

De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

De 6e Nationale Lipidendag vond onder bijzondere omstandigheden plaats. Vanwege de coronamaatregelen mochten 30 mensen live aanwezig zijn bij het congres. Meer dan 100 mensen volgden de Nationale Lipidendag via een online livestream op CVGK.nl. De interactie tussen deelnemers en sprekers had zeker niet te lijden onder het feit dat er maar weinig mensen in de zaal aanwezig mochten zijn. Via de interactieve functies bij de livestream konden ook de mensen die het congres online volgden vragen stellen en meedoen aan polls. Van deze functies werd veelvuldig gebruik gemaakt, waardoor de sprekers goed in konden gaan op reacties uit het publiek. Onderwerpen die tijdens het congres aan bod kwamen waren onder andere familiale hypercholesterolemie, triglyceriden, optimaliseren van therapietrouw, en streefwaarden van LDL-verlaging. In deze Meeting Impression vindt u samenvattingen van de presentaties. Tevens kunt u op CVGK.nl slides van de presentaties en video's van de sprekers bekijken.

## PROGRAMMA

### FH – screening en ‘value-based health care’

#### Diagnostiek en behandeling FH bij kinderen – hoe eerder, hoe beter!

Dr. Bert Wiegman kinderarts/kindercardioloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

#### Value-based health care binnen FH

Dr. Jeanine Roeters van Lennep, internist-vasculair geneeskundige, Erasmus MC, Rotterdam

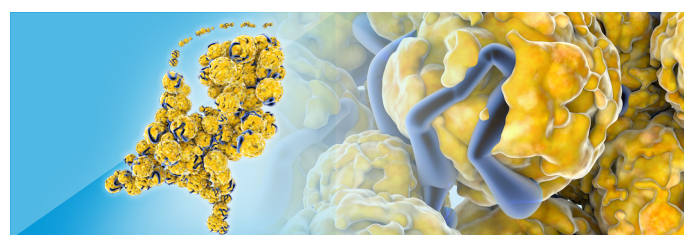
#### Kiezen tussen risico-verlagende middelen bij (sterk) verhoogd CV risico?

Renate Hoogeveen, internist, Amsterdam UMC, locatie AMC

### Triglyceriden en CV risico

#### Pro-con debat: Triglyceriden: een causale factor voor hart- en vaatziekten die behandeld moet worden

- Pro: Dr. Anho Liem, cardioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam
- Con: Prof. dr. Erik Stroes, internist-vasculair geneeskundige, Amsterdam UMC, locatie AMC



### CVRM in de praktijk

#### Het optimaliseren van therapietrouw voor lipidenverlagende therapie

Dr. Annette Galema-Boers, verpleegkundig specialist, Erasmus MC, Rotterdam

#### Update LEEFH – initiatieven

Dennis Boor, Directeur Stichting LEEFH

#### Genetische counseling: praktische adviezen

Joy Trosemito, FH-verpleegkundige, Erasmus MC, Rotterdam

### Young Lipid Talents

#### Cholesterolverlaging door ANGPTL3 inhibitie

Rens Reeskamp, Amsterdam UMC, locatie AMC

#### Lipiden bij patiënten met IBD

Jasmijn Sleutjes, Erasmus MC, Rotterdam

#### PCSK9-remming bij stroke

Laurien Zijlstra, LUMC, Leiden

### Casuïstiek

#### Streefwaarden in LDL-verlaging: Strategie, evidence, verzekeraar

Prof. dr. J. Wouter Jukema, cardioloog, LUMC, Leiden

De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

## FH – screening en ‘value-based health care’

### Diagnostiek en behandeling FH bij kinderen – hoe eerder, hoe beter!

Dr. Bert Wiegman – kinderarts/kindercardioloog,  
Amsterdam UMC, locatie AMC

Dr. Bert Wiegman hield een pleidooi om er met detectie en behandeling van familiale hypercholesterolemie (FH) bij kinderen vroeg bij te zijn. Bij kinderen met homozygote FH (HoFH, LDL-c 15 tot 30 mmol/L) kan een hartinfarct optreden bij een leeftijd tussen 3 en 6 jaar. LDL-c-afereze is een veilige therapie en leidt tot een significante reductie in zowel LDL-c als xanthomata in kinderen met HoFH [1]. De effectiviteit met betrekking tot CVD protectie is echter nog onduidelijk en moet onderzocht worden in een internationale prospectieve cohort studie.

Wat is de situatie bij heterozygote FH (HeFH) patiënten? Het relatieve risico op coronaire hartziekte (CHD) is 11.1 keer zo groot bij mannen met HeFH en 17.3 keer zo groot bij vrouwen bij een leeftijd tussen de 25 en 40 jaar, vergeleken met mensen zonder HeFH [2]. Bij HeFH (LDL-c 4 tot 10 mmol/L) kan een hartinfarct optreden bij een leeftijd tussen de 30 en 60 jaar. Vergeleken met mensen met LDL-c in de normaal range en geen genetische mutatie die geassocieerd is met FH, hebben mensen met hoog LDL-c (>5 mmol/L) en geen mutatie een 6-voudig hoger risico op CVD. Mensen met hoog LDL-c én een mutatie hebben een 22-voudig hoger CVD risico, omdat verhoogd LDL-c al vanaf de geboorte aanwezig is [3]. Vroege behandeling is dus essentieel. Gelukkig worden mensen met FH steeds beter opgespoord dankzij genetische counseling en familieonderzoek. Bij een geschatte prevalentie van 1/250 in Nederland zijn er echter nog zeer veel mensen waarvan niet bekend is dat ze HeFH hebben. Er wordt verwacht dat bij deze prevalentie 700 kinderen per jaar in Nederland geboren worden met FH. Er ligt dus nog een enorme uitdaging om deze mensen te identificeren.

