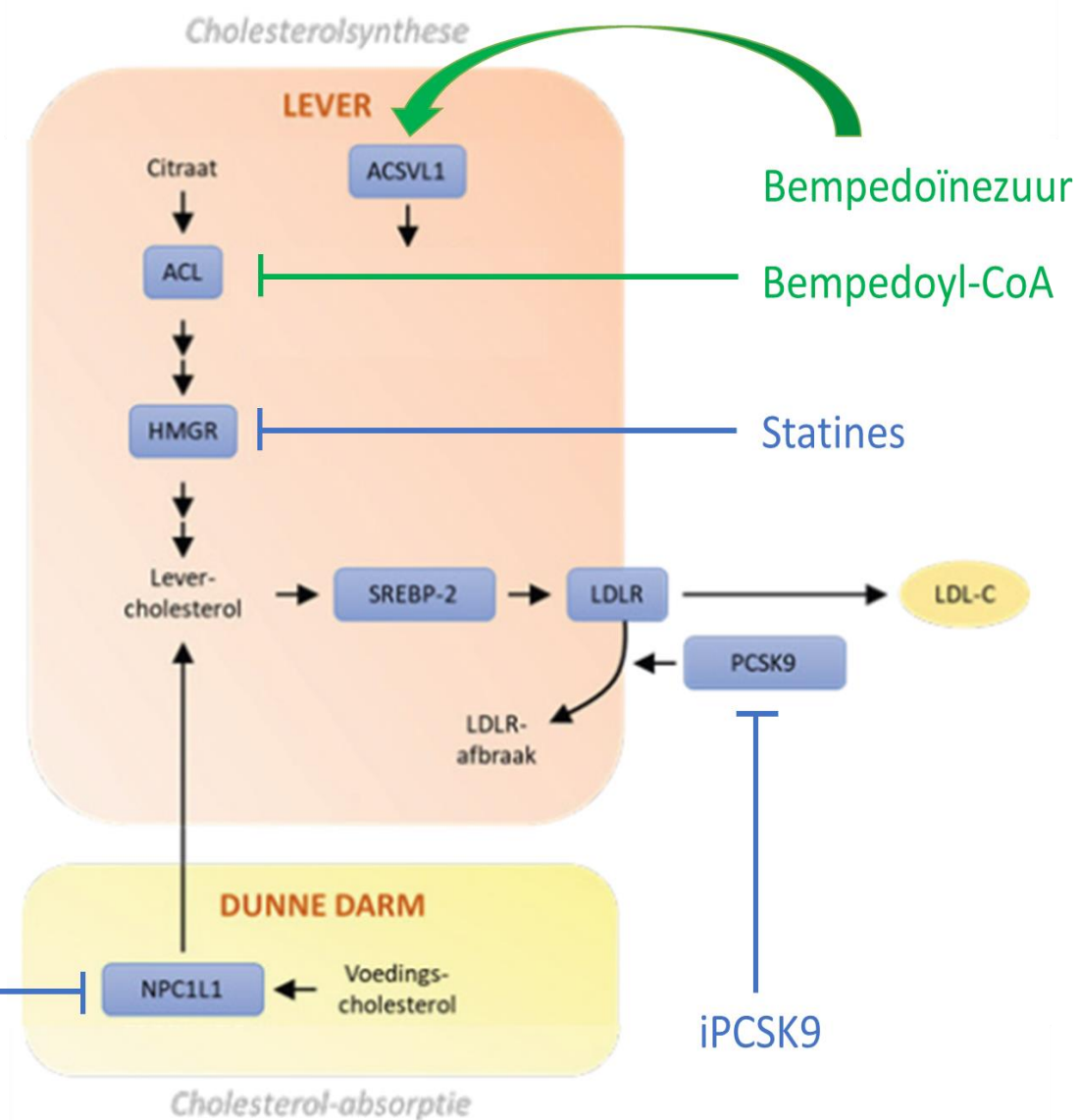
voorafgaande coronaire hartziekte [CHD], cerebrovasculaire ziekte [CVD] of perifere arteriële ziekte [PAD]) in het medisch dossier.

