



Fortbildungsveranstaltung der AKdÄ
im Kooperation mit der
Kassenärztlichen Vereinigung
Saarland

Saarbrücken, 18. Oktober 2017

Lipidwirksame Therapie zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Hans Wille

Institut für Klinische Pharmakologie
Klinikum Bremen-Mitte gGmbH, Bremen
www.pharmakologie-bremen.de

potentielle Interessenskonflikte

- **Kooperationsverträge mit KV-Bremen (institutionell)**
- **Kooperationsverträge mit gesetzlichen Krankenkassen in Bremen (institutionell)**
- **externer Sachverständiger und Reviewer beim IQWiG für verschiedene Arzneimittel-Bewertungen (institutionell)**
- **Reisekosten und persönliche Honorare für Vorträge bei Ärztekammern, Ärztevereinen, Facharzt-Verbänden, Fortbildungsakademien**
- **Redaktionsmitglied beim „arznei-telegramm“**
- **ordentliches Mitglied der AKdÄ**

- **Statine**
 - Primärprävention
 - Hochdosis
- **LDL-Zielwerte oder feste Dosis**
- **Ezetimib**
- **PCSK9-Inhibitoren**
- **(CETP-Inhibitoren)**

Wirkprofile der Lipidsenker

| Substanz-gruppe | zu erwartender Effekt auf | | |
|-----------------------|---------------------------|-----------|----------|
| | LDL | HDL | TG |
| Statine | 20-55% ↓ | 5-15% ↑ | 7-30% ↓ |
| Fibrate | 5-20% ↓ | 10-20% ↑ | 20-50% ↓ |
| Austauschharze | 15-30% ↓ | 3-5% ↑ | ↔ |
| Nikotinsäure (a.d.H.) | 5-25% ↓ | 15-35% ↑ | 20-50% ↓ |
| Ezetimib* | 15-25% ↓ | ↔ | ↔ |
| PCSK9-Hemmer* | 50-60% ↓ | 5-10% ↑ | 10-15% ↓ |
| CETP-Hemmer* (n.i.H.) | 25-40% ↓ | 70-130% ↑ | 5-10% ↓ |

die „historischen“ Endpunktstudien mit Statinen

| Studie | Statin | Dauer | RRR | ARR | NNT/a* | Endpunkt |
|----------------|---------------------|-------|--------------|---------------|------------|----------------|
| 4S | (20-)40mg Simva- | 6a | 30% 34% | 3,7% 9% | 162 67 | Tod MCE |
| LIPID | 40mg Prava- | 6,1a | 22% 29% | 3,1% 2,9% | 197 210 | Tod Infarkt |
| CARE | 40mg Prava- | 5a | n. s. 24% | n. s. 3% | – 167 | Tod MCE |
| HPS | 40mg Simva- | 5a | 13% 24% | 1,8% 5,4% | 278 93 | Tod MVE |
| WOS- COPS** | 40mg Prava- | 4,9a | n. s. 31% | n. s. 2,4% | – 204 | Tod MCE |
| AF-CAPS** | (20-)40mg Lova- | 5,2a | n. s. 37% | n. s. 4,1% | – 127 | Tod MCE |

MCE = major coronary events; MVE = major vascular events (jeweilige Definitionen gering different)
**** = Primärprävention**

Cochrane-Review: Statine zur Primär-Prävention (kein manifestes Gefäßleiden)

No. of randomized clinical trials: 18 (19 cohorts)

Study years: Conducted, 1994 to 2008; Published, 2011 to 2013

No. of participants: 56 934, including some with specific conditions (elevated lipids, diabetes, hypertension, and microalbuminuria)

Men: 60.3% **Women:** 39.7%

Race/ethnicity: 85.9% white

Age, mean (range): 57 (28-97) years

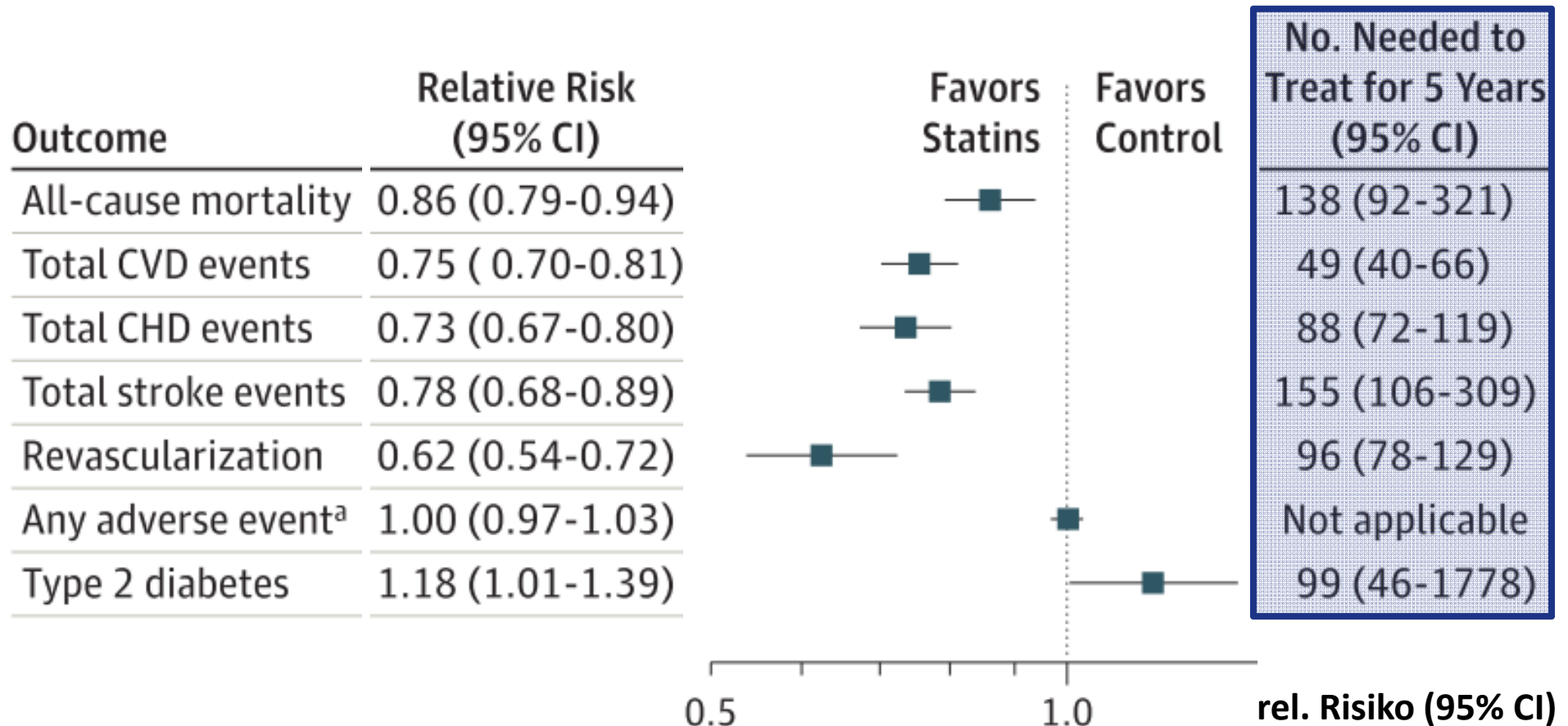
Setting: Primary care

Countries: 17 trials: Japan, United States, Europe; 1 trial: South America, Israel, South Africa, and Russia

Primary outcomes: All-cause mortality; fatal and nonfatal CHD, CVD, and stroke events

Secondary outcomes: Change in total and LDL cholesterol concentration, coronary revascularization, adverse events, quality of life, and costs

Cochrane-Review: 18 Statin-RCTs zur Primär-Prävention (kein manifestes Gefäßleiden)



nahezu identische Ergebnisse durch USPSTF-Analyse 2016* incl. der HOPE-3-Studie; einzige Ausnahme: kein Diabetes-Risiko

die aktuellste Metaanalyse der CTT-Gruppe – Fokus auf Patienten mit geringem Risiko

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

- **Datenbasis 27 randomisierte Studien mit Statinen**
 - Statin vs. Placebo
 - verschiedene Statine gegeneinander
 - gleiche Statine in verschiedenen Dosierungen
- **insgesamt knapp 175.000 Patienten**
- **mediane Beobachtungsdauer knapp 5 Jahre**
- **primär untersucht major vaskuläre Ereignisse (MVE)**
 - Infarkt, KHK-Todesfälle, Insulte, Koronarrevaskularisation

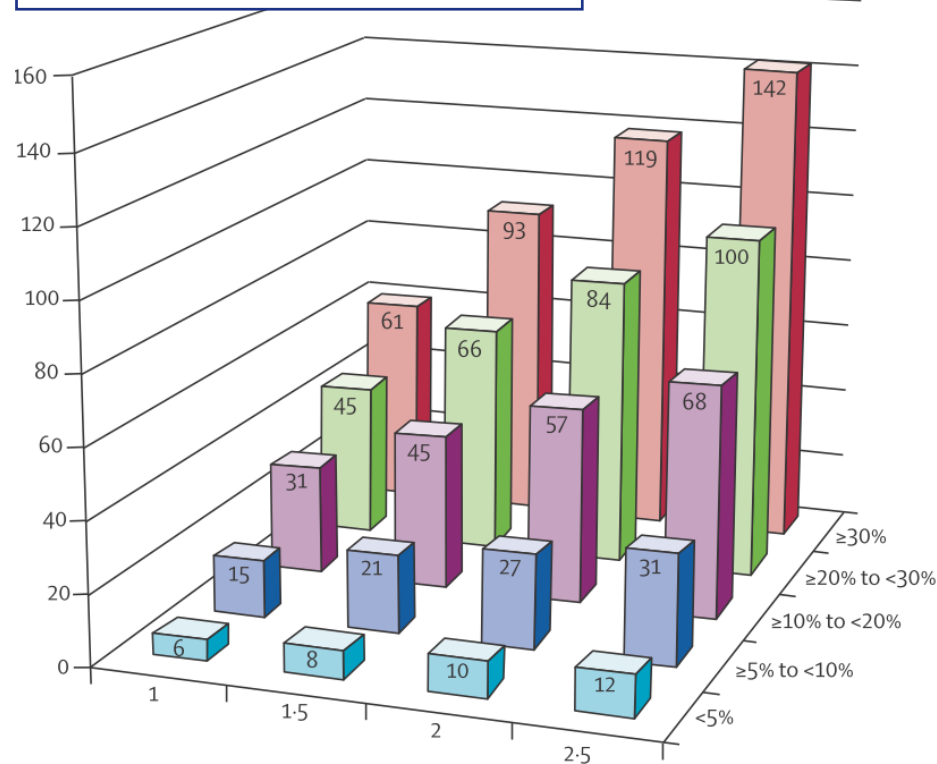
Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse pro Jahr und mmol LDL-Senkung mit Statinen

| 5-Jahresrisiko für, Risikogruppe | Ereignisse pro mmol/l (38,6 mg/dl) LDL-Senkung pro Jahr (%) | RR pro mmol/l (38,6 mg/dl) LDL-Senkung pro Jahr (Konfidenzintervall) | p-Wert |
|---|---|--|------------|
| Kardiovaskuläre Komplikationen¹ | absolute Reduktion / a | | |
| Risiko ≥ 5% bis < 10% ² | 0,51% | 0,66 (0,57-0,77) | p < 0,0001 |
| Primäre Prävention gesamt ³ | 0,40% | 0,75 (0,70-0,80) | p < 0,0001 |
| Sekundäre Prävention gesamt ⁴ | 1,02% | 0,80 (0,77-0,82) | p = 0,0001 |
| Prim. + sek. Prävention gesamt | 0,77% | 0,79 (0,77-0,81) | p < 0,0001 |
| Kardiovaskuläre Letalität | | | |
| Risiko ≥ 5% bis < 10% ² | 0,08 | 0,75 (0,55-1,04) | |
| Primäre Prävention gesamt ³ | 0,06 | 0,85 (0,77-0,95) | p = 0,004 |
| Sekundäre Prävention gesamt ⁴ | 0,22 | 0,88 (0,84-0,92) | p < 0,0001 |
| Prim. + sek. Prävention gesamt | 0,17 | 0,88 (0,84-0,91) | p < 0,0001 |
| Nicht-kardiovaskuläre Letalität | | | |
| Risiko ≥ 5% bis < 10% ² | 0,07 | 0,87 (0,67-1,11) | |
| Primäre Prävention gesamt ³ | 0,01 | 0,97 (0,88-1,07) | p = 0,60 |
| Sekundäre Prävention gesamt ⁴ | 0,03 | 0,96 (0,90-1,02) | p = 0,18 |
| Prim. + sek. Prävention gesamt | 0,02 | 0,96 (0,92-1,01) | p = 0,16 |

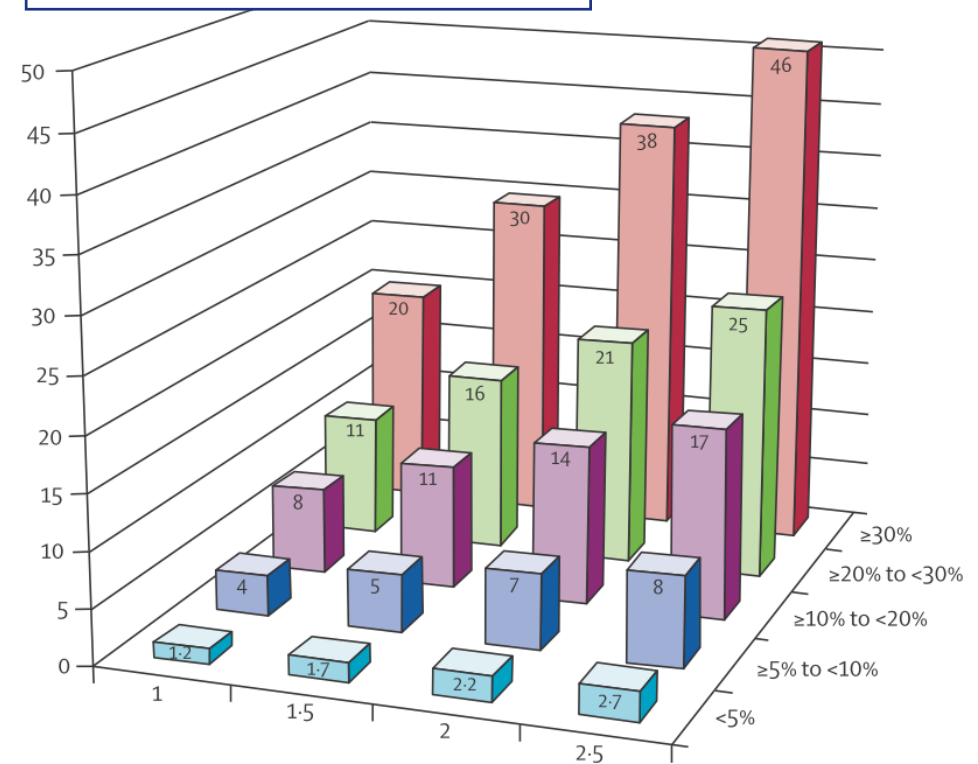
¹ kardiovaskuläre Komplikationen: Infarkt, Insult, koronare Revaskularisation

(absolute) Ereignis-Reduktion abhängig von Basisrisiko und LDL-Senkung

A. vaskulärer Ereignisse



B. vaskulärer Todesfälle



Reduktion major **A. vaskulärer Ereignisse** und **B. vaskulärer Todesfälle** in 1.000 Behandlungsjahren bei einer **LDL-Reduktion mit Statinen um ...mmol/l** und **Basisrisiko von ...%** für major vaskuläre Ereignisse in 5a

die aktuellste Metaanalyse der CTT-Gruppe – Folgerung der Autoren

The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials

*Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators**

Interpretation:

In individuals with **5-year risk** of major vascular events **lower than 10%**, each **1 mmol/L reduction in LDL** cholesterol produced an absolute **reduction in major vascular events** of about **11 per 1.000 over 5 years***. This benefit **greatly exceeds any known hazards** of statin therapy. Under present guidelines, such individuals would not typically be regarded as suitable for LDL-lowering statin therapy. The present report suggests, therefore, that these **guidelines might need to be reconsidered.** * **NNT/a = 455**

„neue“ Cholesterin-Leitlinien der USA – ACC/AHA 2013

- Aktualisierung war eine lange (letztes „ATP III-Panel“ von 2004) und schwere Geburt ...
- auf dem **1. Blick** eine amerikanische **REVOLUTION**
 - keine Zielwerte (mehr) für LDL-C oder Gesamt-C
 - keine Empfehlung (mehr) für Nicht-Statine
 - explizite Empfehlung gegen Ezetimib
 - Empfehlung des sog. ASCVD Risk Calculators*
- auf dem **2. Blick** nicht Neues bis **MOGELPACKUNG ?**

* von LL-Autoren entwickelt; soll das Risiko deutlich überschätzen (25-100%?)

