

# Leitliniengerechte Therapie bei Fettstoffwechselstörungen?

Wunsch und Wirklichkeit im Versorgungsalltag

Dr. med. Joachim Fessler

2. Dezember 2015

Frankfurt

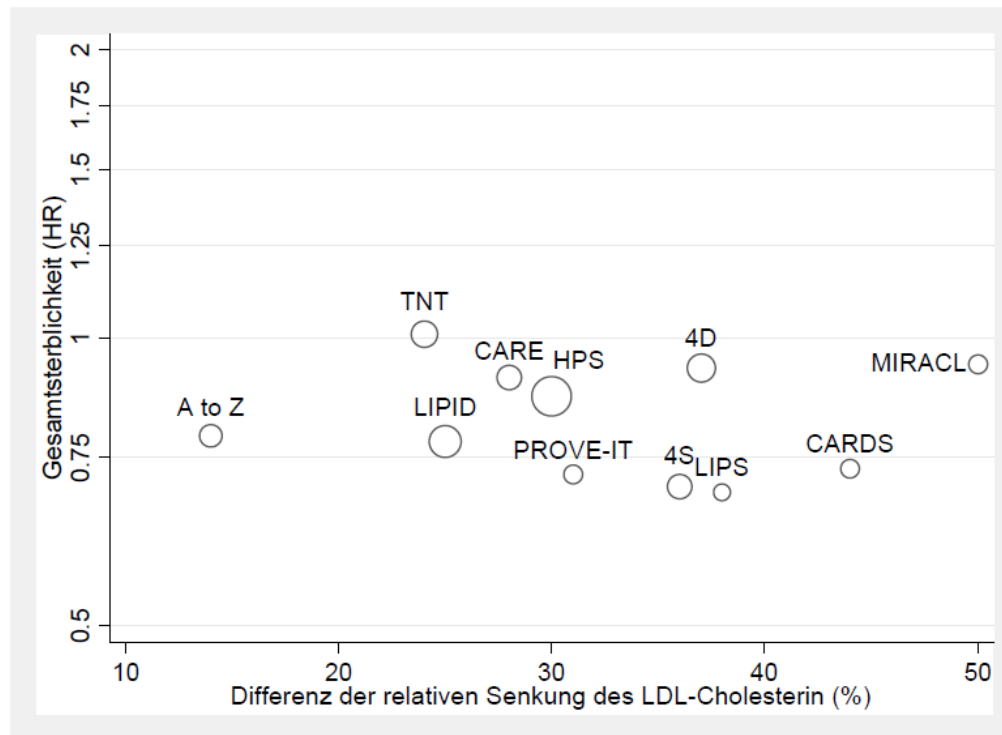
# Auswahl der Leitlinie

1. IQWiG 2005 Nutzenbewertung der Statine
2. AKDAE 2012
3. NVL KHK 2014
4. ACC/AHA 2013
5. ESC stabile Angina pectoris 2013
6. S3 Leitlinie Kardiovaskuläre Prävention 2015

