

Lipidsenkende Therapie zur kardiovaskulären Prävention

Was gibt es Neues?

Hans Wille - Bernd Mühlbauer

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

Unterstützung (Institut) für Projekte der Arzneimittel-Versorgung

- **Kassenärztliche Vereinigung Bremen**
- **Bremer Krankenkassen**

Forschungsunterstützung (Institut) für klinische Studien

- **Deutsche Forschungs-Gemeinschaft (DFG)**
- **Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)**
- **Deutsche Stiftung für Chronisch Kranke**

Reisekostenerstattung für wissenschaftliche Beiratstätigkeit

- **Bundesministerium Bildung und Forschung (BMBF)**
- **Zentralinstitut für die Kassenärztliche Versorgung (ZI)**
- **Europäische Kommission (EPHA)**

Mitglied AkdÄ, Fachgesellschaften DGPT, ASN, GTFCh, GDNÄ, HSV

- **Allgemeines**
- **Statine**
 - Primär- und Sekundär-Prävention
 - Risiko-Kalkulatoren
 - amerikanische Cholesterin-Leitlinien ACC/AHA
 - Do's und Dont's zur Statintherapie
- **(Ezetimib)**
- **PCSK9-Inhibitoren**

Zu erwartende Effekte verschiedener Lipidsenker

Substanzgruppe	Zu erwartende Effekte auf		
	LDL	HDL	Triglyzeride
Statine	20-55% ↓	5-15% ↑	7-30% ↓
Fibrate	5-20% ↓	10-20% ↑	20-50% ↓
Austauschharze	15-30% ↓	3-5% ↑	↔
Nikotinsäure-Derivate	5-25% ↓	15-35% ↑	20-50% ↓
Ezetimib	15-20% ↓	(↑)	(↓)
PCSK9-Inhibitoren	≥ 50% ↓		

Statine – Übersicht

Tabelle 9: Dosierungen von Statinen, die für eine etwa 30–40-prozentige Senkung des LDL-Cholesterins erforderlich sind („Standarddosierungen“) (38)

Statin	Dosis mg/Tag	LDL-Senkung (%)
Atorvastatin	10	39
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Simvastatin	20–40	35–41
Fluvastatin	40–80	25–35
Rosuvastatin	5–10	39–45

Endpunktstudien mit Statinen

Klinische Studien mit Statinen in der Primär- und Sekundärprävention

Studie	Statin	RRR (%)	ARR (%)	NNT	Endpunkt
4S	Simvas.	34	8.6	12	koronare Ereignisse
LIPID	Pravast.	24	3.6	28	Tod (KHK) / MI
CARE	Pravast.	24	3.0	34	koronare Ereignisse
HPS	Simvas.	24	5.5	18	vaskuläre Ereignisse
WOSCOPS	Pravast.	29	2.2	46	MI
AFCAPS	Lovast.	37	2.0	50	MI

Cochrane-Review: Statine zur Primär-Prävention

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

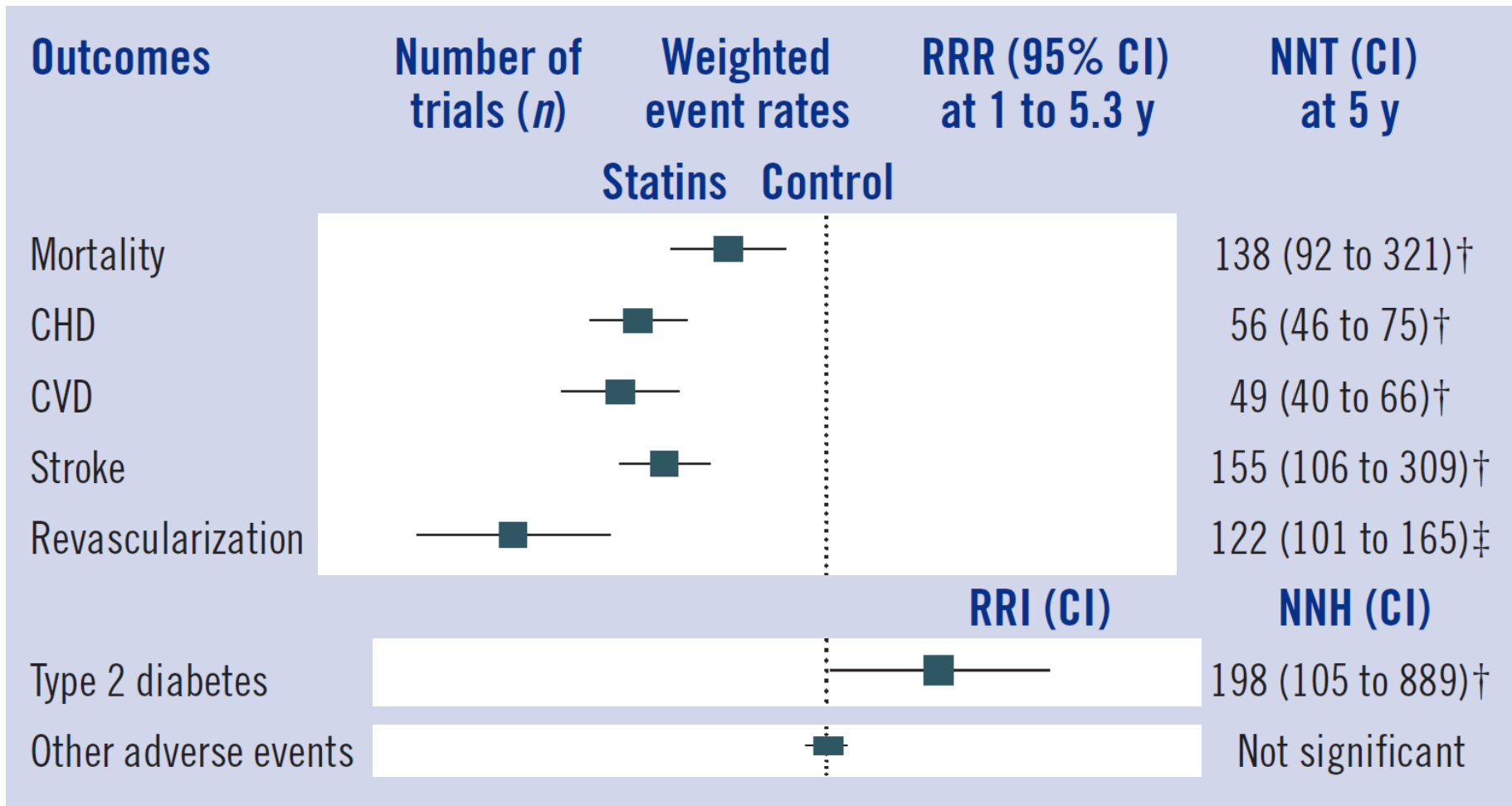
Setting: Primary care

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

Statine bei Patienten ohne vorheriges Gefäßereignis



**CHD = coronary heart disease; other abbreviations defined in Glossary. RRR, RRI, and CI calculated from risk ratios in article using a fixed-effect model.*

c/v Primärprävention mit Statinen

- klinischer Nutzen in Langzeit-RCT belegt
- absoluter Nutzen geringer als in Sekundärprävention
- Indikation nach kardiovaskulärem Risiko, nicht (nur) nach den Lipidwerten
 - in Leitlinien Therapie ab 10-Jahres-Risiko >7,5% (USA) bis >20% (Schottland, Deutschland u. a.) empfohlen
 - **erstattungsfähig in GKV bei 10-Jahresrisiko >20%**
 - Hilfsmittel für Risikoabschätzung: Risikorechner oder Risikoschätzer wie **PROCAM** oder **SCORE** und **ARRIBA** und ...

