

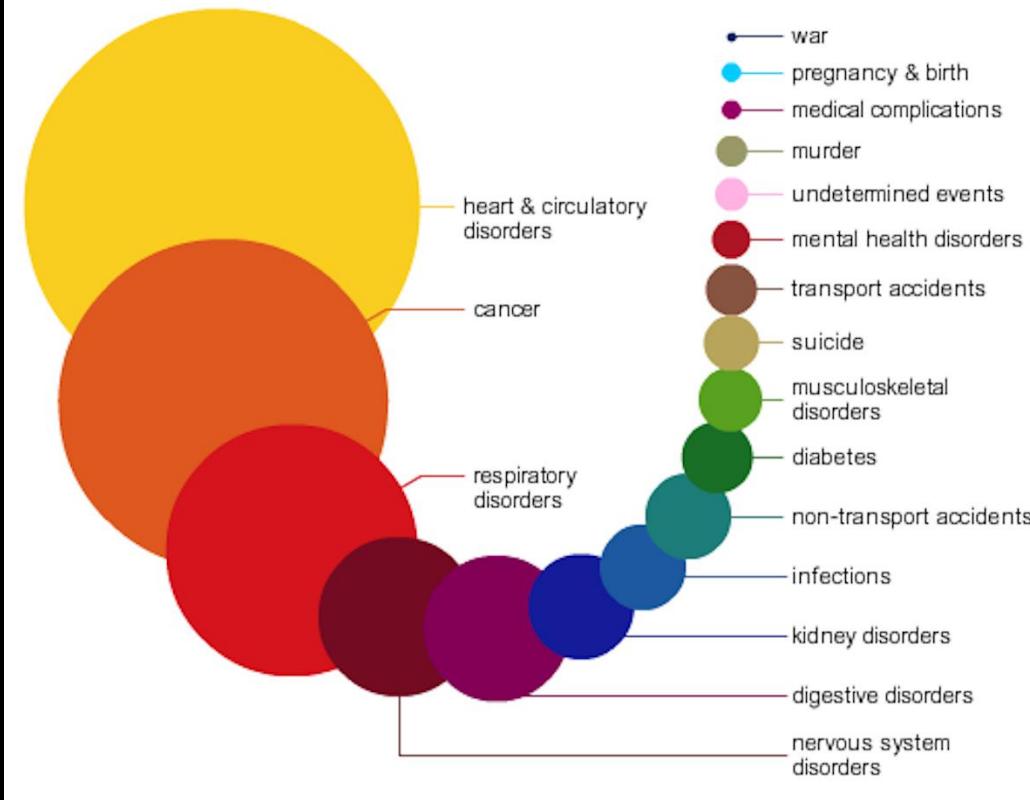
Nieuwe mogelijkheden behandeling LDL-cholesterol

