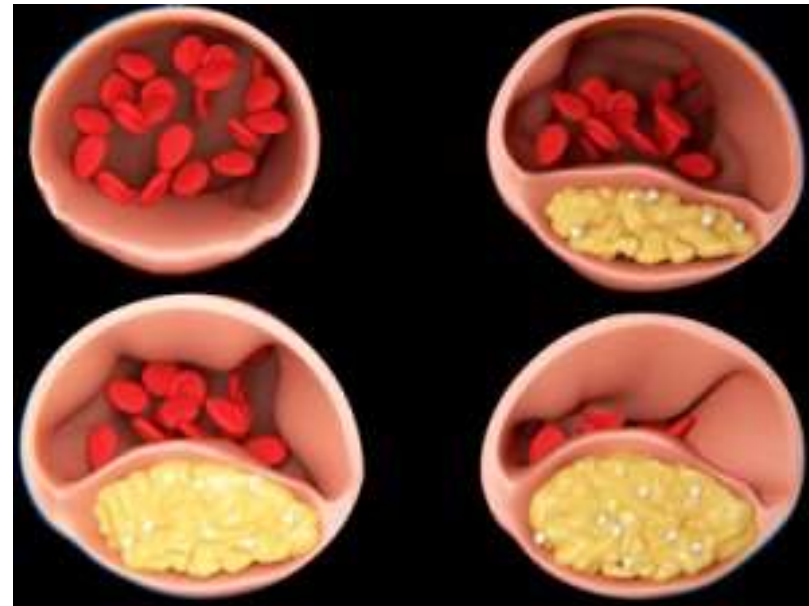


# Der Patient mit Hypercholesterinämie



Herzpraxis Sursee  
**Dr. med. Se-Il Yoon**  
FMH Kardiologie und  
Innere Medizin  
SGSM Sportmedizin

Centralstrasse 35  
CH-6210 Sursee  
Tel. +41 (0)41 921 70 40  
Fax +41 (0)41 921 70 39  
herzsursee@hin.ch  
www.herzsursee.ch



## Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

- Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l
- Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie, Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l
- Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vater erlitt MI mit 76 J., LDL 4.9 mmol/l
- Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA 03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5 mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und Atorvastatin 40 mg verursachen Muskelschmerzen

# **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES  
RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

# Was sagen die Guidelines ?

## 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias

**The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)**

Was sagen die Guidelines:  
Einteilung

**Table 4 Risk categories**

<b>Very high-risk</b>	<p>Subjects with any of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia.</li> <li>• Severe CKD (GFR &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>
<b>High-risk</b>	<p>Subjects with:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol &gt;8 mmol/L (&gt;310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.</li> <li>• Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk).</li> <li>• Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).</li> <li>• A calculated SCORE ≥5% and &lt;10% for 10-year risk of fatal CVD.</li> </ul>
<b>Moderate-risk</b>	<p>SCORE is ≥1% and &lt;5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
<b>Low-risk</b>	<p>SCORE &lt;1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES  
RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**



# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES  
RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

# Was sagen die Guidelines: wie behandeln ?

**Table 16** Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES  
RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

**Zielwert?**

# Difference between Europe and USA

## ACC/AHA Prevention Guideline

OPEN

### **2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults**

**A Report of the American College of Cardiology/American Heart  
Association Task Force on Practice Guidelines**

# Difference between Europe and USA

## 4.2. LDL-C and Non-HDL-C Treatment Goals

The Expert Panel did not find evidence to support titrating cholesterol-lowering drug therapy to achieve optimal LDL-C or non-HDL-C levels because the clinical trials were essentially fixed-dose trials (CQ1 and CQ2). Dosage increases did occur in a few RCTs with the intent of maximizing statin therapy. Therefore, these were not truly tests of defining optimal goals for LDL-C in primary and secondary prevention because not all individuals in the statin treatment groups received drug therapy titrated to achieve a specific LDL-C or

**Table 5. High-, Moderate-, and Low-Intensity Statin Therapy (Used in the RCTs Reviewed by the Expert Panel)\***

High-Intensity Statin Therapy	Moderate-Intensity Statin Therapy	Low-Intensity Statin Therapy
Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately $\geq 50\%$	Daily dose lowers LDL-C, on average, by approximately 30% to $< 50\%$	Daily dose lowers LDL-C, on average, by $< 30\%$
<b>Atorvastatin (40†)–80 mg</b> <b>Rosuvastatin 20 (40) mg</b>	<b>Atorvastatin 10 (20) mg</b> <b>Rosuvastatin (5) 10 mg</b> <b>Simvastatin 20–40 mg‡</b> <b>Pravastatin 40 (80) mg</b> <b>Lovastatin 40 mg</b> <i>Fluvastatin XL 80 mg</i> <b>Fluvastatin 40 mg BID</b> <i>Pitavastatin 2–4 mg</i>	<i>Simvastatin 10 mg</i> <b>Pravastatin 10–20 mg</b> <b>Lovastatin 20 mg</b> <i>Fluvastatin 20–40 mg</i> <i>Pitavastatin 1 mg</i>

# Was sagen die Guidelines: ESC-Ziel ?

**Table 7** Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A	15, 16, 17



**Table 11** Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
In patients at <u>VERY HIGH CV risk<sup>d</sup></u> , an <u>LDL-C goal of &lt;1.8 mmol/L (70 mg/dL)</u> or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>e</sup> is <u>between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL)</u> is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk <sup>d</sup> , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>e</sup> is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk <sup>d</sup> an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

**AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND  
AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY  
GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION  
OF CARDIOVASCULAR DISEASE**

**Table 6  
Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Categories and LDL-C Treatment Goals**

Risk category	Risk factors <sup>a</sup> /10-year risk <sup>b</sup>	Treatment goals		
		LDL-C (mg/dL)	Non-HDL-C (mg/dL)	Apo B (mg/dL)
Extreme risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Progressive ASCVD including unstable angina in patients after achieving an LDL-C &lt;70 mg/dL</li> <li>– Established clinical cardiovascular disease in patients with DM, CKD 3/4, or HeFH</li> <li>– History of premature ASCVD (&lt;55 male, &lt;65 female)</li> </ul>	<55 1.4 mmol/l	<80	<70
Very high risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Established or recent hospitalization for ACS, coronary, carotid or peripheral vascular disease, 10-year risk &gt;20%</li> <li>– Diabetes or CKD 3/4 with 1 or more risk factor(s)</li> <li>– HeFH</li> </ul>	<70 1.8mmol/l	<100	<80
High risk	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ≥2 risk factors and 10-year risk 10-20%</li> <li>– Diabetes or CKD 3/4 with no other risk factors</li> </ul>	<100 2.6mmol/l	<130	<90
Moderate risk	≤2 risk factors and 10-year risk <10%	<100	<130	<90
Low risk	0 risk factors	<130 3.4mmol/l	<160	NR



# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA  
10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

**Zielwert?**

**LDL < 1.8 mmol/l**



# Therapie

- Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l  
Crestor 20 mg → LDL 1.7 mmol/l, ASS 100 mg, Lisinopril 20 mg, Bisoprolol 5 mg
- Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie, Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l
- Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vater erlitt MI mit 76 J., LDL 4.9 mmol/l
- Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA 03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5 mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und Atorvastatin 40 mg verursachen Muskelschmerzen

# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie (150/95 mmHg),  
Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l

## AGLA Risikorechner

Mit der Nutzung des AGLA Risikorechners bestätigen Sie, dass Sie die [Nutzungsbedingungen](#) gelesen haben und damit einverstanden sind.

- Erläuterungen zum AGLA Risikorechner

Allgemeine Angaben	Blutfettwerte	Weitere Angaben
<p><b>Alter in Jahren</b> (20-75 Jahre)</p> <input type="text" value="49"/> Alter	<p><b>LDL</b> (1.94-6.47 mmol/l)</p> <input type="text" value="3.7"/> mmol/l	<p><b>Raucher</b></p> <p><input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein</p>
<p><b>Syst. BD in mmHg</b> (100-225 mmHg)</p> <input type="text" value="150"/> mmHg	<p><b>HDL</b> (0.65-1.94 mmol/l)</p> <input type="text" value="1.1"/> mmol/l	<p><b>Diabetes</b></p> <p><input type="radio"/> Ja <input checked="" type="radio"/> Nein</p>
<p><b>Geschlecht</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> Mann <input type="radio"/> Frau</p>	<p><b>TG</b> (0.57-4.52 mmol/l)</p> <input type="text" value="1.5"/> mmol/l	<p><b>Herzinfarkt bei Eltern, Grosseltern oder Geschwister vor dem 60. Lebensjahr</b></p> <p><input checked="" type="radio"/> Ja <input type="radio"/> Nein</p>
<input type="button" value="Rechnen"/>		<input type="button" value="Eingaben löschen"/>
<h3>Bewertung</h3>		
<p>4.7% Niedriges Risiko</p>		

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

## **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie (150/95 mmHg), Vater erlitt MI mit 50 J.,  
LDL 3.7 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

# Was sagen die Guidelines: Ziel ?

**Table 7** Recommendations for lipid analyses as treatment target in the prevention of CVD

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
LDL-C is recommended as target for treatment.	I	A	15, 16, 17



**Table 11** Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
In patients at <b>VERY HIGH CV risk<sup>d</sup></b> , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>e</sup> is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at <b>HIGH CV risk<sup>d</sup></b> , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C <sup>e</sup> is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at <b>LOW or MODERATE risk<sup>d</sup></b> an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

# Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie (150/95 mmHg),  
Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

**Zielwert?**

**LDL < 3 mmol/l**

# Therapie

- Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l  
Crestor 20 mg → LDL 1.7 mmol/l, ASS 100 mg, Lisinopril 20 mg, Bisoprolol 5 mg
- Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie, Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l  
Atorvastatin 40 mg → LDL 2.8 mmol/l, Candesartan 16 mg
- Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vater erlitt MI mit 76 J., LDL 4.9 mmol/l
- Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA 03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5 mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und Atorvastatin 40 mg verursachen Muskelschmerzen



## **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie (160/90 mmHg),  
Diabetes mellitus Typ 2, Vater erlitt MI mit 76 J.,  
LDL 4.9 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Riskofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

## **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie (160/90 mmHg),  
Diabetes mellitus Typ 2, Vater erlitt MI mit 76 J.,  
LDL 4.9 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

## **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie (160/90 mmHg),  
Diabetes mellitus Typ 2, Vater erlitt MI mit 76 J.,  
LDL 4.9 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

