

Lipidmanagement 2023 Altersjustierte Diagnostik und Therapie

Klaus Bonaventura
Klinik für Kardiologie
Zentrum für Innere Medizin, Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam

1

Nutzen

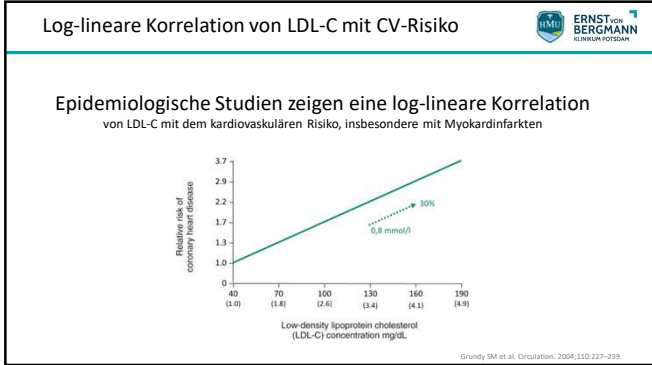
2

Leidensdruck der Patienten

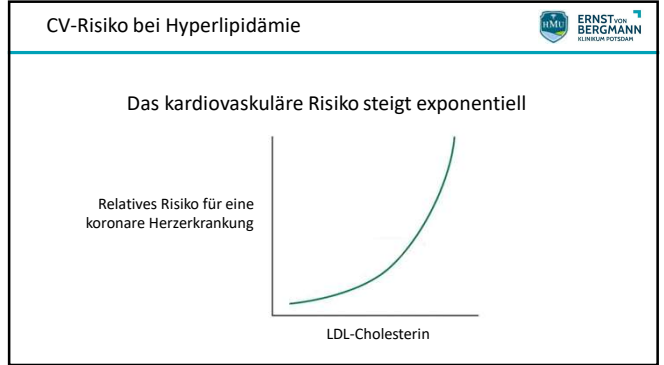
3

Nebenwirkungen
Nebenwirkungen
Nebenwirkungen

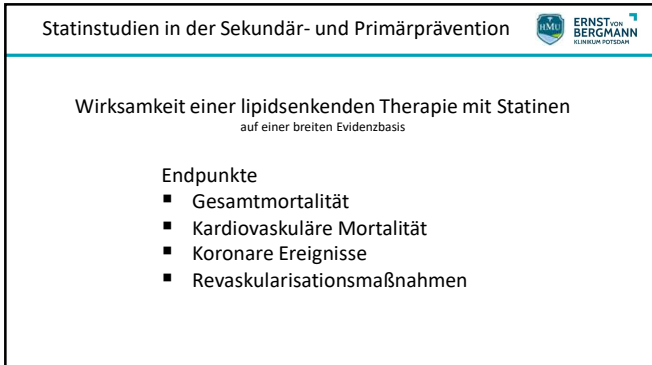
4



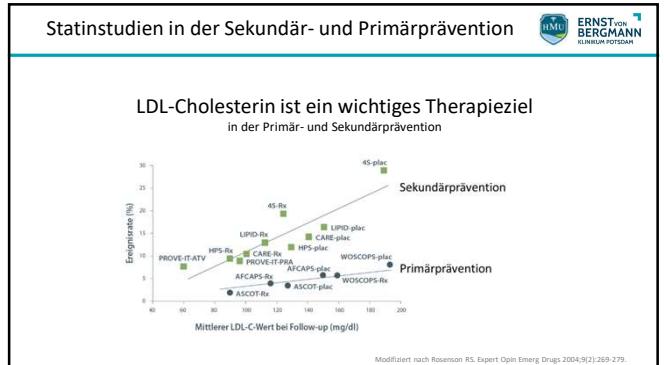
5



6



7



8

LDL-C, HDL-C, Quotient ...

ERNST BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

Behandlungsziele

Empfehlungen	Empf-grad	Evidenz-grad
LDL-C wird als das primäre Behandlungsziel empfohlen.	I	A
HDL-C wird nicht als Behandlungsziel empfohlen.	III	A
Die Verhältnisse apoB/apoA1 und non-HDL-C/HDL-C werden nicht als Behandlungsziele empfohlen.	III	B

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

9

ERNST BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

Exkurs LDL-Cholesterin-Messung

10

ERNST BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

Für die LDL-Cholesterinmessung muss der Patient ...

1. ... mindestens 3 Stunden nüchtern sein.
2. ... mindestens 6 Stunden nüchtern sein.
3. ... mindestens 12 Stunden nüchtern sein.
4. ... mindestens 24 Stunden nüchtern sein.
5. ... nicht nüchtern sein.

11

ERNST BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

LDL-Messung in Abhängigkeit von Nahrungskarenz

Männer
(n=98.132)

Frauen
(n=111.048)

Source: Nordestgaard et al. Eur Heart J 2016 Apr 26 (Epub ahead of print)

12

Friedwald-Kalkulation

Messung von:
Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeride

$$LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)$$

13

Friedwald-Kalkulation: Messung nicht-nüchtern & nüchtern

Nicht nüchtern
(n=5.436)

Nüchtern
(n=470)

Nordstgaard et al. Eur Heart J 2016 Apr 29 (Epub ahead of print)

14

Wann nicht-nüchtern & wann nüchtern

Nicht nüchtern	Nüchtern
<p><i>Bei den meisten Patienten ...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Erstes Lipidprofil bei allen Patienten Zur kardiovaskulären Risikobeurteilung Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom Bei Kindern Bei Diabetikern Bei älteren Patienten Bei Lipidtherapie 	<p><i>Manchmal, wenn ...</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Nicht-nüchtern TG >5 mmol/l Bekannte Hypertriglyzeridämie Unter Medikation mit hohem Risiko für Hypertriglyzeridämie Nach Pankreatitis

Nordstgaard et al. Eur Heart J 2016 Apr 29 (Epub ahead of print)

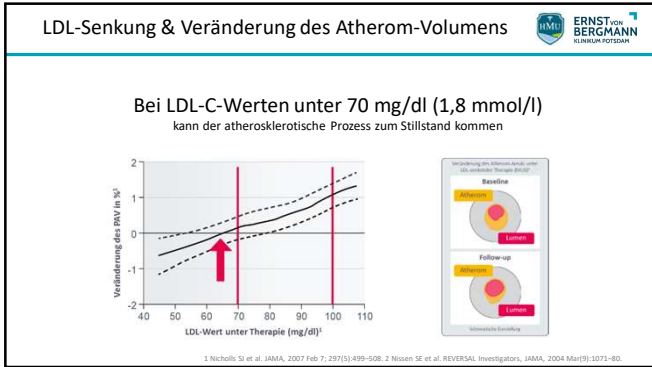
15

Management der Hyperlipidämie
2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