Kernpunkte der Therapieintensivierung bei ACC/AHA 2013

- keine Zielwerte mehr für LDL-C
- praktisch nur noch Statine – Empfehlung gegen Ezetimib
- Absenkung der Interventionsschwelle für die Therapie auf ein 10-Jahres-Risiko von 7,5%
- und dann bei allen Personen zwischen 40-75 Jahren Intervention ab LDL > 70 mg/dl
- unabhängig vom individuellen Risiko bei allen Personen über 20 Jahre Intervention ab LDL > 190 mg/dl
- Statine für alle Diabetiker
- Empfehlung von Statin-Hochdosen für etliche Patienten mit LDL-Ziel < 70 mg/dl oder mindestens 50%ige Senkung
- Empfehlung des ASCVD Risk Calculators* des ACC/AHA

* <http://www.cardiosource.org/science-and-quality/practice-guidelines-and-quality-standards/2013-prevention-guideline-tools.aspx>

Überblick: ACC/AHA-Empfehlungen 2013

| | Statindosis | Alter > 75a | Statin- "Intoleranz" |
|---|---|-----------------------|-------------------------------------|
| Sekundärprävention KHK, pAVK, Insult/TIA | Hochdosis | mittlere Dosis | „höchste verträgliche Dosis“ |
| Diabetes Typ 1/ 2 | Hochdosis bei Risiko >7,5%, sonst mittlere | mittlere Dosis | |
| LDL > 190 mg/dl TG > 500 mg/dl | möglichst Hochdosis | individuell | |
| LDL 70-189 mg/dl | mittlere bis hohe Dosis bei >7,5% CV-Risiko in 10a | individuell | |

Statin-Dosierungen lt. ACC/AHA 2013

| Hochdosis | mittlere Dosis | niedrige Dosis |
|---|--|---|
| Senkung von LDL-C $\geq 50\%$ | Senkung von LDL-C 30 – 50% | Senkung von LDL-C $< 30\%$ |
| Atorvastatin (40-)80mg Rosuvastatin 20 (40) mg | Rosuvastatin (5) 10 mg Simvastatin 20–40 mg Pravastatin 40 (80) mg Lovastatin 40 mg Fluvastatin 80 mg <i>Pitavastatin 2 – 4 mg</i> | Simvastatin 10 mg Pravastatin 10–20 mg Lovastatin 20 mg Fluvastatin 20–40 mg <i>Pitavastatin 1 mg</i> |
| <p>Damit wäre Simvastatin – das für Patienten mit hohem Risiko am besten untersuchte Statin – für die Sekundärprophylaxe „raus“!</p> <p>Rosuvastatin ist für die Sekundärprophylaxe gar nicht untersucht!</p> | | |

Rosuvastatin

- **übliches Statin, aber bzgl. LDL-Senkung am wirkstärksten**
 - Tagesdosis: initial 5 – 10mg, maximal 40mg
 - unter 20mg pro Tag LDL-Senkung um ca. 50%
- **Zulassung: primäre Hypercholesterinämien incl. familiärer Formen; Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen**
- **typische Statin- Störwirkungen**
 - möglicherweise nephrotoxischer
- **4 Endpunktstudien mit negativen bzw. marginalen Effekten**
 - Primärprävention bei CRP-Erhöhung: **JUPITER** **marginal**
 - Primärprävention bei vaskulärem Risiko: **HOPE-3** **marginal**
 - bei Herzinsuffizienz: **CORONA** und **GISSI-HF** **negativ**

Fazit: wenig erprobt, nicht für Sekundärprävention untersucht oder zugelassen, u.E. verzichtbar

Position

- **Sekundär-Prävention:**

Indikation für Statin bei einer klinisch symptomatischen Gefäßerkrankung

- KHK jedweder Form, Insult/TIA, pAVK – unabhängig von LDL-C

- **Primär-Prävention:**

1. Indikation für Statin bei einem individuellen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse $\geq 20\%$ in 10a

- stellt auch Grenze für Erstattungsfähigkeit durch GKV dar

2. bei einem Risiko von 10-20% in 10a und deutlicher Häufung weiterer Risiken kann Statin erwogen werden

- als Ausnahme dann auch erstattungsfähig lt. AM-RL

- **getestete Statine und Dosierungen – keine LDL-Zielwerte**

Scores für Primärprävention: z.B. arriba

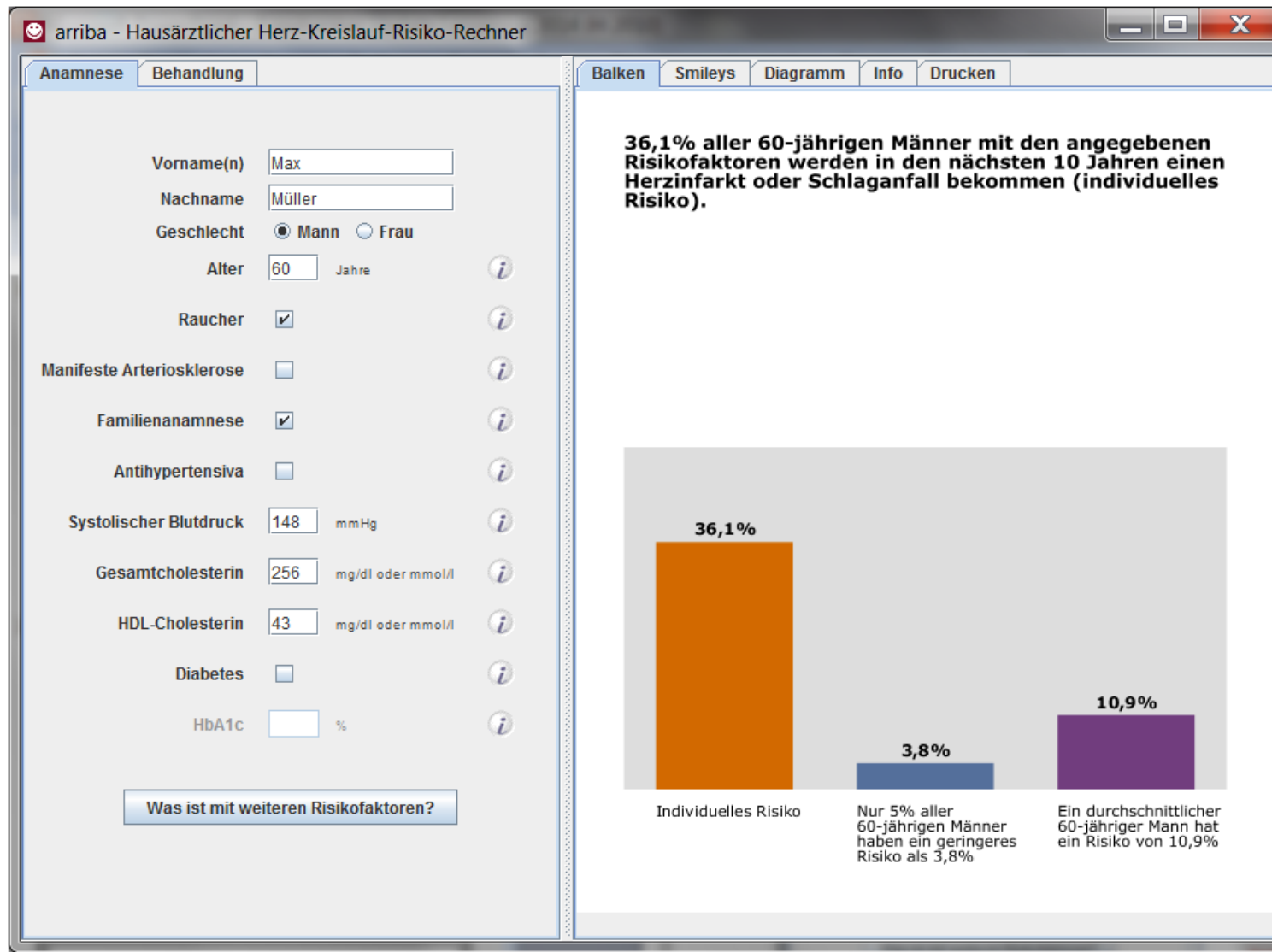
**arriba: nicht nur Risikorechner, sondern auch
Beratungskonzept; von Hausärzten in D entwickelt**



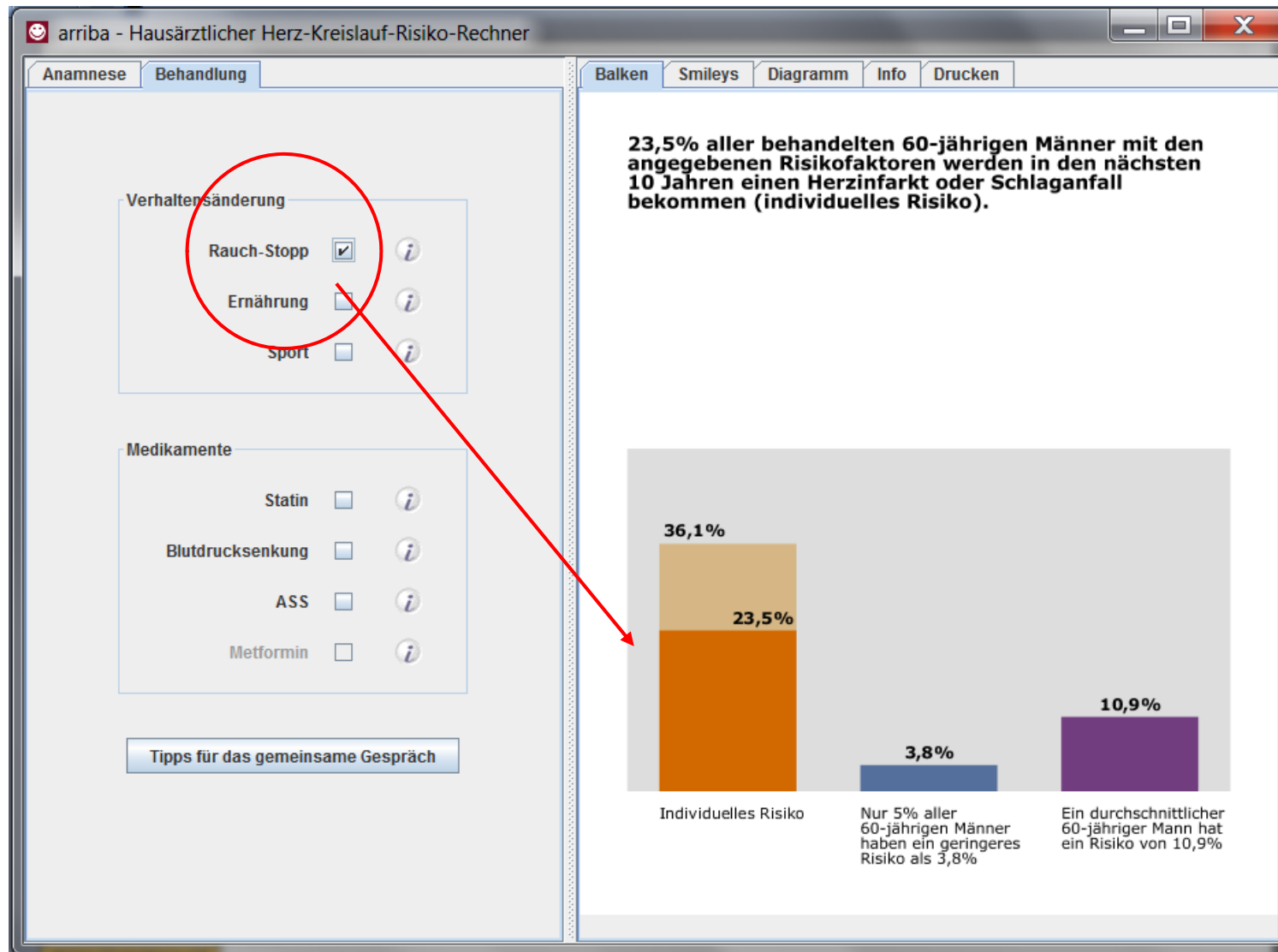
Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention

Abteilungen für Allgemeinmedizin
der Universitäten Marburg und Düsseldorf
Norbert Donner-Banzhoff, Uwe Popert
und Attila Altiner

10-Jahresrisiko für einen Beispielpatient



arriba – was erreichen Interventionen: Rauch-Stopp



Position

- **Simvastatin Mittel der Wahl** (20-) 40mg/d
 - **Pravastatin erste Alternative** 40mg/d
 - bei Unverträglichkeit / Interaktion unter Simvastatin
 - bei Myopathie unter Simvastatin
 - **Fluvastatin fernere Alternative** 40 (-80)mg/d
 - bei speziellen Interaktionsproblemen
 - ggfs. bei Nierenerkrankung
 - **Atorvastatin in Ausnahmen** (10) 80mg/d
 - Option bei massiver Hypertriglyceridämie (?)
 - 80mg/d Option nach AKS, für 2-6 Mo
 - 80mg/d Option nach Insult, auf Dauer
 - 80mg/d Option für Hochdosistherapie
 - **Lovastatin & Rosuvastatin: keine Indikation bzw. verzichtbar**
-

besser nicht machen ...