De specialiteit wordt toegevoegd aan de huidige behandeling beschreven in de hierna volgende situatie en gedocumenteerd in het medisch dossier:

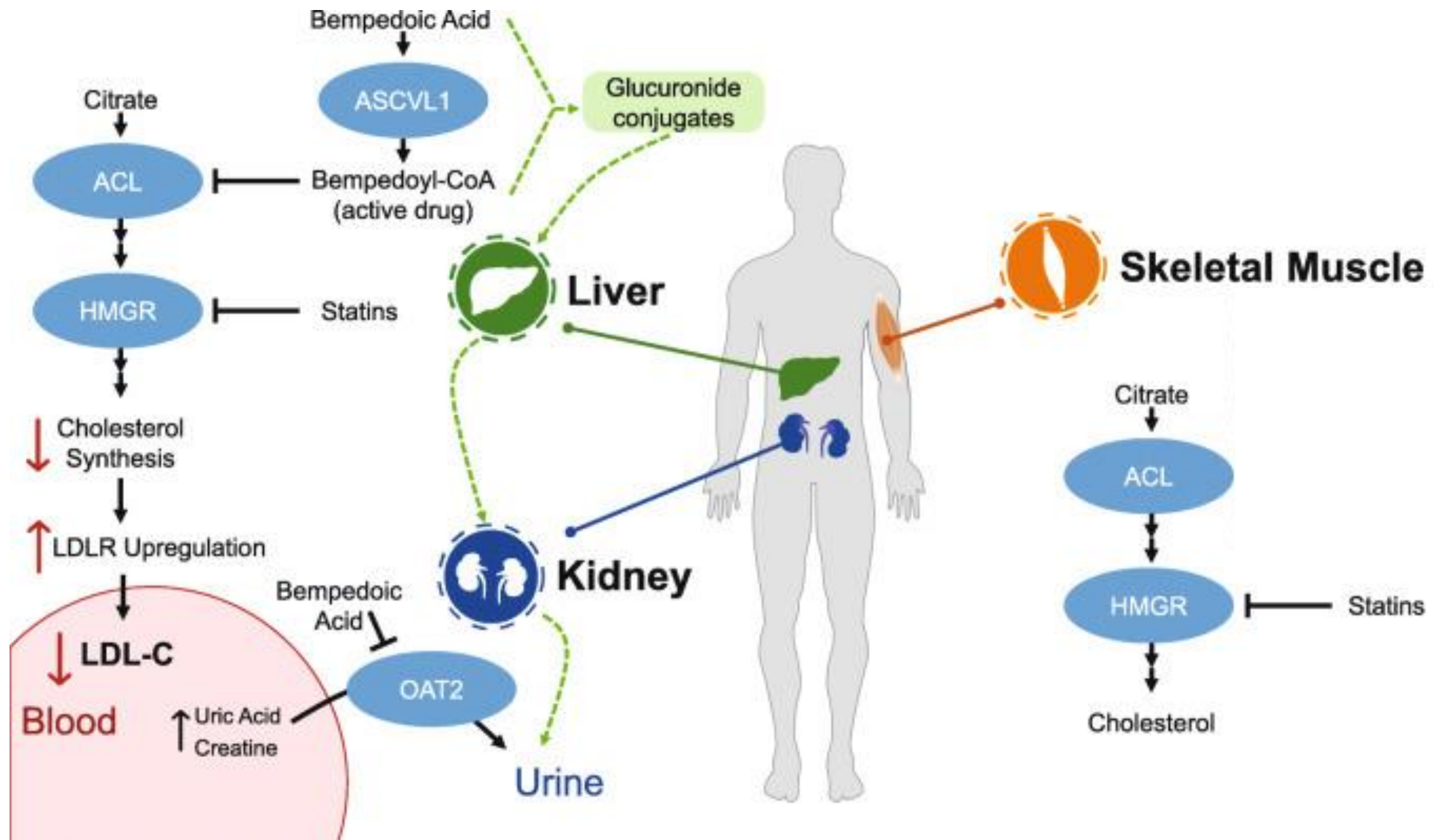
LDL-C \geq 100 mg/dL ondanks een behandeling van minimum 6 weken met een statine aan maximaal verdraagbare dosis (behoudens intolerantie of contra-indicatie) in combinatie met ezetimibe (behoudens intolerantie of contra-indicatie).

EN BEMPEDOÏNEZUUR?