Für und Wider - Bedeutung Scores

- **alle Scores haben Limitationen**
 - Quelldaten regional und zeitlich teils nicht adäquat
- **exaktes Ergebnis im Score nicht präzise Risikoeinschätzung**
 - nicht alle Risikofaktoren erfasst
- **kein Risikorechner ausreichend und prospektiv an der deutschen Bevölkerung validiert**
- **Behandlungsschwellenwert von vielen Faktoren abhängig**
 - Land, Kulturkreis, Zeitgeist
- **bisher der Nutzen einer „Risk-Guided“-Therapie niemals in einer RCT nachgewiesen worden – für keinen Score ...**
- **ABER: das Beste, was wir derzeit haben**

Scores für Primärprävention: arriba

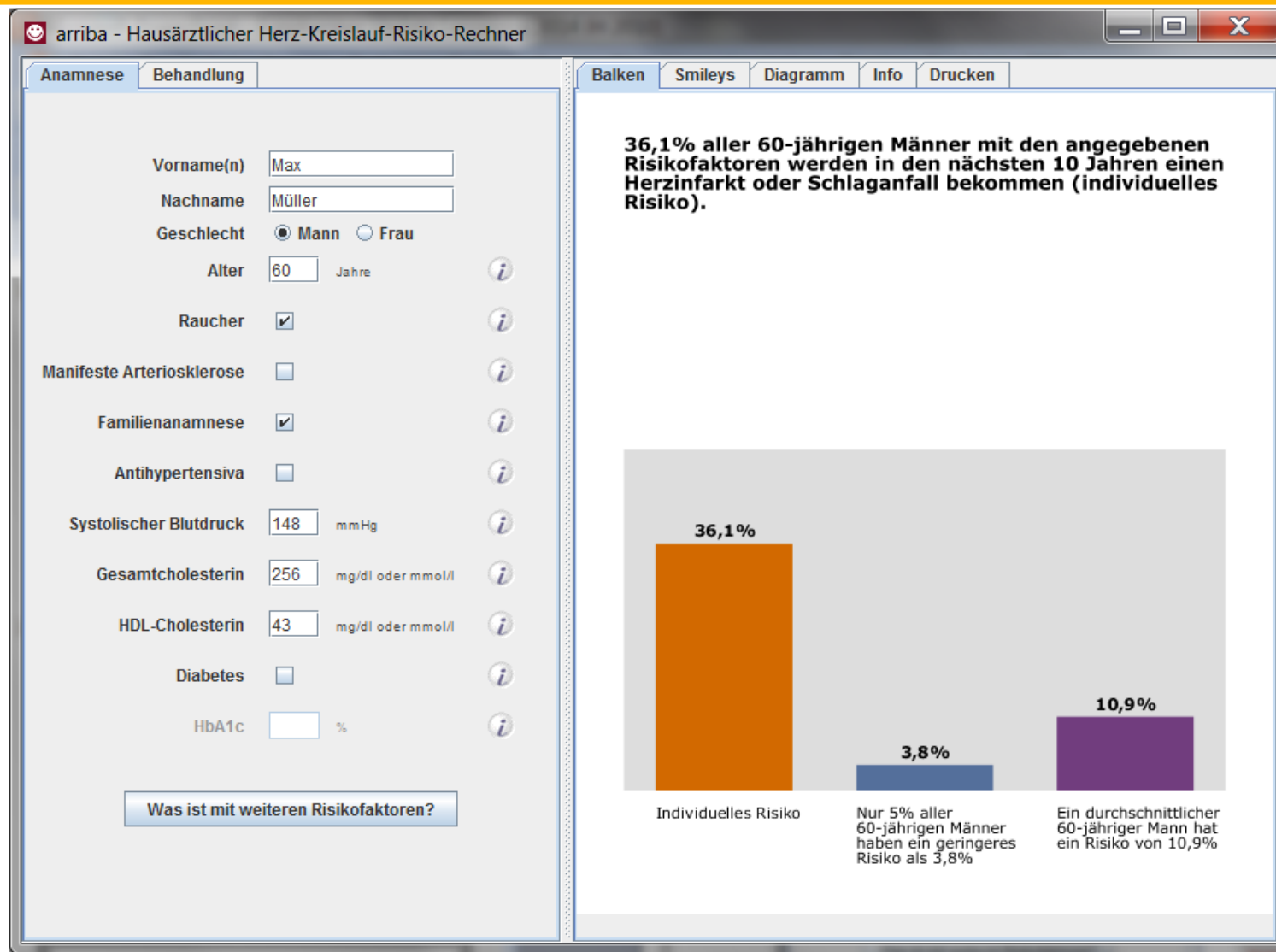
**arriba: nicht nur Risikorechner, sondern auch
Beratungskonzept; von Hausärzten in D entwickelt**



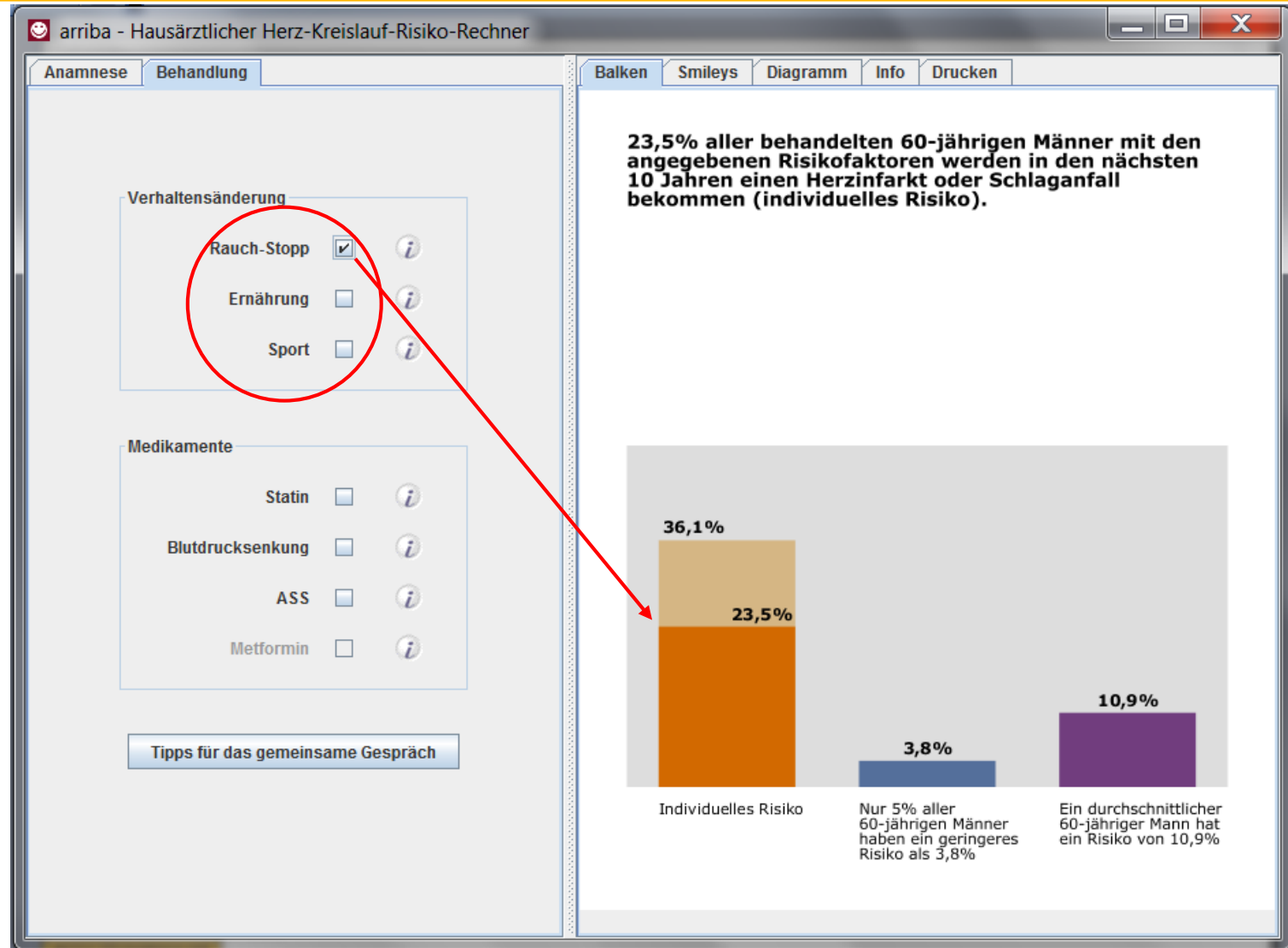
Hausärztliche Beratung zur kardiovaskulären Prävention

