

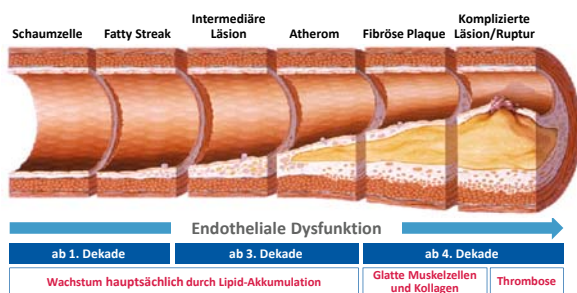
Update Dyslipidämie

Prof. Edouard Battagay
FACP, ESH Specialist Hypertension, Fellow SSPH+

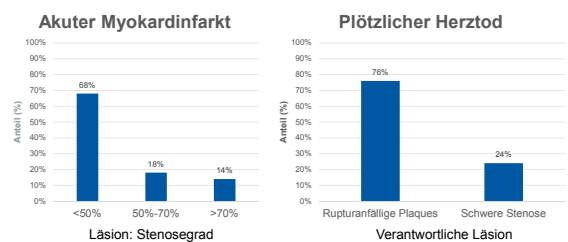
Disclaimer

- Bezüglich Dyslipidämie und PCSK9 Inhibition: Advisory Boards oder Vorträge: Sanofi-Aventis, Amgen, und früher andere Firmen (Statine)
- Die Folien sind selber gemacht, oder modifiziert nach Prof. em. Walter Riesen und Prof. Arnold von Eckhardstein sowie Anderen, aus dem Internet, Publikationen (AGLA, ESC, Studien, Differenzialdiagnose Innerer Krankheiten, etc.)

Pathogenese der Atherosklerose



Ursachen von akutem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod



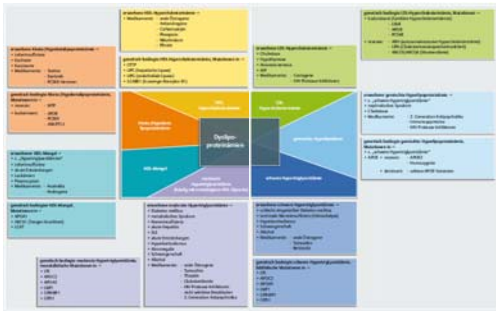
Lipidstoffwechselstörungen

- Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie, kombinierte Hyperlipidämie und niedriges HDL-Cholesterin sind Risikofaktoren für KHK und Atherosklerose.
- Die extreme Hypertriglyzeridämie (Chylomikronämie) ist ein Risikofaktor für die akute Pankreatitis und Fettleber.
- Lipidstoffwechselstörungen sind meist moderat ausgeprägt und haben einen multifaktoriellen Hintergrund, der häufig differenzialdiagnostisch nicht eindeutig aufklärbar ist.

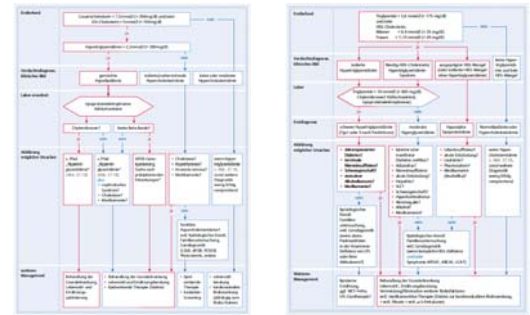
Ursachen Lipidstoffwechselstörungen

- Primäre, d. h. monogenetische Dyslipidämien: Mutationen in Genen für Strukturproteine der Lipoproteine (Apolipoproteine) sowie Enzyme, Rezeptoren oder Transporter, die eine wichtige Rolle im Lipoproteinstoffwechsel spielen.
- Sekundäre Dyslipidämien: Diabetes mellitus, Hypothyreose, Niereninsuffizienz, Cholestase, Medikamente, Alkohol.
- Lipidstoffwechselstörungen meist multifaktoriell bedingt, d. h. durch das Zusammentreffen genetischer Prädisposition mit Umwelt- oder Lebensstilfaktoren (Ernährung oder körperliche Inaktivität) oder Übergewicht).