#### Vroege behandeling bij FH is essentieel

Twee selectieve screeningcriteria om de diagnose van FH te kunnen stellen bij kinderen en adolescenten zijn familiegeschiedenis met premature CHD en hoge LDL-c waarden. Bij tweemaal gemeten LDL-c >5 mmol/L waarbij secundaire oorzaken uitgesloten zijn, is FH zeer waarschijnlijk. Bij tweemaal gemeten LDL-c >4 mmol/L en premature CHD bij een familielid of hoog LDL-c bij een ouder is FH zeer waarschijnlijk. Bij tweemaal gemeten LDL-c >3.5 mmol/L en een genetische diagnose bij een ouder of bij een bewezen pathogene mutatie in het kind is er definitief sprake van FH [5]. Bij kinderen met FH moet voorkomen worden dat ze gaan roken en ze moeten al op jonge leeftijd een vetarm dieet volgen.

Bij kinderen met FH wordt in het AMC elke twee jaar een echo van de halsslagader gemaakt. In vergelijking met niet-aangedane broers of zussen neemt de wanddikte (intima-media dikte, IMT) 15 keer zo snel toe bij kinderen met FH. Bij niet-aangedane mensen bereikt de IMT een waarde van 0.8 mm bij een leeftijd van 80 jaar. Mensen met FH bereiken deze waarde al bij een leeftijd van 40 jaar. Hoe eerder behandeling wordt gestart, hoe minder stijgt de stijgende IMT-lijn [6,7]. In een 2 jaar durende klinische trial is aangetoond dat statinetherapie LDL-c reduceerde met 25% vergeleken met placebo in kinderen met FH. De grote verrassing was dat de IMT daalde met statinetherapie. De wanddikte werd dus dunner bij kinderen met FH op statinetherapie, terwijl de wanddikte bij kinderen met FH op placebo toenam [8]. Het cholesterol wat op deze jonge leeftijd nog niet verkalkt is, kan dus nog uit de vaten, zolang er tijdig wordt gestart met statinetherapie.

## Value-based health care binnen FH

Dr. Jeanine Roeters van Lennep – internist-vasculaire  
geneeskundige, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. Jeanine Roeters van Lennep besprak het concept van value-based health care (VBHC) voor de zorg van FH patiënten. VBHC is gericht op het maximaliseren van de waarde van zorg voor de patiënt en het reduceren van zorgkosten. Dat is belangrijk omdat, vergeleken met kosten van bijvoorbeeld sociale zekerheid en onderwijs, zorgkosten de sterkste stijging in de afgelopen jaren laten zien in Nederland. Belangrijke redenen hiervoor zijn meer chronische ziekten en vergrijzing. Naar VBHC principes dient zorg van hoge kwaliteit te zijn door effectief, veilig, efficiënt, tijdig en toegankelijk te zijn, waarbij de patiënt zelf centraal staat.

VBHC wordt vooral toegepast bij mensen die sterk uiterlijke kenmerken vertonen van ziekte. Omdat FH patiënten zulke uiterlijke kenmerken niet vertonen, lijkt geen urgentie te bestaan om VBHC bij FH patiënten toe te passen. Roeters van Lennep liet echter zien dat VBHC ook bij FH patiënten effectief kan zijn, en bijvoorbeeld tot betere therapietrouw leidt.

Roeters van Lennep vroeg aan het publiek welke uitkomstmaten zij belangrijk vonden bij FH-gerichte VBHC. Bijwerkingen kwam het sterkst naar voren, en daarna werden ook kwaliteit van leven, en belasting van therapie voor de patiënt genoemd.

Daarna besprak Roeters van Lennep een studie die de effectiviteit van VBHC voor FH patiënten onderzocht rekening houdend met patiënt-gerapporteerde

## De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

uitkomstmaten [9]. Samen met FH patiënten (n=166) stelde een groep FH experts een set van uitkomstmaten op die gericht waren op therapietrouw, eigen management door de patiënt, kwaliteit van leven, patiënt-gerapporteerde bijwerkingen, en kennis van de patiënt over FH en CV risicofactoren. Deze patiënt-gerapporteerde uitkomstmaten werden onderzocht in een FH cohort door middel van een questionnaire. Van 527 geschikte FH patiënten deden uiteindelijk 429 mee. Mensen met slechte kennis van FH in vergelijking met mensen met voldoende kennis hadden minder vertrouwen in eigen kunnen op het gebied van dieet, beweging en gewicht. Mensen met onvoldoende FH-kennis hadden ook een slechtere kwaliteit van leven, meer bijwerkingen op hun medicatie, rookten vaker en hadden een hoger BMI vergeleken met mensen met voldoende FH-kennis. Ze concludeerde dat onvoldoende kennis van risicofactoren geassocieerd is met negatieve gezondheidsuitkomsten bij FH patiënten, en dat het verbeteren van kennis met VBHC tot betere uitkomsten kan leiden.