	Risikogruppe	Empf.-grad	Evidenz-grad	Zielwerte
2016	Patienten mit SEHR HOHEM CV-Risiko	I	B	Ziel < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) oder Reduktion von ≥ 50%, wenn Ausgangs-LDL 1,8-3,5 mmol/l *
	Patienten mit HOHEM CV-Risiko	I	B	Ziel < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) oder Reduktion von ≥ 50%, wenn Ausgangs-LDL 2,6-5,2 mmol/l *
	Personen mit NIEDRIGEM oder MITTLEREM Risiko	IIa	C	Ziel < 3,0 mmol/l (115 mg/dl)

European Heart Journal, doi:10.1093/eurheartj/ehw272

16



17

Management der Hyperlipidämie
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Risikogruppe	Empf.-grad	Evidenz-grad	Zielwerte
Patienten mit SEHR HOHEM CV-Risiko	I	A	Ziel < 1,4 mmol/l (55 mg/dl)
Patienten mit HOHEM CV-Risiko	I	A	Ziel < 1,8 mmol/l (70 mg/dl)
Personen mit MITTLEREM Risiko	IIa	A	Ziel < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Personen mit NIEDRIGEM Risiko	IIb	A	Ziel < 3,0 mmol/l (116 mg/dl)

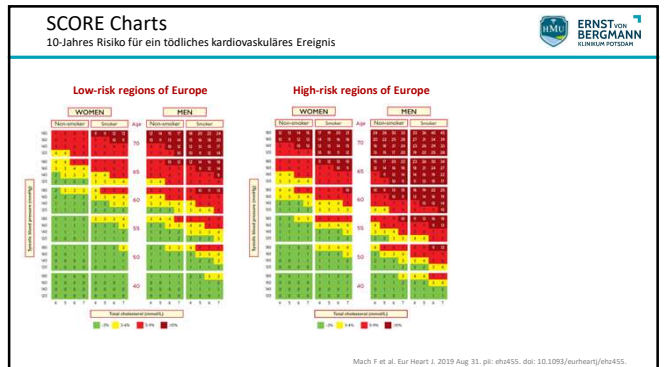
European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz272

18

Management der Hyperlipidämie
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Wer ist ein Hochrisiko-Patient?

19



20

Management der Hyperlipidämie: Risikokategorien
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Personen mit:

- dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung
- Typ 1 oder Typ 2 Diabetes
- schwerer chronischer Niereninsuffizienz (CKD)

sind automatisch Patienten mit einem **hohen oder sehr hohen Risiko**.

Mach F et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehw455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

21

Management der Hyperlipidämie: Risikokategorien
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

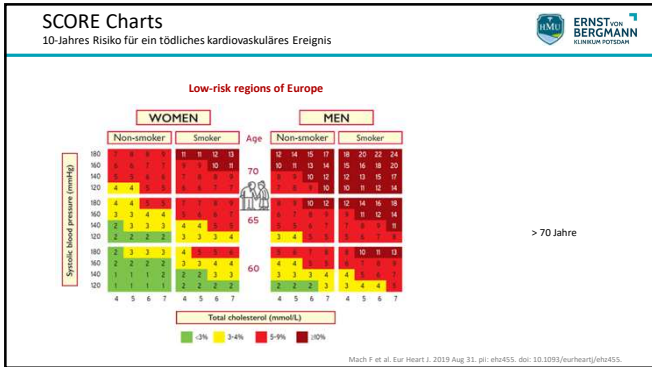
Sehr hohes Risiko

Personen mit mindestens einem der folgenden Kriterien:

- Klinisch oder durch eindeutigen Befund in der Bildgebung dokumentierte CVD.
- Dokumentierte klinische CVD umfasst Anamnese von **AMI, ACS, koronare Revaskularisierung (PCI, koronare Bypass-Operation)** sowie weitere arterielle Revaskularisierungsverfahren, Schlaganfall und TIA, und PAVK, bedeutende Plaques in der Koronarangiographie oder Ultraschalluntersuchung der Carotis.
- **Diabetes mellitus mit Organschäden** wie Proteinurie oder einem Hauptrisikofaktor wie Rauchen, Hypertonie oder Fettstoffwechselstörung.
- **Schwere chronische Niereninsuffizienz** (GFR <30 ml/min/1,73 m²)
- **Risiko-SCORE ≥10%** für ein tödliches Herz-Kreislaufereignis innerhalb von 10 Jahren

Mach F et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehw455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

22



23



Management der Hyperlipidämie: Risikokategorien
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Sehr hohes Risiko

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz472.

24

Management der Hyperlipidämie
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias



**Konsens:
Basistherapie: Statine**

Empfehlungen	Klasse	Level
Zur initialen Standardtherapie sind Statine empfohlen. Dabei wird das Statin zur Zielerreichung bis zur höchsten empfohlenen oder tolerierten Dosis verabreicht.	I	A

Mach F et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: eht455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

25

Management der Hyperlipidämie mit Statinen






Vergleichbarkeit der Standard-Statindosen

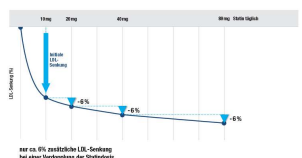
„High-intensity“ statins	„Moderate-intensity“ statins	„Low-intensity“ statins
Reduktion LDL-C: $\geq 50\%$	Reduktion LDL-C: 30–50 %	Reduktion LDL-C: < 30 %
Atorvastatin (40) 80 mg	Atorvastatin 10 (20) mg	Simvastatin 10 mg
Rosuvastatin 20 (40) mg	Rosuvastatin 5 (10) mg	Pravastatin 10–20 mg
	Simvastatin 20–40 mg	Lovastatin 20 mg
	Pravastatin 40 (80) mg	Fluvastatin 20–40 mg
	Lovastatin 40 mg	
	Fluvastatin XL 80 mg	

26

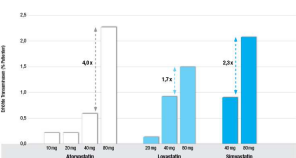
Management der Hyperlipidämie mit Statinen

Viele Hochrisiko-Patienten erreichen nicht die Zielwerte
Rule of 6, Nebenwirkungen \rightarrow bei hochdosierter Statintherapie, Statinverträglichkeit



bei ca. 6% zusätzlicher LDL-Senkung bei einer Verdopplung der Statindosis





Statin	Dosis	Efficacy (LDL-C reduction)
Atorvastatin	10mg	~0.2
	20mg	~0.4
	40mg	~0.6
Lovastatin	20mg	~0.8
	40mg	~1.2
	80mg	~1.6
Simvastatin	10mg	~0.8
	20mg	~1.2
	40mg	~1.6


Knopp RH. N Engl J Med 1999; 341:498-511. Letterdorf E. Eur Heart J. Supplements. 2001; 3(Suppl E):E17-E23.