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

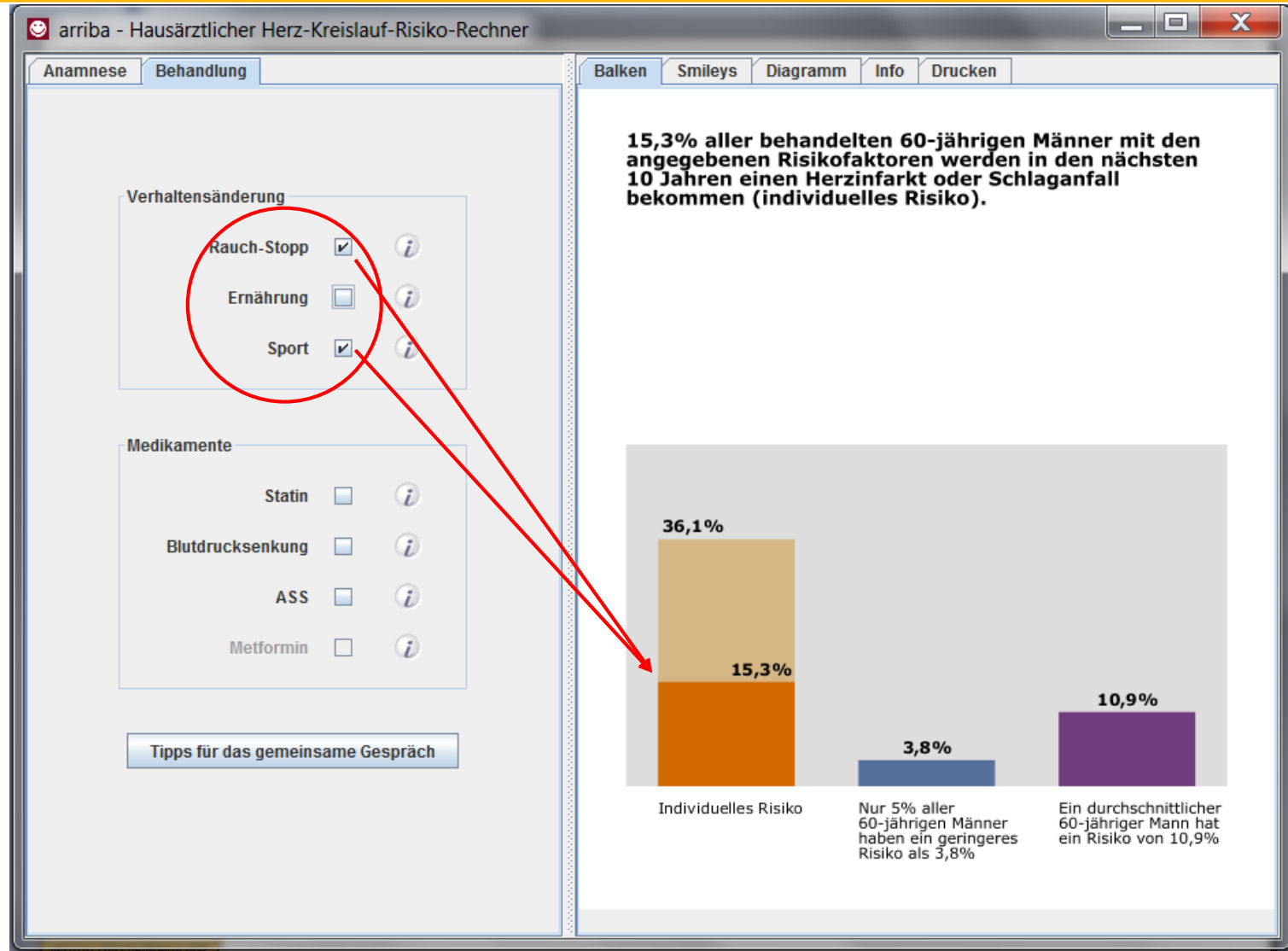
10-Jahresrisiko für einen Beispielpatient



arriba – was erreichen Interventionen: Rauch-Stop



arriba – was erreichen Interventionen: + Sport



- Aktualisierung nach langer und schwerer Geburt ...
(letztes „ATP III-Panel“ von 2004)
- auf **1. Blick** amerikanische **REVOLUTION**
 - keine Zielwerte mehr für LDL-C oder Gesamt-C
 - keine Empfehlung mehr für Nicht-Statine
 - explizite Empfehlung gegen Ezetimib
- auf **2. Blick** nicht wesentlich Neues ...

Kernpunkte der Therapie-LL der ACC/AHA

Neu...

- keine Zielwerte mehr für LDL-C
- praktisch nur noch Statine – kein Ezetimib mehr

Aber...

- Absenkung Interventionsschwelle auf 10a Risiko 7,5%
- bei Alter 40-75 Jahre Intervention ab LDL > 70 mg/dl
- bei Alter > 20 Jahre Intervention ab LDL > 190mg/dl
- Statine für alle Diabetiker
- Statin-Hochdosis für einige Patienten, Ziel 50%ige LDL-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>

AkdÄ-Empfehlungen gelten weiterhin

- Statine immer bei klinisch symptomatischer Gefäßerkrankung wie KHK, Insult/TIA, pAVK unabhängig von LDL (**Sekundär**-Prävention)
- **Primär**-Prävention:
 1. Statin immer bei individuellem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse $\geq 20\%$ in 10 Jahren
 2. Erwägen von Statin bei Risiko von 10-20% in 10 Jahren und Häufung weiterer Risiken
- **fixe Statin-Dosierungen** – nicht nach LDL-Zielwerten!

Don'ts - Bitte kein(e) ...