- **Statine nur wg. Plaques der Carotis (asymptomatisch)**
 - keine Daten für einen klinischen Nutzen
 - **Statine nur wg. Koronar-Kalk (asymptomatisch)**
 - keine Daten für einen klinischen Nutzen
 - **Statine nur wg. Herzinsuffizienz (ohne KHK)**
 - kein klinischer Nutzen, Studien negativ (CORONA, GISSI-HF)
 - **Statine wg. Bauch-Aorten-Aneurysma (asymptomatisch)**
 - keine Daten für einen klinischen Nutzen
 - **Statine plus Fibrate**
 - Zunahme des Myopathie-Risikos, kein Nutzengewinn
 - **DNA-Testungen zur Führung einer Statin-Therapie**
 - keine Belege für Nutzen, zudem teuer
-

Statine indiziert ...?

- **bei Patienten über 80 Jahre**
 - im Prinzip ja, profitieren ebenfalls (Infarkte, Insulte)
 - ggfs. Dosisreduktion nötig
- **bei Frauen über 70-75 Jahre**
 - ja, profitieren ähnlich wie Männer
 - Datenlage jedoch deutlich begrenzter
- **bei Gesamt-C über 300-320mg/dl ohne sonstige Risiken**
 - familiäre Hypercholesterinämie-Form wahrscheinlich
 - spezielle aussagekräftige Interventionsstudien fehlen
 - im Allgemeinen (Leitlinien) wird die Indikation für eine medikamentöse Therapie gesehen
 - Statine Mittel der Wahl; ggfs. weitere \pm Lipapheresen

Statine bei Diabetes mellitus Typ 2 ??

- ❖ **beim Diabetes Typ 2 mit manifester Gefäßerkrankung ?**
 - **ja**, entspricht üblicher Sekundär-Prävention
- ❖ **beim Diabetes Typ 2 ohne manifeste Gefäßerkrankung ?**
 - die Einstufung als „KHK-Äquivalent“ ist obsolet
 - die **Meinungen / Datenlage kontrovers**
 - CARDS und Metaanalysen positiv für Statine bei Dm2 mit hohem Risiko für Gefäßerkrankung
 - ASPEN, ALLHAT-LLT und ASCOT-LLA negativ
 - wahrscheinlich keine Sonderstellung, da CV-Risiko bei Dm2 durch Risiko-Kalkulation ausreichend erfasst
 - **Statine i.d.R. auch beim Dm2 nur bei einem individuellen 10-Jahresrisiko >20%**

Statin – Hochdosis „the higher the better“?

- relevant sind 5 RCTs mit zusammen ca. 40.000 Patienten, sämtlich mit vorbestehender KHK

| | Number of patients | Treatment comparison (mg per day) | Median follow-up in survivors (years)* | Baseline LDL-C (mmol/L) | LDL-C difference at 1 year (mmol/L) |
|--------------------------------|--------------------|-----------------------------------|--|-------------------------|-------------------------------------|
| More versus less statin | | | | | |
| PROVE-IT | 4162 | A80 vs P40 | 2.1 | 2.62§ | -0.65 |
| A to Z | 4497 | S40 then S80 vs placebo then S20 | 2.0 | 2.09§ | -0.30 |
| TNT | 10 001 | A80 vs A10 | 5.0 | 2.52 | -0.62 |
| IDEAL | 8888 | A40-80 vs S20-40 | 4.8 | 2.64§ | -0.55 |
| SEARCH | 12 064 | S80 vs S20 | 7.0 | 2.50 | -0.39 |
| Subtotal (5 trials) | 39 612 | NA | 5.1 | 2.53 | -0.51 |

- zusätzliche LDL-Senkung um 0,51 mmol/L über 5 Jahre

Statin – Hochdosis „the higher the better“?

- relevant sind 5 RCTs mit zusammen ca. 40.000 Patienten, sämtlich mit vorbestehender KHK >> **offenbar heterogen!**

| | LDL-C reduction (mmol/L) | Events (% per annum) | | Unweighted RR (CI) |
|----------------------------|--------------------------|----------------------|-------------------|---|
| | | Statin/more | Control/less | |
| More vs less statin | | | | 0.85 (0.82–0.89) p<0.0001 |
| PROVE-IT | 0.65 | 406 (11.3%) | 458 (13.1%) | |
| TNT | 0.62 | 889 (4.0%) | 1164 (5.4%) | |
| IDEAL | 0.55 | 938 (5.2%) | 1106 (6.3%) | |
| SEARCH | 0.39 | 1347 (3.6%) | 1406 (3.8%) | |
| A to Z | 0.30 | 257 (7.2%) | 282 (8.1%) | |
| Subtotal (5 trials) | 0.51 | 3837/19829 | 4416/19783 | |

- zusätzliche LDL-Senkung um 0,51 mmol/L über 5 Jahre**

Statin – Hochdosis „the higher the better“?

| Studie | Statin | Dauer, a | high | low | NNT/a | Endpunkt |
|----------|-----------------------------|----------|---------------------------|----------------------------|------------------------|--------------------------------|
| PROVE-IT | A80 vs. P40 | 2,1 | (2,2%) 22,4% | (3,2%) 26,3% | – 54 | Tod MCE^{a*} |
| A to Z | S80 vs. S20 | 2,0 | (5,5%) (14,4%) | (6,7%) (16,7%) | – – | Tod MVE* |
| TNT | A80 vs. A10 | 5,0 | (+1%) 8,7% 6,7% | (+0,1%) 10,9% 8,3% | – 227 313 | Tod MVE* MCE |
| IDEAL | A40-80 vs. S20-40 | 4,8 | (8,2%) (9,3%) 12,0% | (8,4%) (10,4%) 13,7% | – – 282 | Tod MCE* MVE |
| SEARCH | S80 vs. S20 | 6,7 | (16,0%) (24,5%) | (16,1%) (25,7%) | – – | Tod MVE* |

* jeweils primärer Endpunkt; ^a MCE + Revaskularisation

MCE = major coronary events (KHK-Tod + Infarkt/AKS + erfolgreiche Reanimation);

MVE = MCE + stroke (jeweilige Definitionen etwas different)

Statin – Hochdosis

„the higher the better“?

- **möglicherweise** – aber methodisch nicht ganz überzeugend nachgewiesen
 - große Heterogenität der Ergebnisse
 - nur in 3 Studien hohe vs. niedrige Dosis desselben Statins
 - nur 2 von 5 Studien positiv für primären Endpunkt
 - **aber allenfalls gering** – bzgl. vaskulärer Ereignisse
 - hohe NNT für ein verhindertes Ereignis
 - **und keine Reduktion der KHK- und Gesamtmortalität**
 - **und wenn, dann Hochdosis mit 80mg/d Atorvastatin**
 - Hochdosis Simvastatin bringt offenbar keinen Zusatznutzen, dagegen eine deutliche(und -re) Zunahme der Myopathien
 - für Rosuvastatin fehlen entsprechende klinische Nutzenbelege
-

LDL-Reduktion – „the lower the better“?

- ist als **Postulat** die Basis einer jeden Zielwert-gerichteten Therapie mit Lipidsenkern
„Treat to Target“
 - z.B. bei manifestem Gefäßleiden LDL-Senkung unter 70mg/dl oder zumindest um relativ 50% – wie in LL
 - geht von einer linearen Beziehung zwischen LDL-Senkung und Reduktion vaskulärer Ereignisse (MVE) aus
LDL-Senkung um 1mmol/L über 5 Jahre führt zur relativen Reduktion vaskulärer Ereignisse (MVE) um 20-25% und vaskulärer Todesfälle um 12-15%*
- den Gegensatz dazu: Therapieprinzip der fixen Dosis
„Fire and Forget“
 - z.B. 40mg Simvastatin (Pravastatin) für alle

LDL-Zielwerte für kardiovaskuläre Prävention – laut ESC-Leitlinie 2016 !!

„Treat to Target“

**Very high-risk: LDL-C <1.8 mmol/L
(70 mg/dL)** or a reduction of at least 50% if the baseline^b
is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL).

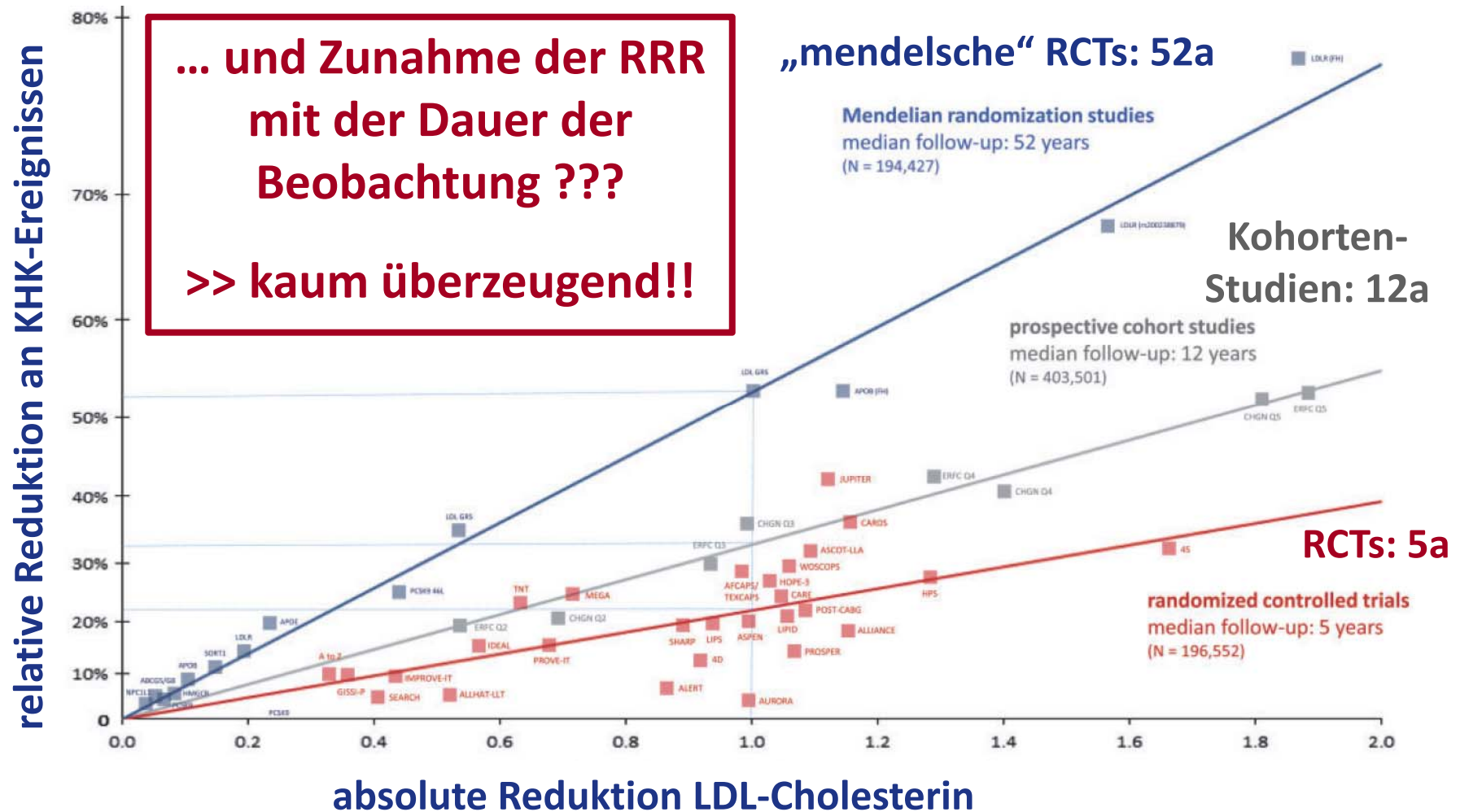
High-risk: LDL-C <2.6 mmol/L (100 mg/dL) or
a reduction of at least 50% if the baseline^b is between 2.6
and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL).

**Low to moderate risk: LDL-C <3.0 mmol/L
(115 mg/dL).**

„Treat to Target“

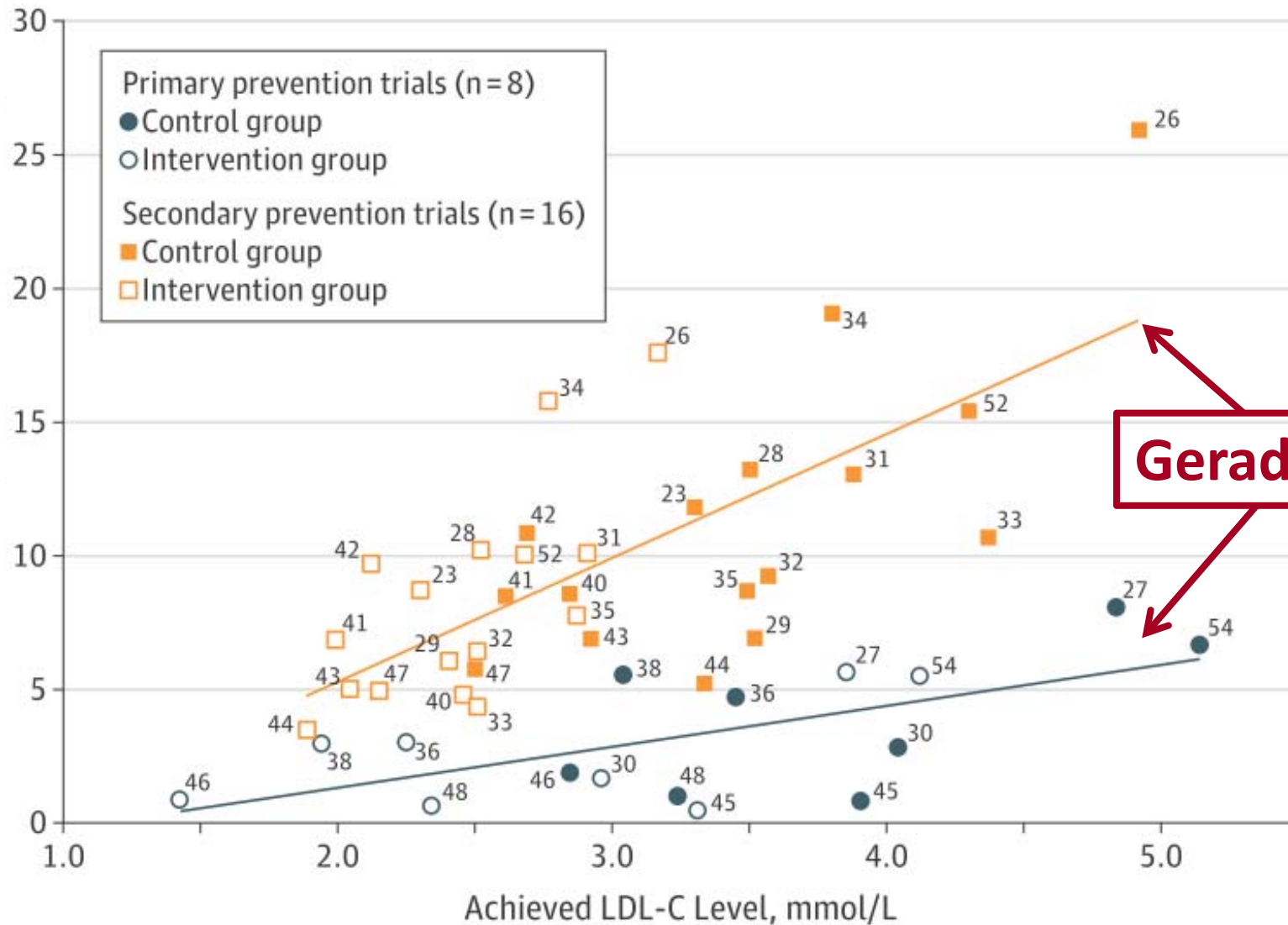
- ❖ **der Nutzen einer Zielwert-gerichteten Therapie ist bisher in keiner randomisierten Studie untersucht bzw. belegt**
 - als Abstract auf ESC-Kongress im August 2017 berichtet: Ergebnisse japanischer **EMPATHY-Studie**
 - 5.000 Diabetiker mit Retinopathie & Hypercholesterinämie, aber ohne KHK
 - LDL-Zielwert <70mg/dl vs. 100-120mg/dl, Dauer 5 Jahre
 - keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse
- ❖ **entsprechende Empfehlungen in früheren und aktuellen Leitlinien basieren weitgehend auf Extrapolationen von vorhandenen Statin-RTCs, v.a. der CTT-Analysen**
- ❖ **von diesen RCTs hatte jedoch keine mittlere LDL-Werte unter 70mg/dl erreicht*!**

lineare Beziehung zwischen LDL-Reduktion und Reduktion koronarer Ereignisse ?