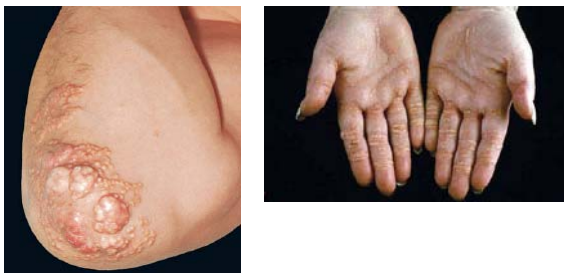
Ursachen Lipidstoffwechselstörungen



Abklärungswege Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie



Quiz



Diagnose Familiäre Hypercholesterinämie

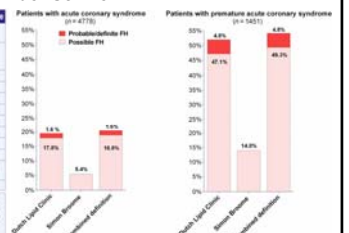
Dutch Lipid Network Score

Kategorie	Kriterien*	Score
Familienanamnese	Vorwiegend 2. Grades mit vorzeitiger SHC, mindestens	1
	Vorwiegend 1. Grades mit LDL-C > 4,9 mmol/l	2
	Vorwiegend 1. Grades mit Substratparametern und/oder Anamnese	3
Persönliche Anamnese	Stenokardie	1
	Stenokardie, koronarer peripherer Gefäßverschluss	2
Körperliche Untersuchung	Substratparametere	0
	Arterienverwärtung unter 40 J	4
LDL-C (mmol/l)	> 6,5	4
	5,5 - 6,4	3
	4,5 - 5,4	2
	4,0 - 4,4	1
Genetische Tests	Nachweis lokaler Mutationen in den Genen LDLR, APOB oder PCSK9	0
	Keine Mutation	0
TZSL: Summe der Punktwerte*		
Bewertung	Definitive FH	≥ 8
	Probable definitive FH	6-7
	Probable FH	3-5
	Keine Diagnose	< 3

* Mann < 55 Jahre, Frau < 60 Jahre

Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA), Prävention der Atherosklerose. 6. Auflage 2018

Klinische FH bei ACS-Patienten in der Schweiz



Nanchen et al. Eur Heart J 2015;36:2438-2445

Therapiemassnahmen bei Dyslipidämie

- Lifestyle-Modifikation
- Medikamente
 - Statine
 - Fibrate
 - Ezetimibe (in Kombination mit Statinen)
 - PCSK-9 Inhibitoren
- Kombinationstherapien

Lifestyle und Medikamente

Anpassung des Lebensstils



- Primärprävention
- Sekundärprävention

Medikamentöse Therapie



- Primärprävention
Bei Krankheiten, die CV Risikofaktoren darstellen:
 - Hypertonie
 - Diabetes mellitus
 - Bestimmte Dyslipidämien
- Sekundärprävention

Modifikation des Lebensstils

- Individuelle Modifikation psychosozialer Faktoren
- Kognitive Verhaltenstherapie
- Beratungsgespräche
- Bewegung
- Rauchstopp
- Ernährungsumstellung
- Körpergewicht, BMI reduzieren

Empfehlungen der AGLA bezüglich Zusammensetzung der Ernährung

Fette:

- Vermeidung von Transfetten
- Gesättigte Fette < 10% Energiezufuhr
- Gesättigte Fette durch mehrfach ungesättigte ersetzen

<5 g Salz pro Tag (v.a. bei Patienten mit Hypertonie)

30–45 g Fasern pro Tag, bevorzugt aus Vollkornprodukten

≥ 200 g Gemüse pro Tag (2-3 Portionen)

≥ 200 g Früchte pro Tag (2–3 Portionen)