27

**Trotz intensiver Statintherapie
Zielwerte werden oft nicht erreicht**

Hochrisiko-Patienten mit LDL-C-Zielwert <70 mg/dl (1,8 mmol/l)



76%

Ziel nicht erreicht

1. Jones PH et al. J Am Heart Assoc. 2012;1:e001800. 2. Stein EA et al. Am J Cardiol. 2003;92:1287-1293. 3. Pijman AH et al. Atherosclerosis. 2010;209:189-194.

28

Management der Hyperlipidämie
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Konsens:
Basistherapie: Statine
Second line: (Statin +) 10 mg Ezetimib

Mach F et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehw455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

29

Ezetimib

Wirkmechanismus Statin
Cholesterinsynthese
LDL-Cholesterin

Wirkmechanismus Ezetimib
Cholesterin in der Nahrung (ca. 300 mg)
Cholesterinresorption
Sterolausscheidung (ca. 1.000 mg)

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz272.

30

Management der Hyperlipidämie
2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Kombination Statin + Ezetimib
effektiver als Statin titrieren
→ Besser kombinieren als titrieren!

Mach F et al. Eur Heart J. 2019 Aug 31; pii: ehw455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.

31

Ezetimib
Dosierung und Anwendung

- **Empfohlene Tagesdosis: 10 mg/d**
- Zulassung als Mono- oder Kombinationstherapie mit Statin
- Keine Dosisanpassung bei Kindern, Jugendlichen oder **älteren Patienten**
- Einnahme zu jeder Zeit und nahrungsunabhängig
- In aller Regel gut verträglich
 - Häufig: Diarrhoe, Myalgie
 - Selten: Schwindel, Kopfschmerzen, Urtikaria, Arthralgie, ALAT- oder ASAT-Erhöhung

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz272.

32

PCSK9-Inhibition

Bindung PCSK9 an LDL-C-Rezeptor
verhindert das Recycling des Rezeptors

PCSK9-Antikörper
erhöhen Verfügbarkeit des LDL-C-Rezeptors → LDL-C ↓

Lambert G et al. J. Lipid Res. 53, 2515 (2012)

33

PCSK9-Inhibition

Applikation als subkutane Injektion (Autoinjektor)
alle zwei bzw. vier Wochen

Evolocumab
2 Dosier-Intervalle:
140 mg s.c. alle 2 Wochen
oder 420 mg s.c. alle 4 Wochen

Alirocumab
2 Dosierungen:
75 mg oder 150 mg s.c. alle 2 Wochen

34

Senkung von LDL-C und kardiovaskulären Endpunkten durch PCSK9-Inhibition

OSLER
55-60%ige Senkung des LDL-C durch Evolocumab

FOURIER
Primärer Endpunkt unter Evolocumab, n=27.564

Sabatine MS et al. N Engl J Med 2015;372:1500-9

35

Management der Hyperlipidämie

Behandlungsalgorithmus LDL-C

Hochrisikopatienten

Statin

+

Ezetimib

+

PCSK9-Hemmer

Einleitung und Überwachung der Therapie durch:

- Anamnese für Nebenwirkungen und Kontraindikation
- Anamnese für andere Medikamente (z.B. Statine, Fibrat, Niasin)
- Anamnese für Nierenfunktion und Leberfunktionsparameter
- Anamnese für Alkohol- und Nikotinkonsum
- Anamnese für Familienanamnese
- Anamnese für Komorbiditäten (z.B. Diabetes, Hypertonie)

Folgebewertungen:

• nach 4-6 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 12 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 24 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 48 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 72 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 96 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 120 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 144 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 168 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 192 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 216 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 240 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 264 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 288 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 312 Wochen nach Einleitung der Therapie

• nach 336 Wochen nach Einleitung der Therapie

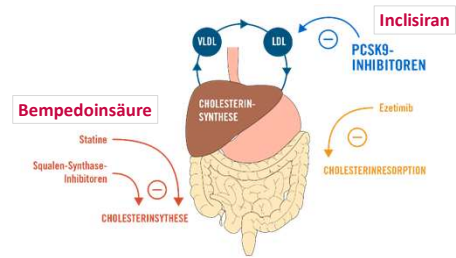
• nach 360 Wochen nach Einleitung der Therapie

36

Neue Optionen ...

37

Management der Hyperlipidämie



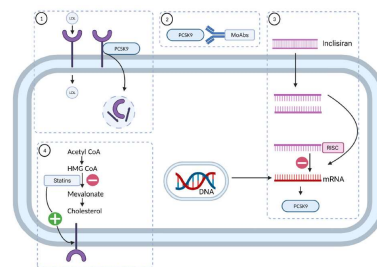
Kosrounikis AP et al. Curr Med Chem. 2011;18(29):4418-39

38

Inclisiran

39

siRNA- vs. Antikörper-vermittelte Inhibition von PCSK9



Heiney NC et al. Current Atherosclerosis Reports (2021) 23:69

40

ORION 11
Impact of inclisiran on LDL-C over 18 months in patients with ASCVD or risk-equivalent

1.617 Patienten
mit atherosklerotischen Gefäßerkrankungen (87,6%)
oder erhöhtem kardio-vaskulären Risiko (12,4%),
die trotz Behandlung mit Statinen erhöhte LDL-
Cholesterinwerte aufwiesen.

Inclisiran 300 mg an Tag 1, nach 3 Monaten, danach alle 6 Monate	vs.	Plazebo an Tag 1, nach 3 Monaten, danach alle 6 Monate
---	-----	--

Ray KK, ESC 2019

41

ORION 11
Impact of inclisiran on LDL-C over 18 months in patients with ASCVD or risk-equivalent

Primärer Endpunkt
Prozentuale Senkung von LDL-C nach 510 Tagen (17 Monate) und durchschnittliche
LDL-Änderung in der Zeit zwischen 90 Tagen und 540 Tagen (18 Monaten)

Ray KK, ESC 2019

42

Inclisiran
Dosierung und Anwendung

- **Empfohlene Dosis: 300 mg subkutan alle 6 Monate**
- Zulassung bei primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie als Mono- oder Kombinationstherapie mit Statin und anderen lipidsenkenden Therapien

Ray KK, ESC 2019

43

Bempedoinsäure

Ray KK, ESC 2019

44

Bempedoinsäure

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Bempedoinsäure hemmt das Enzym ATP-Citrat-Lyase (ACL)

Statisins

45

Bempedoinsäure & Cholesterinbiosynthese

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Leber

Skelettmuskel

46

Bempedoinsäure

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Mäßige Erhöhung der Harnsäure

Eine Vielzahl renaler Transporter sind an der Exkretion von Kreatinin und Harnsäure beteiligt
Organo-Anion-Transporter 2 ist an beiden Prozessen beteiligt
Bempedoinsäure
- schwacher Inhibitor von OAT2

→ erhöhte Rate Gicht unter Bempedoinsäure (1.2% vs. 0.3%)

47

CLEAR Tranquility
Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with statin intolerance