# IQWIG 2005

Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin

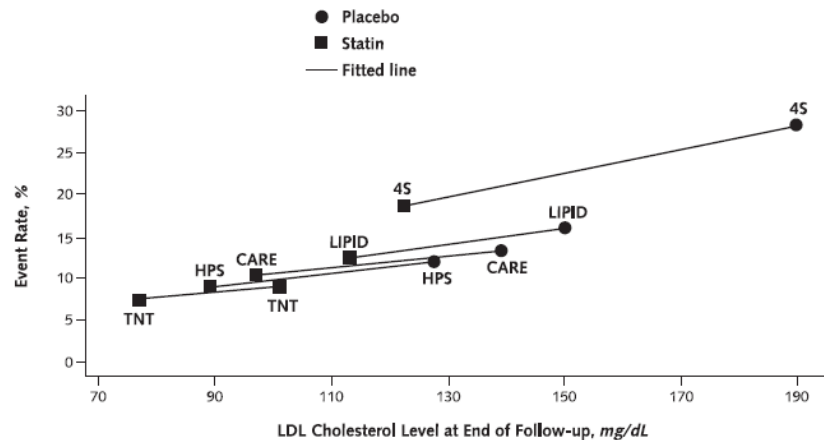
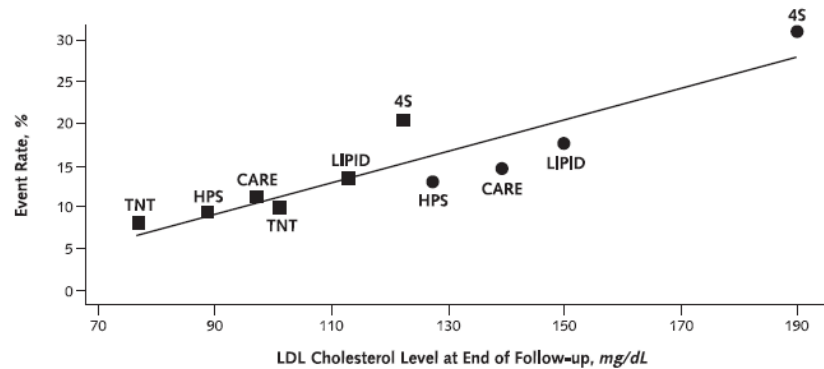
Abbildung 9: Meta-Regression zum Endpunkt „Gesamtsterblichkeit“



$p = 0,81$  für Einfluss der Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins auf Hazard Ratio; Änderung des Hazard Ratio je 1%-Punkt Differenz der relativen Senkung des LDL-Cholesterins (mit 95% Konfidenzintervall in Klammern): 1,00 (0,99-1,01).

# Ziel-LDL Bestimmung durch Extrapolation, 2006

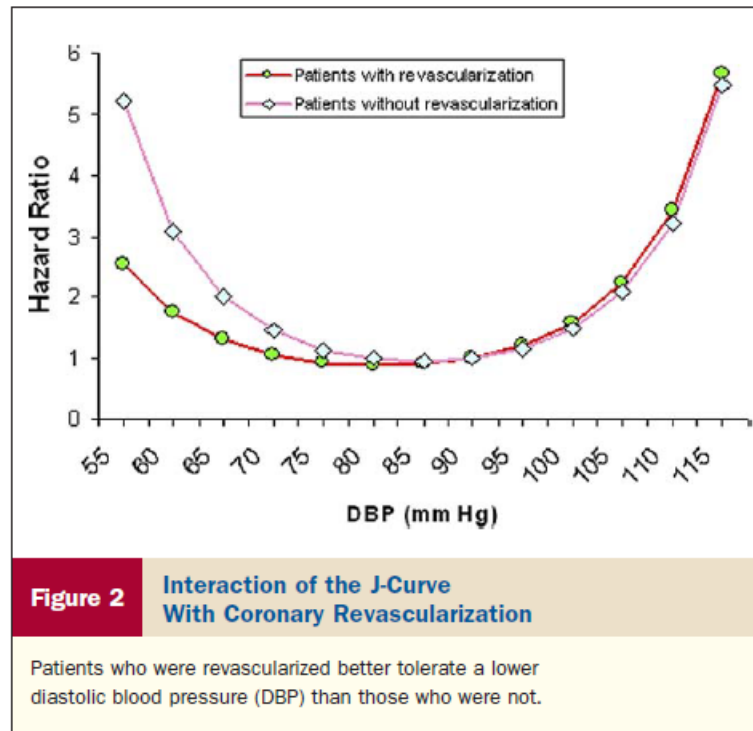
Figure 4. Summary of lipid studies.



*Ann Intern Med.* 2006;145:520-530.

Dr. med. Joachim Fessler

# Hausärzte kennen J-Kurven: Blutdruck, HbA1C, BMI etc.



Franz H. Messerli, MD,\* Gurusher S. Panjra, MD†

doi:10.1016/j.jacc.2009.05.073

Dr. med. Joachim Fessler

# Indikation zu Lipidtherapie ?

- Laborwerte wie Cholesterin, LDL oder HDL
- Endpunkte wie Morbidität und Mortalität
- Primäre Prävention, Risikoeinschätzung
- Sekundäre Prävention ?
- Sonstige ?