1–2 mal Fisch pro Woche, davon einmal fetthaltiger Fisch

30 g ungesalzene Nüsse pro Tag

Zielwerte bei Dyslipidämien

Lipidparameter	Zielwerte (ZW)
LDL-C	<ul style="list-style-type: none"> • Sehr hohes Risiko: <1.8 mmol/l • Hohes Risiko: <2.6 mmol/l • Moderates Risiko: <3.0 mmol/l • Niedriges Risiko: kein Zielwert; Optimierung des Lebensstils
HDL-C	<ul style="list-style-type: none"> • Kein Behandlungsziel • Tiefes HDL-C geht mit erhöhtem CV-Risiko einher; ein sehr hohes HDL-C verringert das kardiovaskuläre Risiko jedoch nicht. Bei isoliert niedrigem HDL-C (<1 mmol/l, TG <2.3 mmol/l), Korrektur von Lebensstilfehlern und anderer Risikofaktoren
Triglyceride (TG)	<ul style="list-style-type: none"> • Moderate Hypertriglyceridämie (2.3–10.0 mmol/l): <ul style="list-style-type: none"> • LDL-C auf Zielwerte senken (-> Risikokategorie) • Grundkrankheit behandeln • Schwere Hypertriglyceridämie (>10 mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> • Prävention der akuten Pankreatitis • TG senken, Chylomikronämie eliminieren • Grundkrankheit behandeln • LDL-C senken

Senkung des LDL-Cholesterin ist primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem KHK-Risiko

Zielwerte bei Dyslipidämien

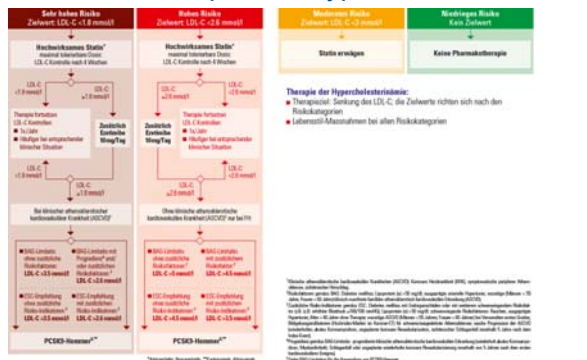
Lipidparameter	Zielwerte (ZW)
Lp(a)	<p>Risikoschwellenwerte, keine Behandlungsziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kontrovers wegen unterschiedlicher Studienergebnisse: Lp(a) <75 nmol/l (<300 mg/l) laut der meisten Studien • Gemäss ESC/EAS-Empfehlungen: Lp(a) <120 nmol/l (<500 mg/l)

Senkung des LDL-Cholesterin ist primäres Behandlungsziel bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem KHK-Risiko

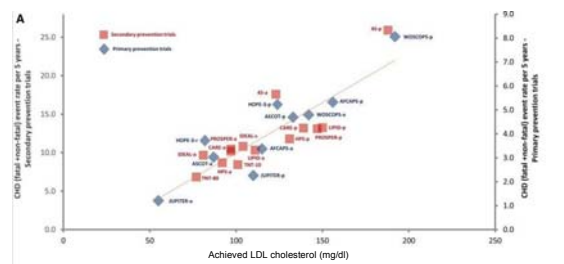
Medikamentöse Behandlung

Medikament	LDL-C (max Δ %)	Triglyceride (max Δ %)	HDL-C (max Δ %)	KHK-Reduktion
Statine	-50	-40	+10	ja
Ezetimibe	-20	-10	0	ja
Harze	-10	+20	0	(ja)
Fibrate	-10	-50	+15	Kontrovers: post hoc in Pat. mit HDL-C & TG
Nikotinsäure	-15	-30	+25	Kontrovers: ohne Statine ja; mit Statinen nein
PCSK9-Hemmer	-60	0	0	ja
CETP-Hemmer	-40	-15	+100	Kontrovers: Anacetrapib ja; Andere nein

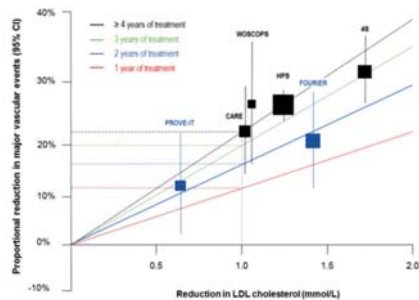
Pharmakotherapie der Hypercholesterinämie