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

269 Patienten mit Statintoleranz,
& LDL-C ≥ 100 mg/dL oder 2.6 mmol/L
multizentrisch, randomisiert, doppelblind, plazebokontrolliert

Bempedoinsäure
180mg /d
n=181 Patienten

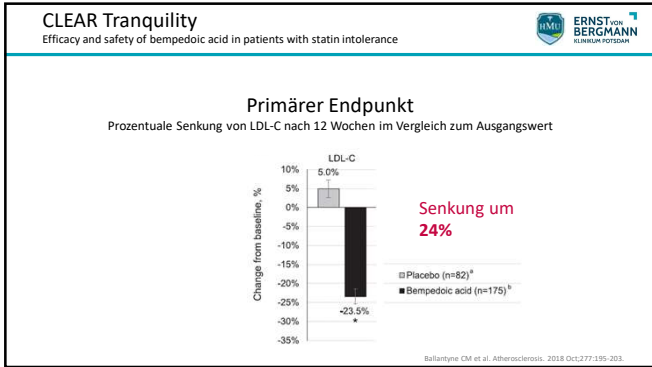
vs.

Plazebo
n=88 Patienten

+ Ezetimib 10 mg/d für die Dauer von 12 Wochen

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

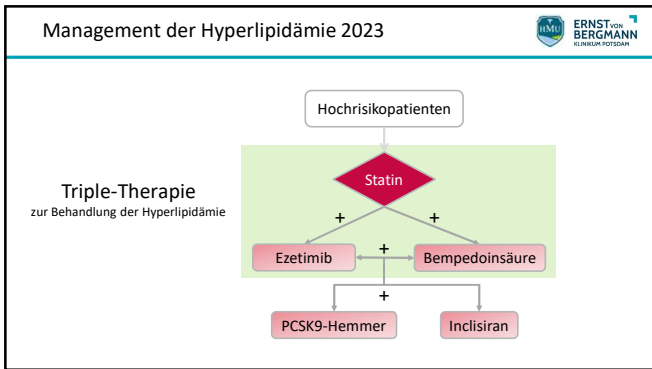
48



49

- Bempedoinsäure**
Dosierung und Anwendung
- Empfohlene Tagesdosis: 180 mg/d
 - Zulassung als Mono- oder Kombinationstherapie mit Statin
 - Verfügbar als Monosubstanz oder Kombinationspräparat mit Ezetimib
 - Keine Dosisanpassung bei älteren Patienten, leichter/mittelschwerer Niereninsuffizienz
 - In aller Regel gut verträglich
-

50



51

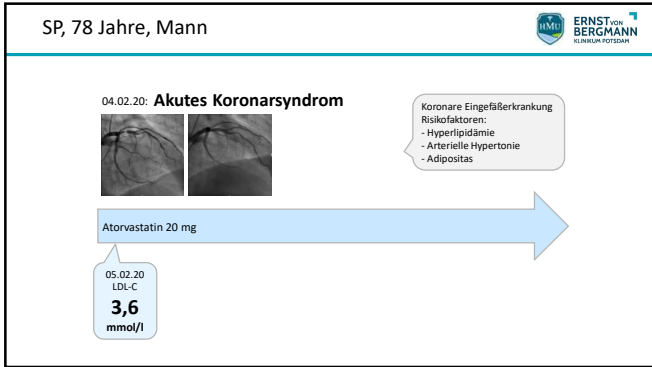
SP, 78 Jahre, Mann

04.02.20: **Akutes Koronarsyndrom**

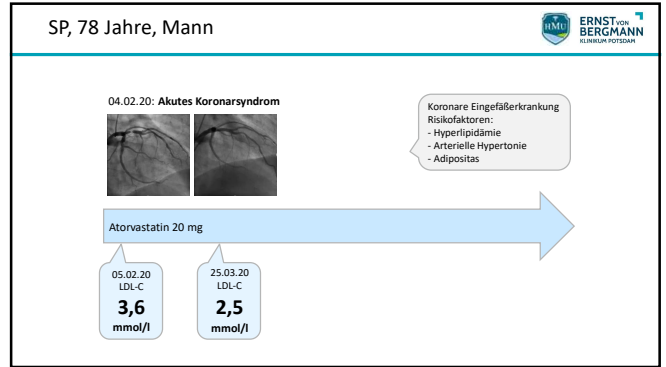
Koronare Eingefäßerkrankung
Risikofaktoren:
- Hyperlipidämie
- Arterielle Hypertonie
- Adipositas