18/3/2023
S. Haine

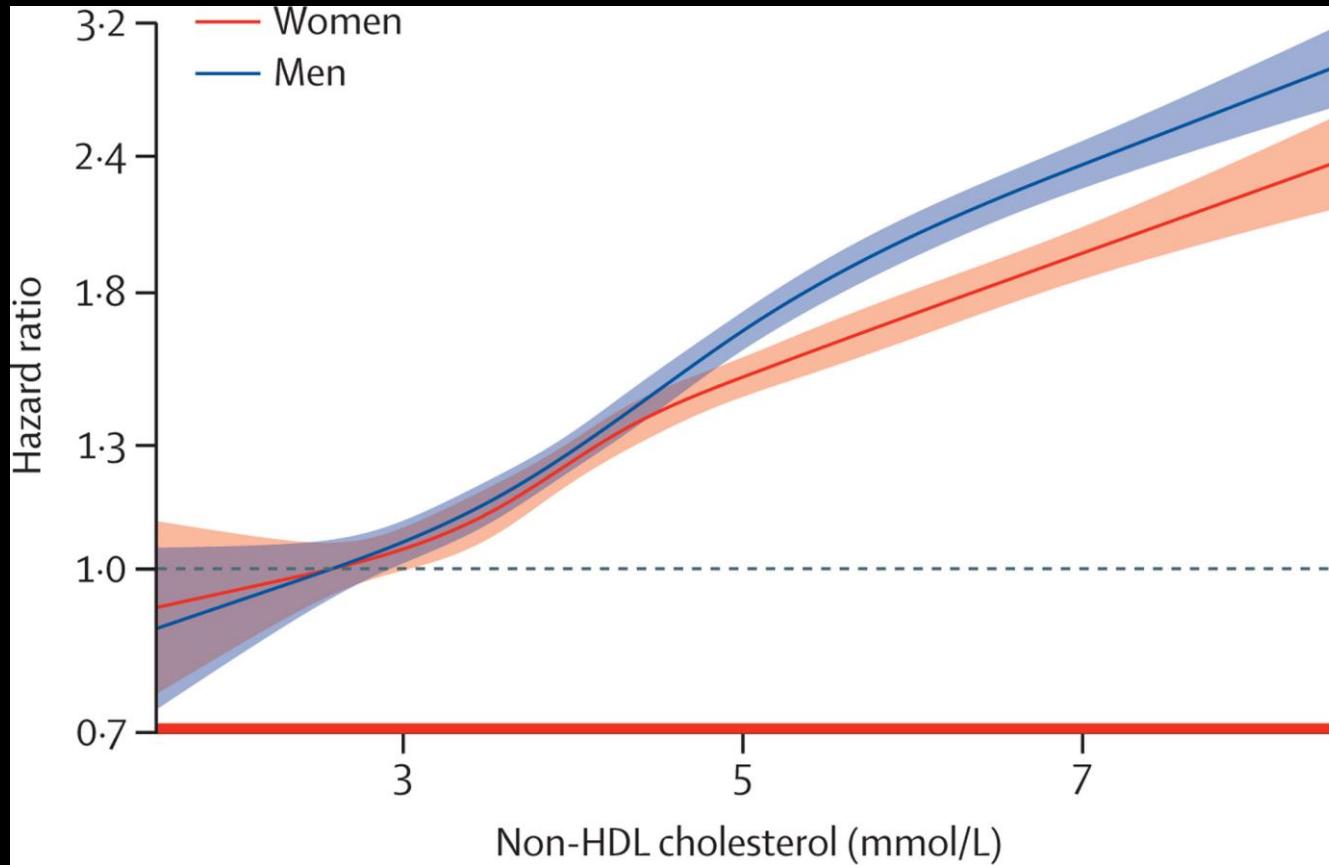


Doodsoorzaken mens

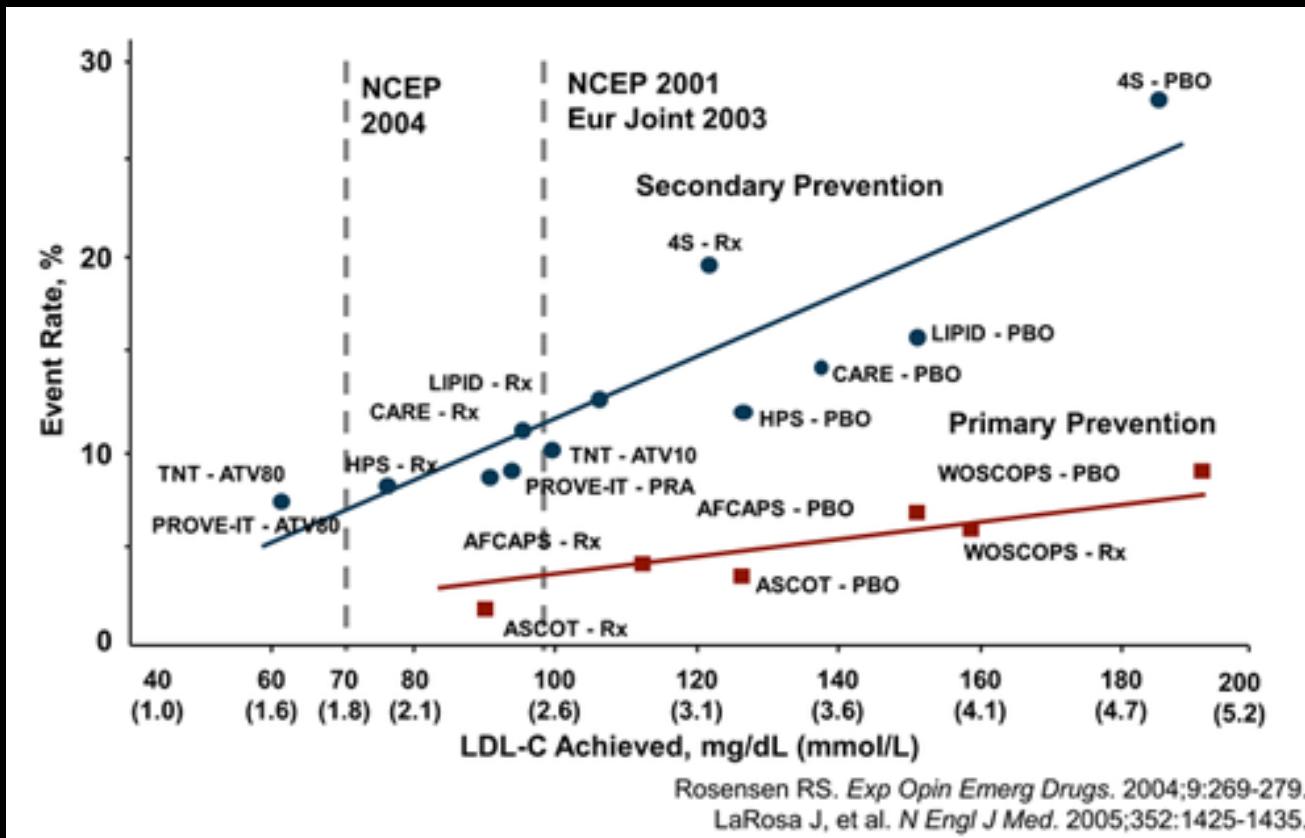
Leading causes of death in perspective



Non-HDL-cholesterol



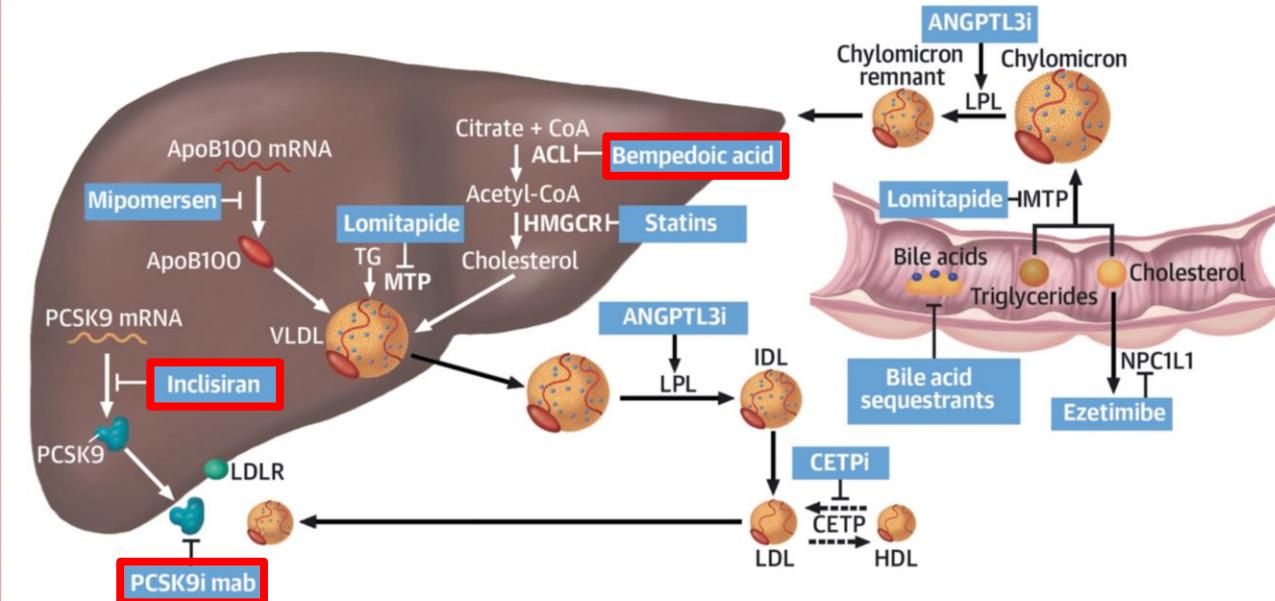
LDL-reductie



LDL-reductie