LDL-C Senkung reduziert KHK Ereignisse



Statine reduzieren das vaskuläre Risiko

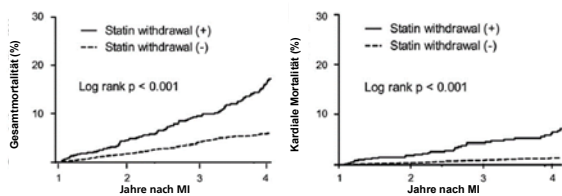


Statine: Hohes residuelles CV-Risiko

Studie (n)	Statin-Therapie	Clinical events*	
		Risikoreduktion vs. Placebo	Restrisiko
WOSCOPS** (6895)	Pravastatin 40 mg	31%	69%
AFCAPS/TexCAPS** (6605)	Lovastatin 20/40mg	40%	60%
ASCOT-LLA** (10,305)	Atorvastatin 10 mg	38%	62%
4S** (4444)	Simvastatin 20 mg	26%	74%
CARE*** (4159)	Pravastatin 40 mg	24%	76%
LIPID*** (9014)	Pravastatin 40 mg	24%	76%
HPS*** (20,536)	Simvastatin 40 mg	27%	73%
PROSPER*** (5804)	Pravastatin 40 mg	24%	76%
JUPITER (17802)	Rosuvastatin 20 mg	44%	56%

Höhere Mortalität bei schlechter Statin-Adhärenz

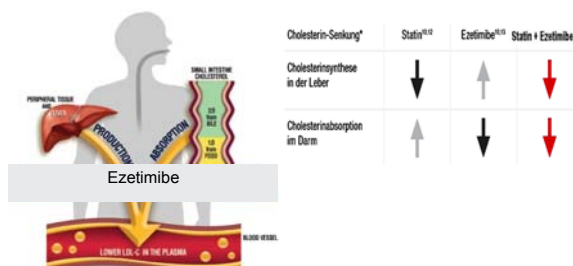
3807 Patienten mit MI



Limitationen von Statinen

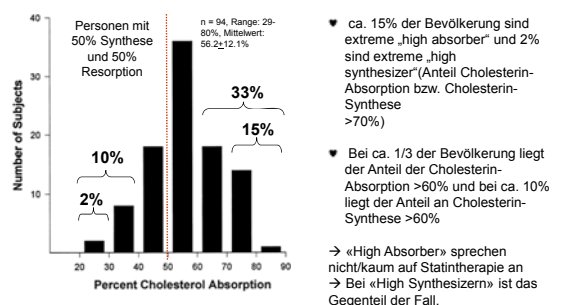
- Residuelles Risiko mit Statin-Therapie
- Statine und Risiko für Typ-2-Diabetes
- Statine, Muskelschmerzen und Myopathie
- Ungenügende Adhärenz der Patienten

Gegenregulation von Cholesterinsynthese und -absorption

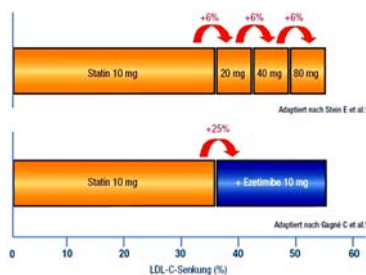


Assmann et al. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(1):249-259

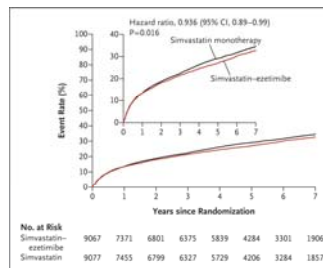
High Cholesterol Absorber betrifft ca. 1/3 aller Personen



Kombination Statin plus Ezetimibe Signifikant stärkere LDL-C-Senkung



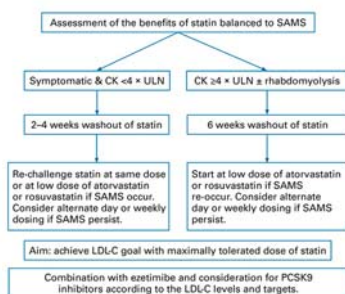
Kombination Statin plus Ezetimibe reduziert kombinierten Endpunkt



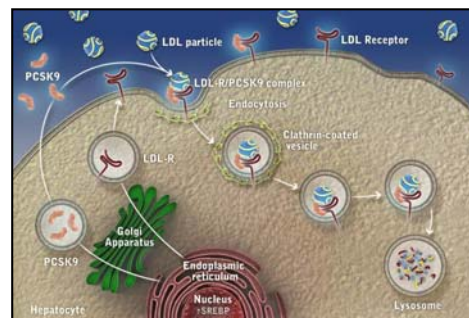
Cardiovascular death, MI
Documented unstable angina
requiring rehospitalization
Coronary revascularization
(≥30 days) Stroke