- **Statine in Hochdosis in Dauertherapie**
 - **Deutlicher Anstieg des Myopathie-Risikos unter Simvastatin 80mg/d ohne relevanten Nutzensgewinn**
 - **Evt. Atorvastatin 80mg/d kurzfristig nach AKS**
- **Kombination von Fibraten mit Statinen**
 - **Zunahme des Myopathie-Risikos, kein Nutzensgewinn**
- **Breiter Einsatz von Ezetimib (allein oder in Kombi)**
 - **Geringer Beleg für klinischen Nutzen**
 - **Cave Wirtschaftlichkeitsprüfungen**
- **DNA-Testungen zur Führung einer Statin-Therapie**
 - **keine Belege für Nutzen, zudem teuer**

Don'ts: DNA-Testungen zur Führung einer Statin-Therapie

- von STADA angeboten, pro Test über 250€*
- untersucht 12 **Genvarianten, die Verträglichkeit und Nutzen der Statine beeinflussen sollen**
 - ABCB1, ABCG2, SLCO1B1, Gene für Coenzym Q10, HMG-CoA-Reduktase
 - Kodieren für Transporter-Proteine, Abbauenzyme u.ä.
- für einzelne Genvarianten tatsächlich Assoziation zum Myopathie-Risiko gezeigt
Beispiel: SLCO1B1-Polymorphismus
 - bei Hetero-/Homozygoten unter 80 mg Simva auf 4,5-/ 16,9fache erhöht
 - bei heterozygoten unter 40 mg Simvastatin auf das 2,6fache erhöht
- **ABER :**
 - Grundrisiko für Myopathie unter 40 mg Simvastatin lediglich 0,22%
 - Bei Heterozygotie Myopathie-Risiko (40 mg Simvastatin) immer noch < 1%
 - Myopathien zu 50% unabhängig von SLCO1B1

* <https://www.stada.de/produkte/produktuebersicht/produkt/stada-diagnostik-dna-statine.html>

Don'ts: DNA-Testungen zur Führung einer Statin-Therapie

- Nutzen der Testung von Genvarianten (vor oder unter Therapie) in prospektiven klinischen Studien nicht belegt
- **in Fachinformationen der Statine DNA-Test nicht erwähnt**
 - PRAC diskutiert Thematik seit 2014 für 80mg Simvastatin bisher ohne Ergebnis oder Empfehlung
- von den meisten Krankenkassen keine Erstattung
- **FAZIT: nicht einsetzen, Patienten davon abraten!**

Ezetimib

- Senkt Cholesterin durch Hemmung der Absorption aus dem Darm über ein Steroltransporter-Protein
 - senkt in Tagesdosen von 10 mg LDL um ca. 18%
- in Literatur gelegentlich alternativ bei Unverträglichkeit / unzureichender Wirkung von Statinen empfohlen

ABER:

- klinischer **Nutzen wenig belegt** (ENHANCE, SEAS, ARBITER)
 - keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse
 - Verdacht auf erhöhte/s Krebsrisiko / Krebssterblichkeit
- auch **keine Indikation bei chronischer Niereninsuffizienz**
 - in **SHARP** Reduktion von Insulten % Revaskularisationen nur unter Ezetimib **plus** Simvastatin

9.000 Patienten mit ACS Simvastatin plus Ezetimib vs Simvastatin alleine (n=9000)
Aufgrund kardiovaskulärer Vorereignisse hohes c/v Risiko
Bei Studienbeginn (mit oder ohne Statin) LDL-Werte von knapp 100 mg/dl

kombinierter PEP:

Kardiovaskulärer Tod, Schlaganfall, stationärer Aufnahme aufgrund von instabiler Angina, Koronarinterventionen sowie Herzinfarkt.

Ergebnis:

Weitere LDL-Senkung sowie REDUKTION kardiovaskulärer Ereignisse: Rate kardiovaskulärer Ereignisse in sieben Jahren um 2 % niedriger (32,7 % vs. 34,7 %)

Zweifel an der Relevanz:

Ausmaß des absoluten Effekts sehr gering

50 Patienten sieben Jahre lang Ezetimib-Einnahme, damit bei **1** ein c/v Ereignis weniger auftritt (number needed to treat (**NNT**) = **350/Jahr**).

Bedenken Methodik

Als MI auch Enzymanstiege nach koronarer Revaskularisation gewertet

Ausgerechnet MI in differenzierter Auswertung des kombPEP signifikante Verringerung durch Ezetimib (13,1 % vs. 14,8 %; NNT = 412/Jahr).

Weder gesamte noch c/v Mortalität durch Ezetimib beeinflusst

15,4 vs. 15,3 % (95 % CI HR 0,91–1,07) 6,9 vs. 6,8 % (95 % CI HR 0,89–1,13)

Immerhin....

Nebenwirkungen von Ezetimib scheinen weniger relevant

- Transaminasenanstiege (2,5 % vs. 2,3 %)
- Gallenblasenbeschwerden wie Cholezystektomien (1,5 % vs. 1,5 %)
- Rhabdomyolysen seltener als unter Simvastatin-Monotherapie (0,1 % vs. 0,2 %)

Abschied von Ezetimib?

IMPROVE-IT - Ältere Diabetiker letzte Wiese für Ezetimib?

Subgruppenanalyse IMPROVE-IT-Studie (Jahreskongress der ESC 2015)

Bei Komorbidität Diabetes mellitus (4933 Patienten des Gesamtkollektivs, 27 %) ausgeprägtere c/v Ereignisreduktion durch die Ezetimib-Gabe als bei nicht diabetischen Patienten

DM 40,5 vs. 45,5 %

kein DM 30,2 vs. 30,8 %

Allerdings

- gesamte Ereignisrate bei den Patienten mit Diabetes höher
- Auch Interaktionstest für „Alter“ positiv
- Nach dieser Auswertung ausschließlich Nutzen für ältere Diabetiker?

→ Therapeutische Handlungsempfehlungen ? Nein!

Giugliano Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With vs Without Diabetes: the IMPROVE-IT Trial' ESC 30 August 2015

Neue Lipidsenker

In Entwicklung oder abgebrochen

- **Hemmstoffe des Cholesterinester-Transfer-Proteins (CETP)**
 - Torcetrapi**b**, Anacetrapi**b**, Evacetrapi**b**, ...
 - Torcetrapi**b**: Studieabbruch: trotz LDL ↓↓↓ da CV-Ereignisse ↑
- **Hemmstoffe mikrosomaler TG-Transferproteine**
 - Lomitap**id** (für familiäre homozygote Hypercholesterinämie)
 - von FDA Empfehlung; offenbar toxisch; sehr teuer (200T€/a)
- **Hemmstoffe der Apolipoprotein B-100-Synthese**
 - Mipomers**en** (für familiäre homozygote Hypercholesterinämie)
 - offenbar toxisch; sehr teuer (200T€/a)
- **Antikörper gegen Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ9 (PCSK9)**
 - PCSK9 beschleunigt Abbau von LDL-Rezeptoren
 - offenbar vielversprechend; starke LDL-Senkung

Zugelassene und in Entwicklung befindliche PCSK9-Inhibitoren

Substanz	Hersteller	Klinische Prüfung Zulassung
Evolocumab AMG145	Amgen	Zulassung 2015 /2016 PROFICIO
Alirocumab REGN7272/SAR236553	Sanofi/Regeneron	Zulassung 2015 /2016 ODYSSEY
Dococizumab RN-316; PF-04950615	Pfizer/Rinat	Phase III SPIRE R&D gestoppt 11/2016
RG7652	Roche/Genentech	Phase II
LY3015014	Eli Lilly	Phase II
(LGT209	Novartis	Phase II) R&D Indikations- Wechsel → SIRS