Na afloop werd aan Roeters van Lennep gevraagd hoe VBHC bij FH patiënten concreet gemaakt kan worden, aangezien implementatie van VBHC tijd en geld kan kosten. Ze antwoordde dat patiënten zelf hun gegevens invullen, wat juist tijd scheelt. Op de vraag hoe kennis over FH en CV risicofactoren het beste overgebracht kan worden, antwoordde ze dat dit afhankelijk is van de patiënt.

### Kiezen tussen risico-verlagende middelen bij (sterk) verhoogd CV risico?

Renate Hoogeveen – internist, Amsterdam UMC, locatie AMC

Hoogeveen liet zien dat in Nederland ongeveer 1.55 miljoen mensen chronische CVD hebben; een hoog aantal. Bij de meeste patiënten kan CV risico voldoende verlaagd worden door middel van optimalisatie van de standaardbehandeling en leefstijlaanpassingen. Echter bij een kleinere groep patiënten is dat niet genoeg, en zijn intensievere behandelopties noodzakelijk.

Daarbij moet het medicijnvoorschrift afgestemd zijn op het individuele risicoprofiel van de patiënt en voor- en nadelen van behandelopties, en niet afhankelijk zijn van de arts. Daarbij maken tegenstrijdige richtlijnen door veel recente ontwikkelingen de keuze moeilijker. Met de SMART risico calculator kan per patiënt ingeschat worden hoe hoog het CV risico is.

Vervolgens besprak Hoogeveen residueel LDL-c, metabool en trombotisch risico bij patiënten met hoog

CV risico, samen met kosten van behandeling van deze risico's. Kosten van behandeling zijn relatief hoog, en per patiënt moet worden afgewogen of de behandeling waarde heeft. Wat betreft residueel LDL-c-gerelateerd CV risico, geven de CVRM standaard (LDL-c <1.8 mmol/L) en de EAS/ESC richtlijn (LDL-c <1.4 mmol/L) verschillende streefwaarden. Aan het publiek werd gevraagd welke LDL-c streefwaarde van LDL mmol/L zij gebruiken bij secundaire preventie. Het meest voorkomende antwoord was <1.8 mmol/L. Twee grote CV outcome trials met PCSK9-remmers (n=46488) lieten een 60% reductie in LDL-c zien met een HR van 0.85 voor MACE. Er waren weinig bijwerkingen en de kosten zijn €3100-5600 per patiënt per jaar [9-11]. Voor residueel metabool risico zijn metformine, GLP-1 receptor agonisten en SGLT2-remmers effectief in het verlagen van CV risico [12,13]. Drie grote CV outcome trials (n=34322) met SGLT2-remmers lieten een HR van 0.86 zien voor MACE. Er waren milde bijwerkingen en de kosten zijn €500-800 per patiënt per jaar [14-17]. Vier CV outcome trials (n=33457) met GLP-1 receptor agonisten lieten een HR van 0.90 zien voor MACE. Er waren weinig bijwerkingen en de kosten zijn €1200-6000 per patiënt per jaar [14, 18-22]. Voor residueel trombotisch risico liet verlenging van DAPT (studies tot 3 jaar post-ACS) een HR van 0.85 zien voor MACE, maar met een HR van 2.69 voor ernstige bloedingen. Kosten van deze behandeling zijn €1350 per patiënt per jaar [23-25]. Rivaroxaban (2.5 mg, 2dd), direct na ACS in combinatie met aspirine/clopidogrel, toonde een HR van 0.84 voor MACE en met een HR van 3.46 voor ernstige bloedingen. De kosten zijn €2600 per patiënt per jaar [26]. In de toekomst is het verlagen van residueel inflammatoir risico ook een optie. De COLCOT trial (n=4745 patiënten <30 dagen na MI) met colchicine liet een HR van 0.77 zien voor MACE zonder verhoogd risico op fatale infecties. Bijwerkingen waren milde gastro-intestinale events en de kosten zijn €50-130 per patiënt per jaar [27].

Concluderend kan gezegd worden dat er veel nieuwe mogelijkheden zijn bijgekomen de laatste jaren, maar dat dit de keuze voor behandeling moeilijker maakt. De PANORAMA werkgroep heeft een schema opgesteld dat kan helpen in de besluitvorming welke therapie voor welke patiënt geschikt is.

De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

## Triglyceriden en CV risico

### Pro-con debat: Triglyceriden: een causale factor voor hart- en vaatziekten die behandeld moet worden

#### Pro:

Dr. Anho Liem – cardioloog, Franciscus Gasthuis & Vlietland, Rotterdam

In het debat stond de vraag centraal: Zijn triglyceriden een causale factor voor CVD en moeten we patiënten met hypertriglyceridemie behandelen of niet? Dr. Anho Liem en prof. dr. Erik Stroes hielden beide een presentatie waarin argumenten aan bod kwamen om patiënten met hoge triglyceriden wel of niet te behandelen.