HR 0.936 CI (0.887, 0.988)
p=0.016 NNT= 50

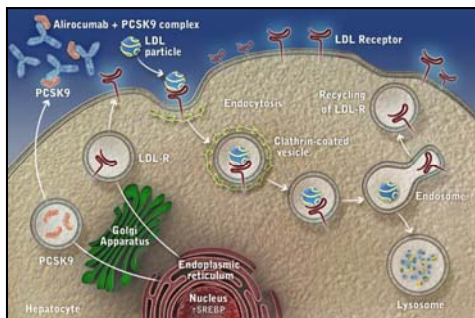
Vorgehen „Statin-associated muscle Symptoms“ (SAMS)



Die Rolle von PCSK9 in der Regulation der LDL-Rezeptor expression



Der Effekt von anti-PCSK9 mAb auf die LDL-Rezeptor Expression



Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9)

- Proproteinkonvertasen aktivieren Proteine.
- Bisher neun Proproteinkonvertasen, darunter PCSK9
- PCSK9 reduziert LDL Rezeptoren auf Leberzellmembranen.
- Mutationen des PCSK9-Gens sind die dritthäufigste Ursache einer Familiären Hypercholesterinämie.

Funktion von PCSK9

- Statine erhöhen die Zahl der LDL-Rezeptoren durch Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber (vermehrte LDL-Rezeptorbildung auf Zelloberfläche).
- Der LDL-Rezeptor auf der Oberfläche von Leberzellen wird normalerweise ca. 100-mal rezykliert und wieder an die Zelloberfläche zurück gebracht.
- PCSK9 ist ein Protein, das den Rücktransport des LDL-Rezeptors und damit seine Effektivität inhibiert und stattdessen seinen Abbau fördert.
- PCSK9 Inhibitoren verhindern den durch PCSK9 vermittelten Abbau der LDL-Rezeptoren erhöhen damit ihre Anzahl.

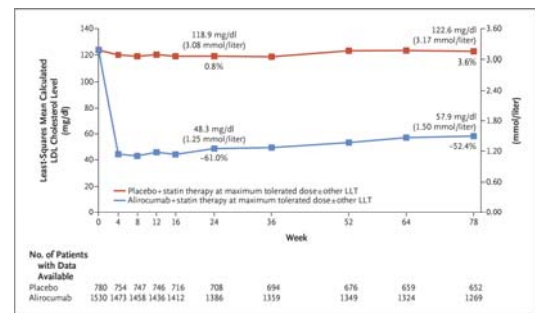
PCSK9 Inhibitoren (monoklonale Antikörper)

- Voll humane monoklonale AK (100%, **umab**) gegen PCSK9:
 - Praluent (Alirocumab, REGN-727/SAR-236553, Regeneron/Sanofi)(Phase III-Studien)
 - Repatha (Evolucumab, AMG 145, Amgen) (Phase III-Studien)
- Humanisierte monoklonale AK (98%, **zumab**)
 - LGT-209 (Novartis, Cyon) (Phase II-Studien), LGT-209 könnte ein neuartiger Mechanismus sein, Endotoxin und andere bakterielle Toxine zu neutralisieren
 - Bozozizumab, RN-316 (IgG2) (Pfizer) (Phase II-Studien): November 2016 zurückgezogen
- Chimäre monoklonale Antikörper - **ximab**
- Reine Maus monoklonale Antikörper - **omab**

Wirkung der PCSK-9 Inhibition auf Lipoproteine und Lipide

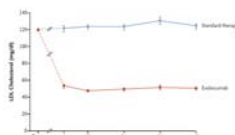
- Senkung von **LDL-Cholesterin bis >70%**
- Senkung von **Lp(a)** um **20-25%**
- Übrige Lipoproteine:
 - Senkung Triglyceride 15-20% (ns)
 - Erhöhung Apo A-I 6-8% (ns)
- Günstiges Sicherheitsprofil

Reduktion von Lipiden mit Alirocumab (ODYSSEY Trial)