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – **Evolocumab**

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statinintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Verordnungsausschluss PCSK9 Inhibitoren, ausgenommen Patienten

- mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind, oder
- mit 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.
- Es kommen nur Patienten mit gesicherter, progredienter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min oder Herzinsuffizienz NYHA III und IV) infrage.
- Das Arzneimittel darf nur durch Kardiologen, Nephrologen, Diabetologen, Endokrinologen oder an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte verordnet werden

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

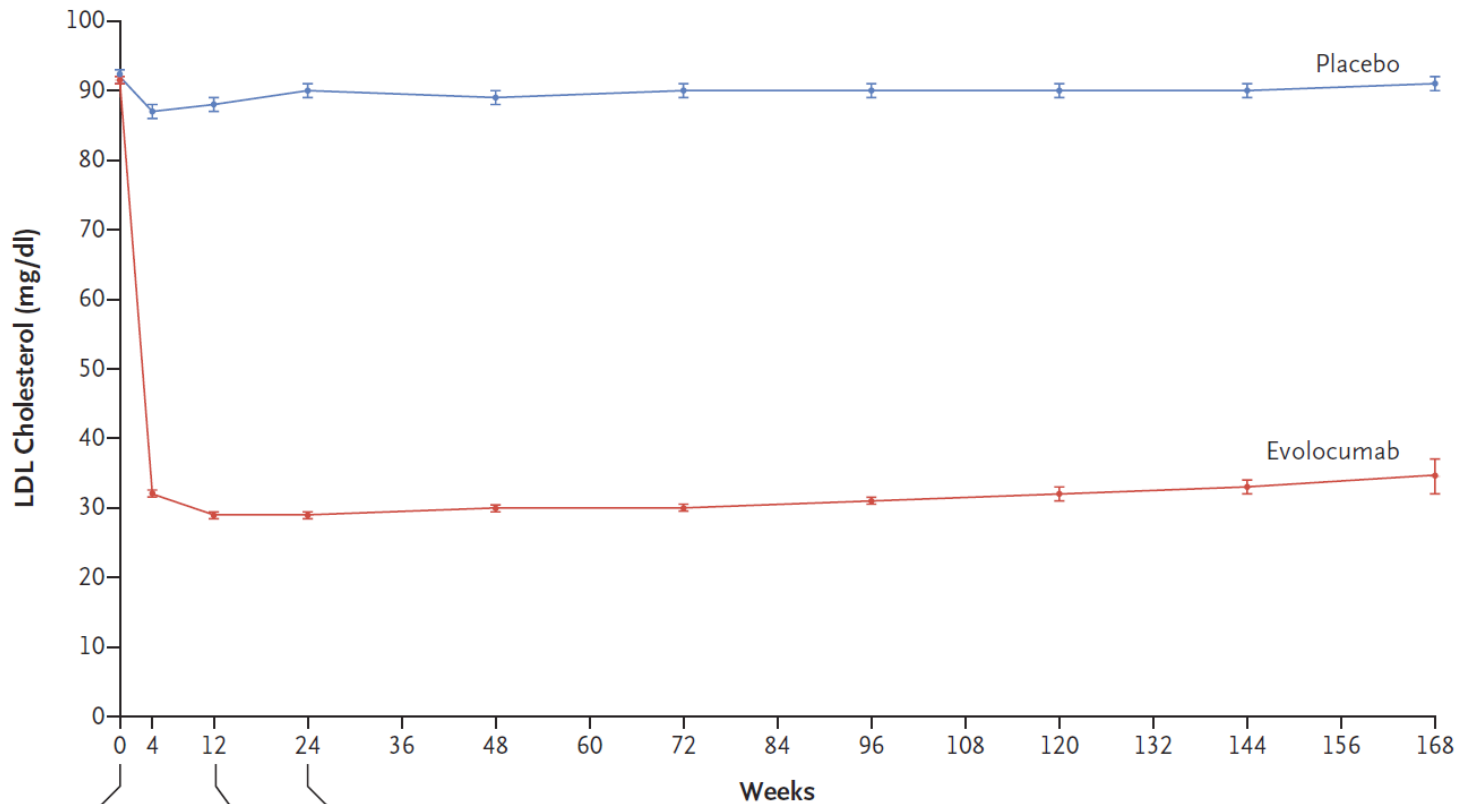
Marc S. Sabatine, M.D., M.P.H., Robert P. Giugliano, M.D., Anthony C. Keech, M.D.,
Narimon Honarpour, M.D., Ph.D., Stephen D. Wiviott, M.D., Sabina A. Murphy, M.P.H.,
Julia F. Kuder, M.A., Huei Wang, Ph.D., Thomas Liu, Ph.D., Scott M. Wasserman, M.D.,
Peter S. Sever, Ph.D., F.R.C.P., and Terje R. Pedersen, M.D.,
for the FOURIER Steering Committee and Investigators*

FOURIER-Studie

Table 1. Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristics	Evolocumab (N = 13,784)	Placebo (N = 13,780)
Age — yr	62.5±9.1	62.5±8.9
Male sex — no. (%)	10,397 (75.4)	10,398 (75.5)
White race — no. (%)†	11,748 (85.2)	11,710 (85.0)
Weight — kg	85.0±17.3	85.5±17.4
Region		
North America	2,287 (16.6)	2,284 (16.6)
Europe	8,666 (62.9)	8,669 (62.9)
Latin America	913 (6.6)	910 (6.6)
Asia Pacific and South Africa	1,918 (13.9)	1,917 (13.9)
Type of atherosclerosis‡		
Myocardial infarction — no. (%)	11,145 (80.9)	11,206 (81.3)
Median time from most recent previous myocardial infarction (IQR) — yr	3.4 (1.0–7.4)	3.3 (0.9–7.7)
Ezetimibe — no. (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
Other cardiovascular medications — no./total no. (%)		
Aspirin, P2Y ₁₂ inhibitor, or both	12,766/13,772 (92.7)	12,666/13,767 (92.0)
Beta-blocker	10,441/13,772 (75.8)	10,374/13,767 (75.4)
ACE inhibitor or ARB, aldosterone antagonist, or both	10,803/13,772 (78.4)	10,730/13,767 (77.9)