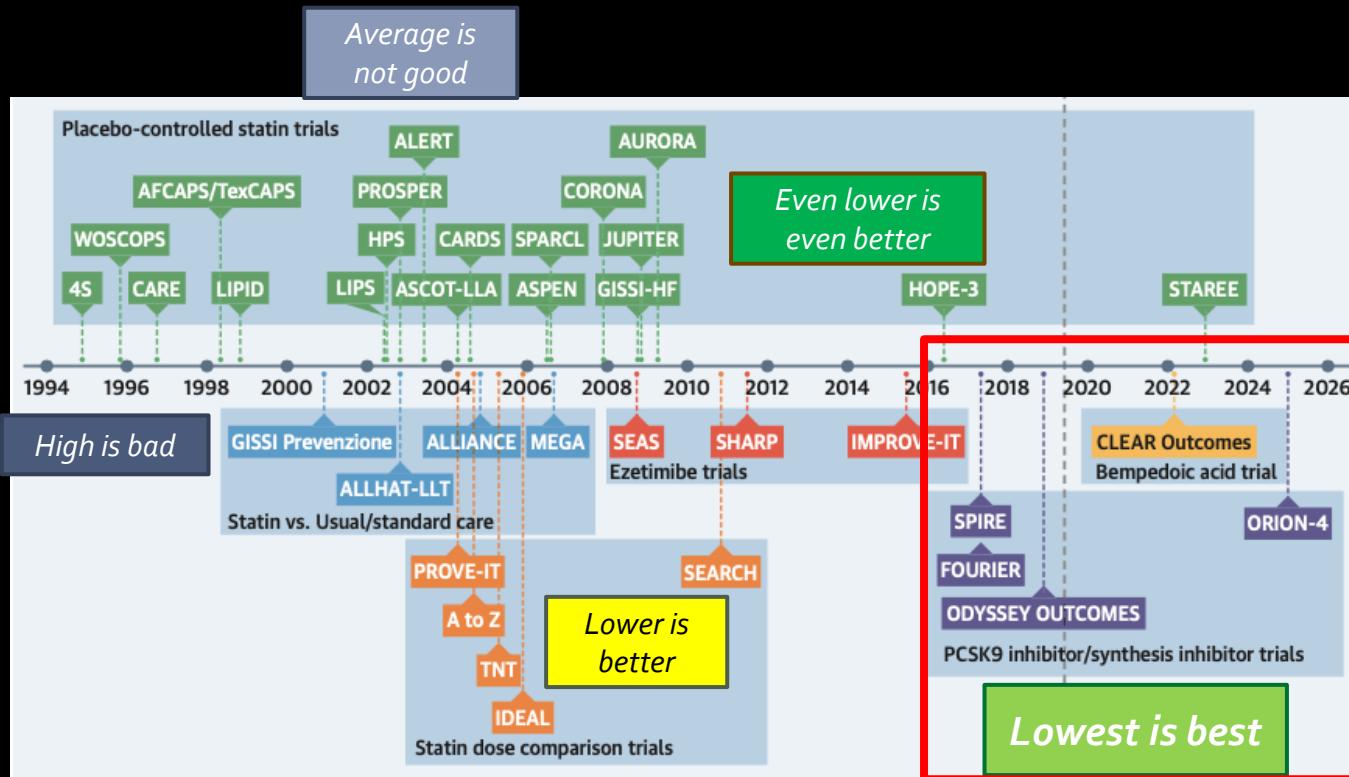
Aangrijppingspunten

CENTRAL ILLUSTRATION: Working Mechanisms of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapies



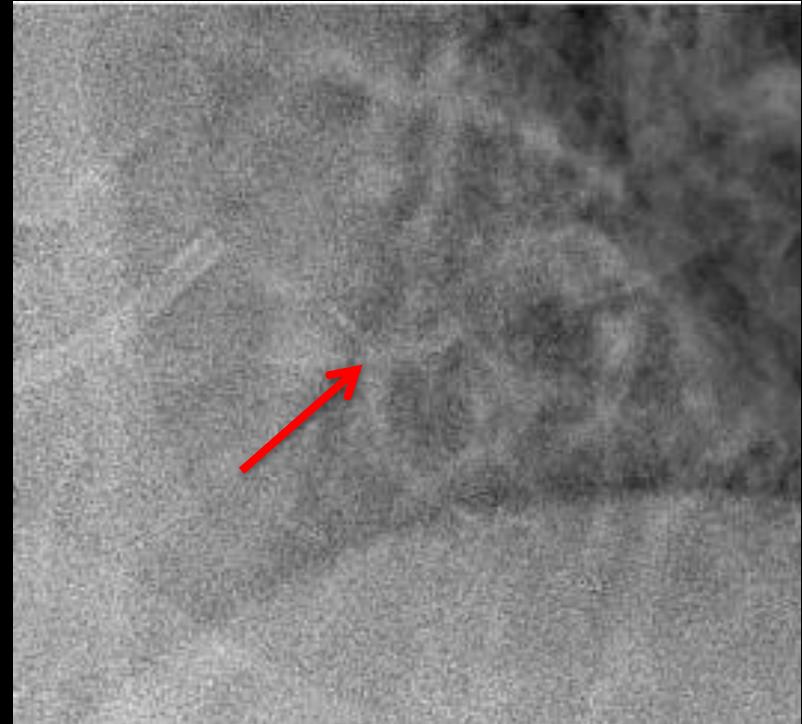
Nurmohamed, N.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(12):1564-75.

