



Universiteit
Leiden
The Netherlands

Optimization of secondary prevention and risk stratification in patients with coronary heart disease

Bodde M.C.

Citation

Optimization of secondary prevention and risk stratification in patients with coronary heart disease. (2020, November 19). *Optimization of secondary prevention and risk stratification in patients with coronary heart disease.* Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/138018>

Version: Publisher's Version

License: [Licence agreement concerning inclusion of doctoral thesis in the Institutional Repository of the University of Leiden](#)

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/138018>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

Cover Page



Universiteit Leiden



The handle <http://hdl.handle.net/1887/138018> holds various files of this Leiden University dissertation.

Author: Bodde, M.C.

Title: Optimization of secondary prevention and risk stratification in patients with coronary heart disease

Issue date: 2020-11-19

Samenvatting

De introductie van dit proefschrift laat een overzicht zien van de ontwikkeling van atherosclerose, behandeling en risico stratificatie in patiënten met een ST-elevatie myocard infarct (STEMI). Ondanks de indrukwekkende verbetering die is bereikt in de tak van cardiovasculaire ziekten, is het nog steeds van groot belang om patiënten te identificeren die het risico lopen op een (recidiverend) nadelig event. Het doel van dit proefschrift was om risico stratificatie te verbeteren en om hoog-risico in een populatie met patiënten na een STEMI te identificeren. Ten tweede is er met dit proefschrift getracht de behandeling in patiënten met een STEMI of cardiovasculair lijden te optimaliseren.

Hoofdstuk 2 was een update over de pathofysiologie van atherosclerose en daaraan gerelateerde huidige en mogelijk toekomstige medische interventies met een focus op low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), triglyceriden en lipoproteïne(a) (Lp(a)). Het verlagen van LDL-c door het gebruik van statines blijft op dit moment de hoeksteen voor de medische preventie en behandeling van atherosclerotisch lijden. Ezitimibe moet overwogen worden in een hoog-risico populatie waarbij de streefwaarde van LDL-c niet wordt behaald ondanks intensieve statine therapie. Galzuren, fibraten en niacine worden niet aanbevolen. In opkomst zijn PCSK-9-inhibitoren, een potent medicijn tegen dyslipoproteïnemie. Aanpassing van HDL-c door cholesteryl ester transfer proteïne (CETP) inhibitie en apo A-I mimetica, voorzien vooralsnog van onvoldoende bewijs voor een beter cardiovasculaire (CV) uitkomst. Nieuwe moleculaire klassen die aangrijpen op ANGPTL3 and Lp(a) hebben veelbelovende effectiviteit laten zien met goede korte-termijn bijwerkingen profiel in fase 1 en 2 studies en deze resultaten vragen om verdere ontwikkeling.

Hoofdstuk 3 onderzocht de lange-termijn prognose van patiënten met een STEMI die verwezen zijn na de huisarts nadat ze zijn behandeling volgens het 1-jarig institutionele MISSION! MI protocol. In totaal werden er 922 patiënten verwezen naar de huisarts. De mediane follow-up was 4.55 jaar. De gemiddelde leeftijd was 61 jaar aan het eind van het 1-jarige MISSION! MI protocol en 75% was man. Aan het eind van de follow-up was 93% nog in leven en 80% bleef vrij van nadelige events. Patiënten die een hoger risico liepen om te overlijden waren oudere patiënten, rokers, patiënten met in het verleden een maligniteit of CVA, het niet gebruiken van een ACE-i/AT-2 antagonist of ascal, patiënten met een verminderde linker ventrikel ejectie fractie (LVEF), een mitralisklep insufficiëntie (MI) graad ≥ 2 en meervatslijden gedurende de primaire PCI. Aangezien er vooralsnog geen aanbevelingen bestaan in internationale richtlijnen over wat de geschikte poliklinische follow-up duur is voor patiënten na een STEMI zou deze 1-jarige periode overwogen kunnen worden in toekomstige richtlijnen. Echter patiënten met een verminderde LVEF en patiënten met een MI graad ≥ 2 moeten worden beschouwd als hoog risicopatiënten en moeten vervolgd

worden in de polikliniek bij een cardioloog.

Hoofdstuk 4 onderzocht de waarde van uitgebreide serum apolipoproteïne (apo) profilering en het risico op nadelige events in patiënten met een STEMI in een case-control studie ontwerp. Er wordt beschreven dat de meting van functionele en structurele eiwit onderdelen van lipoproteïnes, *i.e.* apolipoproteïne (apos) toegevoegde waarde hebben voor de beoordeling van het risico op coronair lijden. In totaal, werden 220 patiënten met een STEMI en 299 controles geïdentificeerd. In het algemeen, had de STEMI groep een lipiden profiel waarmee je een verhoogd risico hebben om CV lijden. ApoA1 was significant lager in de STEMI groep dan in de controle groep en apoB was significant hoger in de STEMI groep dan in de controle groep. Hoog 'remnant' cholesterol, laag ApoA1, hoog ApoB en hoog apoB/apoA1 ratio's waren sterk geassocieerd met een risico op een STEMI. De VLDL-geassocieerde apos gaven wisselende resultaten. Bij ontslag na opname voor een STEMI gebruikte 100% van de STEMI patiënten een statine. In deze groep werden 83 events geobserveerd na een gemiddelde follow-up duur van bijna 9 jaar. Voor elke op baseline gemeten lipide en apo soort werd het risico op een nadelig event berekend, gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht en statine gebruik. Zowel conventionele lipide waardes als apo waardes waren niet geassocieerd met een recidiverend event in de STEMI groep. Dit kan verklaard worden omdat 100% van de patiënten een statine gebruikten wat de lipiden waardes significant verlaagde. Dit, samen met het beperkte aantal recidiverende events kan verklaren waarom er geen associatie gevonden werd tussen apos of lipiden waardes en recidiverende events.