# Indikationsstellung AKDAE 2012

## I. Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen („Primärprävention“)

a) Patienten mit mittelhohem

KHK-Risiko: 10–20 % für 10 Jahre

- Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)
- Bei grenzwertig hohem Risiko (nahe 20 %) in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren

(siehe oben) im Einzelfall Statingabe in Standarddosierung

(z. B. Simvastatin 40 mg/Tag) erwägen.

b) Patienten mit hohem KHK-Risiko:

≥ 20 % für 10 Jahre

- Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)
- Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).

# Indikationsstellung AKDAE 2012

## II. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankungen („Sekundärprävention“) oder familiärer Hyperlipidämie

a) Patienten mit KHK, zerebrovaskulärer

Erkrankung, pAVK, abdominellem Aortenaneurysma

- Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)
- Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).
- Dosiserhöhung bei besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren, KHK + eingeschränkte Nierenfunktion).  
Orientierung an LDL-Cholesterinkonzentrationen: LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); LDL-Senkung um 30–40 %; bei akutem Koronarsyndrom ggf. auch LDL < 80 mg/dl (< 2 mmol/l).



# Empfehlung Fettstoffwechselstörung NVL 2014

## Empfehlungen/Statements

## Empfehlungsgrad

### Fettstoffwechselstörungen

Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden.

#### 10-1

↑↑

Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.

#### 10-2

↑↑

Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.

#### 10-3

↑↑

Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen ein Statin erhalten, da bei ihnen Statine auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen.

s. auch Kapitel 11: Medikamentöse Therapie, cholesterinsenkende Medikamente

# Empfehlung Lipidsenker NVL 2014

## Lipidsenker

### 11-14

↑↑

HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.

### 11-15

↑↑

Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.

### 11-16

↑

Bei Nebenwirkungen unter Statinen sollte durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden.

### 11-17

↔

Bei Unverträglichkeit von Statinen kann zur Lipidsenkung ein anderes Medikament in Kombination mit einem Statin in geringer Dosis oder als Monotherapie erwogen werden (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer).

# Strategien gefragt, NVL 2014

- **Strategie der festen Dosis**
- Die bisher publizierten Studien zur Wirksamkeit der Statine setzten überwiegend eine feste Dosis ein [465]. Bei wenigen Studien wurde eine geringfügige Dosisanpassung vorgenommen. Eine Titration mit Dosiserhöhung und Einsatz von zusätzlichen Medikamenten wurde lediglich in der CARE-Studie [297] geprüft. Interessanterweise wurde auch in den Hochdosisstudien jeweils eine feste Dosis (meist Atorvastation 80 mg/d) verabreicht. Eine Titrierung auf die heute propagierten Zielwerte wurde in keiner der kontrollierten Studien evaluiert. Damit ist die Evidenzbasierung der „Strategie der festen Dosis“ wesentlich stabiler.
- **Strategie der Titration**
- Es liegen mehrere Studien vor, die Statine mit einer geringeren und mit einer stärkeren LDL-Senkung vergleichen (z. B. PROVE-IT [504], A-to-Z [493], TNT [505], ALLIANCE [506], REVERSAL [507], IDEAL [508]). Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass eine stärkere LDL-Cholesterinspiegelsenkung prinzipiell zu einer stärkeren Risikoreduktion führt. Allerdings vergleichen diese Studien LDL-Cholesterinwerte im Bereich  $< 80$  mg/dl mit Werten um 100 mg/dl, d. h. weit unterhalb des Zielwertes von 100 mg/dl. Aufgrund der log-linearen Bedeutung des Cholesterins für das kardiovaskuläre Risiko ist der absolute Gewinn einer LDL-Cholesterinspiegelsenkung z. B. von 100 mg/dl auf 80 mg/dl kleiner als z. B. von 150 mg/dl auf 130 mg/dl. Daher werden LDL-Cholesterinwerte  $< 80$  mg/dl oder gar  $< 70$  mg/dl ausdrücklich nicht als generelles Therapieziel für Patientinnen/Patienten mit stabiler KHK empfohlen. Für die große Gruppe der Menschen mit stabiler KHK ist der absolute Vorteil einer aggressiveren Therapie im Vergleich zu einer „moderaten“ LDL-Cholesterinspiegelsenkung auf 100 mg/dl nur gering ausgeprägt und bisher nicht eindeutig belegt.