24 Statin-Studien (RCTs)

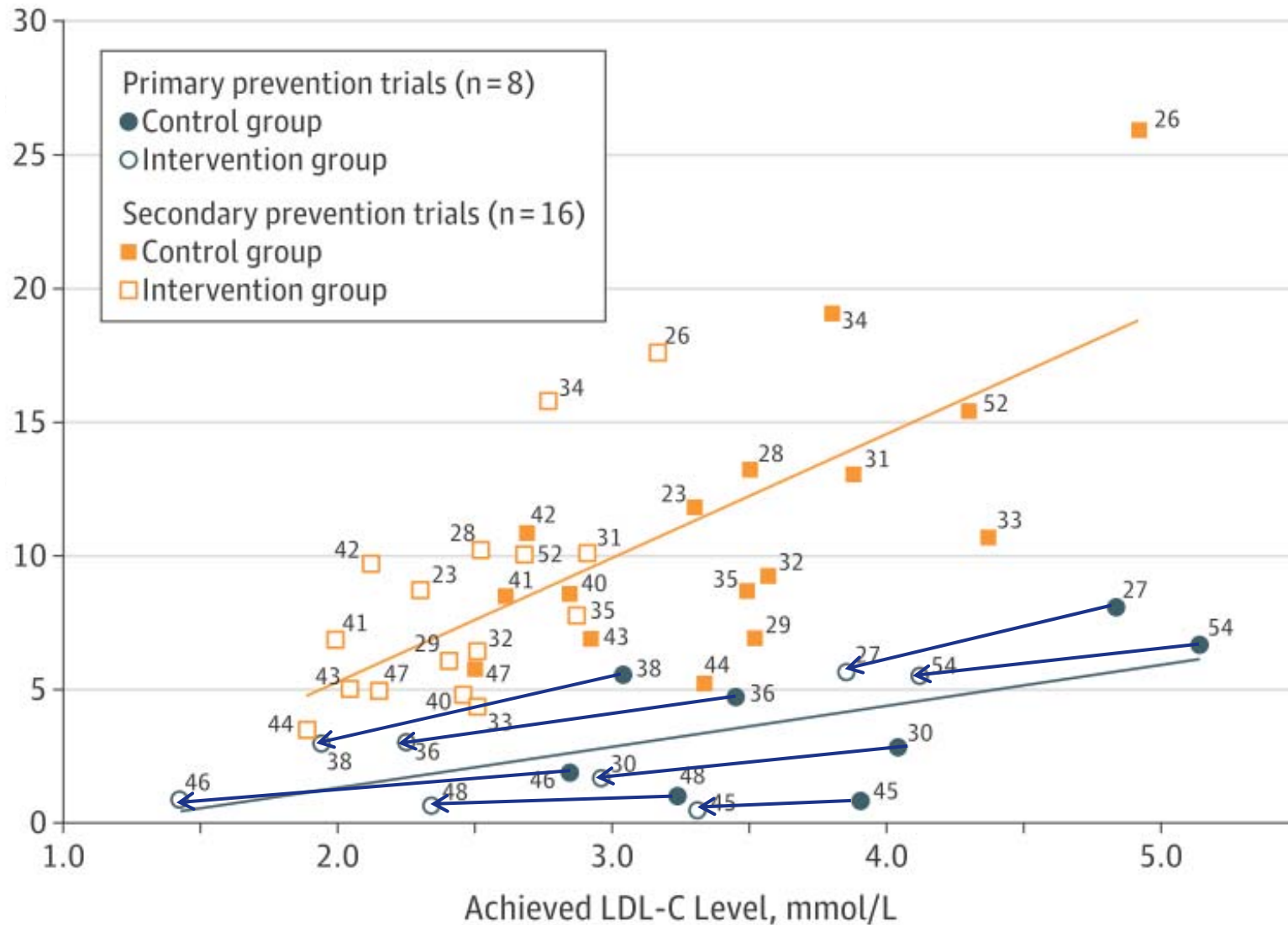
Rate an KHK-Todesfällen + Infarkten innerhalb von 5 Jahren (%)



Gerade?

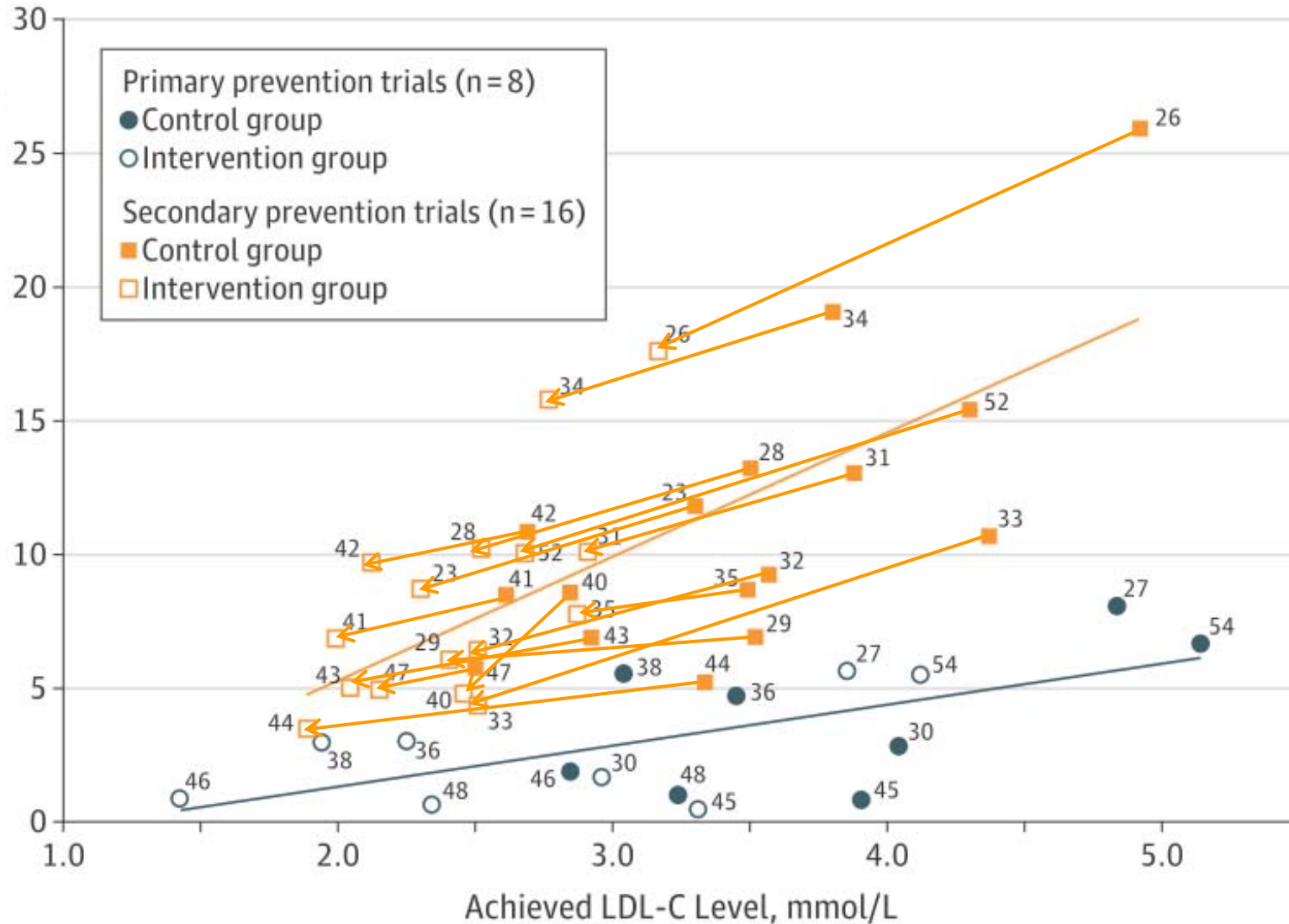
24 Statin-Studien (RCTs)

Rate an KHK-Todesfällen + Infarkten innerhalb von 5 Jahren (%)



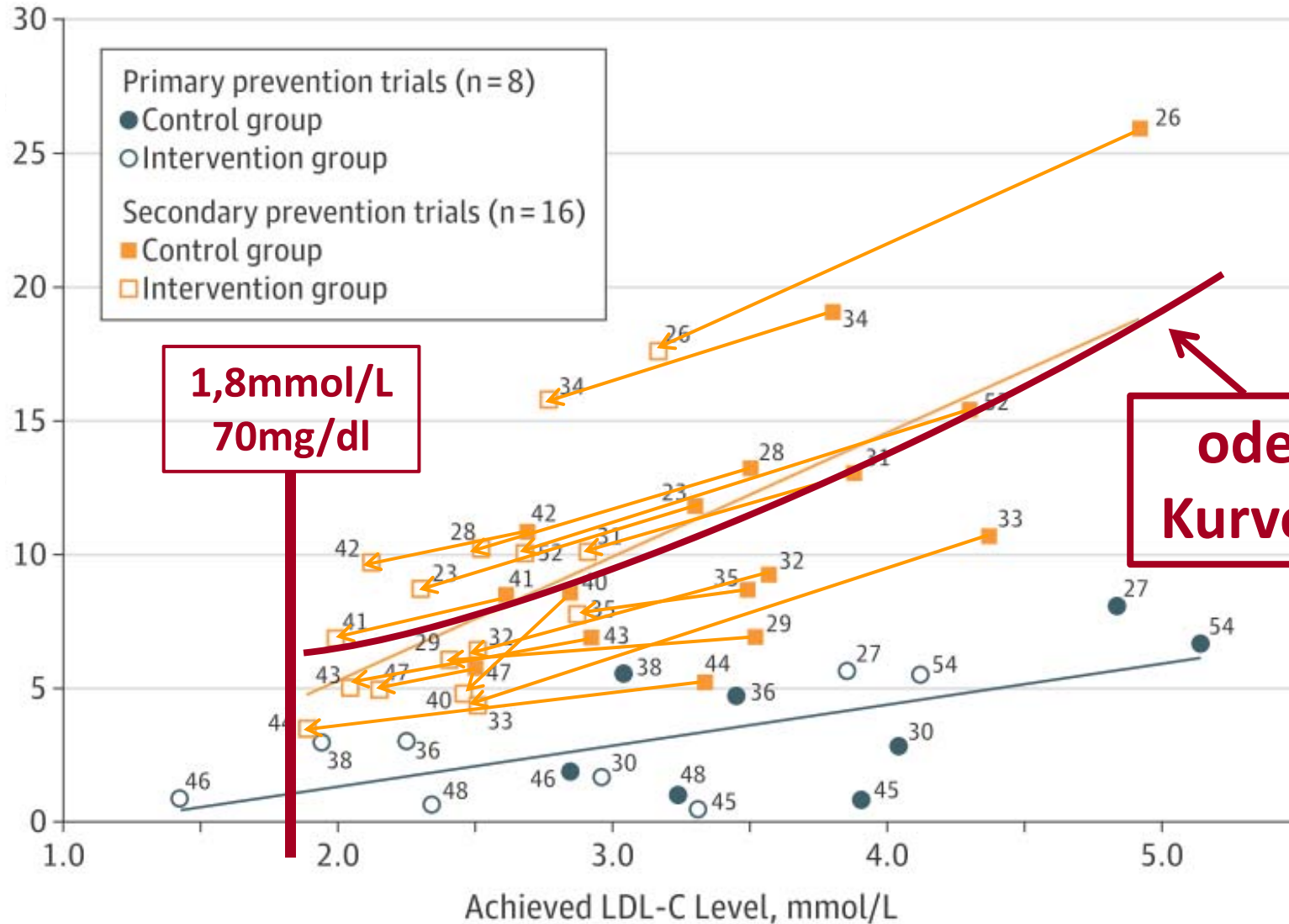
24 Statin-Studien (RCTs)

Rate an KHK-Todesfällen + Infarkten innerhalb von 5 Jahren (%)



24 Statin-Studien (RCTs)

Rate an KHK-Todesfällen + Infarkten innerhalb von 5 Jahren (%)

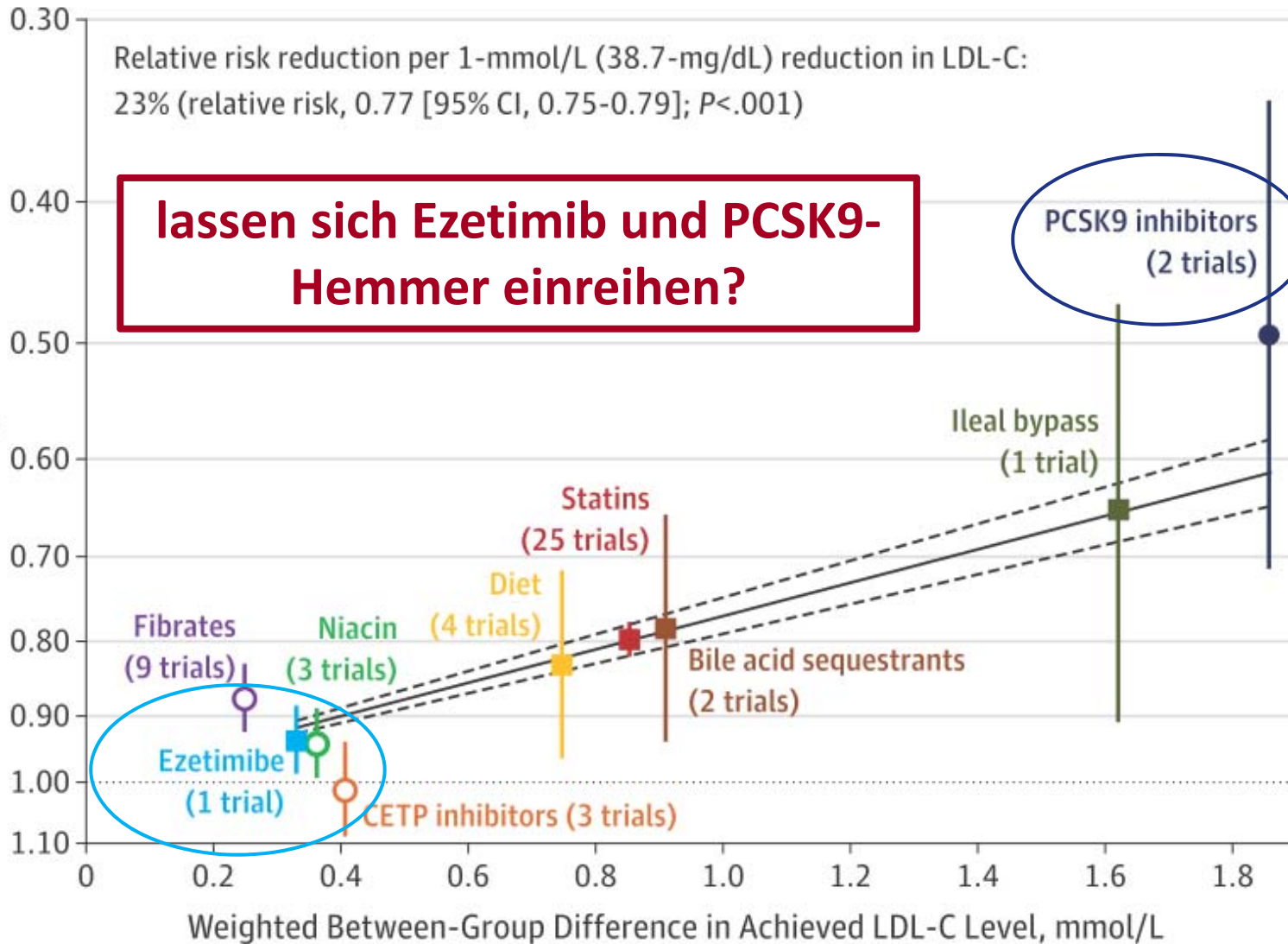


1,8mmol/L
70mg/dl

oder
Kurve ?