LDL-reductie



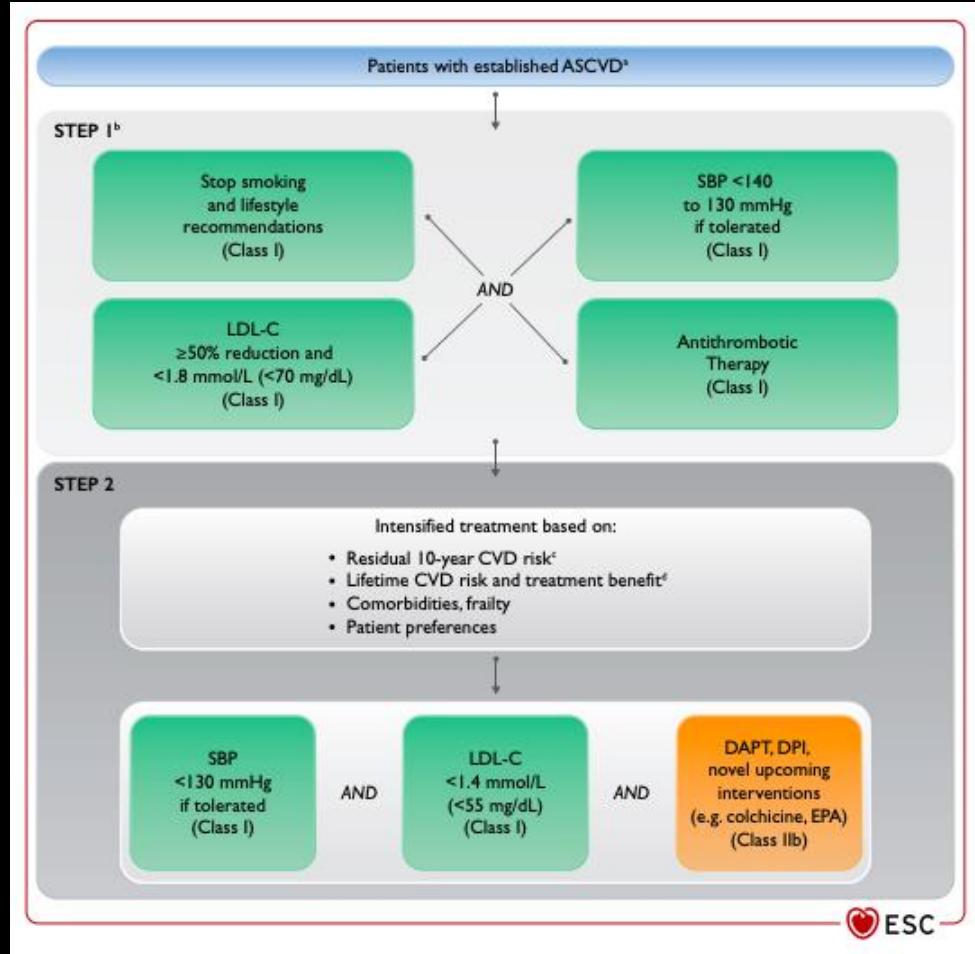
Vrouw, 56 jaar

- Angina, PCI LAD 2018
- Hypertensie
- Hypercholesterolemie
- Rookstop 1994

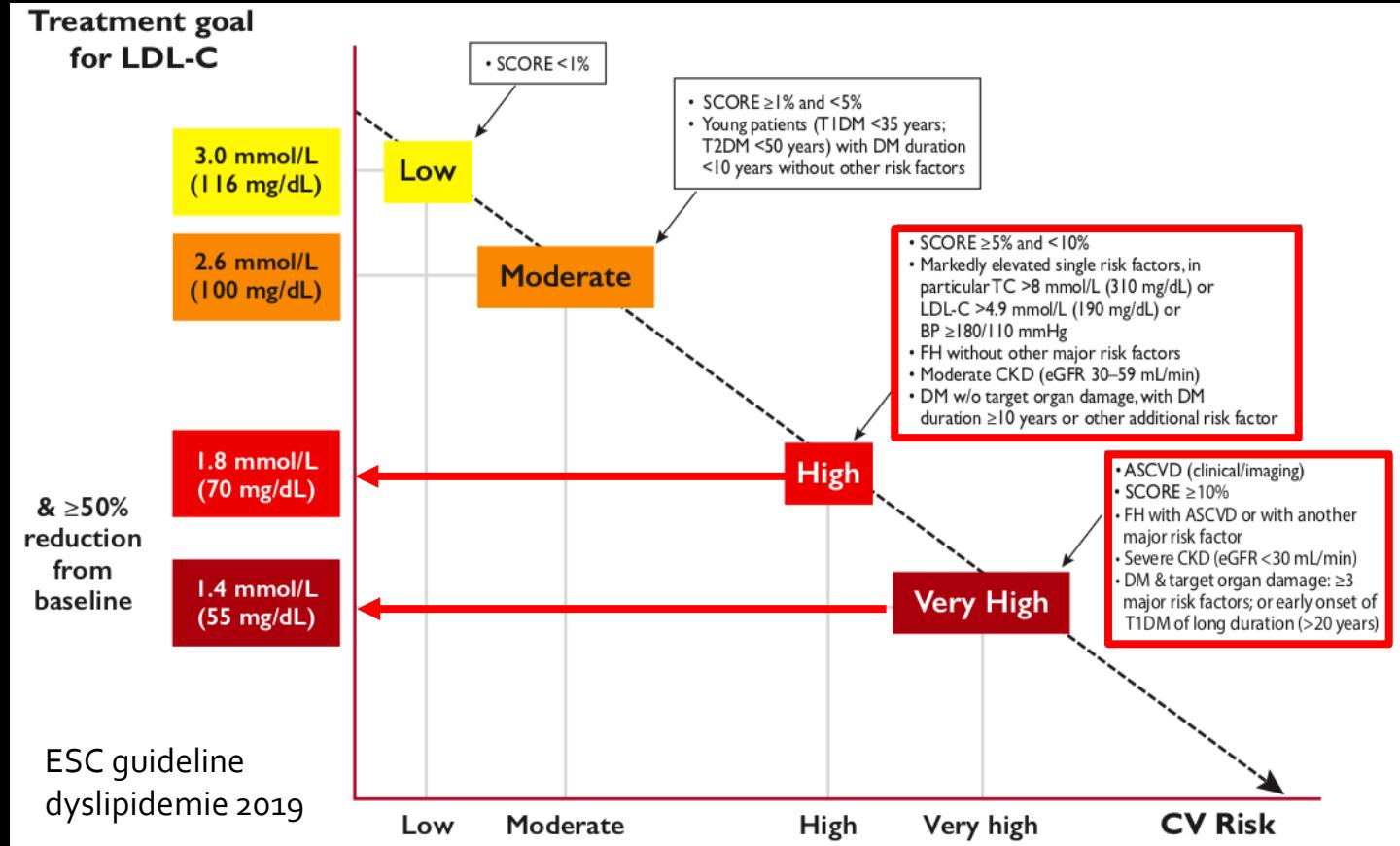


Vrouw, 56 jaar

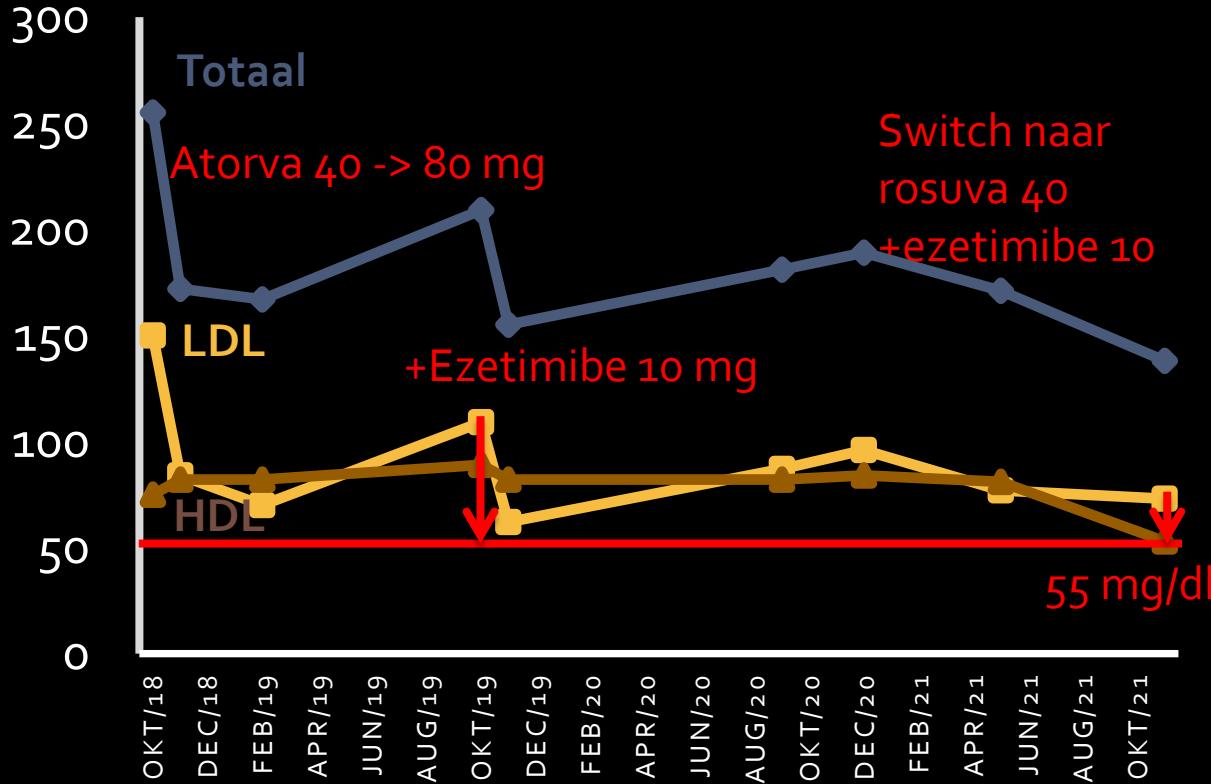
- Perindopril-amlodipine 5/5 mg
- Atorvastatine 40 mg
- Acetylsalicylzuur, eerste 6 m ook clopidogrel
- Dieet- en levensstijlaanpassingen
- Cardiale revalidatie



LDL-behandeldoelen



Cholesterol



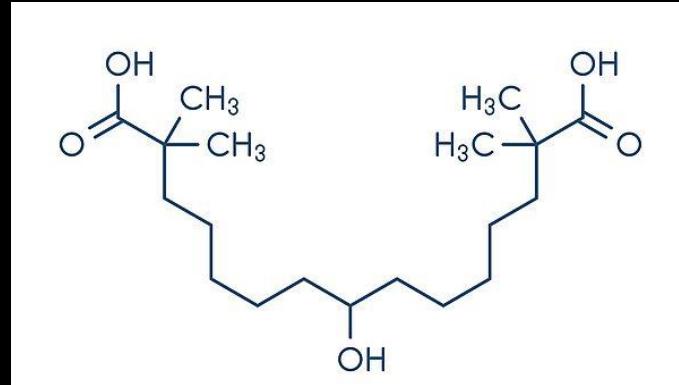
Familiale hypercholesterolemie ?

	Criteria	Score
Family history	First-degree relative known with premature CAD* and/or first-degree relative with LDL-C >95th centile	1
	First-degree relative with Tx and/or children <18 with LDL-C >95th centile	2
Clinical history	Patient has premature CAD*	2
	Patient has premature cerebral/peripheral vascular disease	1
Physical examination	Tendon xanthoma	6
	Arcus cornealis below the age of 45 years	4
LDL-C	>8.5 mmol/L (more than ~330 mg/dL)	8
	6.5–8.4 mmol/L (~250–329 mg/dL)	5
	5.0–6.4 mmol/L (~190–249 mg/dL)	3
	4.0–4.9 mmol/L (~155–189 mg/dL)	1

Definite FH		Score >8
Probable FH		Score 6–8
Possible FH		Score 3–5
No diagnosis		Score <3