# NVL, Konsultationsfassung 2015

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden.	
<b><u>6-1</u></b> Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder fettmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel alleine nicht ausreichend.	↑↑
<b><u>6-2</u></b> Im Rahmen einer medikamentösen Lipid-Senkung stellen aufgrund der überlegenen Datenlage Statine die Medikamente der ersten Wahl dar.	↑↑
<b><u>6-3</u></b> Alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen ein Statin erhalten, da bei ihnen Statine auch unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose führen.	↑↑
siehe auch Kapitel 7 „Medikamentöse Therapie (aktualisiert 2011)“, cholesterinsenkende Medikamente	

# NVL, Konsultationsfassung 2015

Empfehlungen/Statements	Empfehlungsgrad
<b><u>7-14</u></b> HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine) sollen als Lipidsenker der ersten Wahl eingesetzt werden, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit bei Personen mit KHK belegt wurde.	↑↑
<b><u>7-15</u></b> Alle Patientinnen/Patienten mit koronarer Herzkrankheit sollen unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit mit einem Statin behandelt werden.	↑↑

1. Senkung des LDL-Cholesterinspiegels auf einen Zielwert < 100 mg/dl (< 2,6 mmol/L) (DGK, DGIM);
2. Strategie der festen Dosis (DEGAM).

# Leitlinie ESC stabile Angina pectoris, 2013

## 7.1.2.6 Lipid management

Dyslipidemia should be managed according to lipid guidelines with pharmacological and lifestyle intervention.<sup>62</sup> Patients with established CAD are regarded as being at very high risk for cardiovascular events and statin treatment should be considered, irrespective of low density lipoprotein (LDL) cholesterol (LDL-C) levels. The goals of treatment are LDL-C below 1.8 mmol/L (70 mg/dL) or 50% LDL-C reduction when target level cannot be reached. In the majority of patients this is achievable through statin monotherapy. Other interventions (e.g. fibrates, resins, nicotinic acid, ezetimibe) may lower LDL cholesterol but no benefit on clinical outcomes has been reported for these alternatives.

# ACC/AHA 2013 Guideline: Cholesterol + CV-Risk

Neu:

- Gesamtrisiko Herzinfarkte + Schlaganfälle
- Neue US-Daten auch für Farbige  
(Pooled Cohort Equations)
- Keine Evidenz für LDL-Zielwerte => Fixdosis
- Nur Evidenz für Statine
- Statine ab 7,5% Risiko CVD/10Jahre
- Statine ab LDL 190mg/dl in Hochdosis
- Statine für Diabetiker (ab 7,5%Risiko in Hochdosis)
- Statine in Hochdosis für Hochrisiko-Patienten
- >75Jahre => individuelle Risikoanalyse

# ACC/AHA 2013 Guideline: Cholesterol + CV-Risk

1. The panel makes no recommendations for or against specific LDL-C or non-HDL-C targets for the primary or secondary prevention of ASCVD.
2. High-intensity statin therapy should be initiated or continued as first-line therapy in women and men  $\leq 75$  years of age who have *clinical ASCVD\**, *unless contraindicated*.



# S3 Kardialvaskuläre Risikoprävention 2015

## 4.2.2.2

### **Empfehlung** Empfehlungsgrad **B**

**Bei einem absoluten Risiko über 20% für kardiovaskuläre Ereignisse in 10 Jahren sollte eine Statintherapie angeboten werden.**