**Zielwert?**

# Was sagen die Guidelines: Einteilung

## 1. Höchstrisiko (very high risk):

- Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (ACS, Bypass oder PCI, CVI, PAVK usw)
- Diabetes mellitus mit Organschaden (Proteinurie) oder mit anderen Risikofaktoren
- Schwere Niereninsuffizienz (GFR  $<30$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>).
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 10\%$

## 2. Hochrisiko:

- Deutlich erhöhter single Risikofaktor wie familiäre Hypercholesterinämie (Chol  $> 8$  mmol/l, LDL  $> 4.9$  mmol/l) und schwere Hypertonie
- Diabetes mellitus ohne Endorganschaden (z. B: junge Pat. mit DM Typ 1)
- Moderate Niereninsuffizienz (GFR 30 – 59 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)
- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 5\%$  and  $< 10\%$

## 3. Leicht erhöhtes Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $\geq 1\%$  and  $< 5\%$

## 4. Niedriges Risiko:

- 10 Jahresrisiko-SCORE  $< 1\%$

## **Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert**

Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie (160/90 mmHg),  
Diabetes mellitus Typ 2, Vater erlitt MI mit 76 J.,  
LDL 4.9 mmol/l

**Cholesterintherapie?**

**JA**

**Welches Medikament?**

**Statin**

**Zielwert?**

**LDL < 1.8 mmol/l**

# Therapie

- Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l  
Crestor 20 mg → LDL 1.7 mmol/l, ASS 100 mg, Lisinopril 20 mg, Bisoprolol 5 mg
- Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie, Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l  
Atorvastatin 40 mg → LDL 2.8 mmol/l, Candesartan 16 mg
- Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vater erlitt MI mit 76 J., LDL 4.9 mmol/l  
Atorvastatin 40 mg, Ezetrol 10 mg → LDL 2.0 mmol/l, Vascord 40/10 mg, Janumet 50/1000 mg, ASS 100mg
- Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA 03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5 mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und Atorvastatin 40 mg verursachen Muskelschmerzen



## Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA  
03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5  
mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und  
Atorvastatin 40 mg verursachen  
Muskelschmerzen

**Zielwert?**

**LDL < 1.8 mmol/l**

# Was sagen die Guidelines: wie behandeln ?

**Table 16** Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of <u>statin intolerance</u> , <u>ezetimibe</u> or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, <u>statin combination</u> with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

## Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA  
03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5  
mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und  
Atorvastatin 40 mg verursachen  
Muskelschmerzen

**Ezetimibe 10 mg**

**LDL 3.1 mmol/l**

**Wie weiter?**

# Was sagen die Guidelines: wie behandeln ?

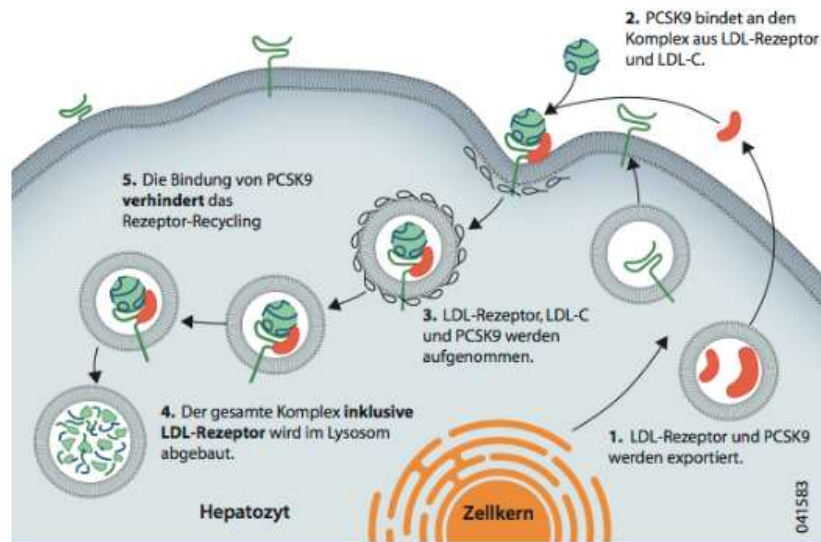
**Table 16** Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class <sup>a</sup>	Level <sup>b</sup>	Ref <sup>c</sup>
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A	62, 64, 68
In the case of statin intolerance, ezetimibe or bile acid sequestrants, or these combined, should be considered.	IIa	C	239, 256, 257
If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.	IIa	B	63
If the goal is not reached, statin combination with a bile acid sequestrant may be considered.	IIb	C	
In patients at very high-risk, with persistent high LDL-C despite treatment with maximal tolerated statin dose, in combination with ezetimibe or in patients with statin intolerance, a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C	115, 116