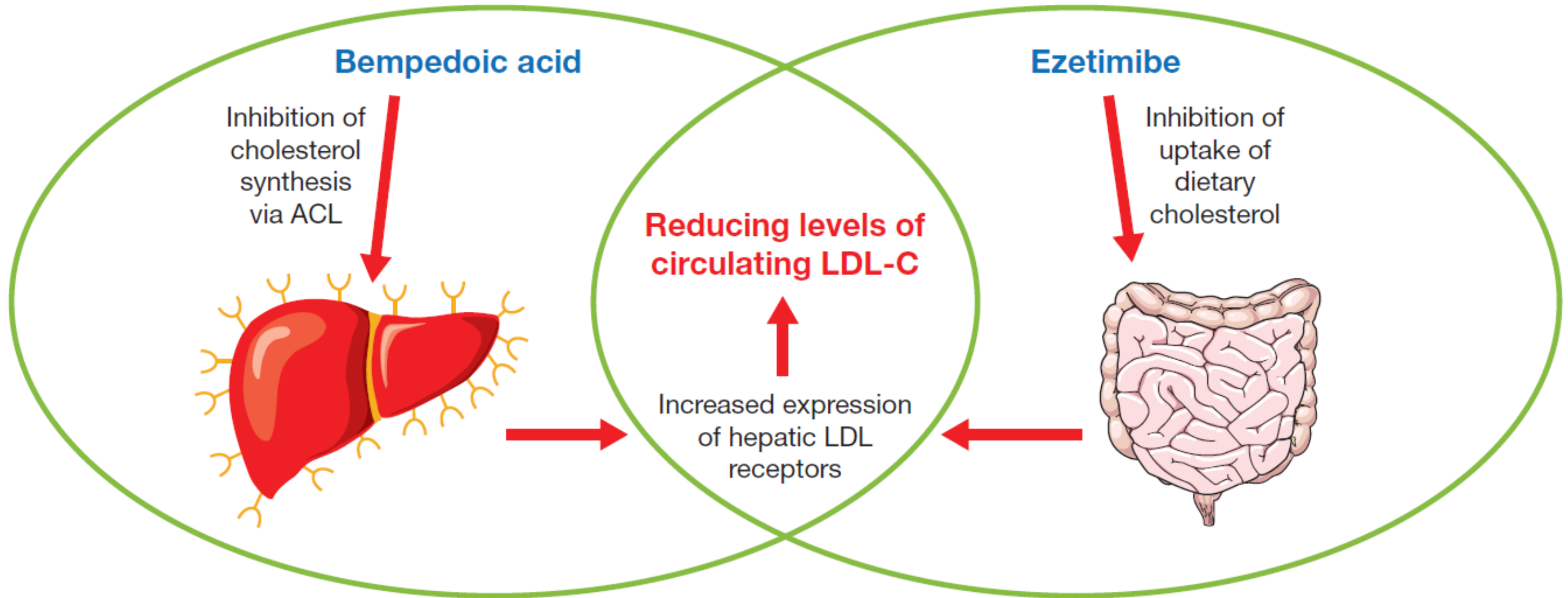
- Bempedoïnezuur is een inhibitor van het ATP-citraatlyase, een enzym dat tussenkomt in de hepatische cholesterolsynthese.
- Het vermindert de concentratie van LDL-cholesterol.