Dr. Anho Liem vroeg aan het publiek of er een causaal verband is tussen triglyceriden (TG) en CVD, en 65% van de deelnemers dacht van wel. Causaliteit is een lastig begrip en Liem vroeg zich af hoe een mogelijk causaal verband tussen TG en CVD aangetoond kan worden. Op basis van epidemiologische studies lijkt een relatie te bestaan tussen TG en CVD, maar dat is niet genoeg voor het aantonen van causaliteit. Bovendien zijn er veel secundaire oorzaken voor hoge TG waarden, waaronder bijvoorbeeld medicatiegebruik, dieet en alcoholgebruik, en metabool syndroom. Om causaliteit tussen TG en CVD vast te stellen, naast associatie, moet gebruik worden gemaakt van Mendeliaanse randomisatiestudies. Alle ApoB-bevattende lipoproteïnen hebben waarschijnlijk hetzelfde effect per unit verschil in ApoB op CHD risico. Het effect van genetische scores bestaande uit LDL-c-verlagende varianten in het *LDLR* (*LDL receptor*) gen en TG-verlagende varianten in het *LPL* (*lipoprotein lipase*) gen waren geassocieerd met vergelijkbaar lager risico op CHD per unit verschil in ApoB in Mendeliaanse randomisatie analyses [28].

Liem besteedde vervolgens aandacht aan de vraag: moeten we ons richten op TG waarden in patiënten met specifiek hoge TG waarden? Volgens Liem is het zinvoller om te kijken naar ApoB of non-HDL-c waarden in plaats van TG waarden. Er zijn verschillende opties van beschikbare medicatie die gericht zijn op het behandelen van hypertriglyceridemie. Verschillende trials onderzochten de effecten van deze medicatie op CV eindpunten, maar het effect van TG verlaging op CVD blijft nog onduidelijk. De REDUCE-IT trial liet zien dat reductie van CV eindpunten met icosapent ethyl onafhankelijk was van de behaalde TG waarden [29]. Reductie in eindpunten was niet gemedieerd door TG-verlaging, maar via een ander mechanisme. Er lopen momenteel verschillende onderzoeken naar behandelingen voor hypertriglyceridemie. Liem is vooral geïnteresseerd in ANGPTL3-remming. Een recente studie liet zien dat de

ANGPTL3-remmer evinacumab namelijk niet alleen TG verlaagde, maar in belangrijke mate ook ApoB en non-HDL-c [30]. Een recent review over TG gaf de aanbeveling dat bij patiënten met verhoogd TG gestreefd dient te worden naar non-HDL-c reductie met krachtige LDL-c reductie [31].

#### Con:

Prof. dr. Erik Stroes, internist-vasculair geneeskundige, Amsterdam UMC, locatie AMC

Aantonen dat TG een rol speelt bij CV risico met bewijsvoering uit epidemiologische studies is ingewikkeld. Prof. dr. Stroes liet nogmaals de studie van Ference en collega's zien waarin genetische TG-verlagende *LPL* varianten en genetische LDL-c verlagende *LDLR* varianten geassocieerd waren met vergelijkbaar lager CHD risico per eenheid verschil in ApoB [28]. Het gunstig klinisch effect van het verlagen van TG en LDL-c is daarom waarschijnlijk proportioneel aan de absolute verandering in ApoB, en niet aan de verandering in TG.

Is er dan bewijs beschikbaar uit interventiestudies dat TG van belang is in het CV risico? Wat betreft fibraat-interventiestudies lieten de ACCORD Lipid trial (met fenofibraat), de FIELD trial (met fenofibraat) en de BIP trial (met bezafibraat) wel significante TG verlagingen zien, maar zonder gunstig CV effect. Vervolgens besteedde Stroes aandacht aan twee interventiestudies naar het effect van visolie op CV uitkomsten. De REDUCE-IT trial liet een significante verlaging van het primaire eindpunt, een samenstelling van ischemische events, zien met 4g icosapent ethyl, in vergelijking met placebo [29]. Dit effect was echter onafhankelijk van behaalde TG waarden. De STRENGTH trial liet geen effect van visolie op uitkomsten zien; het primaire eindpunt werd niet gehaald. Behandeling met als doel TG reductie heeft dus geen prioriteit, concludeerde Stroes. Er is een breed scala aan andere mogelijkheden beschikbaar om residueel CV risico te verlagen, zoals verdere LDL-c verlaging, anti-trombotische therapie en behandeling met SGLT2i of GLP-1RA's. Samenvattend zei Stroes dat het lijkt dat matige TG verhoging een marker is voor hoger CV risico, maar TG irrelevant is als therapeutisch target. Sterk verhoogd TG ( $\geq 10$  mmol/L) kan wel gebruikt worden als indicatie voor verlaging van pancreatitis risico.