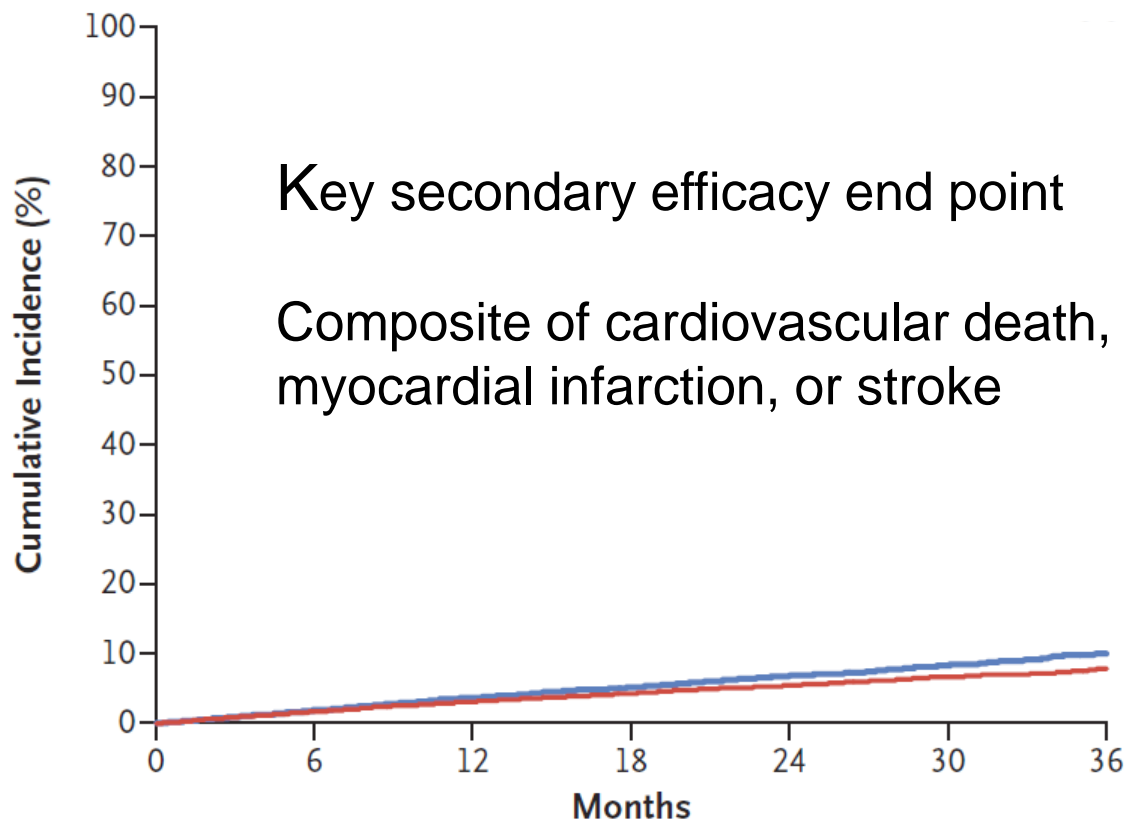
FOURIER-Studie



No. at Risk

Placebo	13,779	13,251	13,151	12,954	12,596	12,311	10,812	6926	3352	790
Evolocumab	13,784	13,288	13,144	12,964	12,645	12,359	10,902	6958	3323	768

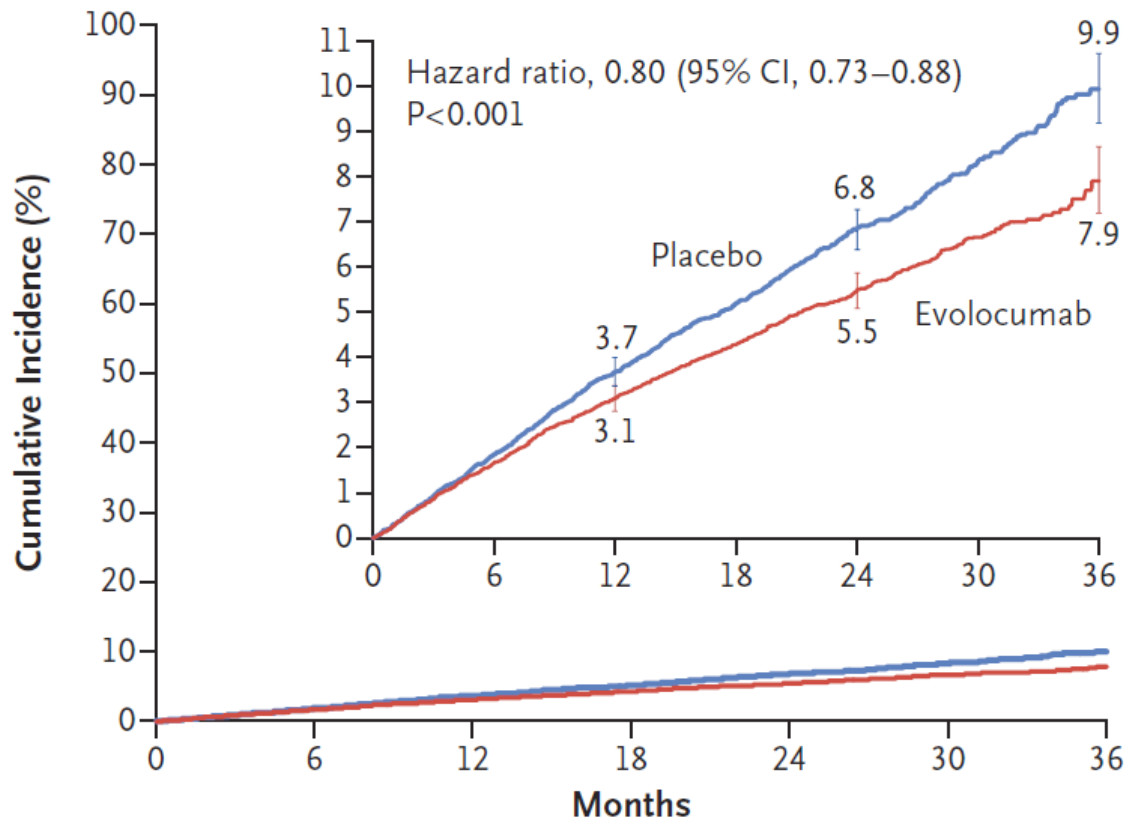
B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk

Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

B Key Secondary Efficacy End Point



No. at Risk

Placebo	13,780	13,449	13,142	12,288	7944	3893	731
Evolocumab	13,784	13,501	13,241	12,456	8094	3935	724