Werkingsmechanisme van bempedoïnezuur



Werkingsmechanisme combinatie bempedoïnezuur/ezetimibe

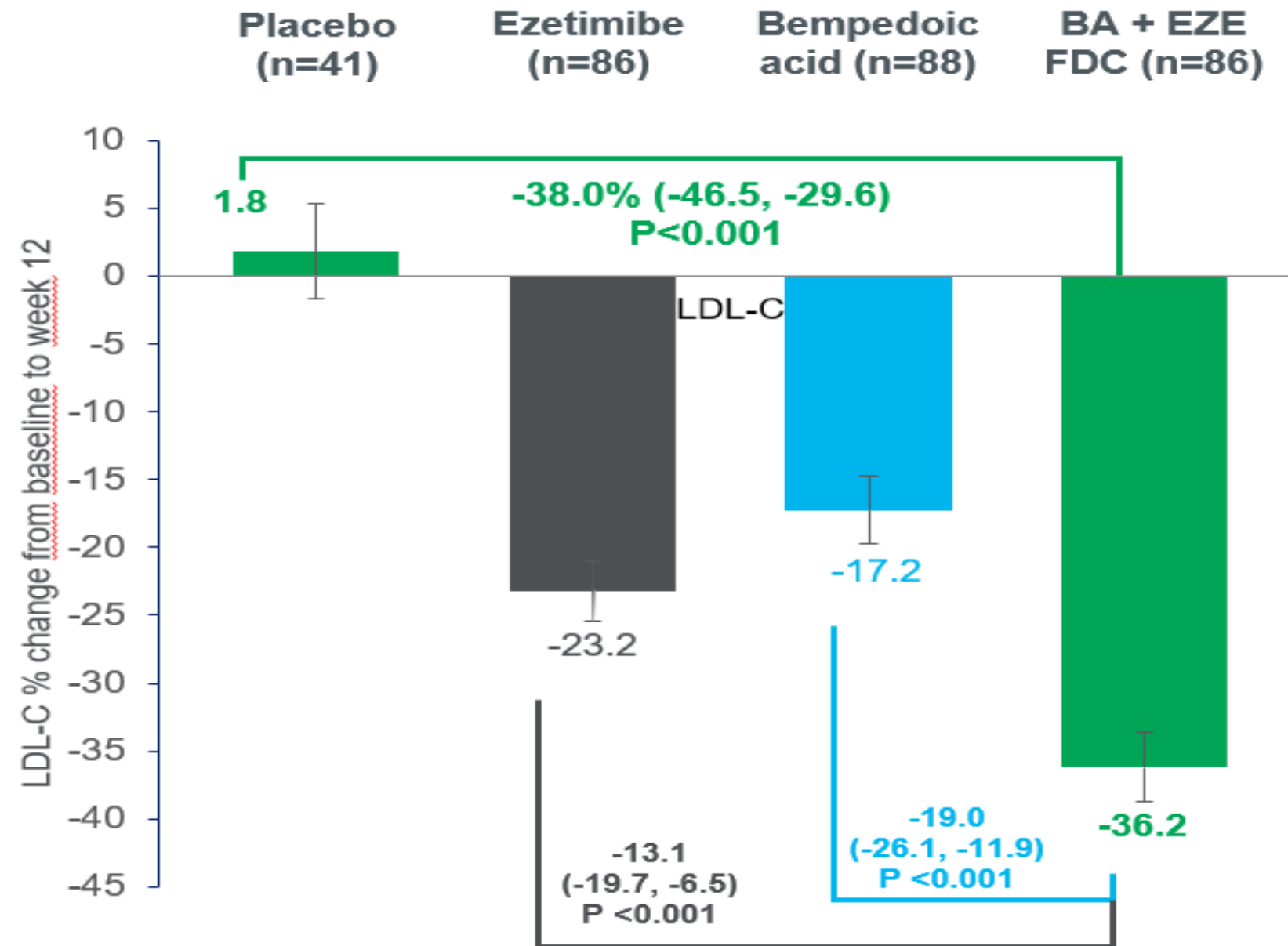


ACL = ATP-citrate lyase; FDC = fixed dose combination, LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol

Adapted from Ballantyne C. et al. Eur J Prev Cardiol. 2020 Apr;27(6):593-603

BEM/22/0562

Effect van de combinatie van bempedoïnezuur/ezetimibe op LDL-cholesterol



➔ Bijkomende reductie van LDL-C van 38%

The results of a CV outcomes study are awaited (CLEAR Harmony, Wisdom, Serenity, Tranquility)