# PCSK 9-Hemmer

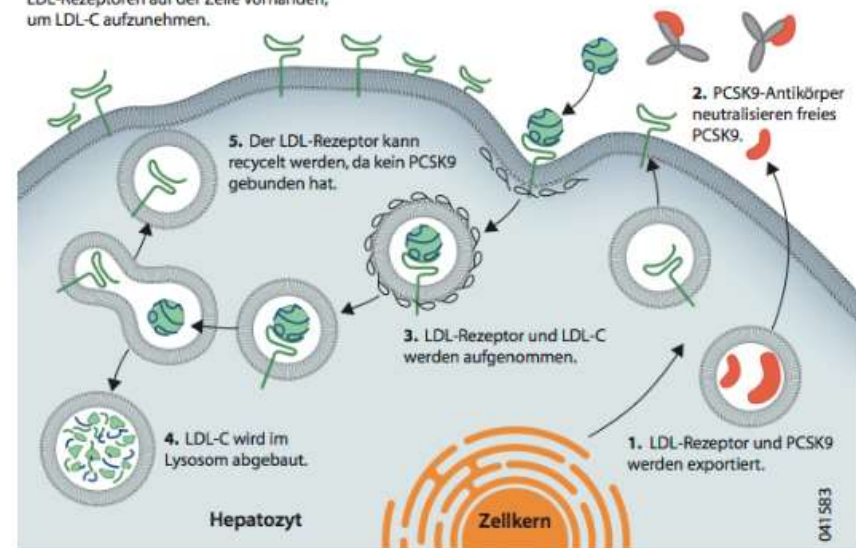
## Evolocumab (Repatha) / Alirocumab (Praluent)

Die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor verhindert das Rezeptor-Recycling. Somit stehen weniger LDL-Rezeptoren zur Verfügung um LDL-Cholesterin abzubauen. (Bild 1/2)



PCSK9-Antikörper neutralisieren PCSK9 und erhöhen so die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Bild (2/2)

6. Aufgrund des Recyclings sind mehr LDL-Rezeptoren auf der Zelle vorhanden, um LDL-C aufzunehmen.



# PCSK 9-Hemmer

## Evolocumab (Repatha) / Alirocumab (Praluent)

### Efficacy in Clinical Trials

- Evolocumab and alirocumab have similar effects on LDL (no head-to-head trials for direct comparison)<sup>4</sup>
  - Alirocumab: 39% to 62% ↓ LDL
  - Evolocumab: 47% to 56% ↓ LDL
- New meta-analysis<sup>5</sup> evaluated 24 phase 2 or 3 RCTs comparing PCSK9 inhibitor therapy vs placebo:
  - LDL significantly decreased by ~50% with PCSK9 inhibitors (P<.001)

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

FOURIER: **F**urther cardiovascular **OU**tcomes **R**esearch with  
PCSK9 **I**nhibition in subjects with **E**levated **R**isk



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

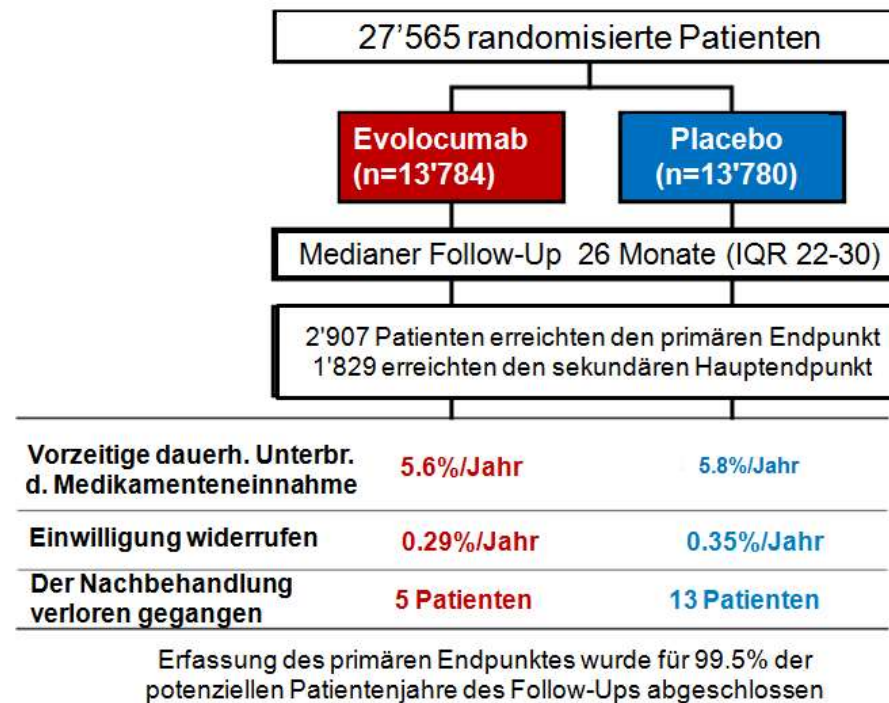
## Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

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., Hwei 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\*