Medikamentöse Therapie der Hyperlipidämie →

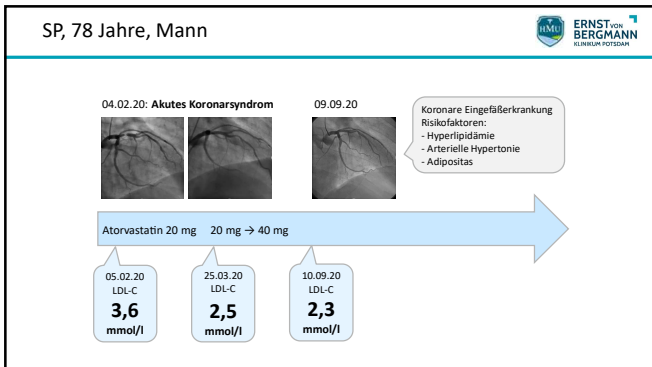
52



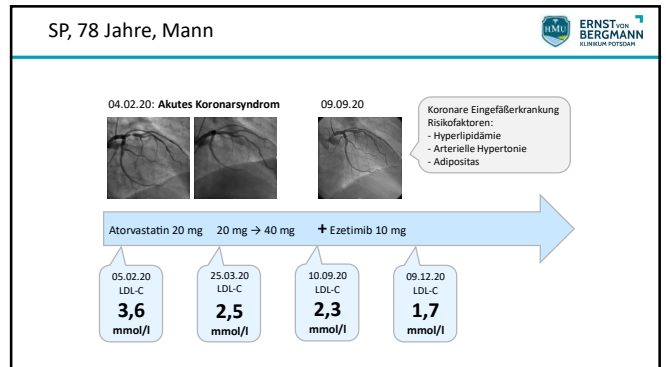
53



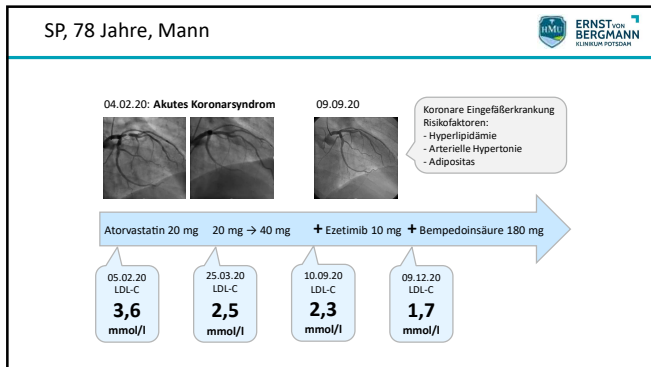
54



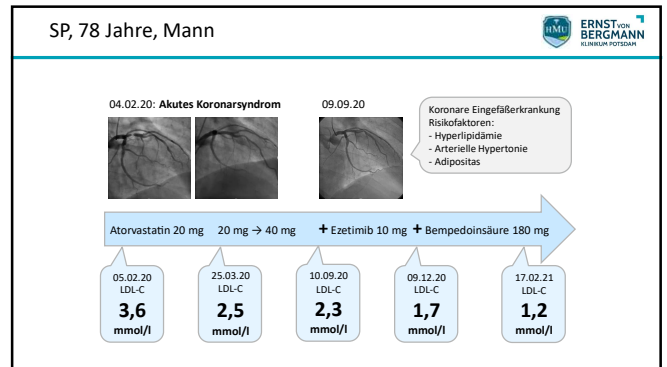
55



56



57



58

LDL-Cholesterinsenkung

59

LDL-Cholesterinsenkung
Ja oder nein ... falls ja, was ist zu beachten?

60

Was ist Alter (WHO)



- 60- bis 65-Jährige: Übergang ins Alter
- 60- bis 74-Jährige: Junge Alte
- 75- bis 89-Jährige: Betagte und Hochbetagte
- Jenseits des 25. bis 30. Lebensjahres geht bereits unter physiologischen Bedingungen **pro Jahr ca. 1%** jeglicher Organfunktionsreserve verloren.

Abodero I et al. 2002. World Health Organization, Geneva.

61

Was ist im Alter zu beachten?



- Nur Pravastatin in geringem Umfang (ca. 20 %) renal eliminiert
- Dosisanpassung bei eingeschränkter Nierenfunktion bei den Statinen kaum notwendig
- Hohe Plasmaeiweißbindung vieler Statine (bspw. Rosuvastatin) → ggf. Dosisanpassung bei (häufiger) Hypalbuminämie

62

Was ist im Alter zu beachten?



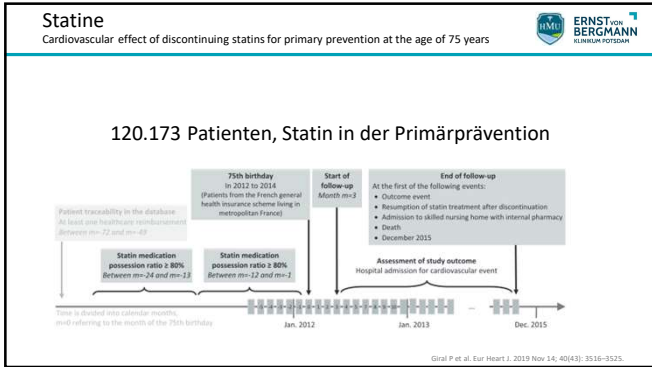
- Interaktionspotenzial von Statinen bei Multimorbidität und Polymedikation
- Konkurrenz verschiedener Pharmaka um hepatische Eliminationswege - besonders die Cytochrom-P450-Oxidase: insbes. CYP3A4: Atorvastatin und Simvastatin
- Rosuvastatin und Fluvastatin vorrangig über CYP2C9
- Kontrolle der Transaminasen vor Therapiebeginn, weitere Kontrollen unter Therapie nur bei initial erhöhten Werten

63

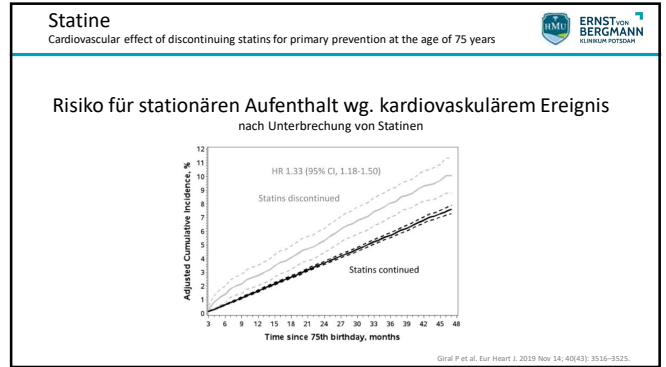
Statine im Alter



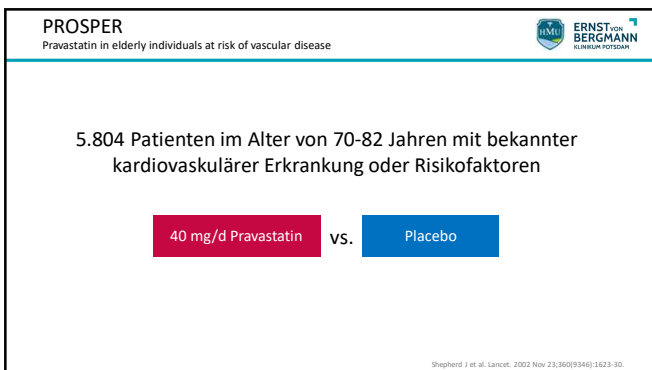
64



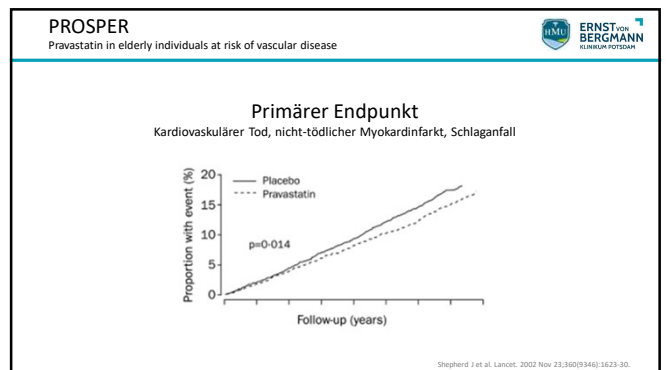
65



66



67



68

IMPROVE-IT
Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin After Acute Coronary Syndrome

18.144 Patienten mit akutem Koronarsyndrom
LDL-C-Ausgangswert:
Behandlungsnaiv: $\geq 1,3$ mmol/l und $\leq 3,2$ mmol/l
Statin vorbehandelt: $\geq 1,3$ mmol/l und $\leq 2,6$ mmol/l

40 mg Simvastatin + 10 mg Ezetimib vs. 40 mg Simvastatin

Canon CP et al. N Engl J Med 2015; 372:2397-2397

69

IMPROVE-IT
Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin After Acute Coronary Syndrome

LDL-Cholesterin Senkung

Primärer Endpunkt
CV Tod, nicht tödlicher Herzinfarkt, Hosp. inst. AP, kor. Revaskularisation, nicht tödlicher Schlaganfall

Canon CP et al. N Engl J Med 2015; 372:2397-2397

70

IMPROVE-IT
Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin After Acute Coronary Syndrome