Genetisch onderzoek : negatief

LDL 73 mg/dl dus geen PCSK-9i terugbetaling



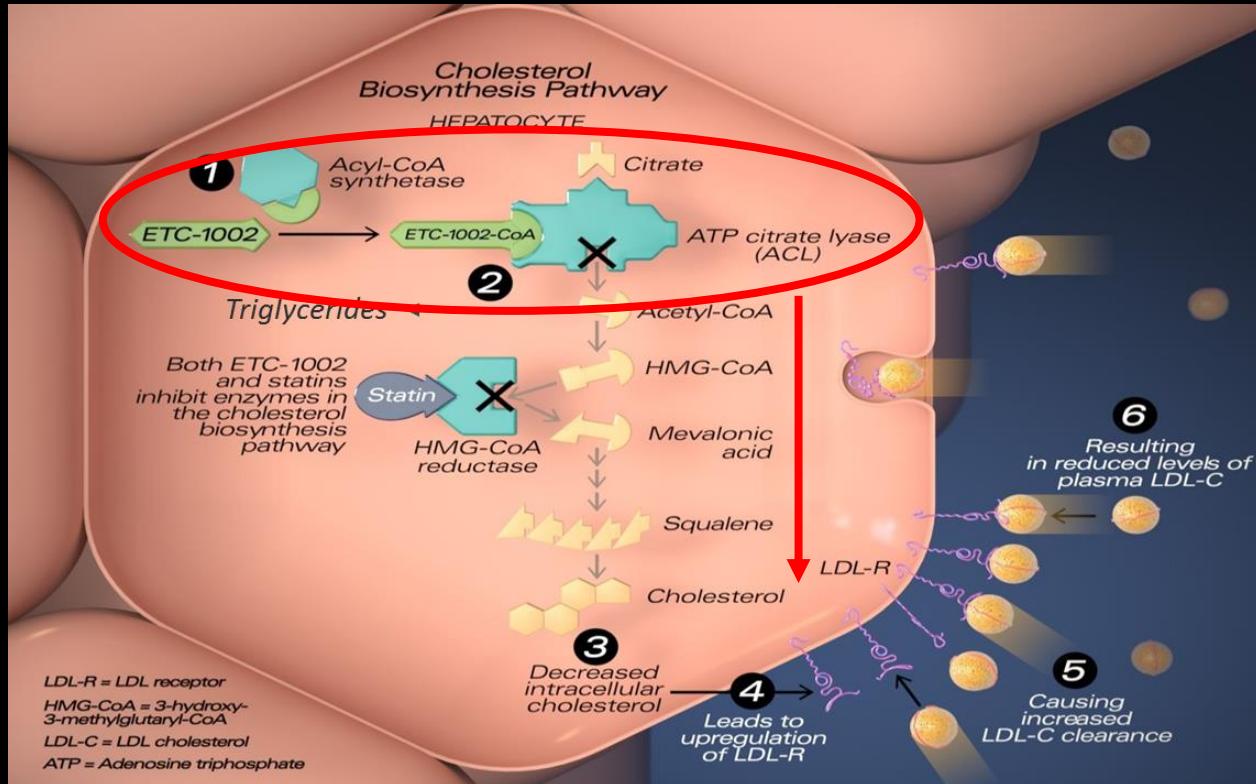
Bempedoïnezuur

8-hydroxy-2,2,14,14-tetramethylpentadecanedioic acid

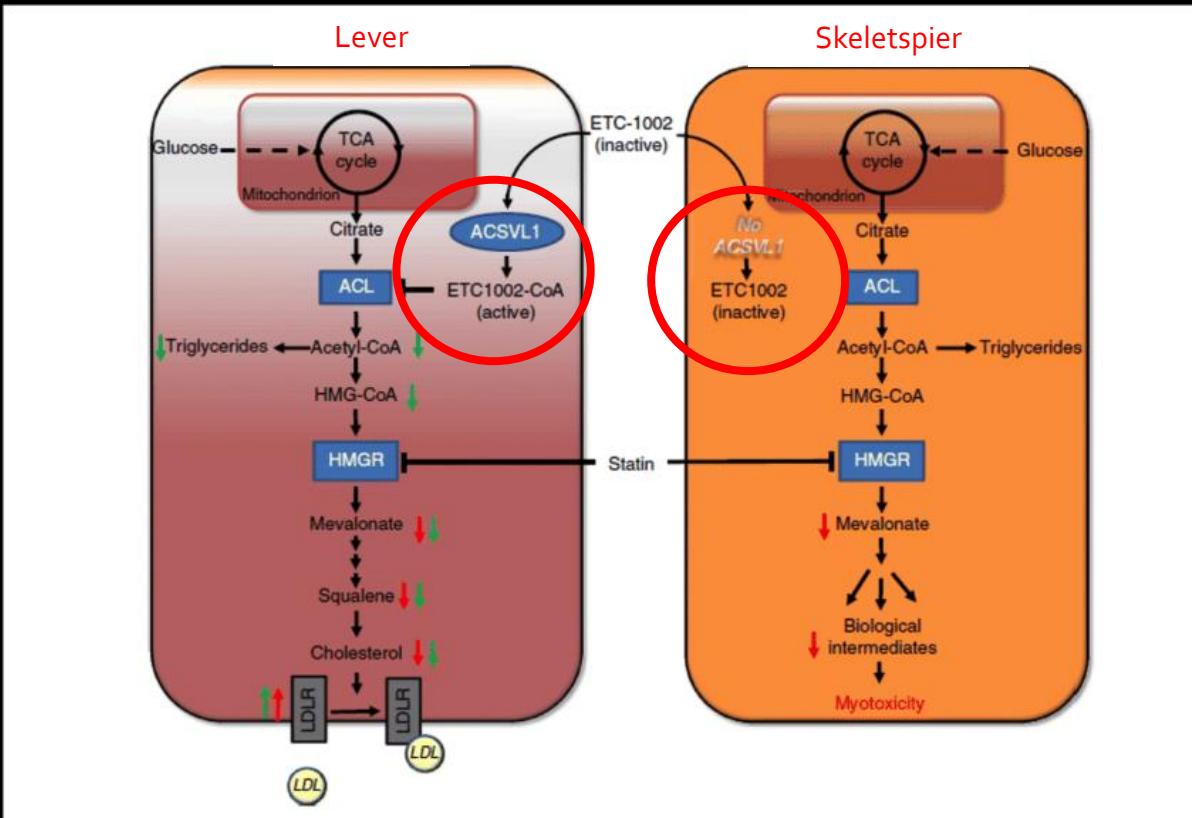
ETC-1002

Developed by Esperion Therapeutics Inc.

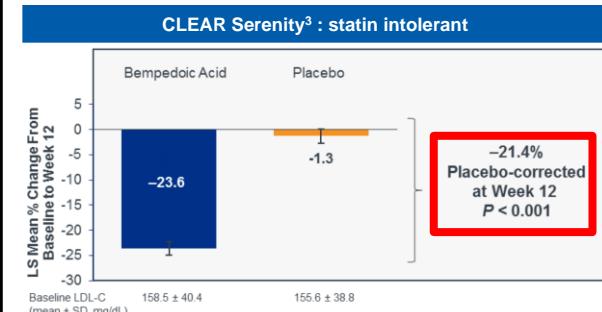
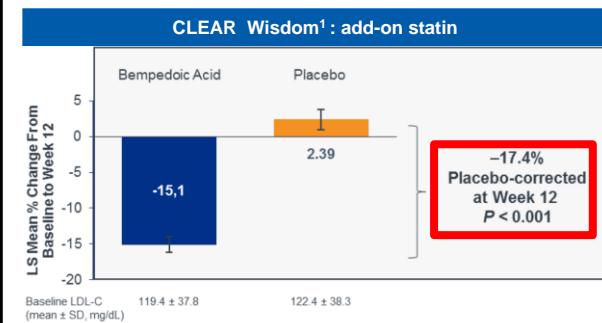
Bempedoïnezuur : prodrug



Bempedoïnezuur : leverselectief



Bempedoïnezuur : effect op LDL



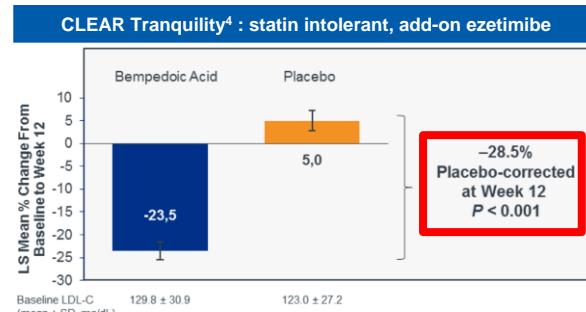
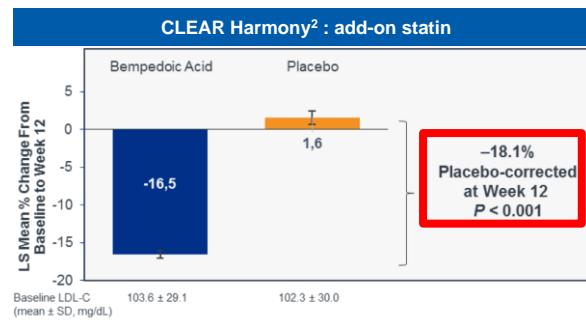
LS = least-squares; SD = standard deviation

1. Goldberg et al. JAMA. 2019 Nov;12;322(18):1780-1788

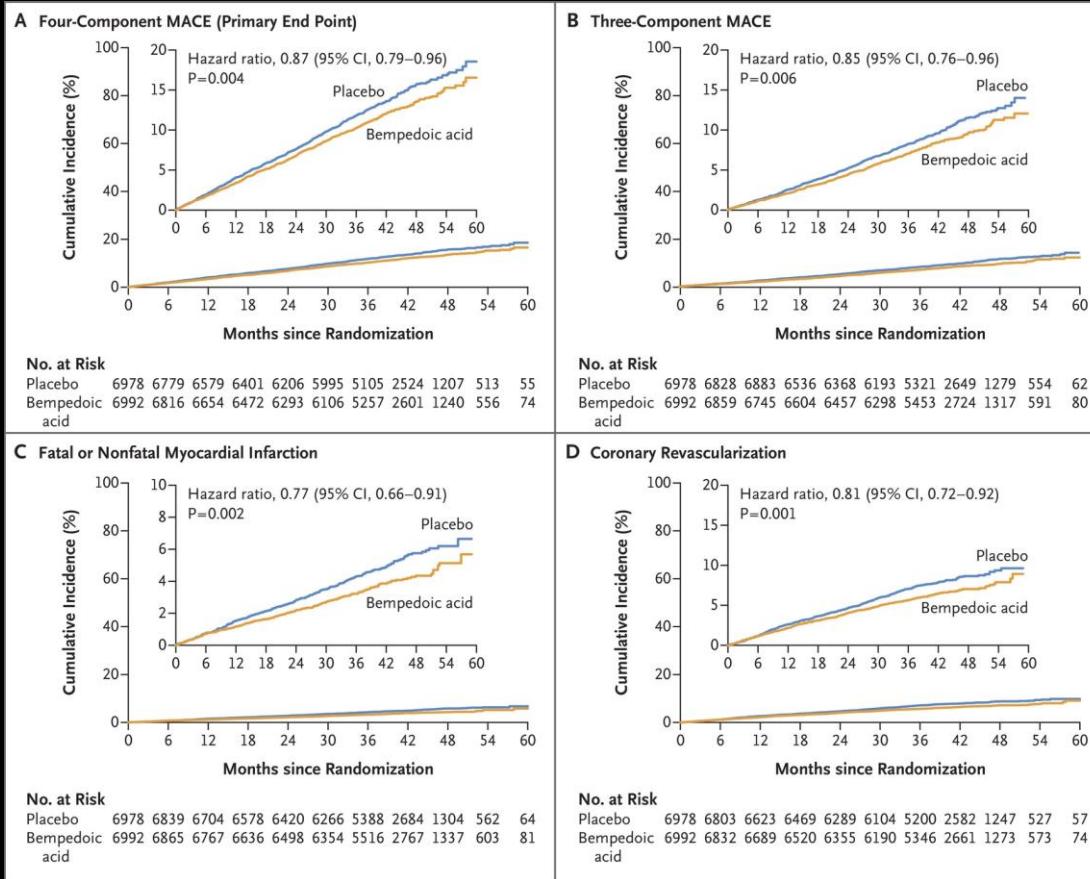
2. Ray et al. NEJM. 2019 Mar 14;380(11):1022-1032