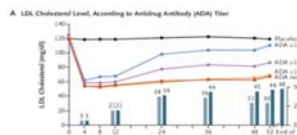


Senkung von LDL-Cholesterin mit anti-PCSK9 Antikörpern

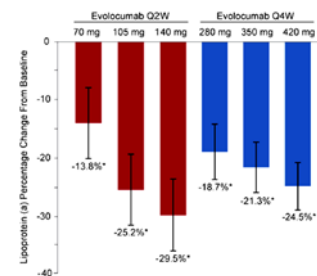
Evolucumab



Bococuzimab



Lipoprotein(a) Senkung durch PCSK9-Hemmer

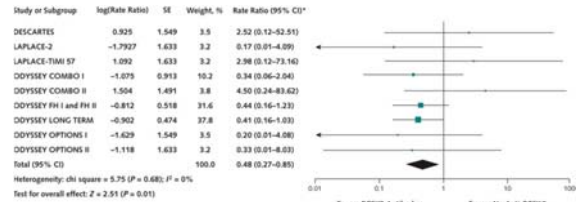


Übersicht über das ODYSSEY (Alirocumab) Phase 3 Programm

14 globale Phase 3 Studien mit >23 500 Patienten über >2000 Studienzentren

HeFH population	HC in high CV-risk population	Additional populations
Add-on to max tolerated statin (± other LLT) ODYSSEY FH I (NCT01623115; EFC12492) LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=486; 18 months ODYSSEY FH II (NCT01709500; CL1112) LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=249; 18 months ODYSSEY HIGH FH (NCT01617655; EFC12732) LDL-C ≥160 mg/dL n=107; 18 months ODYSSEY OLE (NCT01954394; LTS 13663) Open-label study for FH from EFC 12492, CL 1112, EFC 12732 or LTS 11717 n≥1000; 30 months ODYSSEY LONG TERM (NCT01507831; LTS11717) LDL-C ≥70 mg/dL n=2,341; 18 months	Add-on to max tolerated statin (± other LLT) ODYSSEY COMBO I (NCT01644175; EFC115568) LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=316; 12 months ODYSSEY COMBO II (NCT01644188; EFC115569) LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=720; 24 months	ODYSSEY MONO (NCT01644474; EFC117114) Patients on no background LLTs LDL-C ≥100 mg/dL n=153; 6 months ODYSSEY ALTERNATIVE (NCT01709513; CL1119) Patients with defined statin intolerance LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=314; 6 months ODYSSEY CHOICE I (NCT01926782; CL1308) LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=100; 12 months ODYSSEY CHOICE II (NCT02023879; EFC12736) Patients not treated with a statin LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=200; 6 months ODYSSEY OPTIONS I (NCT01738040; CL1110) Patients not at goal on moderate-dose atorvastatin LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=355; 6 months ODYSSEY OPTIONS II (NCT01738053; CL1118) Patients not at goal on moderate-dose rosuvastatin LDL-C ≥70 mg/dL OR LDL-C ≥100 mg/dL n=305; 6 months
ODYSSEY OUTCOMES (NCT01663402; EFC11570) n=18,000; 64 months		

PCSK9 Inhibitoren reduzierten in Metaanalyse Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität

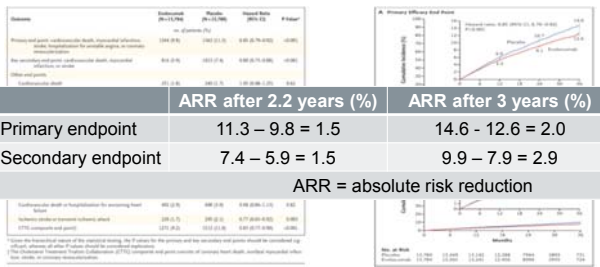


All Cause Mortality

Evoluzumab reduzierte kardiovaskuläre Morbidität

Medianer Follow up: 2.2 Jahre

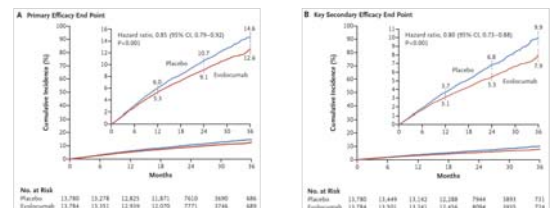
Follow up: 3 Jahre



Klinische Ergebnisse bei Patienten mit KV-Krankheit

Patienten: 27'564 Patienten mit atherosklerotischer Herz-Kreislauf-Erkrankung, LDL ≥ 1.8 mmol/l unter Statin-Therapie