Primärer Endpunkt in Abhängigkeit vom Alter

Zusammenhang zwischen Alter und Therapie

Buch RG et al. JAMA Cardiol. 2015;4(9):846-854

71

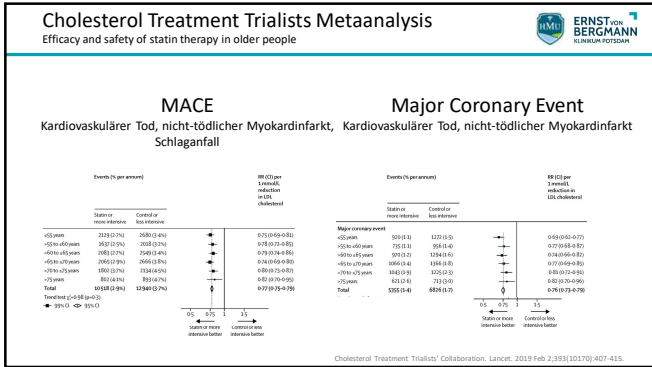
Cholesterol Treatment Trialists Metaanalysis
Efficacy and safety of statin therapy in older people

Metaanalyse von 28 Studien, 186.854 Patienten mit Statintherapie
14.483 Patienten > 75 Jahre

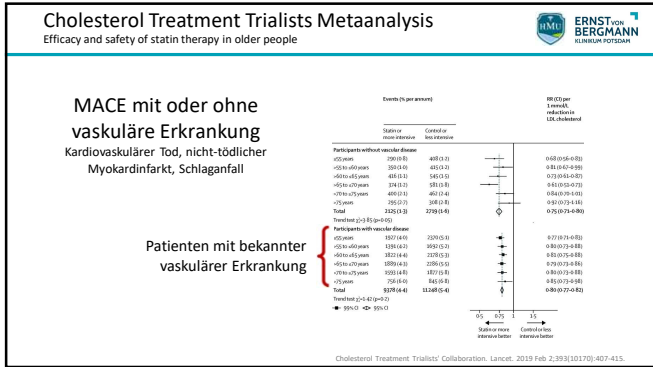
Statin vs. Placebo

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Lancet. 2019 Feb 2;393(10170):407-415.

72



73



74

Management der Hyperlipidämie

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias

Empfehlungen für Patienten über 65 Jahre

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Treatment with statins is recommended for older people with ASCVD in the same way as for younger patients. ²¹⁷	I	A
Treatment with statins is recommended for primary prevention, according to the level of risk, in older people aged <75 years. ²¹⁷	I	A
Initiation of statin treatment for primary prevention in older people aged >75 years may be considered, if at high-risk or above. ²¹⁷	IIb	B
It is recommended that the statin is started at a low dose if there is significant renal impairment and/or the potential for drug interactions, and then titrated upwards to achieve LDL-C treatment goals.	I	C

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehw272

75

Konsensuspapier der DGK und DGGG

76

Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten
Konsensuspapier der DGK und DGGG

1.) Primärprävention

Die Einleitung einer Statintherapie aus Gründen der Primärprävention bei Patienten > 70 Jahren kann bei hohem kardiovaskulärem Risiko in Erwägung gezogen werden (IIbB). Es wird empfohlen, bei Niereninsuffizienz oder hohem Potenzial für eine Medikamenteninteraktion das Statin in einer niedrigen Dosis zu starten (IC).

Rittger H et al. Kardiologie. 2022;116:456-463.

77

Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten
Konsensuspapier der DGK und DGGG

2.) Sekundärprävention Patienten > 70 Jahre
Z.n. kardiovaskulärem Ereignis oder bekannte KHK
LDL-Wert > 55 mg/dl

↓

Einleitung einer Statintherapie
(vorzugsweise Atorvastatin 20 mg
[Halbierung der Dosis bei GFR < 60 ml/min])

↓

LDL-Kontrolle nach 8 Wochen

Rittger H et al. Kardiologie. 2022;116:456-463.

78

Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten
Konsensuspapier der DGK und DGGG

Ältere Patienten als Hochrisikogruppe profitieren von einer cholesterinsenkenden Therapie mindestens im gleichen Ausmaß wie jüngere Patienten, deshalb sollte diesen Patienten eine solche Therapie nicht vorenthalten werden.

Rittger H et al. Kardiologie. 2022;116:456-463.

79

Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten
Konsensuspapier der DGK und DGGG

↓

LDL-Kontrolle nach 8 Wochen

Ziel erreicht → Beibehaltung der Therapie

Ziel nicht erreicht → Hinzunahme von Ezetimib (10 mg)

↓

LDL-Kontrolle nach 4 Wochen

Ziel erreicht → Beibehaltung der Therapie

Ziel nicht erreicht → Hinzunahme von PCSK9-Antikörpern oder alternativ Inclisiran bzw. Bempedoinsäure

Rittger H et al. Kardiologie. 2022;116:456-463.

80

Cholesterinsenkende Therapie bei älteren Patienten
Konsensuspapier der DGK und DGGG

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Gleichwohl muss der Einsatz dieser Medikamente bei dieser durch **Komorbidität, Frailty** und **Polypharmazie** bedingt sehr heterogenen Patientengruppe für jeden individuellen Patienten sorgfältig abgewogen werden.

Rittger H et al. *Kardiologie*. 2022;16:456-463.

81

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Lipoprotein (a)

82

Lipoprotein (a)

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

80 % der Menschen in der europäischen Bevölkerung:
Lp(a) < 50 mg/dl

90 % genetisch determiniert und autosomal-kodominant vererbt
→ eine einmalige Bestimmung ist ausreichend

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels (>180 mg/dL, >430 mmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolemia.	IIa	C
Lp(a) should be considered in selected patients with a family history of premature CVD, and for reclassification in people who are borderline between moderate and high risk.	IIa	C

European Heart Journal. doi:10.1093/eurheartj/ehz272

83

Lipoprotein (a)

ERNST v. BERGMANN
KLINIKUM POTSDAM

Erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität

Percentile mg/dL	Events	Hazard ratio (95%CI)
1-50 <10	1239	1.00
51-80 10-42	814	0.97(0.89-1.07)
81-90 43-68	251	1.02(0.89-1.16)
91-95 69-93	159	1.32(1.12-1.56)
96-100 >93	173	1.50(1.28-1.76)

Langsted A et al. 2019 Sep 1;40(13):2760-2770

84

Lipoprotein (a)
Therapieoptionen

Kein relevante Senkung mit Statinen, PCSK9-I oder Inclisiran

Indikation zur Durchführung von Lipoproteinapheresen

- Lp(a)-Werte > 60 mg/dl oder > 120 nmol/l
- Nachweis der Progredienz einer arteriellen Gefäß-erkrankung durch den klinischen Verlauf und die Bildgebung
- LDL-Cholesterin im Normbereich