erreichte LDL-Reduktion und (relative) Reduktion vaskulärer Ereignisse

Relatives Risiko an MVE innerhalb von 5 Jahren (%)



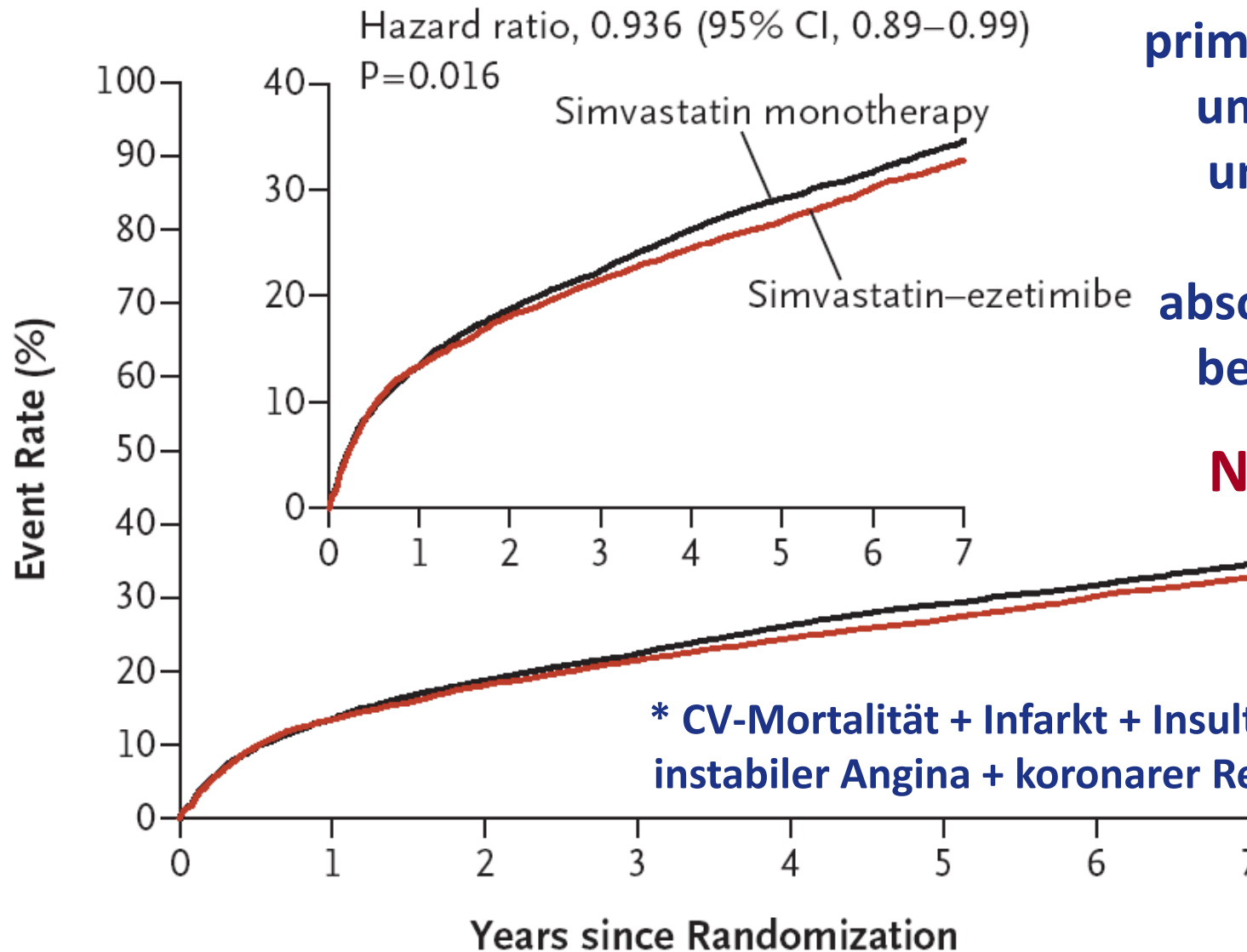
Ezetimib

- **hemmt** u.a. Steroltransporter und damit die **Absorption des Cholesterins** aus dem Darm (Nahrungscholesterin) und aus dem enterohepatischen Kreislauf
 - dadurch Abnahme der endogenen Cholesterinsynthese
 - **Monotherapie:** kein Beleg für patientenrelevanten Nutzen
 - **Kombination mit Statin:** bisher widersprüchliche Daten ...
 - **SHARP*-Studie** bei Niereninsuffizienz, 9.300 Pat., 4,9 Jahre
 - geringe Reduktion Koronarrevaskularisationen und Insulte
 - kein Einfluss auf Infarkte, KHK-Sterblichkeit, Mortalität
 - **SEAS**** bei asymptomatischer Ao-Stenose, 1.900 Pat., 4 Jahre
 - kein Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse
- ... insgesamt aber kaum überzeugend!**

IMPROVE-IT – Simvastatin + **Ezetimib** vs. Simvastatin

- randomisierte Langzeitstudie über im Median 6 Jahre mit 10mg Ezetimib vs. Placebo zusätzlich zu 40mg Simvastatin
- 18.144 Patienten mit **akutem Koronarsyndrom** und LDL-Cholesterin 50-100mg% bzw. 50-125mg%
- Einfluss auf **CV-Mortalität + Infarkt + Insult + stationär wg. instabiler Angina + koronare Revaskularisation** (prim. Endpunkt)
- zudem untersucht (sekundäre Endpunkte)
 - Gesamtmortalität
 - Komponenten des primären Endpunkts und weitere Endpunkte
 - Verträglichkeit
- LDL im Studienmittel **53,2mg% vs. 69,9mg% (relativ -24%)**
 - 0,43mmol/l Reduktion ließ MVE-Reduktion um ca. 10% erwarten

Ergebnis von IMPROVE-IT



primärer Endpunkt*
um 7% geringer
unter Ezetimib
 –
absolut auf 7 Jahre
berechnet -2%

NNT/a = 350

* CV-Mortalität + Infarkt + Insult + stationär wg.
 instabiler Angina + koronarer Revaskularisation

weitere Ergebnisse IMPROVE-IT – Bewertung

- Ezetimib hat **keinen Einfluss** (prozentual $\pm 0,1\%$ in 7a) auf
 - **Gesamtmortalität**
 - **kardiovaskuläre oder koronare Mortalität**
- **bzgl. primären Endpunkt profitieren nur Subgruppen**
 - **Patienten >75 Jahre**
 - Interaktionstest $p=0,005$; HR 0,80 vs. 0,98 für >75a
 - **Patienten mit Diabetes**
 - Interaktionstest $p=0,023$; HR 0,86 vs. 0,98 für kein Diabetes
- **keine Verträglichkeitsprobleme (Myopathie, Tumore etc.)**



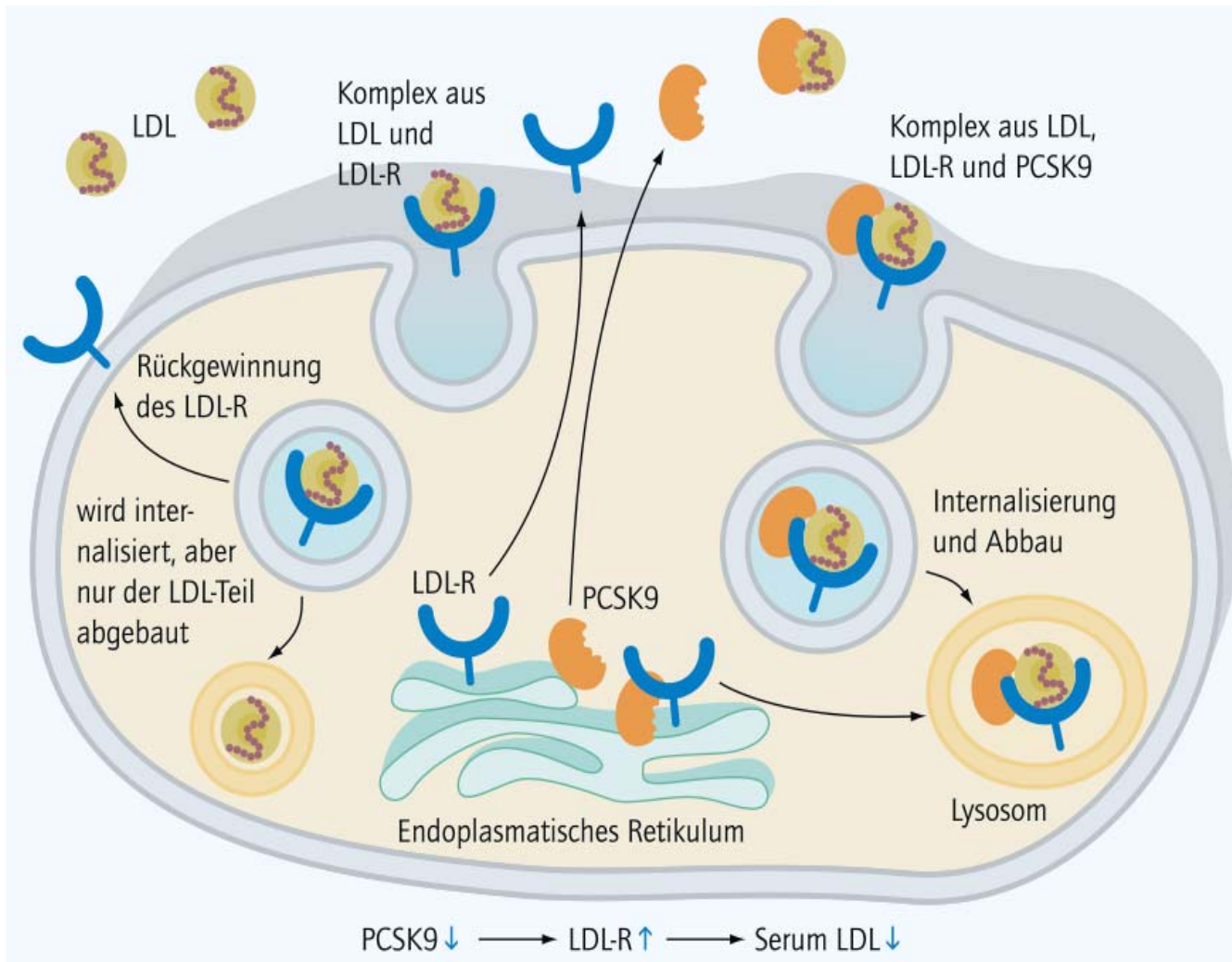
allenfalls **marginaler Effekt**

ohne Einfluss auf Gesamt- und CV-Mortalität

allenfalls **in Ausnahmen**

PCSK9-Hemmer – Wirkprinzip der Hemmstoffe / Antikörper

PCSK9 = Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ9



**PCSK9 vernichtet
LDL-Rezeptoren**

**PCSK9-Hemmer
verhindern die
Vernichtung**

**es resultiert eine
Zunahme der
LDL-Rezeptoren**

**verbesserte
LDL-Clearance**

PCSK9-Hemmer in Entwicklung

| Typ | Substanz | Hersteller | Klinische Prüfung |
|---|---|---|------------------------------|
| <p>Monoklonale Antikörper</p> <p>zugelassen</p> <p>Entwicklung eingestellt: AK!</p> <p>neue Indikation: SIRS</p> | Evolocumab AMG145 | Amgen | Phase III PROFICIO |
| | Alirocumab REGN7272/SAR236553 | Sanofi/Regeneron | Phase III ODYSSEY |
| | Bococizumab RN-316; PF-04950615 | Pfizer/Rinat | Phase III SPIRE |
| | RG7652 | Roche/Genentech | Phase II |
| | LY3015014 | Eli Lilly | Phase II |
| | LGT209 | Novartis | Phase II |
| Adnectin | Ad. BMS-962476 | BMS-Adnexus | Phase II |
| siRNA | ALN-PCS | Alynham Pharmaceuticals | Präklinisch/Phase I |
| Small Molecule | - | Cadila Healthcare Shifa Biomedical Corp | Präklinisch |
| Mimetisches Peptid | EGF-A-Peptid | Merck & Co. | Präklinisch |
| | Unterbrechung der Interaktion zwischen Pro-domäne und C-terminaler Domäne | School of Medicine, University of South Carolina, USA | Präklinisch |
| Impfung | Peptid-basierter Anti-PCSK9-Impfstoff | Galabova et al., PLoS One 2014;9:e114469 | Präklinisch |

siRNA: small-inhibiting RNA

4.1 Anwendungsgebiete

- bei Erwachsenen mit einer **primären Hypercholesterinämie** (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder **gemischten Dyslipidämie** zusätzlich zu diätetischer Therapie
 - in Kombination mit einem Statin oder Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien, wenn mit maximal tolerierbarer Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen werden
 - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Statin-Intoleranz / Kontraindikation für Statine
- **Homozygote familiäre Hypercholesterinämie**
 - Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahre in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet

„Wirkung auf kardiovaskuläre Morbidität & Mortalität bisher nicht nachgewiesen“

Alirocumab

4.1 Anwendungsgebiete

- begleitend zur Diät bei Erwachsene mit **primärer Hypercholesterinämie** (heterozygote familiäre und nicht-familiäre) oder **gemischter Dyslipidämie**
 - in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien, wenn mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen werden
 - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Unverträglichkeit von oder Kontraindikation für Statine

„Wirkung auf kardiovaskuläre Morbidität & Mortalität bisher nicht nachgewiesen“
(keine Zulassung für homozygote familiäre Hypercholesterinämie!)