Hoofdstuk 5 werd uitgevoerd om te onderzoeken wat de toegevoegde prognostische waarde is van growth-differentiation factor 15 (GDF-15) bovenop bekende patiënten karakteristieken en gevestigde cardiale biomarkers bij patiënten met een STEMI. In 290 patiënten met STEMI werden baseline GDF-15 waardes gemeten. De gemiddelde leeftijd was 59 jaar. Gestratificeerd voor de mediane GDF-15 waarde en mediane NTproBNP waardes, lieten Kaplan-Meier curves zien dat er een significante betere overleving is voor patiënten met GDF-15 en NTproBNP waardes onder de mediaan ten opzichte van patiënten met GDF-15 en NTproBNP waardes boven de mediaan. Bovendien, werd er een toegevoegde waarde van GDF-15 gevonden, vergeleken met een model waarbij reeds belangrijke klinische variabelen en NTproBNP zaten. De combinatie van deze biomarkers lijkt daarom een belangrijke hoog-risico groep te identificeren. In de groep waarbij zowel de GDF-15 waarde als de NTproBNP waarde onder de mediaan waren, overleden er slechts 3 patiënten (3.8%) binnen 10 jaar vergeleken met 22 (27.8%) in de groep waarbij de GDF-15 en NTproBNP waardes boven de mediaan waren.

Hoofdstuk 6 had als doel om te bepalen hoe snel hoog sensitiviteits troponine-I (hs-cTnI) werden verlaagd door statine therapie in patiënten met stabiel cardiovasculair lijden. In totaal werden er 80 patiënten geïncludeerd in deze

substudy van de prospectieve RADAR studie (Rosuvastatin and Atorvastatin in different Dosages And Reverse cholesterol transport) waarbij de serum hs-cTnI werd gemeten. In de RADAR studie, begonnen patiënten met stabiel cardiovasculair lijden run-in fase waarbij ze 6 weken lang aan een gezonde levensstijl werden onderworpen. Vervolgens, werden ze gerandomiseerd om danwel ATOR 20mg danwel ROSU 10mg te gebruiken. Gedurende de follow-up bezoeken na 6 en 12 weken werden deze doses volgens protocol verhoogd naar 40mg ATOR of 20mg ROSU (na 6 weken) en naar 80mg ATOR of 40mg ROSU (na 12 weken). Deze studie in het huidige proefschrift laat zien dat hs-cTnI significant verlaagd werd gedurende statine behandeling, onafhankelijk van wat de verlaging van het LDL-c was. Interessant is dat dit suggereert dat er een snel voordeel bestaat van statine behandeling op aanhoudende subklinische myocardiale schade.

Hoofdstuk 7 evalueerde de associatie tussen LDL-c op baseline met infarct grootte in patiënten met een STEMI behandeld met een primaire PCI. In deze studie werden 2248 geanalyseerd met een gemiddelde leeftijd van 61.8 jaar. LDL-c waardes waren geassocieerd met infarct grootte dat was uitgedrukt in piek creatine kinase (CK) waarde. Gecorrigeerd voor confounders waren LDL-c waardes onafhankelijk geassocieerd met piek CK waarde. Door de verbetering van de infarct zorg, met snellere diagnoses, therapie en zorg, zijn de mortaliteitscijfers van STEMI patiënten verbeterd, echter wel ten koste van het aantal patiënten met hartfalen na een STEMI. Dit maakt het belangrijk om beter te begrijpen welke factoren geassocieerd zijn met infarct grootte, met name als deze factoren in potentie aangepast kunnen worden, zodat dit kan leiden tot vroegere detectie en ontwikkeling van nieuwe behandelingen.