N Engl J Med 2017; 376:1713-1722 | [May 4, 2017](#) | DOI: 10.1056/NEJMoa1615664

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

## Disposition der Patienten während der Studie





# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

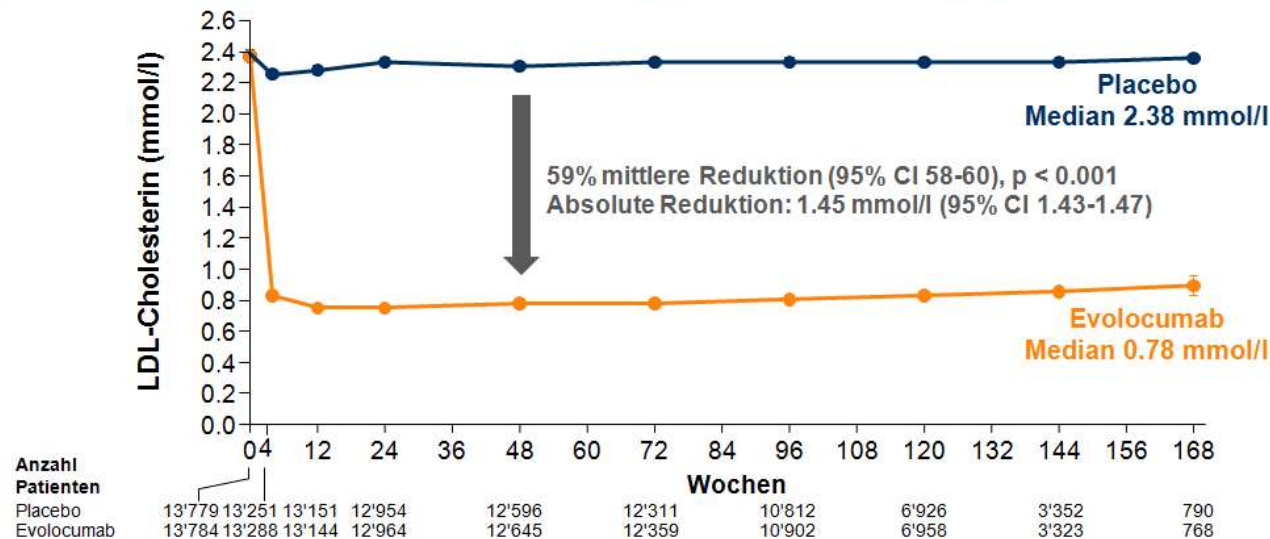
## Baseline Lipid-senkende Therapien und Lipidparameter

Charakteristika	Evolocumab (n = 13'784)	Placebo (n = 13'780)
<b>Statinanwendung* – n (%)</b>		
Hoch dosiert	9'585 (69.5)	9'518 (69.1)
Moderat dosiert	4'161 (30.2)	4'231 (30.7)
Niedrig dosiert, unbekannte Dosierung oder keine Daten	38 (0.3)	31 (0.2)
Ezetimib – n (%)	726 (5.3)	714 (5.2)
<b>Andere Herz-Kreislauf-Medikamente – n/total n (%)</b>		
Aspirin und/oder P2Y <sub>12</sub> -Hemmer	12'766/13'772 (92.7)	12'666/13'767 (92.0)
Betablocker	10'441/13'772 (75.8)	10'374/13'767 (75.4)
ACE-Hemmer oder ARB und/oder Aldosteron-Antagonist	10'803/13'772 (78.4)	10'730/13'767 (77.9)
<b>Lipidmessungen - Median (IQR) – mmol/l</b>		
LDL-Cholesterin – mmol/l	2.38 (2.07, 2.82)	2.38 (2.07, 2.82)
Gesamtcholesterin – mmol/l	4.34 (3.90, 4.86)	4.34 (3.90, 4.89)
HDL-Cholesterin – mmol/l	1.14 (0.96, 1.37)	1.14 (0.96, 1.37)
Triglyzeride – mmol/l	1.51 (1.14, 2.07)	1.50 (1.12, 2.04)
Lp(a) – nmol/l	37 (13, 166)	37 (13, 164)

\*Statin-Dosis gemäss den ACC/AHA-Guidelines. Es ist zu beachten, dass in einigen Ländern, in denen FOURIER durchgeführt wurde, höhere Statindosen nicht zugelassen sind. HDL, High-Density-Lipoprotein; LDL, Low-Density Lipoprotein; Lp(a) = Lipoprotein(a); IQR = Interquartilsabstand  
Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664  
Malinowski HJ, et al. *J Clin Pharmacol*. 2008;48:900-908

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

## Medianer LDL-C-Spiegel im Zeitverlauf: Alle Patienten



Das LDL-C wurde in der Evolocumab-Gruppe signifikant reduziert (Median: 0.78 mmol/l) einschl. 42%, die Werte von  $\leq 0.65$  mmol/l erreichten vs.  $< 0.1\%$  in der Placebo-Gruppe