# S3 Kardialvaskuläre Risikoprävention 2015

## 4.2.2.5

### Statement

Level of evidence **T Ia**

**Bei Statinunverträglichkeit gibt es keine  
gleichwertigen Alternativen.**

# S3 Kardialvaskuläre Risikoprävention 2015

<b>Statine</b>	Mortalität gesamt	Kardiale Mortalität	Kardiale Ereignisse	Cerebrale Ereignisse	Kardiovaskuläre Ereignisse
Relatives Risiko (95% CI)	<b>0.86</b> (0.79- 0.94)	0,82 (0.70-0,96)	<b>0.73</b> (0.67-0.80)	<b>0.78</b> (0.68-0.89)	<b>0.75</b> (0.70-0.81)
NNT bei 10% Risiko	<b>72</b> (48-168)	<b>56</b> (34-250)	<b>36</b> (32-50)	<b>46</b> (32-92)	<b>40</b> (34-68)
NNT bei 20% Risiko/10J	<b>36</b> (24-84)	<b>28</b> (17-125)	<b>19</b> (16-25)	<b>23</b> (16-46)	<b>20</b> (17-34)
NNT bei 50% Risiko/10J	<b>15</b> (10-34)	<b>12</b> (7-50)	<b>8</b> (7-10)	<b>10</b> (7-19)	<b>8</b> (7-11)
Level of Evidence	T1a	T1a	T1a	T1a	T1a

# IMPROV-IT Studie 2015 AT 06/15

Studienbeginn 2005

- ❓ **Als Zusatz zu Simvastatin (ZOCOR, Generika) mindert Ezetimib (EZETROL, in INEGY u. a.) im Vergleich zu Simvastatin allein in der IMPROVE-IT-Studie einen Kombinationsendpunkt kardiovaskulärer Ereignisse in sieben Jahren geringfügig von 34,7% auf 32,7% (Number Needed to Treat [NNT] = 350/Jahr).**
- ❓ **Als einzige Endpunktkomponente wird die Rate der Myokardinfarkte gesenkt (NNT = 412/Jahr). Dass zu diesen Ereignissen aufgrund überholter Myokardinfarktdefinition auch fraglich relevante periprozedurale Enzymanstiege gerechnet werden, mindert die ohnehin zweifelhafte klinische Bedeutung des Zusatznutzens von Ezetimib weiter.**
- ❓ **Aufgrund beträchtlicher Verluste in der Nachbeobachtung ist das knapp signifikante Ergebnis zum primären Endpunkt zudem wenig robust.**
- ❓ **Auf die Sterblichkeit hat Ezetimib keinen Einfluss.**
- ❓ **Wir sehen weiterhin keine Indikation für zusätzliches Ezetimib.**

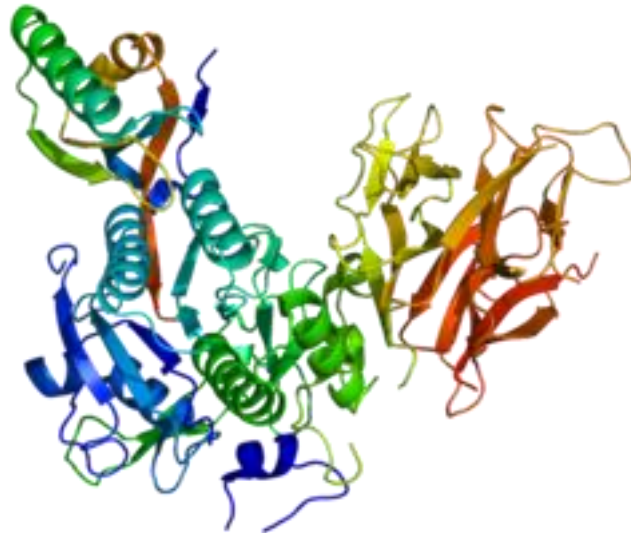
# Hauptproblem für den Hausarzt

- Im Arztbrief der Kardiologen wird oft ein Zielwert empfohlen
- Dies ist oft mit der bedrohlichen Formulierung einer Konsequenz verbunden, falls dies nicht erfolgt
- Der Patient wird durch diesen Dissens stark verunsichert
- Der Hausarzt verliert oft die Motivation, diesen Konflikt auszutragen