WAT IS DE EVIDENCE

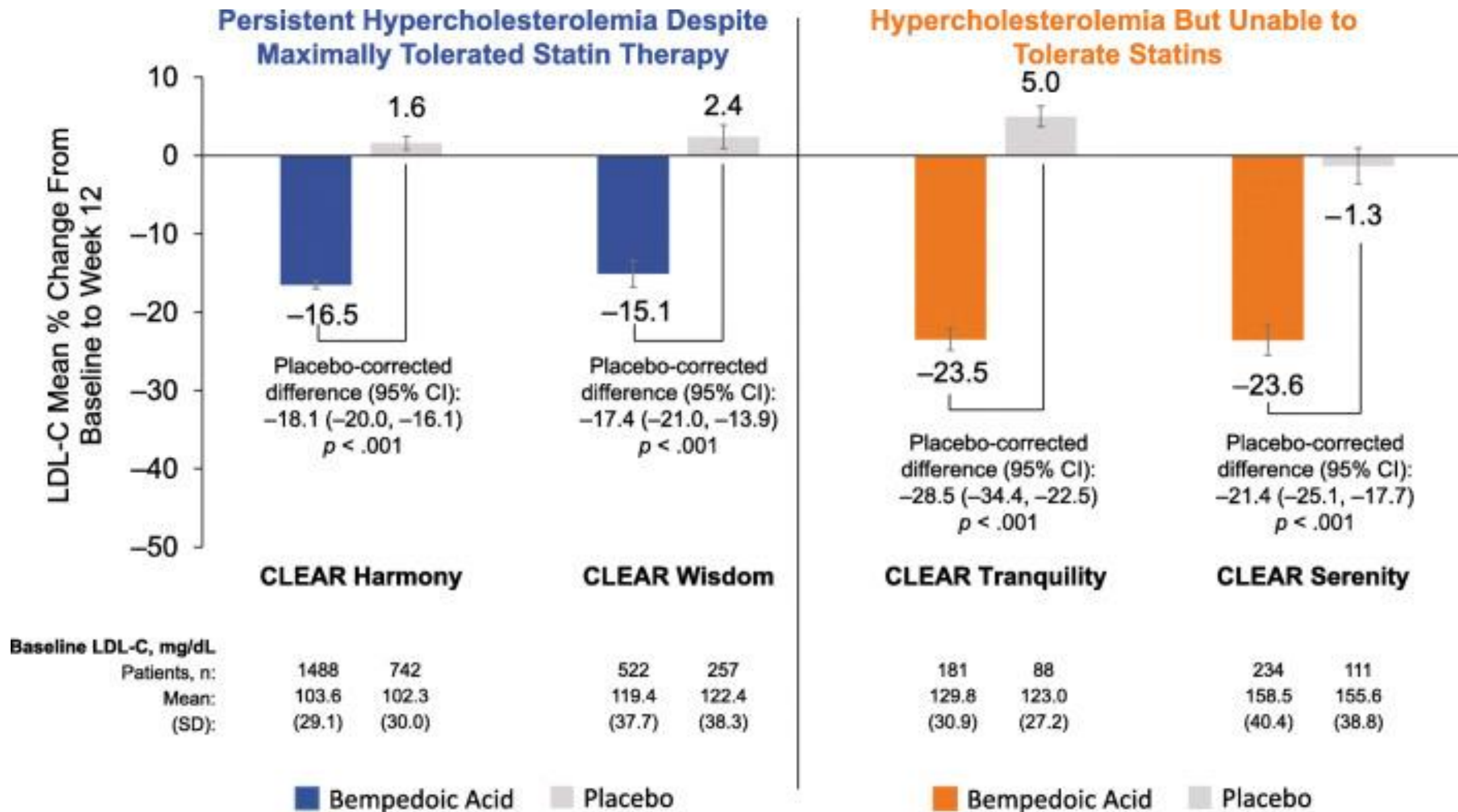
- Trials met surrogaat eindpunt LDL reductie
- Klinische Outcome trials lopende
 - HIGH-VERY HIGH RISK (ASCVD and/or HeFH) ***On top of Statin***
 - MODERATE - VERY HIGH RISK ((ASCVD and/or HeFH or primary prevention)
Statin intolerant (Low, very low or no statin)

-Veiligheid: Bempedoïnezuur kan het gehalte aan urinezuur in het serum verhogen, en kan hyperurikemie veroorzaken of verergeren en jicht teweegbrengen bij patiënten met een medische voorgeschiedenis van jicht of met aanleg voor jicht.