De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

## CVRM in de praktijk

### Het optimaliseren van therapietrouw voor lipidenverlagende therapie

Dr. Annette Galema-Boers – *verpleegkundig specialist, Erasmus MC, Rotterdam*

Therapietrouw is de mate waarin patiënten hun medicatie slikken zoals voorgeschreven door hun behandelaar. Er kan onderscheid worden gemaakt tussen 3 fases van therapieontrouw: de acceptatiefase, de uitvoeringsfase, en de stopfase. Therapietrouw is een probleem: primaire preventiestudies laten zien dat 50% van de patiënten 80% van de voorgeschreven medicatie slikt. Voorspellers van lage therapietrouw (of therapieontrouw) zijn leeftijd, geslacht, type chronische aandoening, primaire preventie, medicatieregime en bijwerkingen [32]. Galema-Boers besprak vervolgens enkele studies die therapietrouw bij FH hebben onderzocht. Braamskamp en collega's vonden dat 79% van de jongeren (leeftijd 18-30 jaar) met FH, die therapie startten op jonge leeftijd,  $\geq 80\%$  medicatie slikte [33]. Casula en collega's onderzochten therapietrouw bij FH patiënten  $< 40$  jaar, en vonden dat 69% statines slikten en 47% recepten continueerden [34]. Hollman en collega's onderzochten of kennis van FH invloed had op therapietrouw bij patiënten, en vonden geen correlatie [35]. Galema-Boers en collega's hebben ook een studie uitgevoerd om therapietrouw te onderzoeken in patiënten met FH [36]. Doel van de studie was om een predictiemodel te ontwikkelen om niet therapietrouwe FH patiënten op te sporen en interventies te kunnen toepassen. Deze studie werd uitgevoerd op de Cardio Vasculaire Genetica polikliniek in het Erasmus MC. 321 Patiënten werden geïncludeerd in de studie. In totaal bleek 11% van de FH patiënten therapieontrouw, en therapieontrouwe patiënten waren jonger, gebruikten minder lang statines, onbehandeld LDL-c was lager, behandeld totaal en LDL-c waren hoger. Om therapietrouw te verbeteren kan gedacht worden aan herinnerings-SMS'jes of andere herinneringsvormen (zoals een magneet op de koelkast), gebruik van een app of individuele begeleiding. Met 'motivational interviewing' van de patiënt kan doorgevraagd worden naar redenen van therapieontrouw, en kunnen barrières van de patiënt overwonnen worden. Ook kunnen FH patiënten soms zelf met de oplossing komen over verbeteren van hun eigen medicatiegebruik.

### Update LEEFH – initiatieven

Dennis Boor – *Directeur Stichting LEEFH*

Dennis Boor gaf een update over de ontwikkelingen bij stichting LEEFH (Landelijk Expertisecentrum Erfelijkheidsonderzoek Familiaire Hart- en Vaatziekten) op het gebied van opsporing van FH.

### 58% van de FH patiënten in Nederland zijn nog niet opgespoord

Van 2006 tot en met 2013 vond een bevolkingsonderzoek met actieve opsporing van FH in Nederland plaats. Na beëindiging van dit bevolkingsonderzoek was een duidelijke terugval in jaarlijkse opsporingen van FH-gevallen te zien. Toch neemt het aantal jaarlijkse opsporingen sinds 2014 weer toe, maar het aantal opsporingen via familiescreening is nog niet op hetzelfde niveau als tijdens de jaren waarin het bevolkingsonderzoek plaatsvond. In 2019 werden ongeveer 750 mensen met FH opgespoord. Bij een geschatte prevalentie van 1/250 zijn 42% van de gevallen in Nederland opgespoord en zijn dus 58% van de gevallen nog niet geïdentificeerd.

Initiatieven op het gebied van bekendheid en kennisdeling van FH onder zorgprofessionals omvatten o.a. de FH diagnose-tool [37], een publicatie in het NTvG over het belang van vroege opsporing en behandeling van erfelijk hoog cholesterol [38], een serie educatieve video's over FH op de website van CVGK [39] en meer communicatie en informatievoorziening naar huisartspraktijken. Daarnaast zijn er ook initiatieven gericht op families waarin FH voorkomt en het algemene publiek, zoals informatieavonden en artikelen in dagbladen. Initiatieven op het gebied van complexe diagnostiek zijn o.a. tools die patiënten met verhoogde LDL-c waarden opsporen uit databases. Initiatieven op het gebied van familieonderzoek is een familieconsult met stichting LEEFH bij de start van het onderzoek. Dit is nadrukkelijk geen medisch consult, maar is bedoeld om op een toegankelijke manier informatie te geven over wat een familieonderzoek inhoudt. Daarnaast biedt stichting LEEFH de optie dat zij familieleden van indexpatiënten benaderen en informeren over FH als de indexpatiënt dit niet zelf kan of wil doen. Hiervoor moet de indexpatiënt een volmacht- en toestemmingsverklaring ondertekenen. Ook kan stichting LEEFH inzicht verschaffen over de voortgang van het familieonderzoek.

### Genetische counseling: praktische adviezen

Joy Trosemito – *FH-verpleegkundige, Erasmus MC, Rotterdam*

Joy Trosemito vertelde hoe genetische counseling in het Erasmus MC wordt uitgevoerd en hoe familieleden van patiënten met FH opgespoord kunnen worden.

De meeste FH patiënten weten al veel over hun ziektebeeld. De FH verpleegkundige checkt of de

## De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

patiënt nog weet wat de arts heeft uitgelegd en of hij/zij alles goed begrepen heeft. Indien nodig kan de FH verpleegkundige nogmaals uitleg geven. De familie wordt benaderd met een familieledenvragenlijst. Deze vragenlijst vermeldt dat er een genetische aanleg op verhoogd cholesterol bekend is in de familie en vermeldt de mogelijkheid dat het familielid zich ook voor FH kan laten testen. Als het familielid dit wenst wordt een testpakket naar deze persoon verzonden. Het familielid kan met dit testpakket bij de huisarts of bij een prikpost bloed laten prikken dat vervolgens opgestuurd wordt voor genetische analyse op FH. Aan ouders wordt uitgelegd dat kinderen ook op FH kunnen worden getest. De FH verpleegkundige speelt ook een belangrijke rol bij de begeleiding van de patiënt en motiveert de patiënt om een gezonde leefstijl te onderhouden.