85

Lipoprotein (a)
Therapieoptionen

Ausblick: Antisense-Oligonukleotide (ASOs)

86

AKCEA-APO(a)-LRx Study
Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

286 Patienten
mit erhöhten Lp(a)-Werten (204,5 bis 246,6 nmol/l)
und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

AKCEA-APO(a)-LRx 20mg /d vs. AKCEA-APO(a)-LRx 40mg /d vs. AKCEA-APO(a)-LRx 60mg /d vs. Placebo

in 2 unterschiedlichen Intervallen (alle 2 oder alle 4 Wochen)

Tsimikas S et al. N Engl J Med 2020; 382:244-255

87

AKCEA-APO(a)-LRx Study
Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease

Reduktion von Lp(a)

Lp(a) < 50 mg/dl
Anteil der Patienten

Tsimikas S et al. N Engl J Med 2020; 382:244-255

88

Phase-III-Studie: Lp(a) HORIZON
80 mg Pelacarsen 1x/Monat s.c. versus Placebo
bei 7.680 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, einem Lp(a)-Wert > 70 mg/dl sowie optimaler LDL-Cholesterin senkender Therapie
Studienende 2024

Omega-3-Fettsäuren

The New York Times

Vitamin D and Fish Oils Are Ineffective for Preventing Cancer and Heart Disease

The largest study to test vitamin D and omega-3 pills in healthy adults found they did little to prevent cardiovascular disease, but hinted at benefits for groups including African-Americans.

10.11.2018

The Washington Post

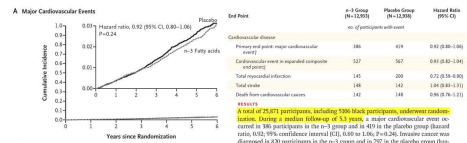
Fish-oil drugs protect heart health, two studies say

10.11.2018

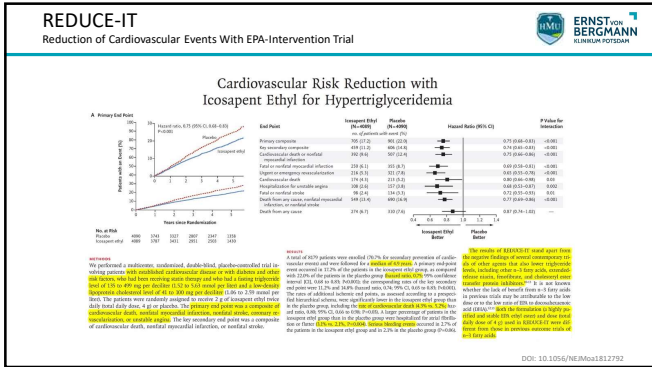
VITAL

Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer with Marine n-3 Fatty Acids

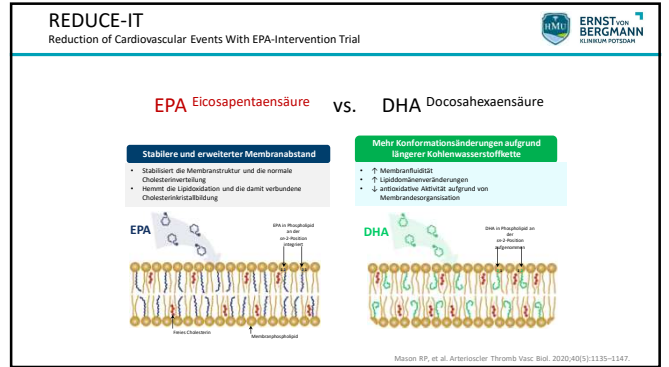
Marine n-3 Fatty Acids and Prevention of Cardiovascular Disease and Cancer



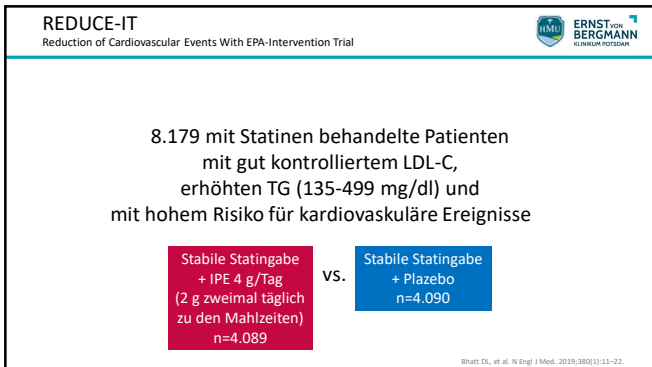
CONCLUSIONS
Supplementation with n-3 fatty acids did not result in a lower incidence of major cardiovascular events or cancer than placebo.



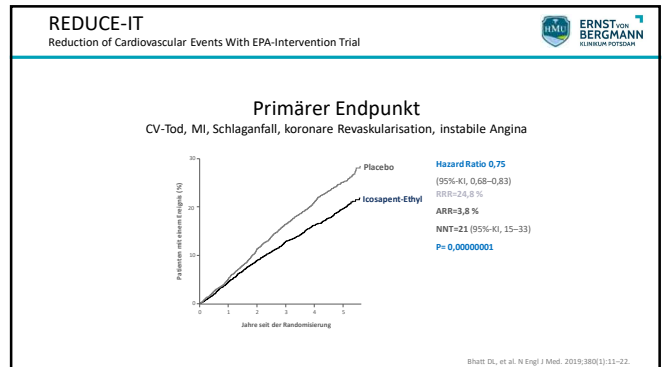
93



94



95



96

REDUCE-IT
Reduction of Cardiovascular Events With EPA-Intervention Trial

Kritik an der Studie

- u.a. Mineralöl als Placebo
- Fischöle steigern das Risiko eines Vorhofflimmerns
- “... nicht für Hypercholesterinämie-Probleme, sondern nur für ein isoliertes, selteneres, offensichtlich therapieresistentes Hypertriglyzeridämie-Problem”

97

STRENGTH
Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil in Patients at High CV Risk

13.078 CV-Risikopatienten, gemischte Dyslipidämie
Kombination aus moderater Hypertriglyzeridämie (TG-Werten 180- 500 mg/dl) und niedrigen HDL-Cholesterinwerten (< 42 mg/dl für Männer, < 47 mg/dl für Frauen)

Stabile Statingabe + Epanova (Omega-3-Carbonsäuren), ein Gemisch der Omega-3-Fettsäuren EPA und DHA vs. Stabile Statingabe + Placebo

98

STRENGTH
Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil in Patients at High CV Risk

Primärer Endpunkt
CV-Tod, MI, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, instabile Angina

HR, 0.99 (95% CI, 0.90-1.09); P = .84

Core-MACE
CV-Tod, MI, Schlaganfall

HR, 1.05 (95% CI, 0.93-1.19)

99

2019 ESC Leitlinien Dyslipidämie

Empfehlungen für Patienten mit Hypertriglyzeridämie

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. ^{79d}	IIa	B


100

Lipidmanagement 2023

Omega-3-Fettsäuren

Lipoprotein (a)

LDL-Cholesterin



Logo: HBMU ERNST VON BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

101

Klinikum Ernst von Bergmann, Potsdam



Logo: HBMU ERNST VON BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

102

Exkurs Statinunverträglichkeit

Logo: HBMU ERNST VON BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

103


Statine

- In der Regel gut verträglich.
- Bei ca. **5 (-10)% Muskelbeschwerden** mit oder in der Regel ohne Kreatinkinase-Erhöhung, die einen Wechsel oder ein Absetzen des Präparates erfordern.