-Interactie: Niet combineren met simvastatine 40 mg of meer

Kost: 2,5-2,7 euro/d

Effect van bempedoïnezuur op LDL-C na 12 weken behandeling



➔ Bijkomende LDL-C reductie tussen 17.4% en 28.5%

Bempeoïnezuur TERUGBETALINGSCRITERIA - Bf

De rechthebbende lijdt aan een **gemengde dyslipidemie** of aan een **primaire hypercholesterolemie** en bevindt zich in 1 van de 2 volgende situaties:

- 1. De volgende LDL-C streefwaarden werden niet bereikt ondanks behandeling met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe**
 - een LDL-C > of = 70 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - TC > of = 310 mg/dl
 - LDL-C > of = 190 mg/dl
 - bloeddruk > of = 180/110 mmHg
 - diabetes sinds meer dan 10 jaar of in combinatie met een andere risicofactor: > of = 65 jaar, hypertensie, roken of obesitas
 - matig chronische nierinsufficiëntie (GF = 30-59 ml/min/1,73m³)
 - berekening van het absolute cardiovasculaire risico bij de rechthebbende die een uitslag geeft > of = 5 % op 10 jaar. Dit risico wordt berekend volgens de aanbevelingen van de ESC/EAS die in 2019 door de Belgische medisch-wetenschappelijke verenigingen zijn erkend
 - een LDL-C > of = 55 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - een antecedent van een coronaire aandoening zijnde ofwel een infarct, een geobjectiveerde angor, een acuut coronair syndroom, een aorto-coronaire bypass, een coronaire angioplastie of een carotis revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een cerebrale aandoening zijnde een cerebrovasculair thrombotisch accident of een transitair ischemisch accident grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een perifere aandoening zijnde een claudication intermittens of een perifere revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - diabetes met ten minste één doelorgaan schade of ten minste 3 van de volgende risicofactoren: > of = 65 jaar, hypertensie, roken of obesitas, of een vroeg begin van type 1 diabetes (gedurende ten minste 20 jaar)
 - ernstig chronische nierinsufficiëntie (GF < 30 ml/min/1,73m³)
 - berekening van het absolute cardiovasculaire risico bij patiënt die een uitslag geeft > of = 10% op 10 jaar. Dit risico wordt berekend volgens de aanbevelingen van de ESC/EAS die in 2019 door de Belgische medisch-wetenschappelijke verenigingen zijn erkend
- 2. Intolerantie of contra-indicaties voor statines**

TERUGBETALINGSCRITERIA - Af

De rechthebbende lijdt aan een **familiale heterozygote hypercholesterolemie** bepaald met een **score hoger dan 8 volgens de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH** en bevindt zich in 1 van de 2 volgende situaties:

- 1. De volgende LDL-C streefwaarden werden niet bereikt ondanks behandeling met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe**
 - LDL-C > of = 70 mg/dl
 - LDL-C > of = 55 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - een antecedent van een coronaire aandoening zijnde ofwel een infarctus, een geobjectiveerde angor, een acuut coronair syndroom, een aorto-coronaire bypass, een coronaire angioplastie of een carotis revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een cerebrale aandoening zijnde een cerebrovasculair thrombotisch accident of een transitair ischemisch accident grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een perifere aandoening zijnde een claudication intermittens of een perifere revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - 1 of meer van volgende risicofactoren: > of = 65 jaar, arteriële hypertensie, roken of obesitas
- 2. intolerantie of contra-indicatie voor statines**



Bempedoinezuur en ezetimibe TERUGBETALINGSCRITERIA - Bf

De rechthebbende lijdt aan een **gemengde dyslipidemie** of aan een **primaire hypercholesterolemie** en bevindt zich in 1 van de 2 volgende situaties:

- 1. De volgende LDL-C streefwaarden werden niet bereikt ondanks behandeling met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe**
 - een LDL-C $>$ of $=$ 70 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - TC $>$ of $=$ 310 mg/dl
 - LDL-C $>$ of $=$ 190 mg/dl
 - bloeddruk $>$ of $=$ 180/110 mmHg
 - diabetes sinds meer dan 10 jaar of in combinatie met een andere risicofactor: $>$ of $=$ 65 jaar, hypertensie, roken of obesitas
 - matig chronische nierinsufficiëntie (GF = 30-59 ml/min/1,73m³)
 - berekening van het absolute cardiovasculaire risico bij de rechthebbende die een uitslag geeft $>$ of $=$ 5 % op 10 jaar. Dit risico wordt berekend volgens de aanbevelingen van de ESC/EAS die in 2019 door de Belgische medisch-wetenschappelijke verenigingen zijn erkend
 - een LDL-C $>$ of $=$ 55 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - een antecedent van een coronaire aandoening zijnde ofwel een infarct, een geobjectiveerde angor, een acuut coronair syndroom, een aorto-coronaire bypass, een coronaire angioplastie of een carotis revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een cerebrale aandoening zijnde een cerebrovasculair thrombotisch accident of een transitoir ischemisch accident grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een perifere aandoening zijnde een claudication intermittens of een perifere revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - diabetes met ten minste één doelorgaan schade of ten minste 3 van de volgende risicofactoren: $>$ of $=$ 65 jaar, hypertensie, roken of obesitas, of een vroeg begin van type 1 diabetes (gedurende ten minste 20 jaar)
 - ernstig chronische nierinsufficiëntie (GF $<$ 30 ml/min/1,73m³)
 - berekening van het absolute cardiovasculaire risico bij patiënt die een uitslag geeft $>$ of $=$ 10% op 10 jaar. Dit risico wordt berekend volgens de aanbevelingen van de ESC/EAS die in 2019 door de Belgische medisch-wetenschappelijke verenigingen zijn erkend
- 2. Intolerantie of contra-indicaties voor statines, indien de LDL-C streefwaarden niet werden bereikt met ezetimibe alleen**

TERUGBETALINGSCRITERIA - Af

De rechthebbende lijdt aan een **familiale heterozygote hypercholesterolemie** bepaald met een **score hoger dan 8 volgens de Dutch Lipid Clinical Network clinical criteria for diagnosis of HeFH** en bevindt zich in 1 van de 2 volgende situaties:

- 1. De volgende LDL-C streefwaarden werden niet bereikt ondanks behandeling met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe**
 - LDL-C > of = 70 mg/dl
 - LDL-C > of = 55 mg/dl in 1 of meerdere van volgende situaties
 - een antecedent van een coronaire aandoening zijnde ofwel een infarctus, een geobjectiveerde angor, een acuut coronair syndroom, een aorto-coronaire bypass, een coronaire angioplastie of een carotis revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een cerebrale aandoening zijnde een cerebrovasculair thrombotisch accident of een transitoir ischemisch accident grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - een antecedent van een perifere aandoening zijnde een claudication intermittens of een perifere revascularisatie, grondig gedocumenteerd door een technisch onderzoek in het medisch dossier
 - 1 of meer van volgende risicofactoren: > of = 65 jaar, arteriële hypertensie, roken of obesitas
- 2. intolerantie of contra-indicatie voor statines, indien de LDL-C streefwaarden niet werden bereikt met ezetimibe alleen**

Algoritme Cholesterolverlagende therapie

Risico -SCORE 2 en SCORE 2 OP -Specifieke risicocondities (DM, CNI, FH) -Cardiovasculaire ziekten	Streefwaarde	Interventie	SCORE 2 < 70 j SCORE 2 OP ≥ 70j
Laag	LDL < 116 mg/dl	1. Levensstijladviezen	SCORE 2 < 2,5% < 50 j < 5% 50-69 j SCORE 2 OP < 7,5%
Matig	LDL < 100 mg/dl Non-HDL < 130 mg/dl	1. Levensstijladviezen 2. Statine 3. Ezetimibe 4. Bempedoinezuur of inclisiran: add-on of mono: streefwaarde niet bereikt of intolerantie statine	SCORE 2 < 2,5% < 50 j < 5% 50-69 j SCORE 2 OP < 7,5%
Hoog	LDL < 70 mg/dl en ≥50% reductie Non-HDL < 100 mg/dl	1. Levensstijladviezen 2. Statine (hoge intensiteit) 3. Ezetimibe 4. Bempedoinezuur of inclisiran of PCSK9 inhibitor: add-on of mono: streefwaarde niet bereikt of intolerantie statine	SCORE 2 2,5 - <7,5% < 50 j 5 - >10% 50-69 j SCORE 2 OP > 7,5 - <15%

Take home messages



We treat people, not risk factors

Risk factors- Risk qualifiers co-house in a certain person

Age, sex

Blood Pressure, Diabetes Mellitus, Lipids, Obesity, Smoking

Ethnicity, Environment, Family history, Frailty, Genetics, Psychosocial & Socioeconomic factors, Biomarkers(?),...

Informed discussion about CVD risk and treatment benefits tailored to the needs of the patient

dank voor uw aandacht