Hoofdstuk 8 onderzocht de bruikbaarheid en effectiviteit van een nieuw pre-hospitaal triage protocol voor het gebruik op de Eerste Hart hulp. Patiënten werden beoordeeld of ze geschikt waren om gepresenteerd te worden op de Eerste Hart Hulp door gebruik van dit nieuwe pre-hospitale ziekenhuis protocol. Patiënten opgenomen op de Eerste Hart Hulp werden in drie groepen onderverdeeld gebaseerd op presenterende symptomen; pijn op de borst, palpitaties en problemen gerelateerd aan een cardiaal device. Patiënten die zich presenterden met andere klachten werden gedefinieerd als incorrecte triage. Van de 1107 geïncludeerde patiënten, de incorrecte triage was 3.2%, met de meest presenterende klachten een collaps (n=15, 43%) en dyspnoe (n=8, 23%). Na evaluatie op de Eerste Hart Hulp kond de meerderheid weer worden ontslagen (n=920, 86%). In totaal werden 34 patiënten opgenomen op de hartbewaking (3%), 110 op de afdeling cardiologie (10%) en slechts 8 patiënten werden opgenomen op een andere niet-cardiale afdeling (1%). Dit demonstreert dat een toegewijd pre-hospitaal triage protocol een goed te gebruiken en een effectief middel is om patiënten te selecteren die geschikt zijn op opgenomen te worden op de Eerste Hart Hulp.

Conclusies en toekomstperspectieven

De laatste decennia zijn risico stratificatie, behandeling en de prognose van patiënten met een STEMI drastisch verbeterd. Echter, er overlijdt nog steeds een substantieel deel met een grote variabiliteit tussen patiënten. Het eerste deel van dit proefschrift identificeerde laag-risico patiënten voor een recidiveerde event na een STEMI. Er werd geconstateerd dat asymptomatische patiënten met een LVEF > 45% na 1 jaar veilig kunnen worden verwezen naar de huisarts, waarbij we zagen dat de mortaliteitscijfers in de buurt kwamen van de algehele populatie. Verder werden er hoog-risico patiënten geïdentificeerd. Bijvoorbeeld, patiënten met een MI graad ≥ 2 moeten worden gezien als hoog-risico patiënten en zouden moeten worden vervolgd in de polikliniek van een cardioloog. Aanvullend onderzoek is nodig om verder te verkennen en identificeren welke patiënten geschikt zijn om verwezen te worden naar de huisarts. Daarnaast zou er onderzocht moeten worden of het mogelijk is om stabiele patiënten na een STEMI eerder dan na één jaar te verwijzen naar de huisarts.

Het tweede deel van dit proefschrift richtte zich op hoog-risico populaties om de risico stratificatie te verbeteren en maakte een begin naar meer op individueel gerichte patiënten zorg. Er werd gevonden dat uitgebreid lipiden en apo profiling significant kan bijdragen aan het voorspellen van een STEMI of ernstige recidiverende events. Met name apoA1, apoB en apoB/A1 ratio en 'remnant' cholesterol waren sterk geassocieerd met het krijgen van een STEMI. Bovendien was de apoB/apoA1 ratio superieur ten opzicht van LDL-c en non-HDLc. Ondanks dat de standaard zorg nu gericht is op het bereiken van een bepaalde LDL-c streefwaarde en andere traditionele risico factoren, blijven patiënten met een STEMI een hoog risico houden op een recidiverend event. Het zou de moeite waard zijn om inspanning te verrichten om verder het residuele cardiovasculaire risico te verlagen door gebruik te maken van additionele meer discriminerende en meer verfijnde behandeling streefwaardes zoals apoB en apoB/apoA1 ratio. Verder, werden er nieuwe biomarkers geïdentificeerd om de risico stratificatie te verbeteren en om beter hoog-risico sub populaties te identificeren. GDF-15, wat een meer algemene biomarker is voor ziekte-ernst in patiënten met STEMI, liet zien dat het een toegevoegde prognostische waarde heeft bovenop reeds geïdentificeerde risico factoren en andere cardiale biomarkers zoals cTn en NT-proBNP. Op dit moment is het onduidelijk hoe GDF-15 waardes kunnen worden verlaagd en of deze verlaging dan ook resulteert in een verbeterde uitkomst. Daarom zal er toekomstig onderzoek gedaan moeten worden naar het onderliggende pathofysiologische mechanisme en naar wat de invloed is van reeds gebruikte en nieuwe medische behandelingen op GDF-15 waardes. Het is bijvoorbeeld de moeite waard om te onderzoeken of meer agressieve therapie met bijvoorbeeld PCSK-9 remmers een voordelig effect hebben op GDF-15. Een andere mogelijke manier om GDF-15 waardes te verlagen is met anti-inflammatoire therapie. Het is interessant om te verkennen of GDF-15 waardes mogelijk als biomarker-gerichte therapie kunnen dienen om

het effect van anti-inflammatoire behandeling te evalueren.

Als laatste liet het derde deel van dit proefschrift zien dat een toegewijd pre-hospitaal triage protocol bruikbaar en effectief is om patiënten te selecteren die gepresenteerd kunnen worden op de Eerste Hart Hulp. Overbevolking is een groot maatschappelijk probleem en dit proefschrift laat zien dat de introductie van een toegewijde Eerste Hart Hulp de potentie heeft om de toestroom van patiënten naar de algemene eerste hulp te verminderen. Verdere studies zijn nodig om te evalueren of het pre-hospitale triage protocol ook kan helpen in het verminderen van de diagnostiek, het verkorten van de opname duur en de zorgkosten kan reduceren.