### Young Lipid Talents Cholesterolverlaging door ANGPTL3 inhibitie

Rens Reeskamp – Amsterdam UMC, locatie AMC

Winnaar van de Young Lipid Talents Rens Reeskamp sprak over ANGPTL3, een circulerend eiwit dat invloed heeft op lipidenmetabolisme. Het remt lipoproteïne lipase, stimuleert ApoB uitscheiding door de lever en lijkt ook de opname van lipoproteïnen door de lever te remmen. Wanneer ANGPTL3 geremd wordt, kunnen deze processen omgekeerd worden, wat mogelijk gunstig is voor het lipidenprofiel [40]. Een pilotstudie in 9 HoFH patiënten heeft de effecten van evinacumab (eenmalig 15 mg/kg iv), een monoclonaal antilichaam tegen ANGPTL3, onderzocht. In deze pilotstudie werd gemiddeld een reductie van 50% in LDL-c gezien na een eenmalige toediening van evinacumab. ApoB daalde met ongeveer 40% [41]. In navolging van deze pilotstudie werd een fase 3 RCT opgezet met evinacumab in adolescenten en volwassenen met HoFH die al maximaal tolereerbare lipidenverlagende therapie ontvingen (inclusief aferese). In totaal werden er 65 patiënten gerandomiseerd in een 2:1 ratio naar behandeling met evinacumab (15 mg/kg iv) of placebo, 1x per maand, tijdens een dubbelblinde 24 weken behandelperiode, waarna een open-label behandelperiode volgde van 20 weken. De resultaten van deze studie zijn recent gepubliceerd [42]. Bij patiënten in de evinacumab-groep daalde LDL-c met 47.1%, terwijl LDL-c in de placebogroep met 1.9% toenam. Dit is zeer positief nieuws voor deze moeilijk te behandelen patiëntengroep. Het behandelarsenaal voor HoFH patiënten kan hiermee uitgebreid worden en in een deel van deze patiëntengroep kan het LDL-c zelfs zo ver verlaagd worden dat gesproken kan worden van normale LDL-c waarden.

### Lipiden bij patiënten met IBD

Jasmijn Sleutjes – Erasmus MC, Rotterdam

Jasmijn Sleutjes begon haar presentatie door het publiek te vragen of patiënten met een inflammatoire darmziekte (IBD; ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) gereclassificeerd moeten worden naar een hogere CV risicogroep volgens de CVRM richtlijn. 59% van de responders zei ja, en 41% zei nee. IBD's zijn chronische ontstekingsziekten van de darm waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen de ziekte van Crohn en colitis ulcerosa. In eerste instantie is behandeling gericht op ziekteremissie, maar uiteindelijk moet ook onderhoudsbehandeling volgen. Echter het fluctuerende beloop van IBD (secundair verlies van respons, intoleranties of AE's) maakt onderhoudsbehandeling moeilijk.

CV risico is verhoogd in IBD patiënten. Een meta-analyse van 9 studies laat zien dat risico op veneuze trombo-embolieën (VTE) is verhoogd (RR 2.20, 95%CI:1.83-2.65), als ook risico op ischemische hartziekten (RR 1.17, 95%CI:1.07-1.27) en cerebrovasculaire aandoeningen (RR 1.25, 95%CI:1.08-1.44). Verhoogd CV risico was evidentier aanwezig bij patiënten met actieve ziekte, het vrouwelijke geslacht en leeftijd <40 jaar [43]. Volgens richtlijnen is er tot nu toe nog onvoldoende aanleiding voor reclassificatie van IBD patiënten naar een hogere CV risicogroep [44].

In het monocenter, cross-sectionele CARE-IBD onderzoek in het Erasmus MC werden IBD patiënten uitgenodigd voor een eenmalige CV screening (lichamelijke metingen, serum analyse, vragenlijst, dossierstudie). 500 Patiënten werden geïncludeerd. Dyslipidemie komt vaker voor bij colitis ulcerosa patiënten dan bij patiënten met de ziekte van Crohn (23.2% vs. 16.7%), en colitis ulcerosa patiënten hebben een minder gunstig lipidenprofiel (totaal cholesterol: 4.4 mmol/L vs. 4.2 mmol/L; LDL-c: 2.8 mmol/L vs. 2.4 mmol/L; ApoB: 0.81 mmol/L vs. 0.76 mmol/L), en lagere triglyceriden (1.18 mmol/L vs. 1.56 mmol/L) en remnants (0.09 mmol/L vs. 0.24 mmol/L). Hypercholesterolemie (totaal cholesterol >5 mmol/L) kwam significant vaker voor in colitis ulcerosa patiënten dan in ziekte van Crohn patiënten (prevalentie 23.2% vs. 16.7%), en gestratificeerd naar ziekteactiviteit worden de verschillen zelfs groter (35.3% vs. 19.2%). Bij patiënten in ziekteremissie blijven de verschillen ook bestaan, maar verliezen hun significantie. Sleutjes concludeerde dat het lipidenprofiel in IBD vooral wordt bepaald door ziekteactiviteit en het lipidenprofiel gunstiger lijkt bij de ziekte van Crohn dan bij colitis ulcerosa.