3. Laufs et al. J Am Heart Assoc. 2019 Apr;8(7):e011662

4. Ballantyne et al. Atherosclerosis. 2018 Oct;277:195-203



Bempedoïnezuur : 2023



Nissen, NEJM 2023

Bempedoïnezuur



Bempedoïnezuur: 4 formulieren

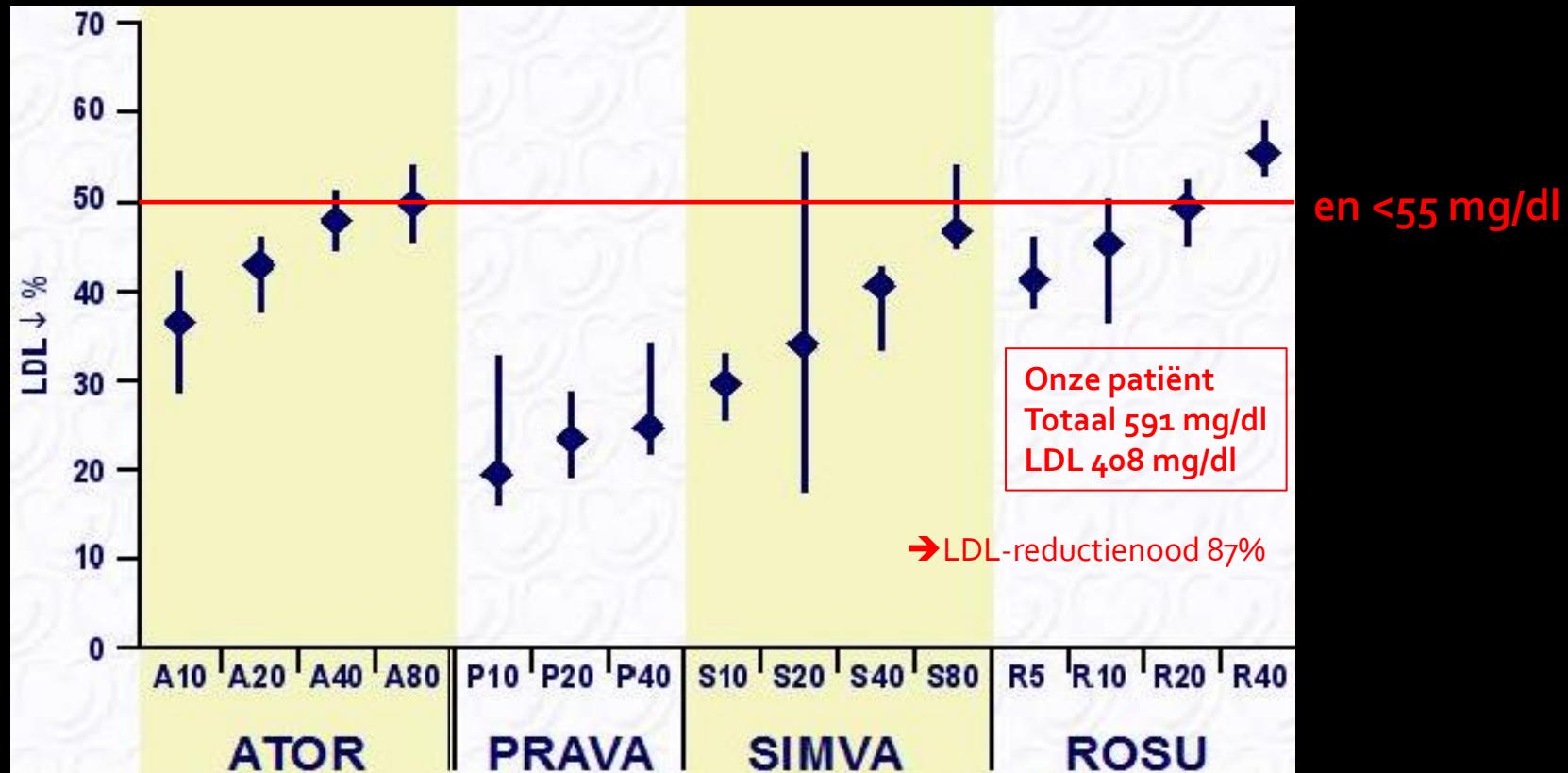
- 1. De volgende LDL-C streefwaarden werden niet bereikt ondanks behandeling met de maximaal verdraagbare dosis statine en ezetimibe
 - LDL-C > of = 70 mg/dl** in 1 of meerdere van volgende situaties
 - TC > of = 310 mg/dl
 - LDL-C > of = 19
 - bloeddruk > of =
 - diabetes sinds r hypertensie, ro
 - matig chronisch
 - berekening van geeft > of = 5 % ESC/EAS die in Erkend
 - 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 claudicatio 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/1,73m²)
 - 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-indicatie voor statines, indien de LDL-C streefwaarden niet werden bereikt met ezetimibe alleen.

Casus

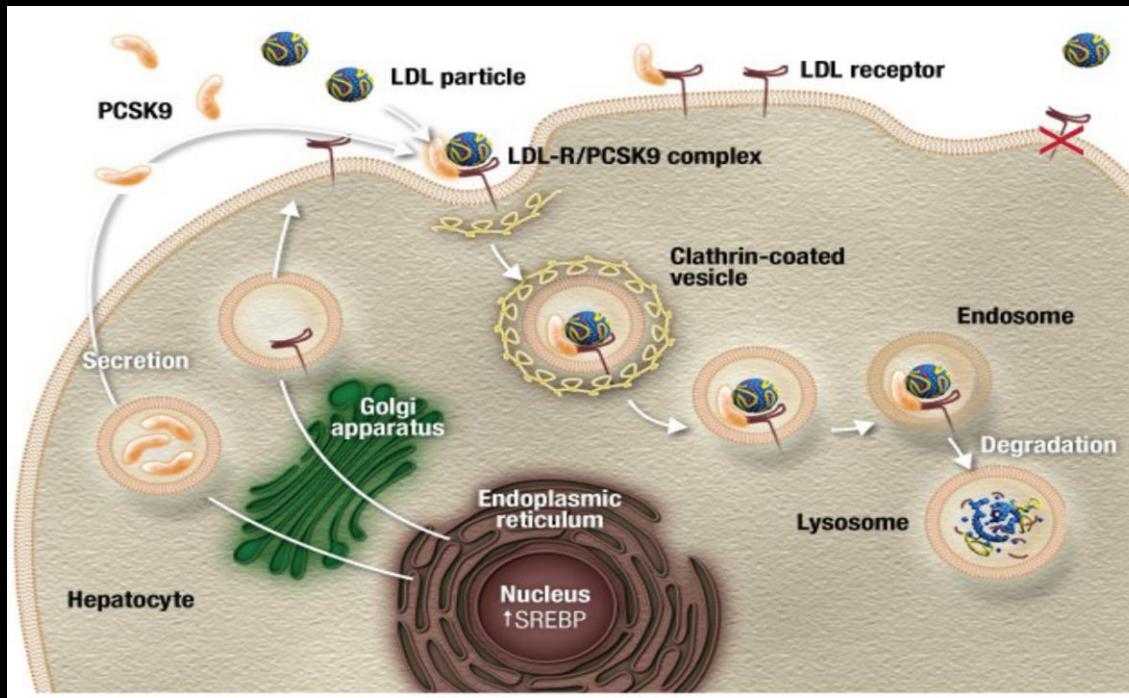
Man, 47 jaar, claudicatio
Niet-roker, geen diabetes



Casus

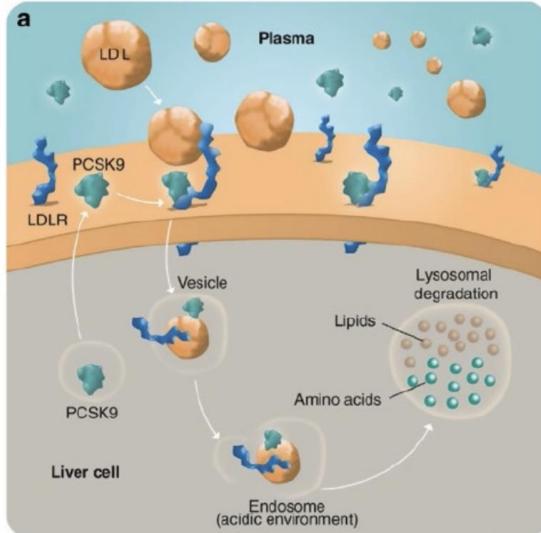


PCSK-9



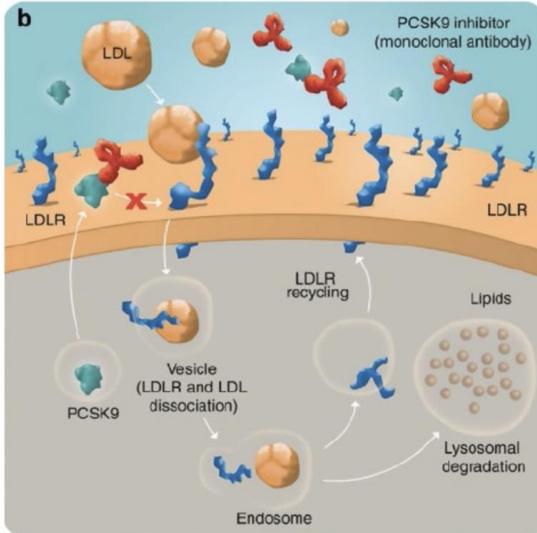
PCSK-9i (antilichaam)

How does PCSK9 work?



a) Secreted PCSK9 binds to LDLR on the liver cell surface and mediates the lysosomal degradation of the complex formed by PCSK9 - LDLR - LDL.