# Was wäre wenn ?

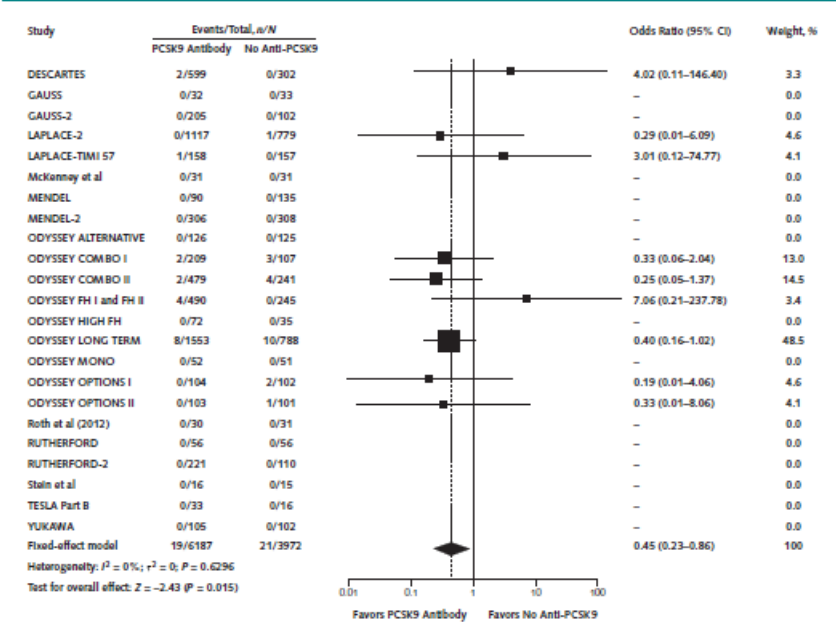
- Wie oft Zielwert überprüfen ?
- Wie lange dauert es bis Zielwert Erreichung ?
- Bedeutung für Nebenwirkungen ?
- Bedeutung für Adhärenz ?
- Ist ein langjähriger Wert von LDL < 70 unbedenklich ?

# PCSK9, fragen Sie Ihren Hausarzt oder Apotheker



# Metaanalyse PCSK9-Inhibitoren

Figure 1. All-cause mortality.



Expanded study abbreviations are as follows: DESCARTES = Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study; GAUSS = Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 antibody in Statin Intolerant Subjects; LAPLACE-2 = LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy-2; LAPLACE-TIMI 57 = LDL-C Assessment with PCSK9 Monoclonal Antibody Inhibition Combined With Statin Therapy = Thrombosis in Myocardial Infarction 57; MENDEL = Monoclonal Antibody Against PCSK9 to Reduce Elevated LDL-C in Patients Currently Not Receiving Drug Therapy For Easing Lipid Levels; RUTHERFORD = The Reduction of LDL-C With PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder; PCSK9 = proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; TESLA = Trial Evaluating PCSK9 Antibody in Subjects with LDL Receptor Abnormalities; YUKAWA = Study of LDL-Cholesterol Reduction Using a Monoclonal PCSK9 Antibody in Japanese Patients With Advanced Cardiovascular Risk.