De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

## PCSK9-remming bij stroke

Laurien Zijlstra – LUMC, Leiden

Laurien Zijlstra presenteerde de resultaten van een substudie van de ODYSSEY OUTCOMES trial, waarin het effect van alirocumab op beroerte werd onderzocht. Patiënten die een acuut coronair syndroom (ACS) hebben doorgemaakt hebben een verhoogd risico op beroerte. Verlagen van atherogene lipoproteïnen, waaronder LDL-c, vermindert het risico op ischemische beroerte in patiënten met chronische atherosclerose of ACS. Het was echter nog onduidelijk welk effect lipidenverlaging door PCSK9-remming heeft op het risico op beroerte. Zijlstra en collega's onderzochten het effect van alirocumab op ischemische en hemorragische beroerte in patiënten die recent een ACS hadden doorgemaakt. De hypothese was dat patiënten die behandeld werden met alirocumab een lager risico op ischemische beroerte hebben zonder verhoogd risico op hemorragische beroerte, onafhankelijk van baseline LDL-c en voorgeschiedenis met cerebrovasculaire ziekten.

In de ODYSSEY OUTCOMES trial werden 18.924 patiënten geïncludeerd die recent een ACS hadden doorgemaakt, en reeds behandeld werden met hoge intensiteit of de maximaal getolereerde dosis atorvastatine of rosuvastatine en ondanks lipidenverlagende therapie dyslipidemie hadden. Patiënten werden 1 tot 12 maanden na ACS gerandomiseerd naar behandeling met alirocumab (n=9462) of placebo (n=9462). De mediane follow-up was 2.8 jaar. De eindpunten van deze substudie waren ischemische of hemorragische beroertes, zowel fataal als niet-fataal.

De resultaten lieten zien dat behandeling met alirocumab het risico op totale beroerte verlaagde in vergelijking met placebo (HR 0.72, 95%CI 0.57-0.91, P=0.005). Als wordt gekeken naar ischemische en hemorragische beroertes bleek dat het risico op ischemische beroertes significant verlaagd werd met alirocumab in vergelijking met placebo (HR 0.73, 95%CI 0.57-0.93, P=0.01). Er kwamen maar 33 hemorragische beroertes voor tijdens de looptijd van de studie. Er werd geen significant verschil in risico op hemorragische beroerte gevonden tussen de twee behandelgroepen (HR 0.83, 95%CI 0.42-1.65, P=0.59). Subgroep-analyses lieten zien dat het risico-verlagende effect van alirocumab op beroerte onafhankelijk was van baseline LDL-c en het al dan niet hebben van een voorgeschiedenis met cerebrovasculaire ziekten. Een veiligheidsanalyse toonde bovendien aan dat het risico op hemorragische beroerte niet hoger was in patiënten die zeer lage LDL-c waarden (<25 mg/dL) behaalden [45]. De klinische implicaties van deze resultaten zijn dat alirocumab in toevoeging op intensive statinetherapie een mogelijkheid biedt om LDL-c waarden verder te verlagen en dat LDL-c-verlaging tot zeer lage waarden het risico

op ischemische beroerte verlaagt zonder het risico op hemorragische beroerte te verhogen.

## Casuïstiek

### Streefwaarden in LDL-verlaging: Strategie, evidence, verzekeraar

Prof. dr. J. Wouter Jukema – cardioloog, LUMC, Leiden

Prof. dr. Wouter Jukema besprak de belangrijkste principes voor LDL-c-verlagende therapie, zoals beschreven in de 2019 ESC/EAS richtlijn [46].

### 2019 ESC/EAS richtlijn: hoe hoger CVD risico, hoe lager de LDL-c streefwaarde

In deze richtlijn wordt aangeraden om behandelstrategie te bepalen op basis van het risico van een patiënt op baseline. Er moet dus eerst worden bepaald hoe hoog het risico op CVD is van een individuele patiënt, en aan de hand daarvan kan worden bepaald hoe intensief deze patiënt behandeld dient te worden met lipidenverlagende middelen. Hierbij geldt: hoe hoger het uitgangsrisk, hoe lager de LDL-c streefwaarde. In de richtlijn wordt onderscheid gemaakt tussen 4 risicocategorieën met bijbehorende LDL-c streefwaarden: Zeer hoog risico: <1.4 mmol/L en >50% verlaging t.o.v. baseline, hoog risico: <1.8 mmol/L en 50% verlaging t.o.v. baseline, gemiddeld risico: <2.6 mmol/L, en laag risico: <3.0 mmol/L. De LDL-c streefwaarden in de 2019 richtlijn zijn hiermee lager dan de streefwaarden in de vorige richtlijn uit 2016. De beschrijvingen van de risicogroepen en de streefwaarden zijn duidelijk samengevat in één overzichtelijk schema in de richtlijn [46].

Medicamenteuze behandeling begint met statines, en als dat tot onvoldoende LDL-c daling leidt kan ezetimibe worden toegevoegd. Als dat niet voldoende is kan een PCSK9-remmer worden toegevoegd. Toevoeging van ezetimibe bovenop statinetherapie leidt tot een LDL-c verlaging van ongeveer 20% [47], toevoeging van PCSK9-remming bovenop statinetherapie leidt tot een LDL-c verlaging van ongeveer 50 tot 60% [48]. De 2019 ESC/EAS richtlijn is opgesteld op basis van bewijs, maar geeft ook duidelijk aan dat per land de afweging moet worden gemaakt of de aanbevolen behandelstrategie qua kosten haalbaar en redelijk is. In Nederland zijn afspraken gemaakt wanneer een PCSK9-remmer voorgeschreven mag worden. Dit is het geval bij patiënten met hypercholesterolemie die ondanks maximaal tolereerbare dosis statine en ezetimibe niet de LDL-c-streefwaarde behalen én die tot een specifieke hoog-risico patiëntengroep behoren.