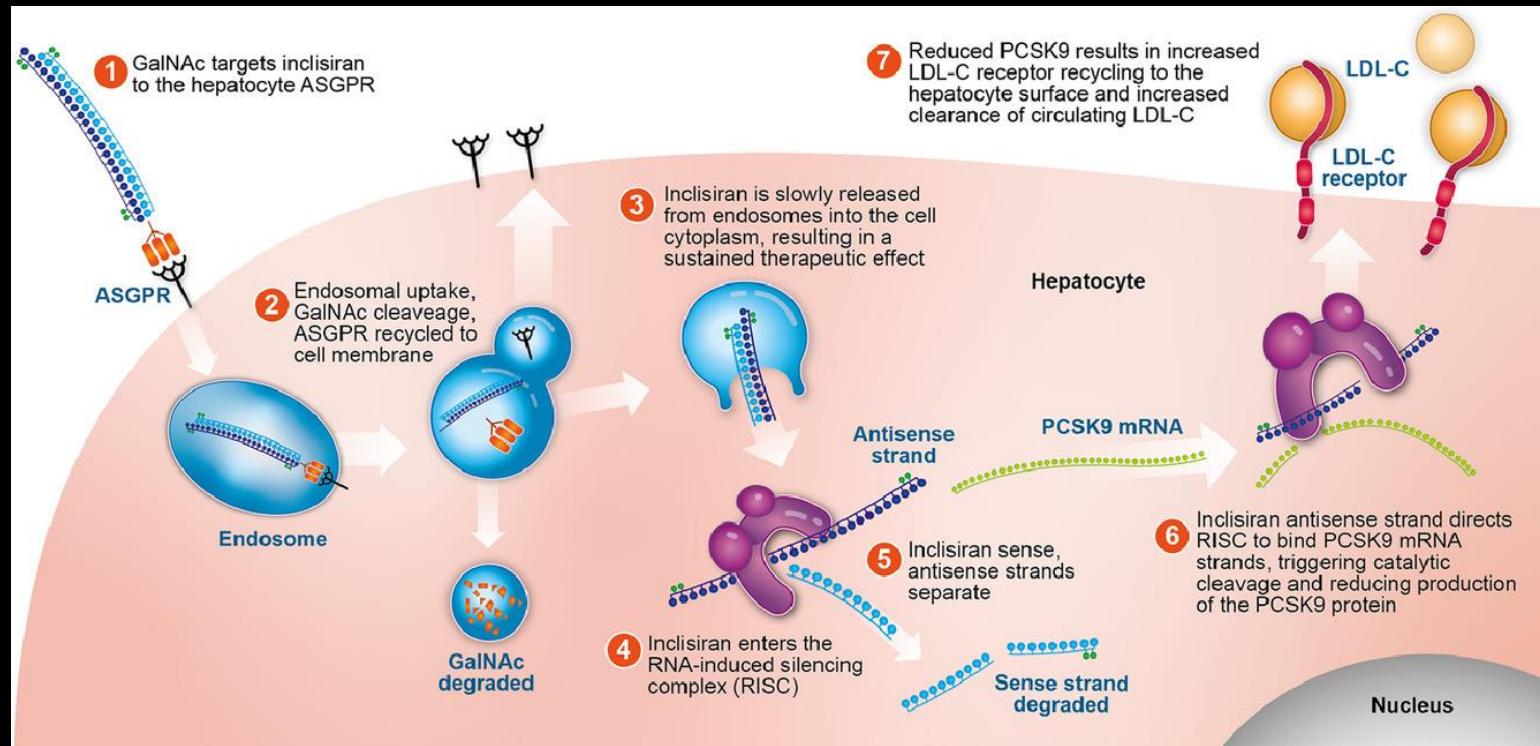
How does Inhibitors work?



b) In the presence of a monoclonal antibody that binds to PCSK9, the PCSK9-mediated degradation of LDL is inhibited, resulting in an increased uptake of LDL-cholesterol by LDLR as more LDLR are recycled at the cell surface.

Source: Krähenbühl S, et al. Unmet Needs in LDL-C Lowering: When Statins Won't Do. *J Drugs. 2016 Aug;76(12):1175-90*

siRNA PCSK-9



PCSK9

Antilichamen

Blokkeren afbraak LDL-receptor

Evolocumab (Praluent) en

Alirocumab (Repatha)

Zelfinjecties 1-2x/maand



siRNA

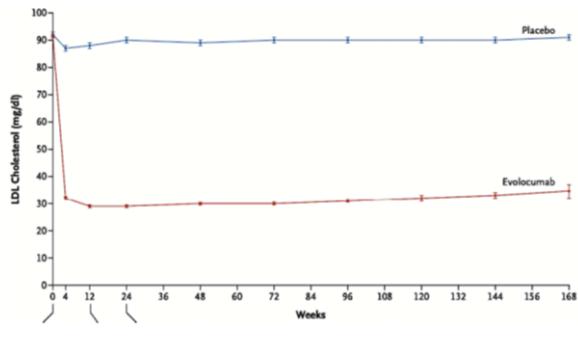
Inhibeert synthese PCSK9

Inclisiran (Leqvio)

SC injectie door arts of gezondheidsmedewerker, 2x/jaar

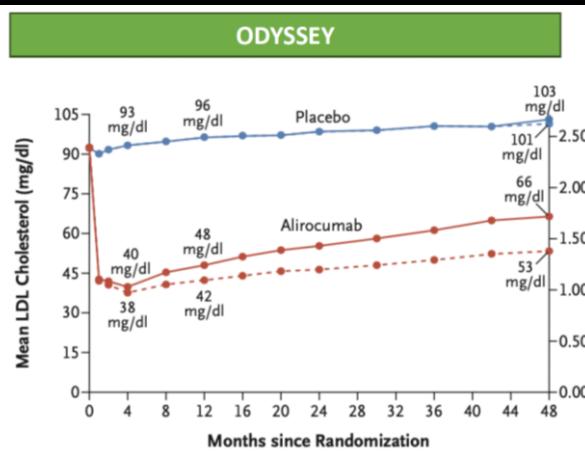


FOURIER



Sabatine, NEJM 2017

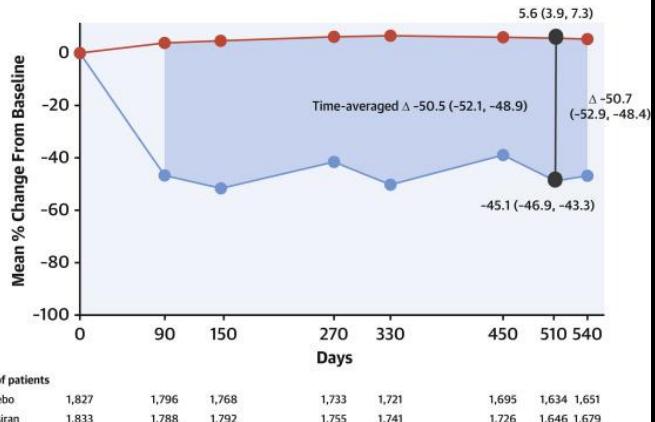
ODYSSEY



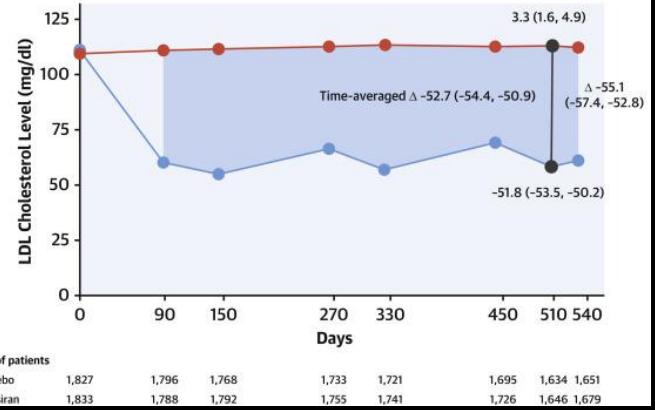
Schwartz, NEJM 2018

LDL
reductie
-50%

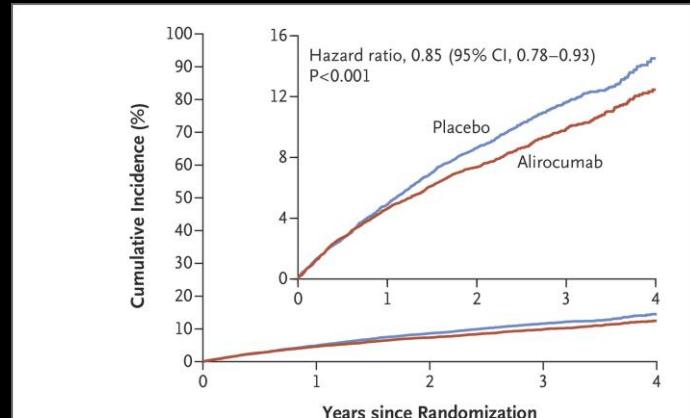
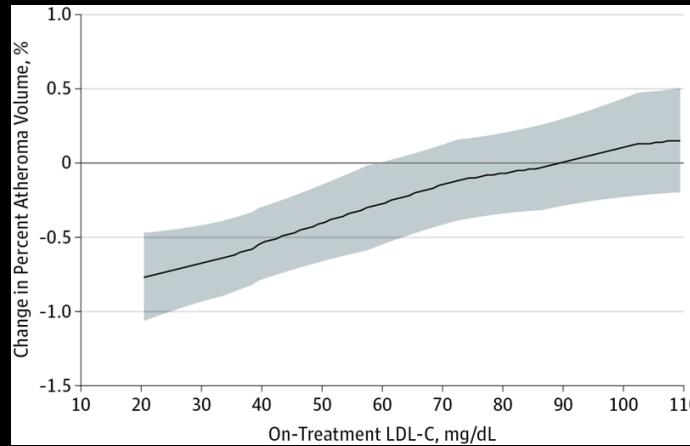
A