Kenndaten der verfügbaren PCSK9-Hemmer

Evolocumab

- **Bioverfügbarkeit: 72%**
- **Spitzenspiegel: 3 – 4 Tage nach Injektion**
 - maximale Suppression von zirkulierendem PCSK9 ca. 4 Std. nach Injektion
- **Metabolismus: Abbau über Proteinkatabolismus**
- **Halbwertszeit: 11 bis 17 Tage**
- **Tageskosten: 24€**

Alirocumab

- **Bioverfügbarkeit: 85%**
- **Spitzenspiegel: 3 – 7 Tage nach Injektion**
 - maximale Suppression von zirkulierendem PCSK9 bereits 4 bis 8 Stunden nach Injektion
- **Metabolismus: Abbau über Proteinkatabolismus**
- **Halbwertszeit: 17 – 20 Tage bei Monotherapie**
 - mit Statinen 12 Tage
- **Tageskosten: 24€**

Ergebnisse aus Zulassungsstudien PCSK9-Hemmer

- **LDL-Reduktion** in Zulassungsstudien bei primärer nicht-familiärer & heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie vs. Plazebo um **60% bis 70% bzw.** bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie um **30%**
- **Störwirkungen:**
 - **Lokalreaktion an Injektionsstelle**
 - Kopf-, Rücken-, Gelenk-, Glieder-Schmerz; Müdigkeit
 - Überempfindlichkeitsreaktion; neutralisierende AK
 - frgl. Förderung von Diabetes, Risikosignal für Pankreatitis
 - Myalgien; Rhabdomyolysen beschrieben (kausal?)
 - Gedächtnisstörungen und Verwirrtheit; **vermehrt kognitive Funktionsstörungen? >>> laut EBBINGHAUS-Studie nicht**

Nutzenbewertungen durch G-BA

- **bisher im AMNOG-Verfahren weder für Evolocumab noch für Alirocumab Zusatznutzen durch G-BA attestiert ...**
 - für keine Form der Hyperlipidämie
 - für kein Kollektiv (Statinintoleranz, Apherese etc.)**... da bisher kein valider Nachweis eines patientenrelevanten Zusatznutzens – wie:**
 - kardiovaskuläre Ereignisse
 - Lebensqualität
 - Reduktion Aphereshäufigkeit
- **daraufhin hat der G-BA einen VO-Ausschluss zu Lasten der GKV beschlossen und durchgeführt**
 - gleichzeitig aber **Ausnahmen für VO-Ausschluss definiert ...**

Ausnahmen für VO-Ausschluss der PCSK9-Hemmer

- **... außer bei 1. familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie,** bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
 - **... und außer bei 2. heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie** bei therapierefraktären Verläufen, bei denen trotz einer über 12 Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie ... der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht
 - **aber (!) nur** bei gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR <60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV)
-

Ausnahmen für VO-Ausschluss der PCSK9-Hemmer

- ... außer bei **1. familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie**, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind
 - **Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden ...**
 - LDL-Apherese besteht
 - **aber (!) nur bei gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR <60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV)**
-

Ausnahmen für VO-Ausschluss der PCSK9-Hemmer

- ... außer bei 1. familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie,

- der G-BA selbst definiert keine LDL-C-Werte Ziel
- er stellt aber Verknüpfung der PCSK9-Indikation mit einer Indikation zur Apherese her
- ESC sieht Apherese-Indikation ab LDL von 140mg/dl bzw. 100mg/dl (progrediente manifeste CVD) trotz maximaler Therapie
- andere Länder sehen Indikation für LDL-Apherese erst auch bei manifester CVD erst ab 190-200mg/dl (UK, USA, Australien)

GFR <60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV)

erste Outcome-Studie mit Evolocumab – FOURIER-Studie

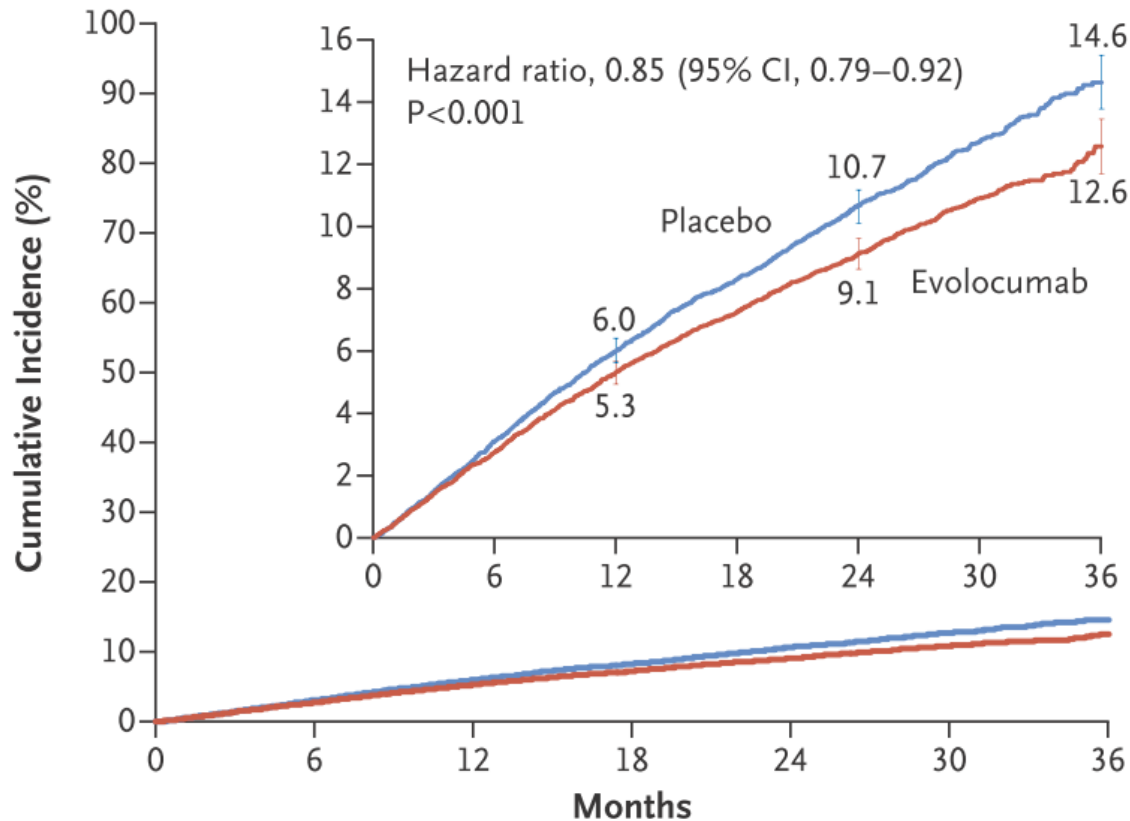
Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
L. F. K. J. M. A. H. W. B. D. T. L. P. D. C. H. M. W. M. D.

- **27.564 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und LDL-Cholesterin \geq 70mg/dl trotz/unter Station-Therapie**
- **Evolocumab vs. Placebo**
- **primärer Endpunkt: KHK-Tod, Infarkt, stationär wegen instabiler Angina / koronarer Revaskularisation, Insult**
- **Beobachtungsdauer im Median 2,2 Jahre**

erste Outcome-Studie mit Evolocumab – FOURIER-Studie

A Primary Efficacy End Point 9,8% vs. 11,3% nach 2,2 Jahren > NNT/a = 147



KHK-Tod

1,8% vs. 1,7%, p=0,64

Mortalität

3,2% vs. 3,1%, p=0,54

Infarkt

3,4% vs. 4,6%, p<0,001

Insult

1,5% vs. 1,9%, p=0,01

Koronarrevaskularisation

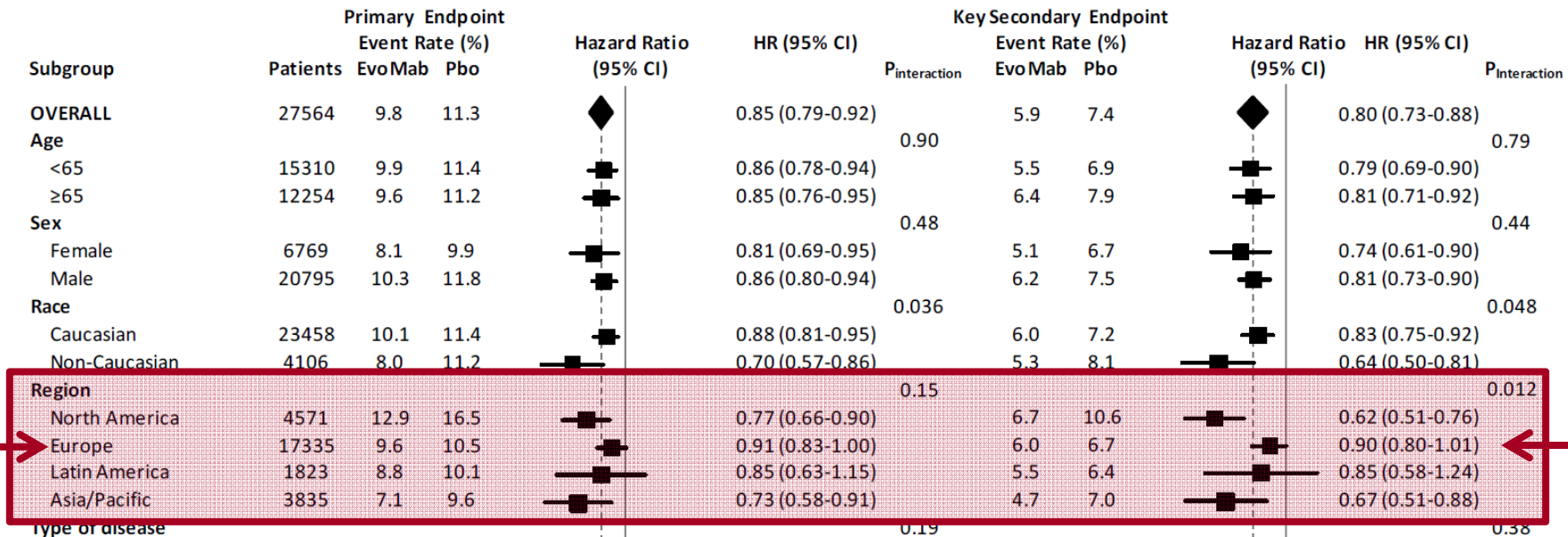
5,5% vs, 7,0%, p<0,001

No. at Risk

| | | | | | | | |
|------------|--------|--------|--------|--------|------|------|-----|
| Placebo | 13,780 | 13,278 | 12,825 | 11,871 | 7610 | 3690 | 686 |
| Evolocumab | 13,784 | 13,351 | 12,939 | 12,070 | 7771 | 3746 | 689 |

Subgruppenanalyse von FOURIER-Studie – Vorteil in Europa nicht belegt

Supplementary Figure S5 – Efficacy in Key Subgroups



für Europa mit >17.000 Patienten (=63%)

primärer Endpunkt

Interaktionstest p=0,15

6,0% vs. 6,7%

n. s.

KHK-Tod, Infarkt, Insult

Interaktionstest p=0,012

(=key secondary endpoint)

9,6% vs. 10,5%

n. s.

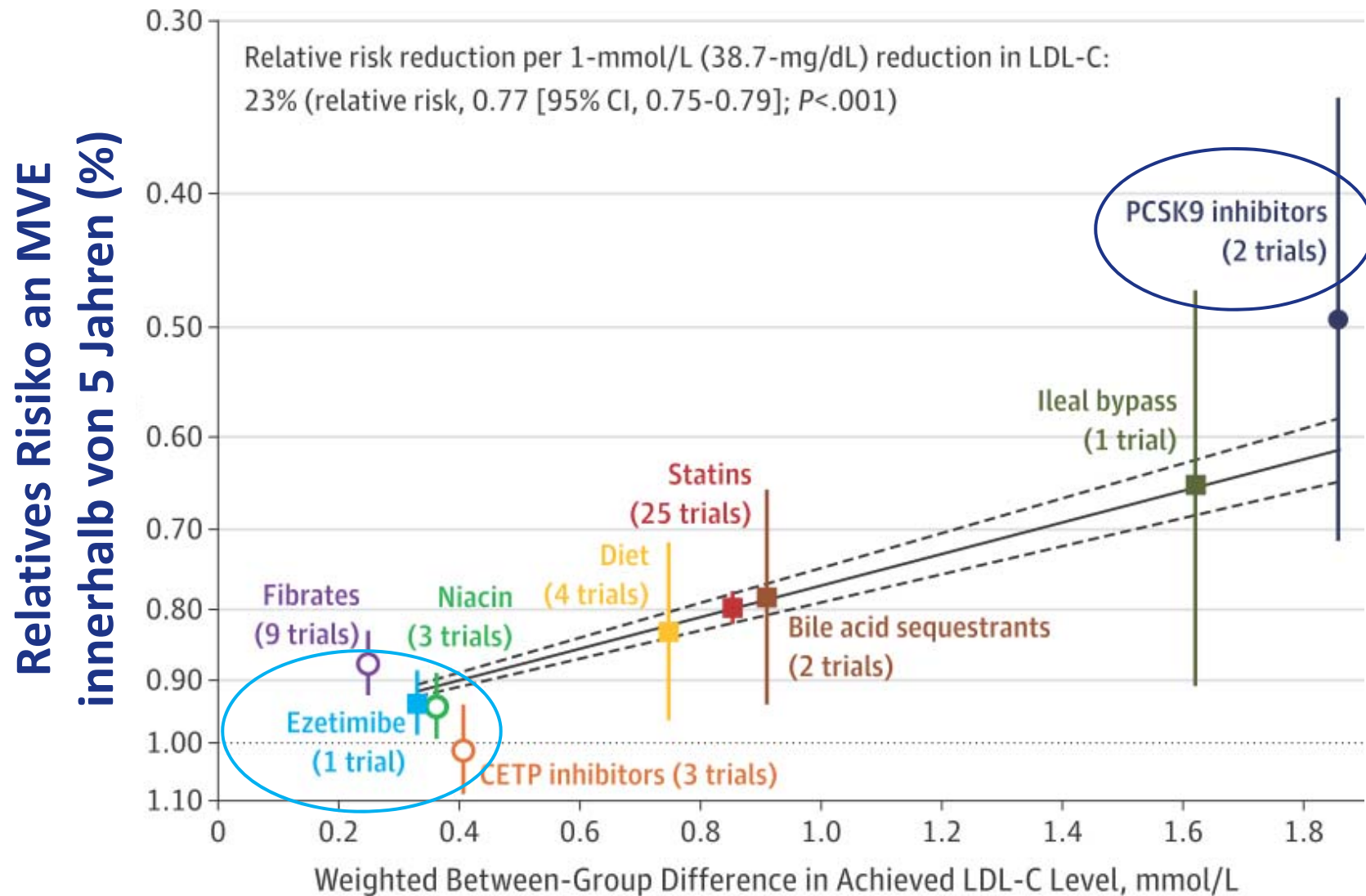
FOURIER-Studie – Kritisches Fazit

- **kein Effekt auf Mortalität**
 - insbesondere nicht auf die kardiovaskuläre Mortalität
- **1,5% absolute Reduktion eines Endpunkts aus KHK-Tod, Infarkt, Insult oder stationär wg. instabiler Angina oder koronarer Revaskularisation nach 2,2 Jahren**
- **kein ausreichend belegter Benefit für Patienten in Europa**