Logo: HBMU ERNST VON BERGMANN KLINIKUM POTSDAM

104

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**




Reduktion der Statindosis:

- Gelegentlich **vermindert dies die Symptome oder beseitigt sie.**
- Aber: Studien, die eine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse gezeigt haben wurden in der Regel mit höheren Dosen durchgeführt worden sind (z. B. 40mg Simvastatin oder 10mg Atorvastatin).

105

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**




Umstellung auf ein anderes Statin:

- **Simvastatin bzw. Atorvastatin → Pravastatin oder Fluvastatin** kann die Symptome vermindern oder beseitigen
- Allerdings auch **Klasseneffekt** der Statine möglich, sodass die Symptomatik fortbesteht.

106

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**




Absetzen und Neubeginn der Statintherapie:

- **Statin absetzen** - wenn dasselbe Statin nach einer gewissen Zeit wieder angesetzt wird, treten die **vormals beklagten Beschwerden** bei vielen Patienten nicht erneut auf.

Ann Intern Med 2013;158:526-534

107

Discontinuation of Statins in Routine Care Settings
A Cohort Study



considered to be at high risk for such events are also generally excluded (31). In clinical practice, however, such patients may be prescribed statins. Finally, some of the statin-related events reported by the patients may not be due to statins, as evidenced by the high rates of adverse reactions reported in the placebo group in clinical trials (34).

We found that most patients (more than 90%) who were rechallenged with a statin after a statin-related event could ultimately tolerate one; few of the rechallenged patients had another statin-related event, and serious reactions, such as rhabdomyolysis, were rare. Patients who were rechallenged were not selected at random and were less likely to have CK elevations. However, among the few patients who had documented CK elevations and were

rechallenged with a statin, most could continue statin therapy long-term. Our results, therefore, support the hypothesis that many statin-related events reported in observational studies may not be caused by these medications, whereas other events may either be mild enough to be tolerable or not be reproducible with other statins.

Discontinuation of statins, particularly in high-risk patients, is associated with increased risk for cardiovascular events and may even affect overall mortality (27, 34). Therefore, guidelines generally advocate a conservative approach to stopping statin therapy. Discontinuation due to tolerable myalgia not accompanied by more than 10-fold CK elevations is not recommended, and in the event that the statin is discontinued, most guidelines suggest rechallenging with the same or a different statin (35, 36). Our findings support the guidelines. In keeping with previously published studies in much smaller cohorts (37-43), we found that many patients who were rechallenged after a statin-related event could tolerate a statin long-term and that mild CK elevations were not predictive of long-term statin tolerance.

Ann Intern Med 2013;158:526-534

108

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**

Coenzym-Q10-Supplementierung:

- **Keinerlei Studien**, dass eine Supplementierung mit Coenzym Q10 zu einer Besserung der Symptome führt.

109

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**

Vitamin-D-Supplementierung:

- Glueck CJ 2011: 150 Patienten mit Myalgie bei Statintoleranz: Statin abgesetzt und hochdosiert Vitamin D für 3 Wochen
→ Verdoppelung der 25-OH-Vitamin-D Konzentration
→ bei 87% der Patienten keine erneuten Myalgien
- Hochdosierte Vitamin-D Gabe bei statininduzierter Myopathie (und Vitamin-D-Mangel bzw. -Unterversorgung) ???

110

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**

Low Plasma Vitamin D Levels and Muscle-Related Adverse Effects in Statin Users

Objectives: To determine if low plasma vitamin D level is a risk factor for MAEs in statin users.

Methods: Plasma levels of 25(OH) vitamin D were measured as part of the routine evaluation of unselected statin-treated patients attending the coronary and lipid clinics at our hospital during the period 2007–2010. Medical data on muscle complaints and statin use were retrieved from the medical files. Creatine kinase (CK) levels were derived from the hospital laboratory database.

Results: The sample included 272 patients (141 men) aged 33–89 years. Mean vitamin D level was 48.04 nmol/L. Levels were higher in men (51.0 ± 20.5 vs. 44.7 ± 18.9 nmol/L, $P = 0.001$) and were unaffected by age. MAEs were observed in 106 patients (39%): myalgia in 95 (85%) and CK elevation in 20 (7%); 9 patients (3%) had both. There was no difference in plasma vitamin D levels between patients with and without myalgia (46.3 ± 17.7 vs. 48.9 ± 21.0 nmol/L, $P = 0.31$), with and without CK elevation (50.2 ± 14.6 vs. 47.8 ± 20.3 nmol/L, $P = 0.60$), or with or without any MAE (50.4 ± 15.0 vs. 47.8 ± 10.2 nmol/L, $P = 0.27$). These findings were consistent when analyzed by patient gender and presence/absence of coronary artery disease, and when using a lower vitamin D cutoff (≤ 25 nmol/L).

Conclusions: There is apparently no relationship between plasma vitamin D level and risk of MAEs in statin users.

111

Statininduzierte Myopathien: **Strategien**

Roter Hefereis als Ersatztherapie:

- Senkung des Gesamtcholesterin
- >10 natürlich vorkommende Statine (insbesondere Lovastatin) enthalten.
- Beschwerden wie bei einer Statinmonotherapie möglich

112

Roter Hefereis als Ersatztherapie:



Medikamente:						
Beispiel	Medikament	Dosis 100 mg	Morgens	Mittags	Abend	S
	Atorvastatin	1x 20mg	1	0	1	1
	Simvastatin	1x 20mg	1	0	1	1
	Fluvastatin	1x 20mg	1	0	1	1
	Pravastatin	1x 20mg	1	0	1	1
	Rosuvastatin	1x 20mg	1	0	1	1
	Ezetimib	1x 10mg	1	0	1	1
	PCSK9-Hemmer	1x 120mg	1	0	1	1
	Coenzym Q10	1x 100mg	1	0	1	1
	Vitamin D	1x 2000 IU	1	0	1	1

113

- Reduktion der Statindosis
- Umstellung auf ein anderes Statin
- Absetzen und Neubeginn der Statintherapie
- **Ezetimib, Bempedoinsäure**
- **PCSK9-Hemmer, Inclisiran**
- Coenzym-Q10-Supplementierung
- Vitamin-D-Supplementierung
- Roter-Hefereis-als-Ersatztherapie

114