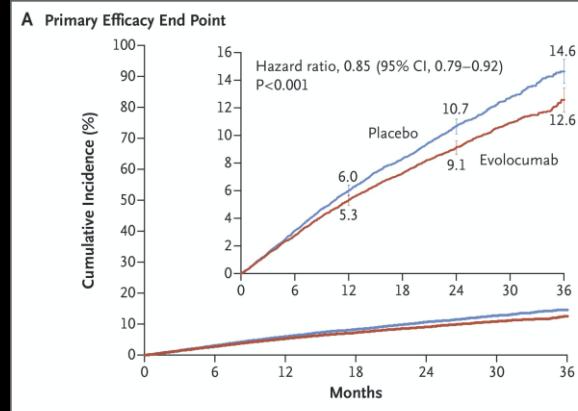
B



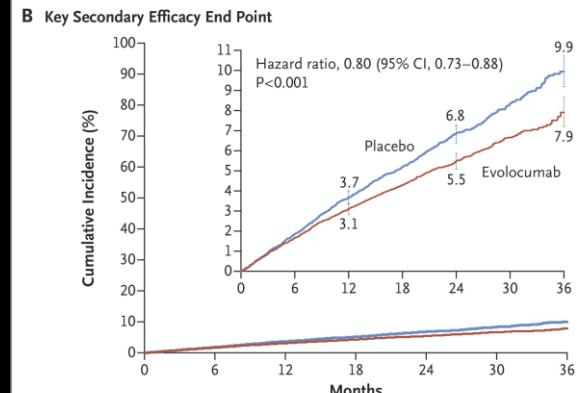
Wright, JACC 2021



No. at Risk	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
9462	8805	8201	3471	3574	629	653

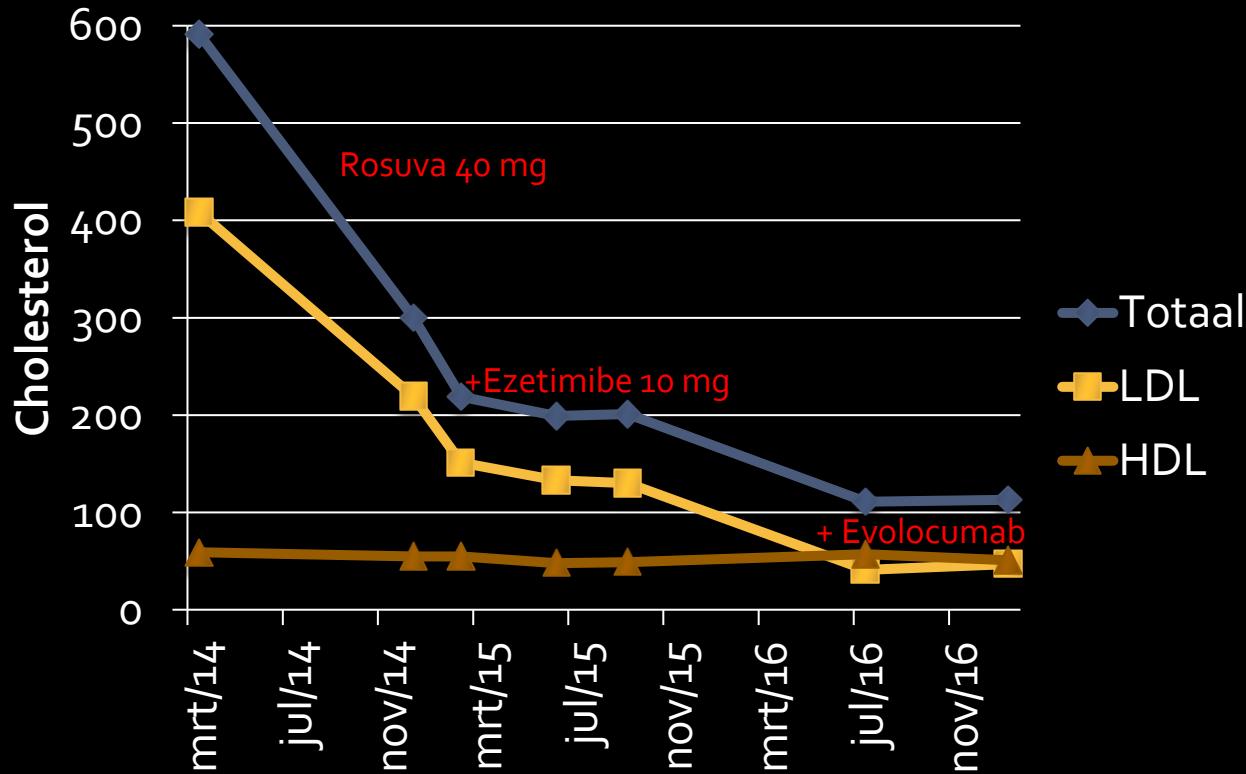


No. at Risk	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab	Placebo	Alirocumab
13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689



No. at Risk	Placebo	Evolocumab	Placebo	Evolocumab	Placebo	Evolocumab
13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

Hoe target bereiken?



Familiale hypercholesterolemie

	Criteria	Score
Family history	First-degree relative known with premature CAD* and/or first-degree relative with LDL-C >95th centile	1
	First-degree relative with Tx and/or children <18 with LDL-C >95th centile	2
Clinical history	Patient has premature CAD*	2
	Patient has premature cerebral/peripheral vascular disease	1
Physical examination	Tx	6
	Arcus cornealis below the age of 45 years	4
LDL-C	>8.5 mmol/L (more than ~330 mg/dL)	8
	6.5–8.4 mmol/L (~250–329 mg/dL)	5
	5.0–6.4 mmol/L (~190–249 mg/dL)	3
	4.0–4.9 mmol/L (~155–189 mg/dL)	1

Definite FH	Score >8
Probable FH	Score 6–8
Possible FH	Score 3–5
No diagnosis	Score <3

Heterozygote FH 1/200-250

Cascade screening

- Kinderen vanaf 5 jaar
- Medicatie vanaf 7-10 jaar

Pre-implantatie selectie

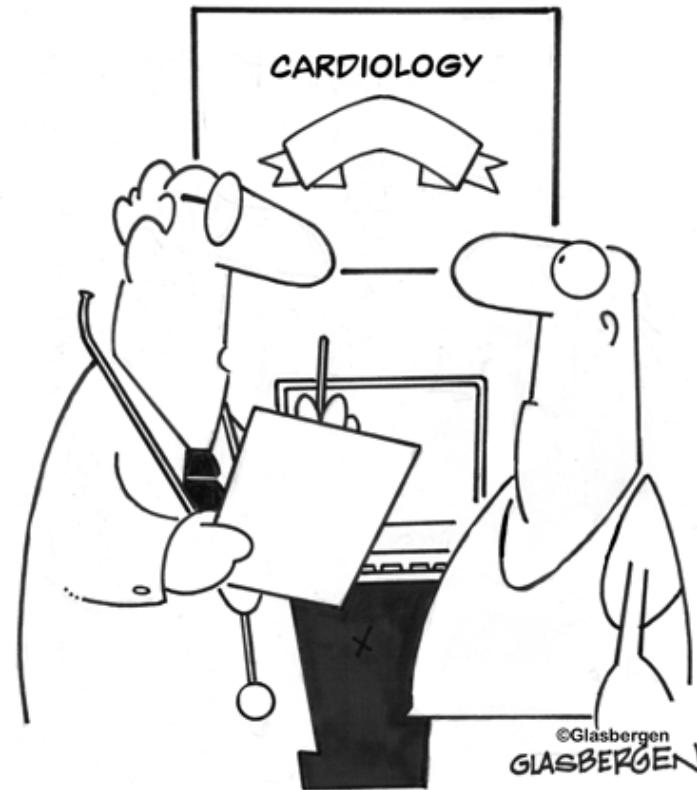
**(Zeer) hoog risico patiënt onder behandeling met
(maximaal) verdragen statine + ezetimibe en ...**

LDL 55 (70)-99 mg/dl : bempedoïnezuur

**LDL \geq 100 mg/dl : Inclisiran of Evolocumab
(FH of secundaire preventie)**

Alirocumab

(FH én secundaire preventie of LDL \geq 130 mg/dl)



"NO, HDL and LDL were not the robots in Star Wars."