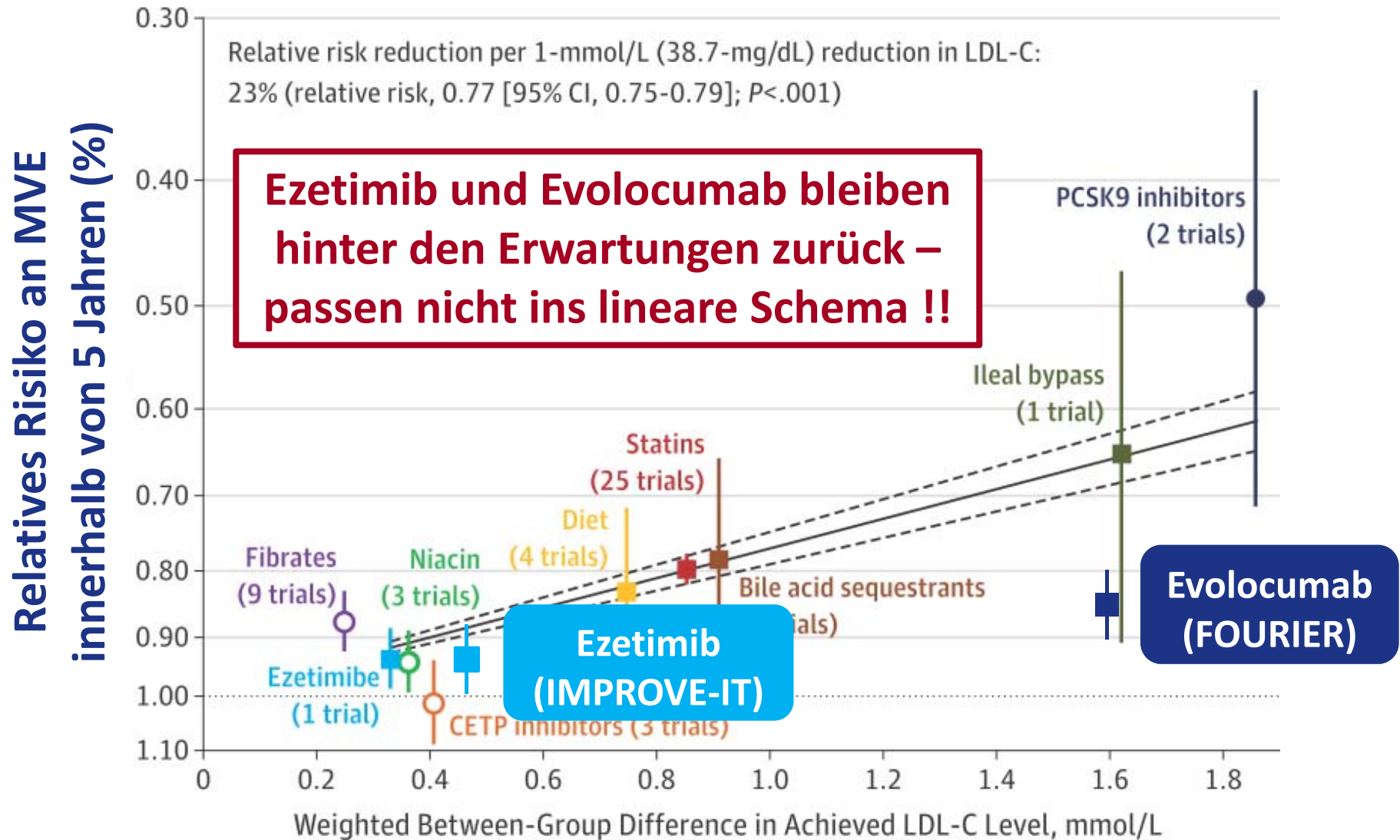
US-amerikanische Kosten-Effektivitäts-Analyse*:

“At 2015 prices, PCSK9 inhibitor use in all eligible patients was estimated to reduce cardiovascular care costs by \$29 billion over 5 years, but drug costs increased by an estimated \$592 billion (a 38% increase over 2015 prescription drug expenditures).“

erreichte LDL-Reduktion und (relative) Reduktion vaskulärer Ereignisse



erreichte LDL-Reduktion und (relative) Reduktion vaskulärer Ereignisse



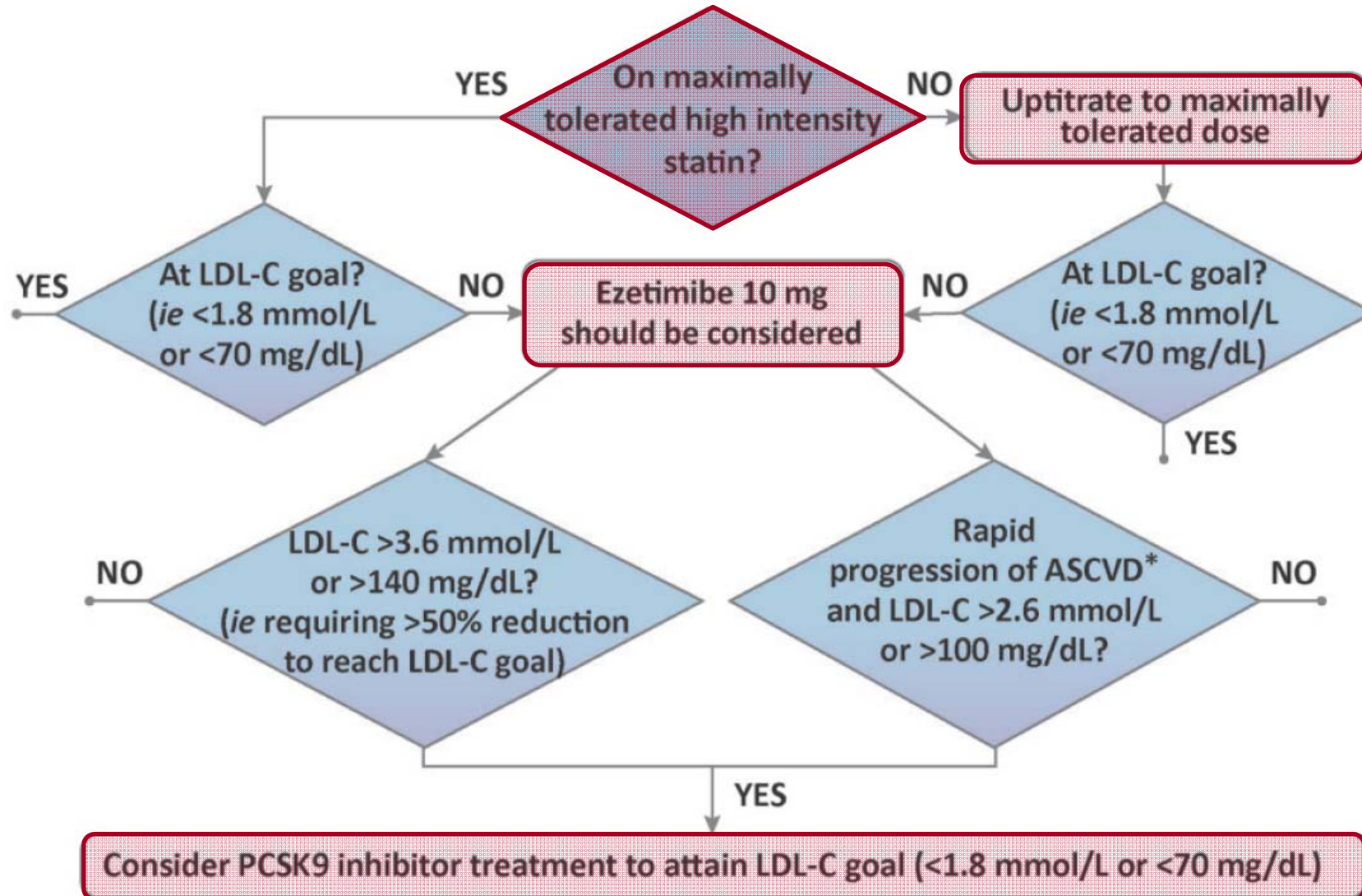
die „Statin-Intoleranz“

- noch vor 5 Jahren wurde die sehr gute Verträglichkeit der Statine allseits gepriesen ...
- das hat sich in den letzten Jahren deutlich verändert – eine Flut von Intoleranzen durch
 - Muskelschwäche, Myalgien und Myopathien
 - Diabetesentwicklung
 - Leberfunktionsstörungen
 - kognitive Störungen
 - Nierenfunktionsstörungen
 - Sehstörungen (Katarakt u. ä.)
- **vor allem „muskulo-skelettale“ Beschwerden werden auf Statine bezogen und zur „Statin-Intoleranz“ ...**

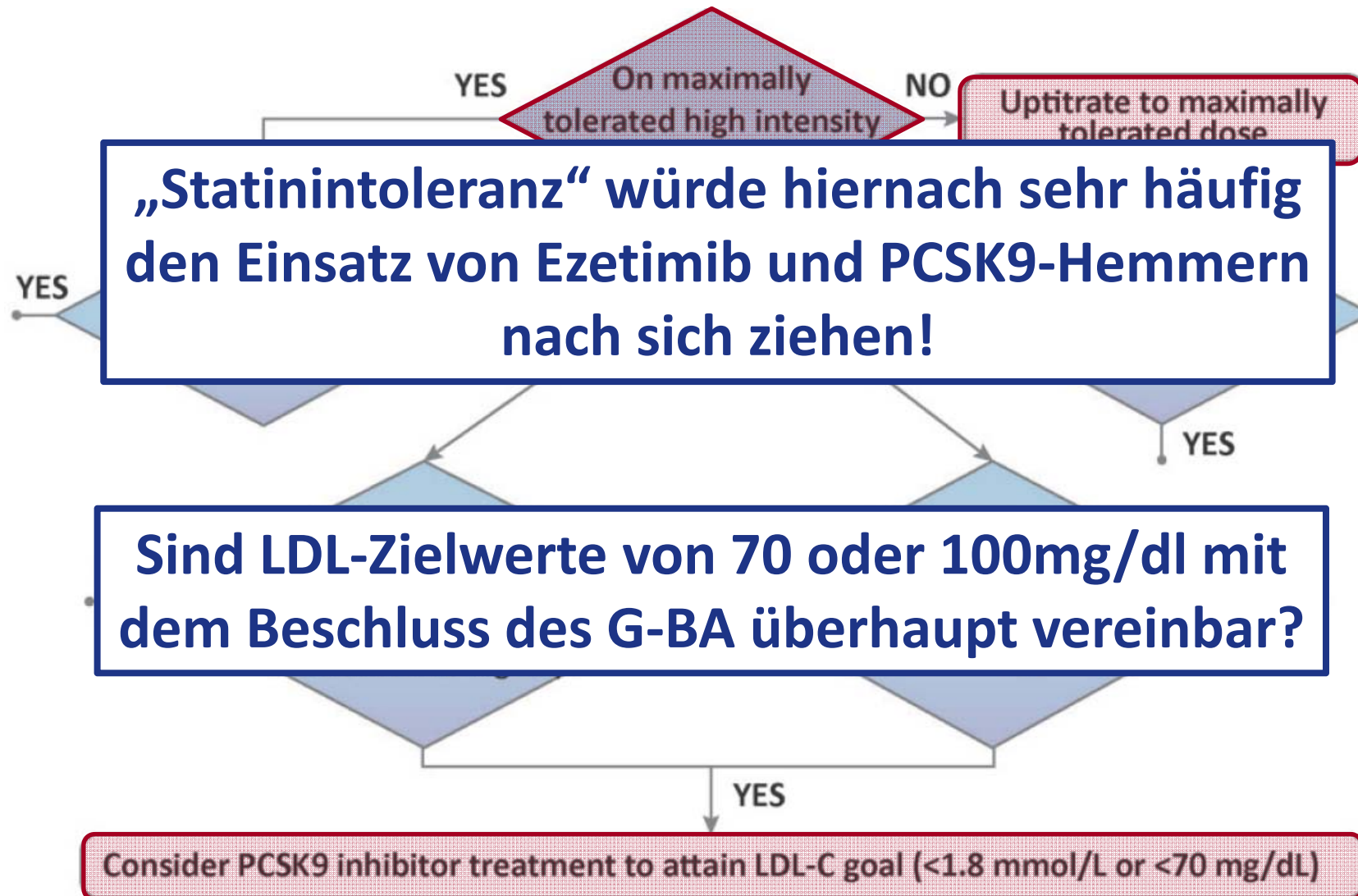
Verträglichkeit der Statine

- **ABER:** nach RCT-Daten sind in **10.000 Behandlungsjahren** max. **10-20 Fälle von „Myalgien“** durch Statine zu erwarten
- als relevante unerwünschte Wirkungen gesichert sind
 - **Myopathien**, d.h. **Muskelbeschwerden plus** > 10facher **CK-Anstieg**
 - 1 Fall auf 10.000 Behandlungsjahre
 - darunter 2 Rhabdomyolysen auf 100.000 Behandlungsjahre
 - Neuentwicklung eines **Diabetes Typ 2**
 - 10 Fälle auf 10.000 Behandlungsjahre
 - möglicherweise **hämorrhagische Insulte**
 - 1-2 auf 10.000 Behandlungsjahre
- **Gesamtinzidenz maximal bei 1-2/100 Patienten in 5 Jahren**

Therapievorschlag für „very high risk“ – laut ESC-Leitlinie 2016



Therapievorschlag für „very high risk“ – laut ESC-Leitlinie 2016



problematische Risikokategorisierung in der ESC-Leitlinie 2016

Very high-risk

Subjects with any of the following:

- Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound.
- DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.
- Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.

dokumentierte CVD =

**Infarkt, AKS, PCI,
Koronar-Bypass, andere
Revaskularisationen,
Insult, TIA**

CVD in der Bildgebung =

**Plaques in Koronarangio
oder Carotis-US reichen
für „very high risk“ ???**

DM + Endorganschaden

**o. Rauchen, Hypertonie,
Dyslipidämie; SCORE
≥10%; Niereninsuffiz. ≥4**

problematische Risikokategorisierung in der ESC-Leitlinie 2016

| | | |
|----------------------|--|--|
| High-risk | <p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP $\geq 180/110$ mmHg. • Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). • Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). • A calculated SCORE $\geq 5\%$ and $<10\%$ for 10-year risk of fatal CVD. | <p>keine CVD, aber:</p> <p>sonst. DM, familiäre HC, Risikofaktor \uparrow, Niereninsuffizienz 3, SCORE 5-10%</p> <p>ein Großteil entspricht der typischen „Primär-Prävention“</p> |
| Moderate-risk | SCORE is $\geq 1\%$ and $<5\%$ for 10-year risk of fatal CVD. | |
| Low-risk | SCORE $<1\%$ for 10-year risk of fatal CVD. | |

kurzes Fazit

- ❖ **Lipidsenkende Therapie mit Statinen in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen etabliert**
 - ❖ **Nutzen der Statine in der Primärprävention gesichert – das Ausmaß ist wesentlich vom Basis-Risiko abhängig**
 - ❖ **Hochdosistherapie mit Statinen bringt allenfalls einen marginalen Zusatznutzen – wenn mit Atorvastatin**
 - ❖ **Nutzen LDL-Zielwert-gesteuerter Therapie nicht belegt**
 - ❖ **in RCTs geprüfte Strategien & Dosierungen bevorzugen !!**
 - ❖ **in LL formulierte LDL-Zielwerte für Risikokategorien (z.T. die Kategorisierung selbst) entbehren solider Datenbasis**
 - ❖ **Ezetimib & PCSK9-Hemmer (add-on zu Statinen) bringen bei bestimmten Hochrisikopatienten marginalen Zusatznutzen**
-