Therapie: Zusätzlich Evolocumab 1x 140 mg / 2 Wochen oder 1x 420 mg /Monat



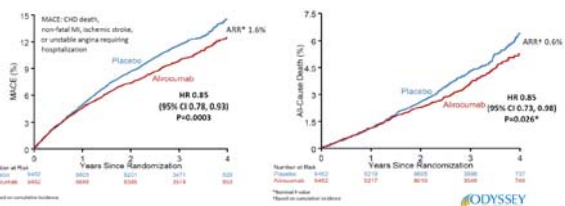
Kombination von kardiovaskulärem Todesfall, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder Revaskularisation

Kombination von kardiovaskulärem Todesfall, Myokardinfarkt oder Schlaganfall

Risikoreduktion nach akutem Koronarsyndrom

Primärer Endpunkt MACE

Reduktion der Gesamtmortalität



Indikationen und Anwendung

Praluent oder Repatha sind indiziert begleitend zu einer Diät und zusätzlich zu einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne andere lipidsenkende Therapien zur Behandlung von:

- Erwachsenen mit einer schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie
- Erwachsenen mit klinischer/klinisch manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, oder
- Erwachsenen (und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren: Nur Praluent) mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie

welche eine zusätzliche Low Density Lipoprotein Cholesterin (LDL-C) Senkung benötigen.

Die Wirkung von Praluent und Repatha auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität wurde nicht nachgewiesen.

Was bringt die Zukunft? Cholesterinsenkung

- PCSK9 Inhibition durch RNA Interferenz, inclisiran. ORION Studie (Phase 3): eine Injektion von 300 mg reduzierte LDL-C bis -51% während 90 Tagen, zwei Dosen um -57% während 180 Tagen
- Vakzine gegen PCSK9 (präklinisch)
- Antisense Nucleotide gegen Apo B (Mipomersen Phase 3), Lp(a) (Phase 2)
- Hemmung des mikrosomalen Triglycerid-Transferproteins (Lomitapid gegen HoFH; schwere Nebenwirkungen)

Was bringt die Zukunft? HDL-Erhöhung mit CETP-Hemmer Anacetrapib

- 30'000 Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurden mit 100 mg Anacetrapib täglich behandelt
- Anacetrapib steigert HDL-C um 138% / senkt LDL-C um 40%
- In REVEAL wurde das Risiko für den primären Endpunkt (Koronartod, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation) signifikant gesenkt
- CAVE: Anacetrapib wird im Fettgewebe gespeichert

Zusammenfassung

- Nebenwirkungen steigen mit Statindosis an (SAMS).
- Alternative zu hochdosierter Statin-Therapie: Kombination Statin + Ezetimibe (SHARP-Studie einzige erfolgreiche Therapie bei Niereninsuffizienz, IMPROVE-IT)
- HDL-Erhöhung nur mit Lifestyle-Modifikation erfolgreich. Medikamentöse HDL-Erhöhung bis jetzt ohne klinischen Erfolg (CETP-Inhibition bisher erfolglos)
- Statin plus Fibrat (Fenofibrat) nur bei atherogener Dyslipidämie (erhöhte Triglyceride, tiefes HDL-C)
- PCSK-9 Inhibition: Neues Prinzip zur LDL-Senkung. Grosse Wirkung – wenig Nebenwirkungen
- Weitere Therapien am Horizont

Types of CV Outcomes

Endpoint	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	HR (95% CI)
3-yr Kaplan-Meier rate			
CVD, MI, stroke, UA, or revasc	12.6	14.6	0.85 (0.79-0.92)
CV death, MI, or stroke	7.9	9.9	0.80 (0.73-0.88)
Cardiovascular death	2.5	2.4	1.05 (0.88-1.25)

Outcome	Evolocumab (N=13,784)	Placebo (N=13,780)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value ^a
<i>no. of patients (%)</i>				
Cardiovascular death	251 (1.8)	240 (1.7)	1.05 (0.88-1.25)	0.62
Death from any cause	444 (3.2)	426 (3.1)	1.04 (0.91-1.19)	0.54
Death from any cause	4.8	4.3	1.04 (0.91-1.19)	

Data on 2.2 years median follow-up:
Sabatine MS et al. *N Engl J Med* 2017;376:1713-1722

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit, Abschluss