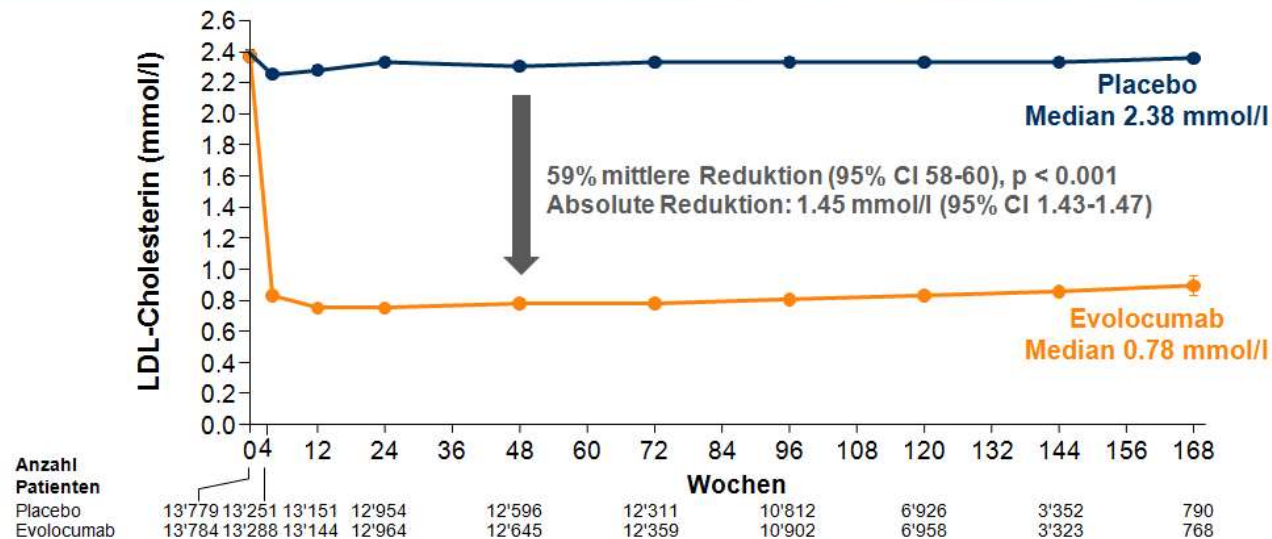
23

Bei den aufgeführten Daten handelt es sich um Medianwerte mit 95% Konfidenzintervallen in den beiden Armen; ITT.

Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

## Medianer LDL-C-Spiegel im Zeitverlauf: Alle Patienten



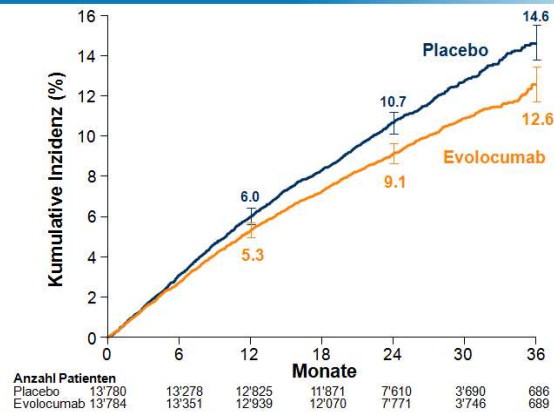
**Das LDL-C wurde in der Evolocumab-Gruppe signifikant reduziert (Median: 0.78 mmol/l) einschl. 42%, die Werte von ≤ 0.65 mmol/l erreichten vs. < 0.1% in der Placebo-Gruppe**

Bei den aufgeführten Daten handelt es sich um Medianwerte mit 95% Konfidenzintervallen in den beiden Armen; ITT.

Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

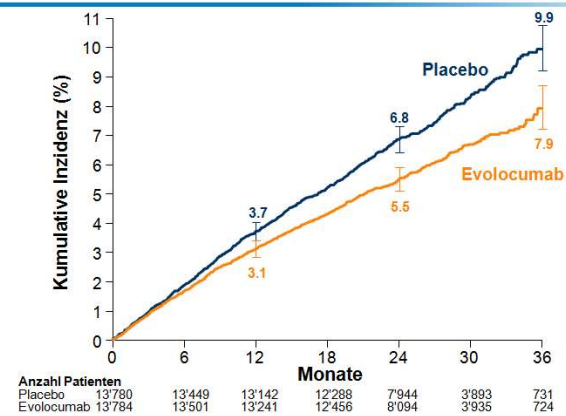
**Primärer Endpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, MI, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina oder koronare Revaskularisierung**



**HR 0.85 (95% CI 0.79 bis 0.92);  $p < 0.001$**

MI = Myokardinfarkt; HR = Hazard ratio  
Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

**Sekundärer Hauptendpunkt: Kombination aus kardiovaskulärem Tod, MI oder Schlaganfall**



**HR 0.80 (95% CI 0.73 bis 0.88);  $p < 0.001$**

MI = Myokardinfarkt; HR = Hazard ratio  
Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

# Erste Outcome-Studie mit PCSK9-Hemmer: FOURIER-Studie Evolocumab (Repatha)

## Unerwünschte Ereignisse von Interesse und Labormessungen in der Sicherheitspopulation\*

Unerwünschte Ereignisse, n (%)	Evolocumab (n = 13'769)	Placebo (n = 13'756)
Reaktion an der Injektionsstelle**	296 (2.1)	219 (1.6)
Allergische Reaktionen	420 (3.1)	393 (2.9)
Muskelbezogene Ereignisse	682 (5.0)	656 (4.8)
Rhabdomyolyse	8 (0.1)	11 (0.1)
Katarakt	228 (1.7)	242 (1.8)
Beurteilter Fall eines Neuauftretens von Diabetes†	677 (8.1)	644 (7.7)
Neurokognitive Ereignisse	217 (1.6)	202 (1.5)
<b>Laboregebnisse - n/total n (%)</b>		
Aminotransferase >3x ULN	240/13'543 (1.8)	242/13'523 (1.8)
Kreatinkinase >5x ULN	95/13'543 (0.7)	99/13'523 (0.7)



\*Sicherheitsbewertungen schlossen alle randomisierten Patienten ein, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhielten und für die es post-Dosis-Daten gibt. \*\*Die Differenz zwischen den Gruppen war nominell signifikant (p<0.001). †HR 1.05 (95% CI 0.94-1.17); Denominatoren von 8'337 (Evolocumab) und 8'339 (Placebo), da Patienten mit weit verbreitetem Diabetes zu Beginn der Studie ausgeschlossen wurden.