**Vielen Dank für
Aufmerksamkeit und Geduld !**

Cholesterinester Transfer Protein-Hemmer (CETP-Hemmer)

- hemmen Transfer von Cholesterinester aus HDL-Partikeln in LDL-Partikel – vermehrte LDL-Aufnahme in die Leber
- mäßige Senkung des LDL-Cholesterins
- starke Zunahme des HDL-Cholesterins (Verdopplung!)
- mit 3 Substanzen größere Langzeitstudien mit relevanten Endpunkten – mit unterschiedlichen, insgesamt aber enttäuschenden Ergebnissen

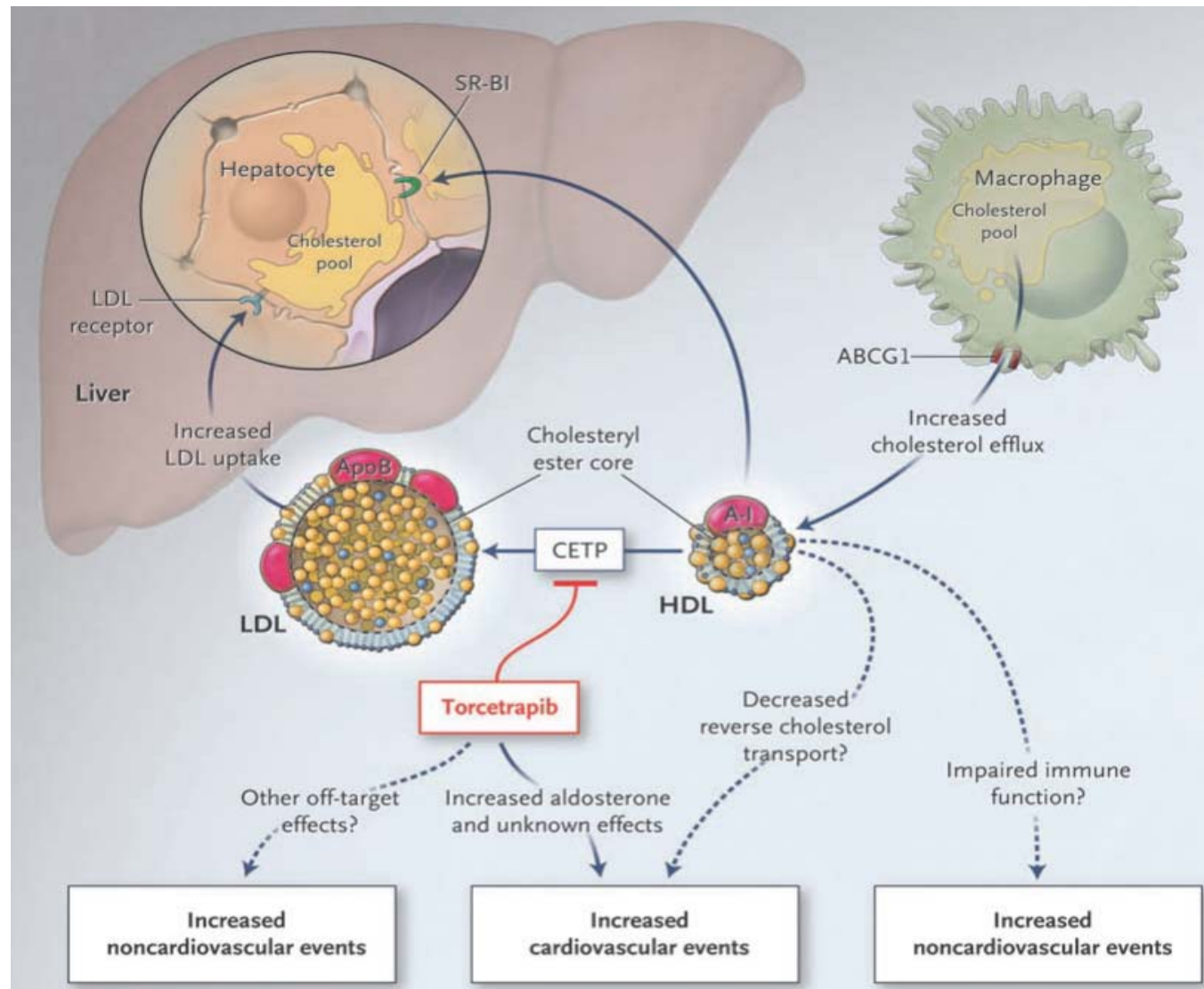
| | | |
|--------------------|----------------------------------|-----------------|
| Torcetrapib | ILLUMINATE-Studie | negativ |
| Evacetrapib | ACCELERATE-Studie | neutral |
| Anacetrapib | HPS3/TIMI55–REVEAL-Studie | marginal |

(NNT/a für MCE = 410)

- bisher keine Zulassung eines CETP-Hemmers !!!

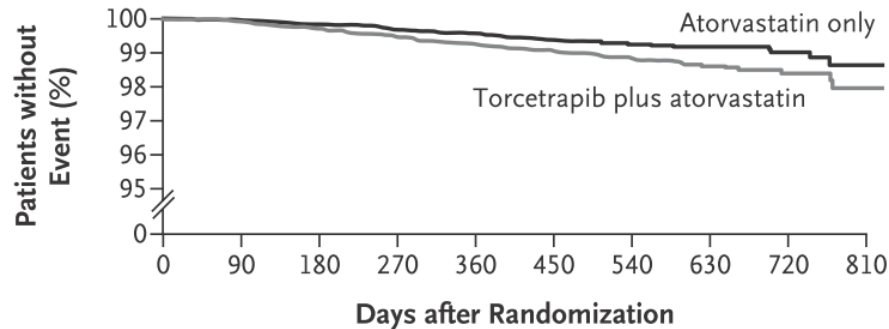
Wirkmechanismen der CETP-Hemmer

(und mögliche Störeffekte bei Torcetrapib)



Atorvastatin mit oder ohne Torcetrapib – ILLUMINATE-Studie

A Death from Any Cause



nach 1 Jahr

LDL -25%
HDL +72%
TG -7%

No. at Risk

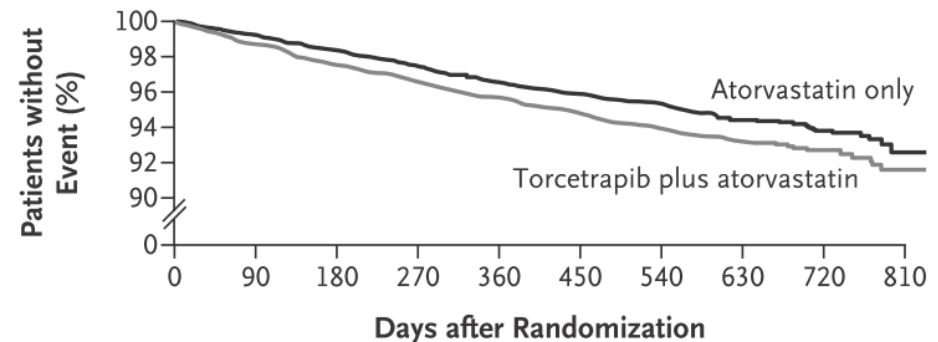
| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Atorvastatin only | 7534 | 7530 | 7521 | 7509 | 7487 | 5833 | 4043 | 2078 | 956 | 109 |
| Torcetrapib plus atorvastatin | 7533 | 7526 | 7511 | 7494 | 7464 | 5827 | 4049 | 2069 | 943 | 114 |

Studienabbruch nach 550d

MVE 5,0% vs. 6,2%
HR 1,25, p<0,001

Tod 0,8% vs. 1,2%
HR 1,58; p=0,006

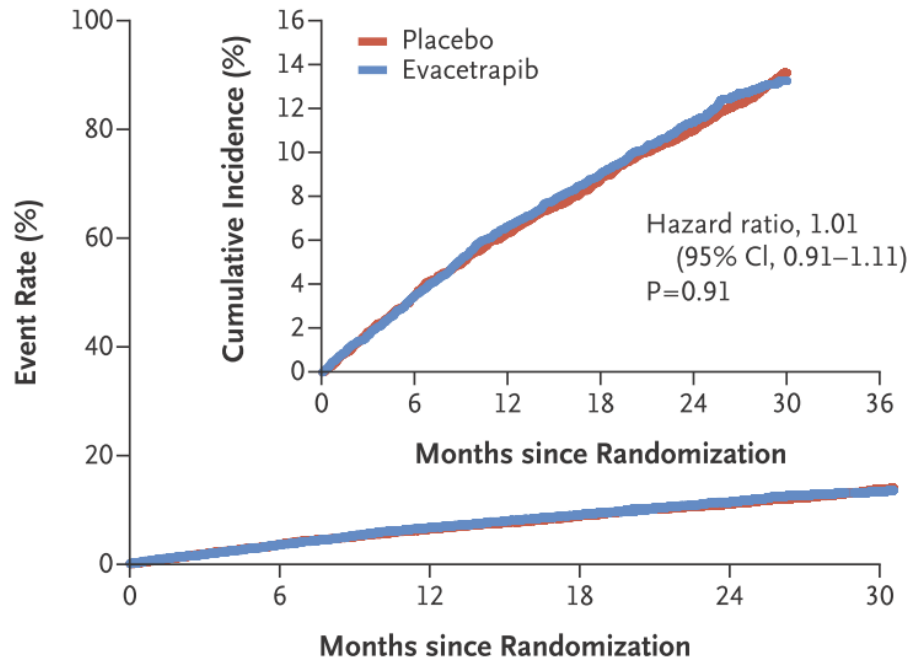
B Major Cardiovascular Events



No. at Risk

| | | | | | | | | | | |
|-------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|-----|-----|
| Atorvastatin only | 7534 | 7479 | 7406 | 7340 | 7255 | 5627 | 3872 | 1965 | 898 | 103 |
| Torcetrapib plus atorvastatin | 7533 | 7434 | 7345 | 7267 | 7177 | 5567 | 3838 | 1953 | 888 | 107 |

Evacetrapib vs. Placebo + „standard care“ – ACCELERATE-Studie



nach 3 Monaten

LDL -31%
HDL +133%
TG -6%

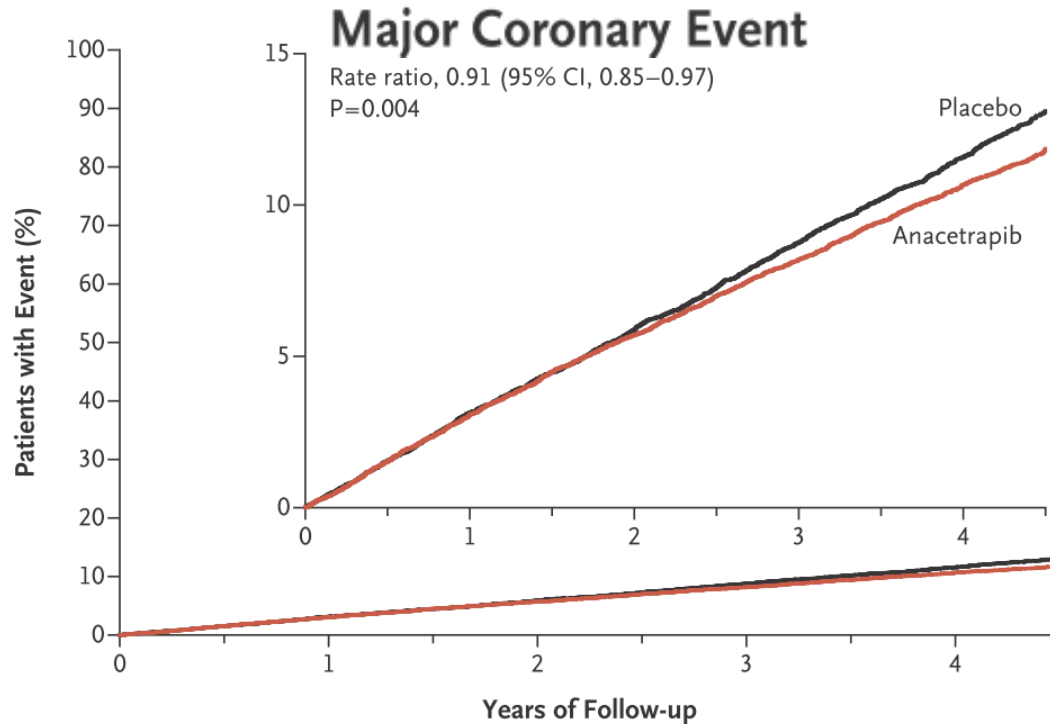
| No. at Risk | 0 | 6 | 12 | 18 | 24 | 30 |
|-------------|------|------|------|------|------|------|
| Placebo | 6054 | 5825 | 5629 | 5455 | 4977 | 1629 |
| Evacetrapib | 6038 | 5816 | 5603 | 5438 | 4959 | 1626 |

mediane Laufzeit 28 Mo.

MVE **12,9% vs. 12,8%** **HR 1,01; p=0,91 (pimärer EP)**
Infarkte, Insulte, Revaskularisationen, instabile Angina gleich

Mortalität **3,8% vs. 4,6%** **HR 0,84; p=0,04**

Atorvastatin mit oder ohne Anacetrapib – HPS3/TIMI55–REVEAL-Studie



nach 3 Monaten

LDL -41%
HDL +104%
TG -7%

NNT/a für MCE = 410

| | | | | |
|---------------------------|--------|--------|--------|------|
| 15,224 | 14,649 | 14,088 | 13,293 | 8993 |
| 15,225 | 14,656 | 14,104 | 13,359 | 9193 |
| Benefit per 1000 patients | 1±2 | 2±3 | 6±3 | 9±4 |

mediane Laufzeit 4,1 a

| | | |
|-------------------|------------------------|---------------------------------------|
| MCE | 10,8% vs. 11,8% | HR 0,91; p=0,004 (primärer EP) |
| Infarkte | 4,4% vs. 5,1% | HR 0,87; p=0,007 |
| Mortalität | 7,4% vs. 7,6% | p=0,46 |

keine Vermarktung von Anacetrapib

Anacetrapib: MSD verzichtet auf Zulassung

Tobias Lau, 13.10.2017 13:53 Uhr



„Der Vorteil gegenüber den Vergleichspräparaten war schlicht zu gering, als dass es sich rentieren würde, den Wirkstoff auf den Markt zu bringen.“ **Sic!!**

**Vielen Dank für
Aufmerksamkeit und Geduld !**