FOURIER-Studie

Supplementary Figure S5 – Efficacy in Key Subgroups

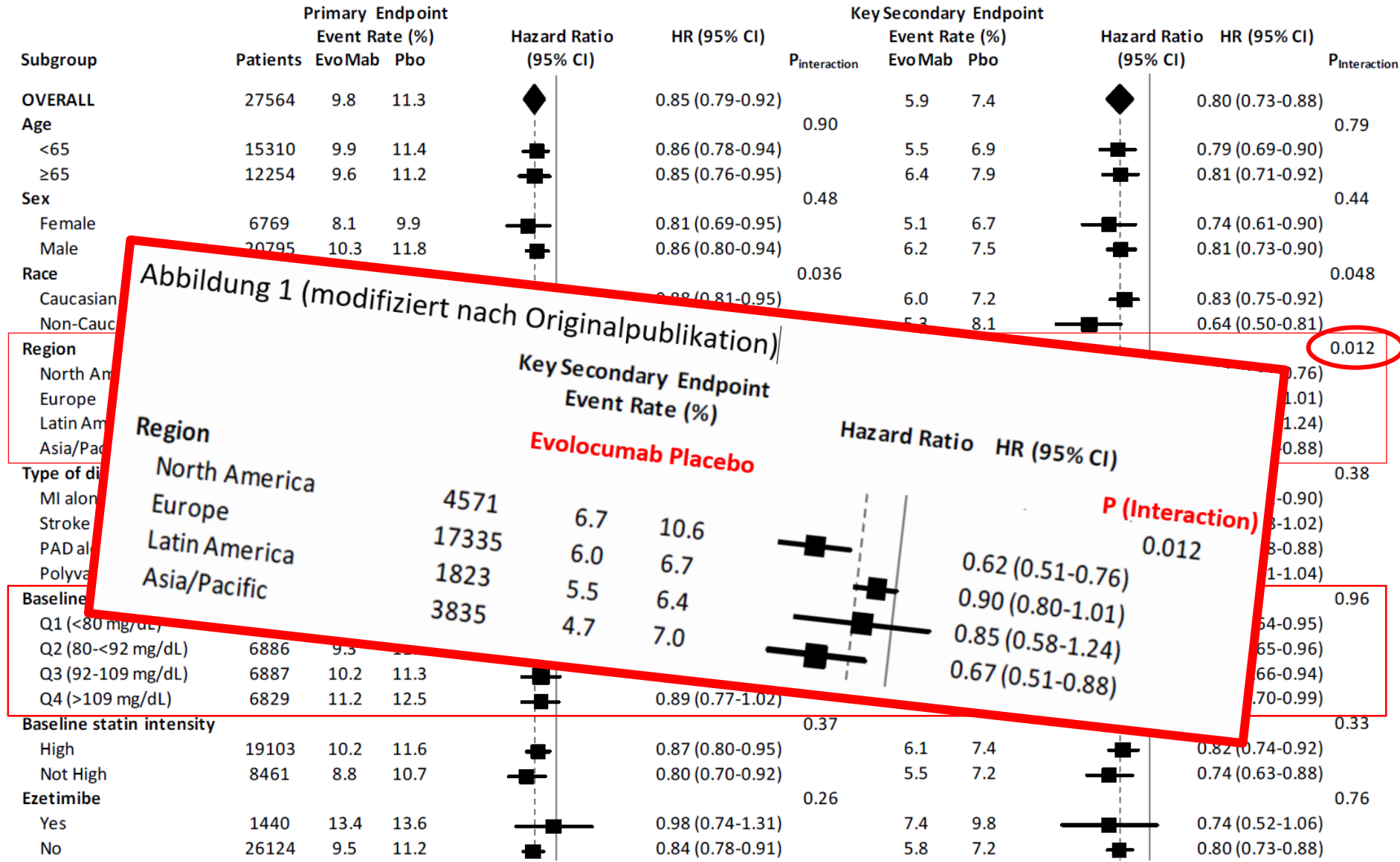
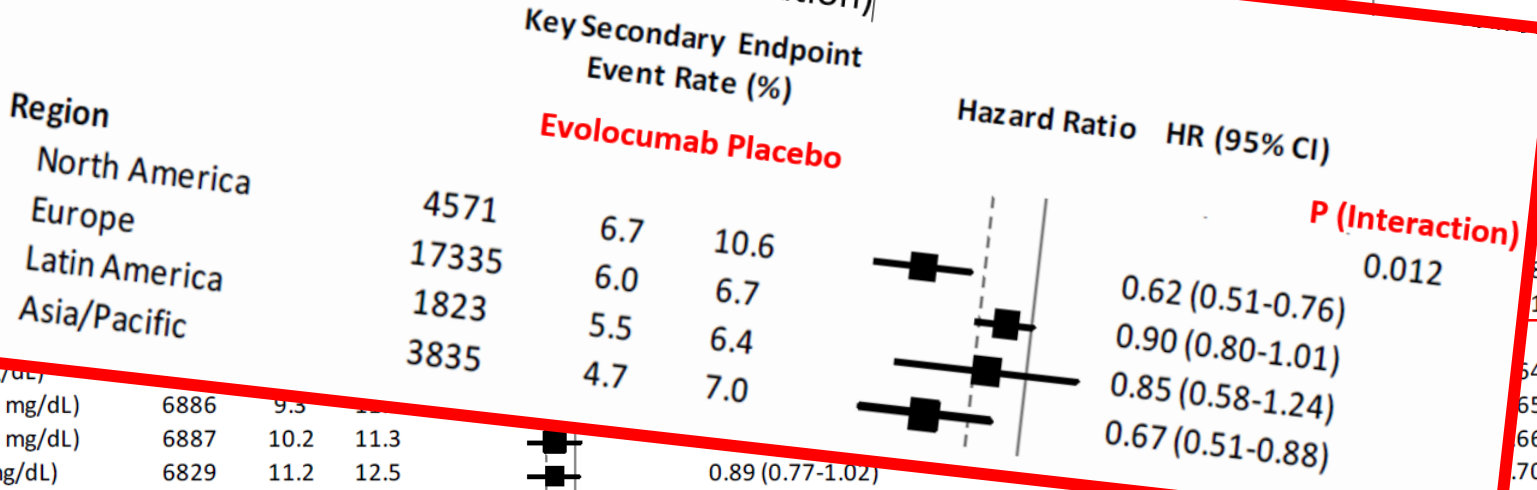


Abbildung 1 (modifiziert nach Originalpublikation)



Kritisches Fazit

- Keinerlei Effekt auf Mortalität (insbesondere kardiovaskuläre)
 - 1,5 % Effekt auf kombinierten Endpunkt, bestehend aus kardiovaskulärem Tod, Myokard-Infarkt, Schlaganfall → NNT 67
 - Kein Benefit für Patienten in Europa (63% des Kollektivs!)
 - Kein Benefit bei Ezetimib-Patienten (cave Subgruppengöße)
- Zarter Hinweis auf pathophysiologische Rolle von LDL-C
- Therapeutischer Stellenwert PCSK9 weiter unklar
- **Keine ausreichende Evidenz für Routine-Empfehlung**

Kommende Marketing-Strategie: PCSK9-Antikörper bei „Statin-Unverträglichkeit“

<https://www.kardiologie.org/statin-unvertraeglichkeit-neue-studie-bringt-mehr-licht-in-die-s/9975278>

The screenshot shows the homepage of Kardiologie.org. At the top left is the logo 'Kardiologie.org'. Below it is a search bar with the placeholder text 'Suchbegriffe eingeben' and a magnifying glass icon. To the right of the search bar are two logos: 'BNK Bundesverband Niedergelassener Kardiologen' and 'DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.'. Below the logos is a navigation menu with links for 'Home', 'Nachrichten', 'Kongresse', 'Herzerkrankungen', and 'Kardiale Bildgebung'. On the right side of the menu is the 'Springer Medizin' logo. The main content area features a news article dated '04.04.2016 | Nachrichten | Onlineartikel' with the title 'Statin-Unverträglichkeit – neue Studie bringt mehr Licht in die Sache' and the author 'Autor: Peter Overbeck'. A red 'Research' button is visible below the article title.

Original Investigation

Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial

Steven E. Nissen, MD; Erik Stroes, MD, PhD; Ricardo E. Dent-Acosta, MD; Robert S. Rosenson, MD; Sam J. Lehman, MBBS, PhD; Naveed Sattar, MD, PhD; David Preiss, MD; Eric Bruckert, MD; Richard Češka, MD; Norman Lepor, MD; Christie M. Ballantyne, MD; Ioanna Gouni-Berthold, MD; Mary Elliott, MS; Danielle M. Brennan, MS; Scott M. Wasserman, MD; Ransi Somaratne, MD, MBA; Rob Scott, MD; Evan A. Stein, MD, PhD; for the GAUSS-3 Investigators