<b>Laboregebnisse (%)</b>		
Bindende Antikörper	<b>0.3</b>	<b>n/a</b>
Neutralisierende Antikörper	<b>keine</b>	<b>n/a</b>

38

ULN = Upper limit of normal

Sabatine MS, et al. *NEJM*. [published online ahead of print March 17, 2017]. doi: 10.1056/NEJMoa1615664

## Cholesterintherapie Ja/Nein - wie - Zielwert

Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA  
03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5  
mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und  
Atorvastatin 40 mg verursachen  
Muskelschmerzen

**Ezetimibe**

**LDL 3.1 mmol/l**

**PCSK 9-Hemmer:**

**LDL 0.07 mmol/l**

# Therapie

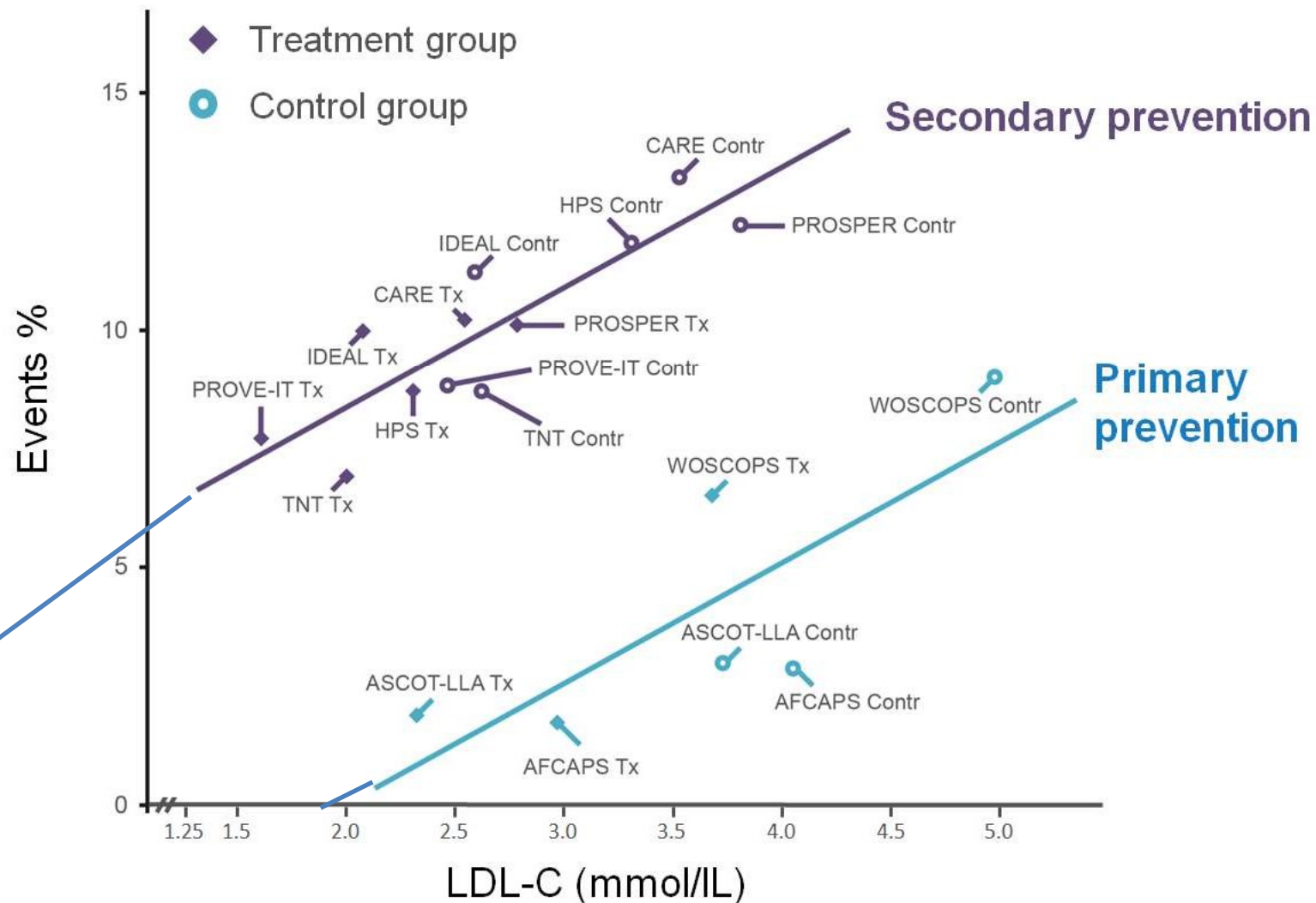
- Fall 1: 51 j. Mann, St. n. STEMI 10/2015, DES RIVA 10/2015, EF 40%, LDL 3.5 mmol/l  
Crestor 20 mg → LDL 1.7 mmol/l, ASS 100 mg, Lisinopril 20 mg, Bisoprolol 5 mg
- Fall 2: 49 j. Mann, art. Hypertonie, Vater erlitt MI mit 50 J., LDL 3.7 mmol/l  
Atorvastatin 40 mg → LDL 2.8 mmol/l, Candesartan 16 mg
- Fall 3: 53 j. Mann, art. Hypertonie, Diabetes mellitus, Vater erlitt MI mit 76 J., LDL 4.9 mmol/l  
Atorvastatin 40 mg, Ezetrol 10 mg → LDL 2.0 mmol/l, Vascord 40/10 mg, Janumet 50/1000 mg, ASS 100mg
- Fall 4: 68 j. Frau, NSTEMI 03/2016, DES RCA, RIVA 03/2016, EF 62%, LDL 4.9 mmol/l, mit Crestor 5 mg LDL 3.8 mmol/l, Crestor 10 mg und Atorvastatin 40 mg verursachen Muskelschmerzen  
Crestor 5 mg, Repatha 2x 140 mg s.c./Mt → LDL 0.07 ml/l, Lisinopril 20 mg, Aspirin 100mg