## De zesde Nationale Lipidendag, 11 juni 2020, Zeist

### Referenties

1. Lurink IK *et al.*, J Clin Lipidol. 2019;13(1):31-3
2. Mundal LJ *et al.*, Heart. 2018;104(19):1600-1607
3. Khera AV *et al.*, J Am Coll Cardiol. 2016;67(22):2578-89.
4. Wiegman A *et al.*, Unpublished data June 2020
5. Wiegman A *et al.*, Eur Heart J. 2015 Sep 21;36(36):2425-37.
6. Wiegman A *et al.*, Lancet. 2004;363(9406):369-70.
7. De Groot E *et al.*, Circulation. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III33-8.
8. Wiegman A *et al.*, JAMA. 2004 Jul 21;292(3):331-7.
9. Mulder JWCM *et al.*, Atherosclerosis. 2020; 293:11-17.
10. Mullard A., Nat Rev Drug Discov. 2012;11(11):817-9.
11. Schwartz GG *et al.*, N Engl J Med. 2018;379(22):2097-2107.
12. Sabatine MS *et al.*, N Engl J Med. 2017;376(18):1713-1722.
13. Turner R *et al.*, Lancet. 1998;352(9131):854-65.
14. Zelniker TA *et al.*, Circulation. 2019;139(17):2022-2031.
15. Zinman B *et al.*, N Engl J Med. 2015;373(22):2117-28.
16. Wiviott SD *et al.*, N Engl J Med. 2019;380(4):347-357.
17. Perkovic V *et al.*, N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306.
18. Cosentino F *et al.*, Eur Heart J. 2020;41(2):255-323.
19. Pfeffer MA *et al.*, N Engl J Med. 2013;373(23):2247-57.
20. Marso SP *et al.*, N Engl J Med. 2016;375(19):1834-1844.
21. Hernandez AF *et al.*, Lancet. 2018;392(10157):1519-1529.
22. Holman RR *et al.*, N Engl J Med. 2017;377(13):1228-1239.
23. Bonaca MP *et al.*, N Engl J Med. 2015;372(19):1791-800.
24. Bonaca MP *et al.*, Circulation. 2016;134(12):861-71.
25. Peeters Weem SMO *et al.*, Eur J Vasc Endovasc Surg. 2016;52(2):253-62.
26. Eikelboom JW *et al.*, N Engl J Med. 2017;377(14):1319-1330.
27. Tardif JC, *et al.*, N Engl J Med. 2019;381(26):2497-2505.
28. Ference BA *et al.*, JAMA. 2019;321(4):364-373.
29. Bhatt DL *et al.*, N Engl J Med. 2019 Jan 3;380(1):11-22.
30. Raal FJ *et al.*, N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.
31. Laufs U *et al.*, Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):99-109c.
32. Perreault S *et al.*, Eur J Clin Pharmacol. 2009;65(10):1013-24.
33. Braamskamp MJAM *et al.*, Paediatr Drugs. 2015 Apr;17(2):159-66.
34. Casula M *et al.*, Atherosclerosis. 2016;254:172-178.
35. Hollman G *et al.*, J Cardiovasc Nurs. 2006;21(2):103-8.
36. Galema-Boers JMH *et al.*, Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(4):391-7.
37. <https://www.lipidtools.com/leefh/nl/dlc/>
38. Kusters DM *et al.*, NTVG 2020. <https://www.ntvg.nl/artikelen/opsporing-en-behandeling-van-erfelijk-hoog-cholesterol>
39. <https://cvgk.nl/familiaire-hypercholesterolemie/>
40. Reeskamp LF *et al.*, Curr Opin Lipidol. 2020 Jun;31(3):140-146.
41. Gaudet D *et al.*, N Engl J Med. 2017 Jul 20;377(3):296-297.
42. Raal FJ *et al.*, N Engl J Med. 2020 Aug 20;383(8):711-720.
43. Sun *et al.*, Eur J Prev Cardiol. 2018 Oct;25(15):1623-1631.
44. Piepoli MF *et al.*, Eur Heart J. 2016;37(29):2315-2381.
45. Jukema JW *et al.*, Circulation. 2019 Dec 17;140(25):2054-2062.
46. Mach *et al.*, Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.
47. Cannon CP *et al.*, N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97.
48. Sabatine MS *et al.*, N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722.



**MEDCON**  
INTERNATIONAL

© 2020 MEDCON International

Deze Meeting Impression is ontwikkeld en uitgegeven door MEDCON International (uitgever) namens CVGK. Het educatieve programma is ontwikkeld onder auspiciën van de programmacommissie van de 6e Nationale Lipidendag. De Nationale Lipidendag is een initiatief van de Nederlandse Lipiden Academie en werd georganiseerd door MEDCON International. De Nationale Lipidendag werd mogelijk gemaakt door Amgen, Sanofi, Amarin en Novartis.

Meningen in dit verslag komen volledig voor rekening van de sprekers en zijn niet noodzakelijk die van de uitgever.

Voor meer informatie, video's met de sprekers en presentaties, bezoek CVGK.nl

**AMGEN**  
Cardiovascular

  
**SANOFI**

**AMARIN**

 **NOVARTIS**