<http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2511043>

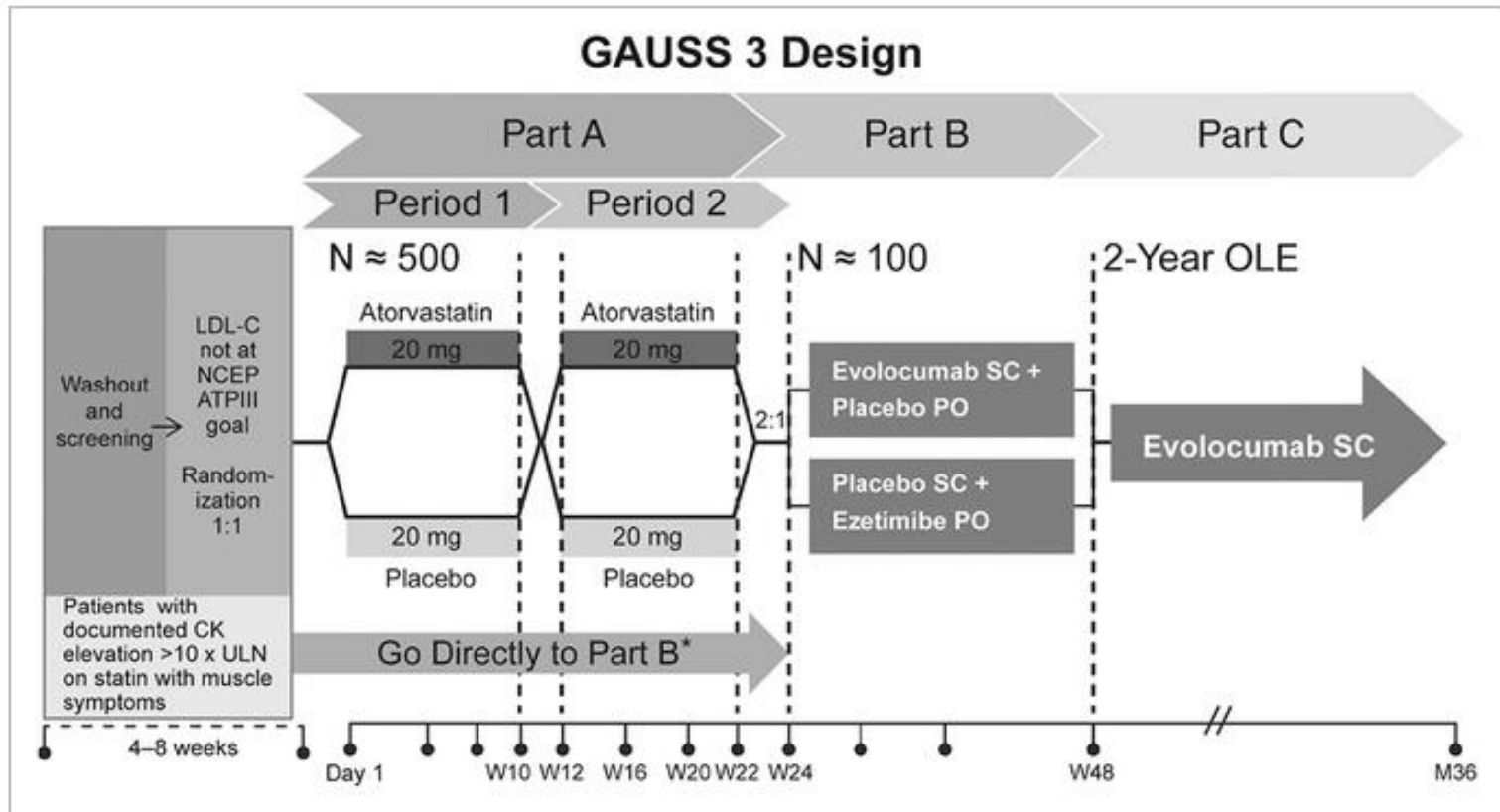
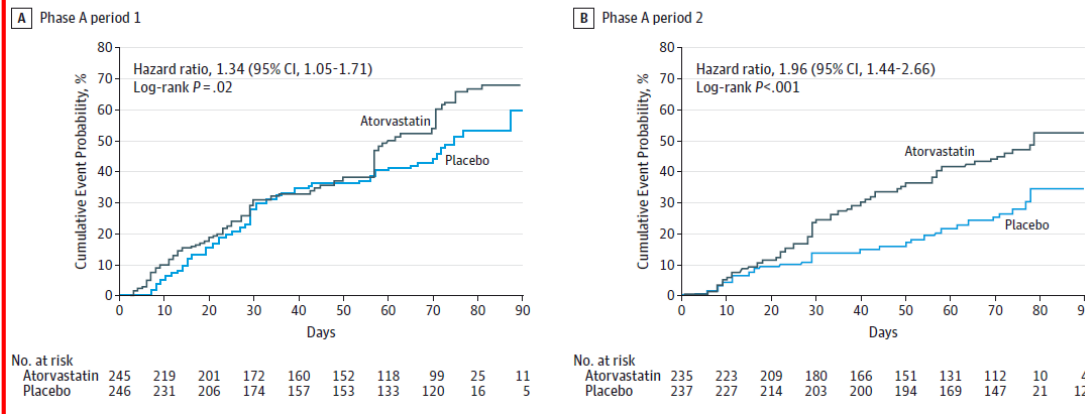


Figure 2. Time to First Occurrence of a Muscle-Related Adverse Effect Resulting in Discontinuation of Study Drug During Period 1 and Period 2 of Phase A, GAUSS-3 Trial



- Patienten mit Myopathie unter Atorvastatin
 - Absetzen und Auswaschphase
 - Nach Re-Exposition erneute Myopathie-Symptomatik, aber auch bei 30-50% unter Placebo
- Offensichtlich hohe Subjektivität

- Danach randomisierter Wechsel auf Ezetimib oder Evolocumab
- Myopathie bei 20.7% unter Evolocumab
- Myopathie bei 28.8% unter Ezetimib

Ersatz für Statin bei Unverträglichkeit ???

Figure 3. Mean Percent Change in Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level During Randomized Treatment With Ezetimibe or Evolocumab, GAUSS-3 Trial

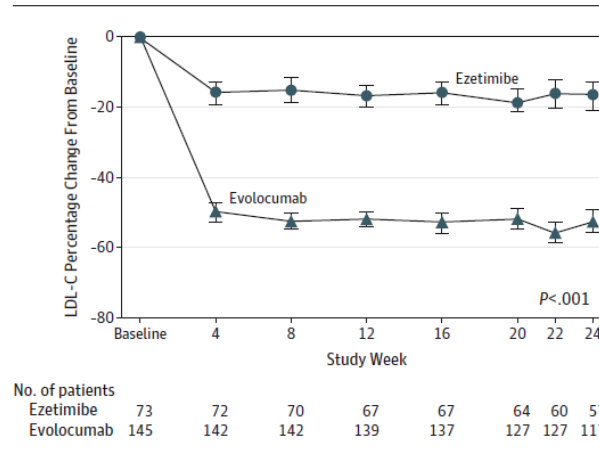


Table 4. Most Common Adverse Events During Phase B of the GAUSS-3 Trial

Adverse Event	No. (%) of Patients	
	Ezetimibe (n = 73)	Evolocumab (n = 145)
Total muscle-related events	21 (28.8)	30 (20.7)
Myalgia	16 (21.9)	20 (13.8)
Creatine kinase increase ^a	1 (1.4)	4 (2.8)
Musculoskeletal pain	1 (1.4)	5 (3.4)
Muscle weakness	0	3 (2.1)
Nasopharyngitis	2 (2.7)	14 (9.7)
Arthralgia	1 (1.4)	13 (9.0)
Pain in extremity	1 (1.4)	13 (9.0)
Muscle spasms	5 (6.8)	13 (9.0)
Fatigue	5 (6.8)	12 (8.3)
Headache	7 (9.6)	10 (6.9)
Back pain	6 (8.2)	10 (6.9)
Injection site reactions	2 (2.7)	7 (4.8)

Der therapeutische Wert der
LDL-Senkung bleibt weiter zu klären,
die wissenschaftliche Diskussion spannend...