**Fazit: Cholesterin muss gesenkt werden.**

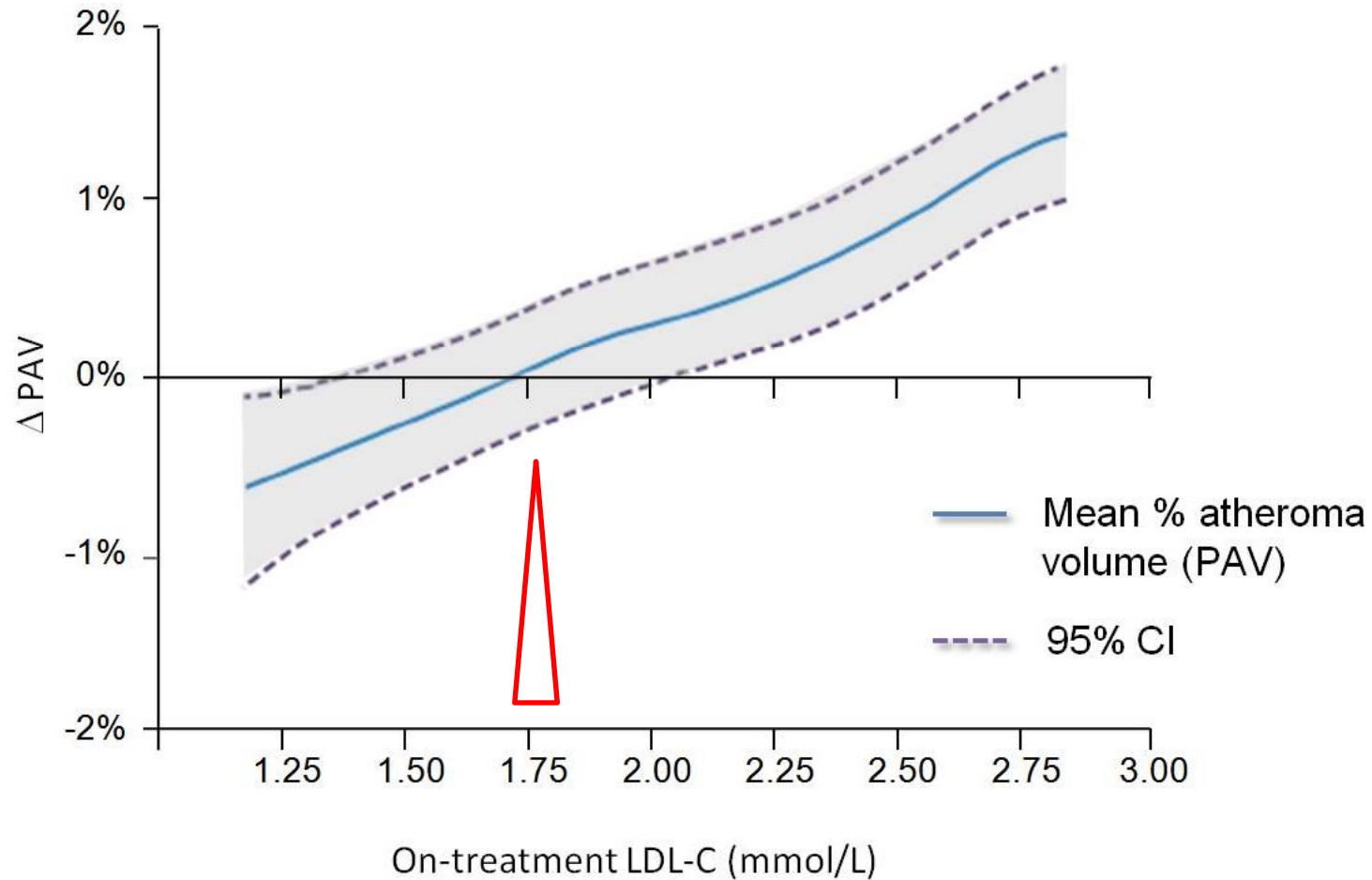
**Wie tief darf Cholesterin gesenkt werden?**



# Pharmacological evidence shows lower LDL-C levels are associated with lower CV event rates



# Very potent LDL lowering is associated with atherosclerosis regression



**Wie tief darf Cholesterin gesenkt werden?**

**So tief wie möglich: unter 1 mmol/l  
(Fourier-Studie: unter 0.78 mmol/l)**

# Andere Art der Cholesterinsenkung

## Vielen Dank

### Die 4 Flaschen des Lebens



Flasche 1



Flasche 2



Flasche 3



Flasche 4

**Kacke, ich bin schon bei 3...**