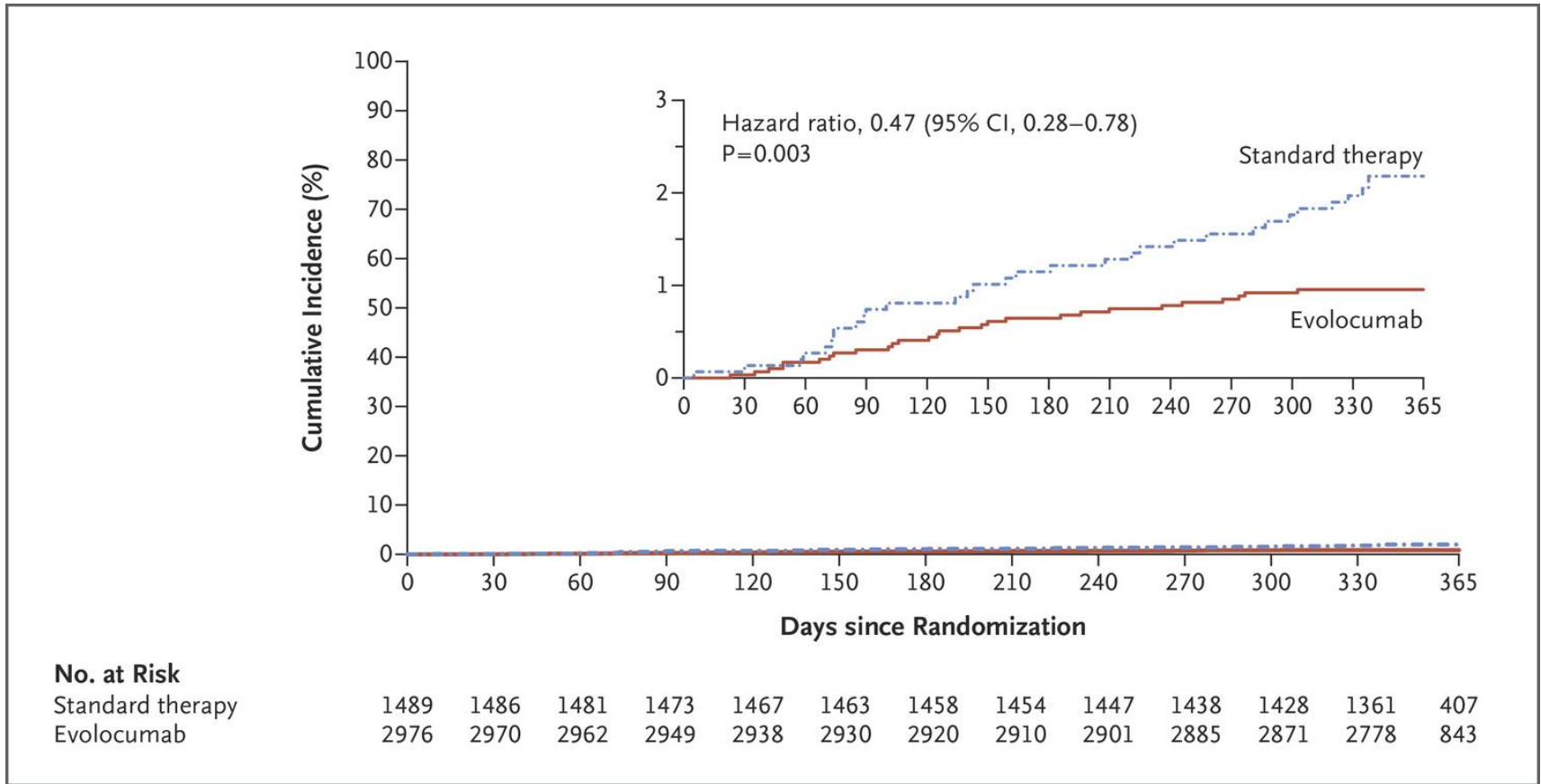
Annals of Internal Medicine • Vol. 163 No. 1 • 7 July 2015



# Aussagen dieser Metaanalyse

- LDL – Senkung
- Gesamtmortalität sinkt, aber:
  - Studien der Phase II und III
  - Retrospektive Daten zu den Endpunkten
  - Daten aus Studienergebnissen, nicht von Patienten
  - Einige Studien lagen nur als Abstract vor oder sind aus Vorträgen
  - Endpunkte sollten vorsichtig interpretiert werden, da nur gering an Zahl
  - Nachbeobachtungszeitraum 2 Monate bis 2 Jahre
- Es fehlen prospektive, randomisierte Endpunktstudien

Osler Studie, randomisiert 2:1 Verum (Evolocumab, Dosis verschieden) + Standard:nichts + Standard, nicht verblindet, 4465 Patienten, die 1 von 12 Phase II oder III Studien absolviert hatten, Beobachtung im Median 11,1 Monate



# Fazit

- Ausreichend Evidenz nach wie vor nur für CSE-Hemmer
- Laborwertkosmetik steht hoch im Kurs, nutzt aber dem Patienten nicht
- Das Konzept der Betrachtung des Gesamtrisikos ist immer noch nicht bei allen angekommen
- Überflüssiger Streit über „Fire and Forget“ versus „Treat to Target“, solange keine Studie die Titration des LDL Wertes mit Endpunkten untersucht