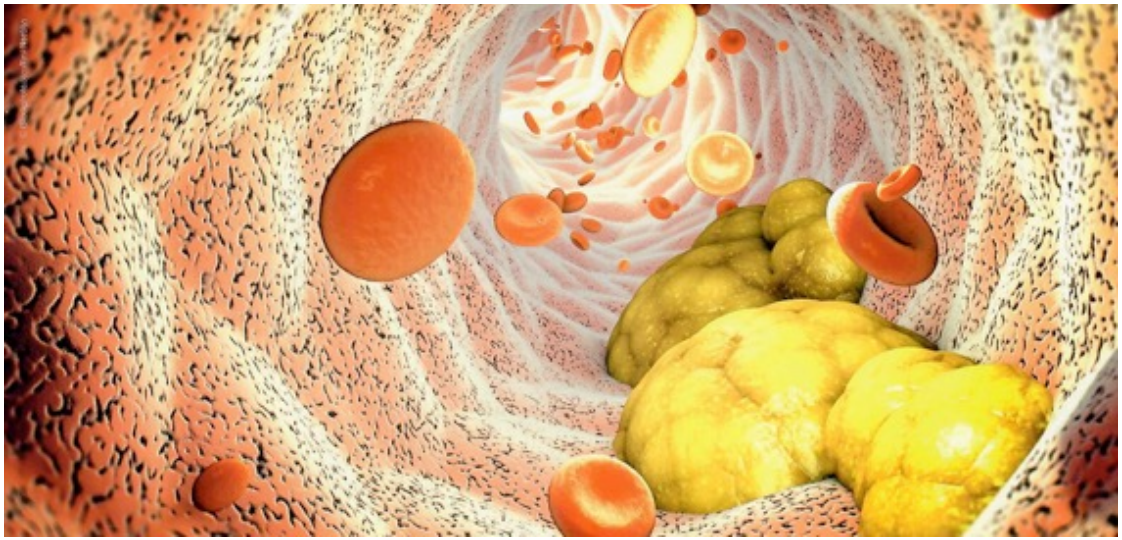
Hyperlipidämie-
Schwerpunkte und Neuigkeiten für die Klinikarbeit



Michael Frahnert

Bochum, 27.04.2023

Agenda

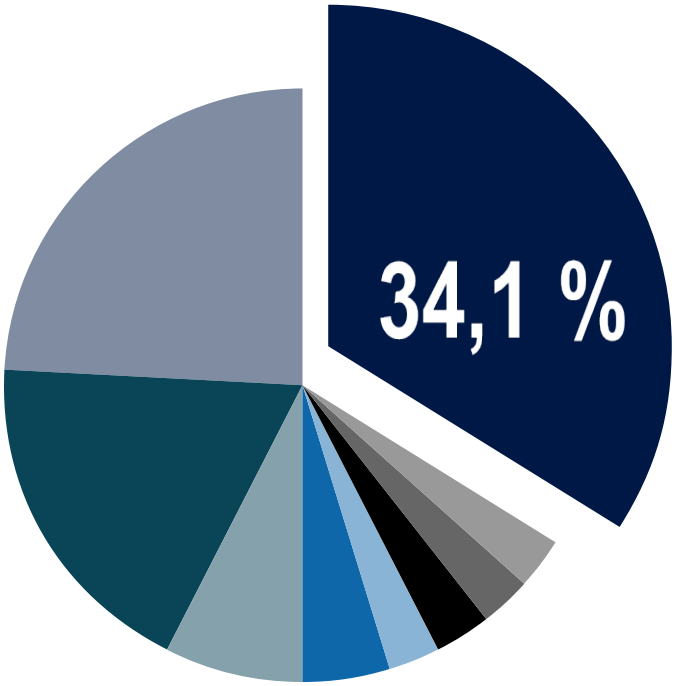
- Einleitung/Epidemiologie
- Zielwerte
- Therapie
- Fallbeispiele

Agenda

- Einleitung/Epidemiologie
- Zielwerte
- Therapie
- Fallbeispiele

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen weltweit fast doppelt so viele Todesfälle wie Krebs[1]

- **24 %** Sonstige
- **18,5 %** Krebs
- **7,3 %** Atemwegserkrankungen
- **4,7 %** Erkrankungen des Verdauungssystems
- **3,0 %** Demenz
- **2,9 %** Diabetes
- **2,8 %** Durchfallerkrankungen
- **2,7 %** Lebererkrankungen



Kardiovaskuläre Erkrankungen

Modifiziert nach ourworldindata.org.[1]

1. Our World in Data. Causes of Death. Abrufbar unter: https://ourworldindata.org/causes-of-death#what-do-people-die-from. Daten aus 2019. Letzter Zugriff: 08.12.2022.

Drei Manifestationen, eine Ursache: Atherosklerose[1]

Myokardinfarkt	Schlaganfall	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
197.644 Hospitalisierungen in Deutschland[2]	**227.000** Hospitalisierungen in Deutschland[4]	**483.961** Hospitalisierungen in Deutschland[5]
44.529 Todesfälle in Deutschland[3]	**55.000** Todesfälle in Deutschland[4]	

1. Libby P, et al. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):56. https://doi.org/10.1038/s41572-019-0106-z. **2.** Deutscher Herzbericht 2021. Herausgeber: Deutsche Herzstiftung. Daten aus 2020.
3. https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabelleErgebnis&selectionname=23211-0002#abreadcrumb, Daten aus 2020, letzter Zugriff am 17.11.2022. **4.** Misselwitz B, et al. Nervenarzt. 2020;91(6):484–492. German.
https://doi.org/10.1007/s00115-020-00908-x. Daten aus 2017. **5.** Malyar N, et al. Eur Heart J. 2013;34(34):2706–2714. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht288.

Wesentliche Ursachen Artherosklerose:

- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Adipositas
- Nikotinkonsum
- Niereninsuffizienz
- Hyperlipidämie

Etwa alle 100 Sekunden …

… stirbt in Deutschland ein Mensch an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung[a,1]

Abnormale Blutfette sind Hauptrisikofaktor für einen ersten Myokardinfarkt[b,2]

[a] Basierend auf der Anzahl der CVD-bedingten Tode in Deutschland 2019.[1] [b] Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren wird die OR miteinander multipliziert.[2] [c] Taille/Hüftumfang-Verhältnis: oberste zwei Terzile vs. unterstes Terzil.[2] [d] Ja vs. nein.[2] [e] Aktuell vs. nie.[2] [f] ApoB/ApoA1-Verhältnis (reflektiert LDL-C/HDL-C-Verhältnis): oberstes vs. unterstes Quintil.[2]

1. Our World in Data. Causes of Death. Abrufbar unter: https://ourworldindata.org/causes-of-death#what-do-people-die-from. Daten für Deutschland aus 2019. Letzter Zugriff: 19.09.2022. **2.** Yusuf S, et al. Lancet. 2004;364(9438):937–952. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)17018–9.

Klinische Einteilung:

Tab. 1 Klinische Einteilung von Fettstoffwechselstörungen

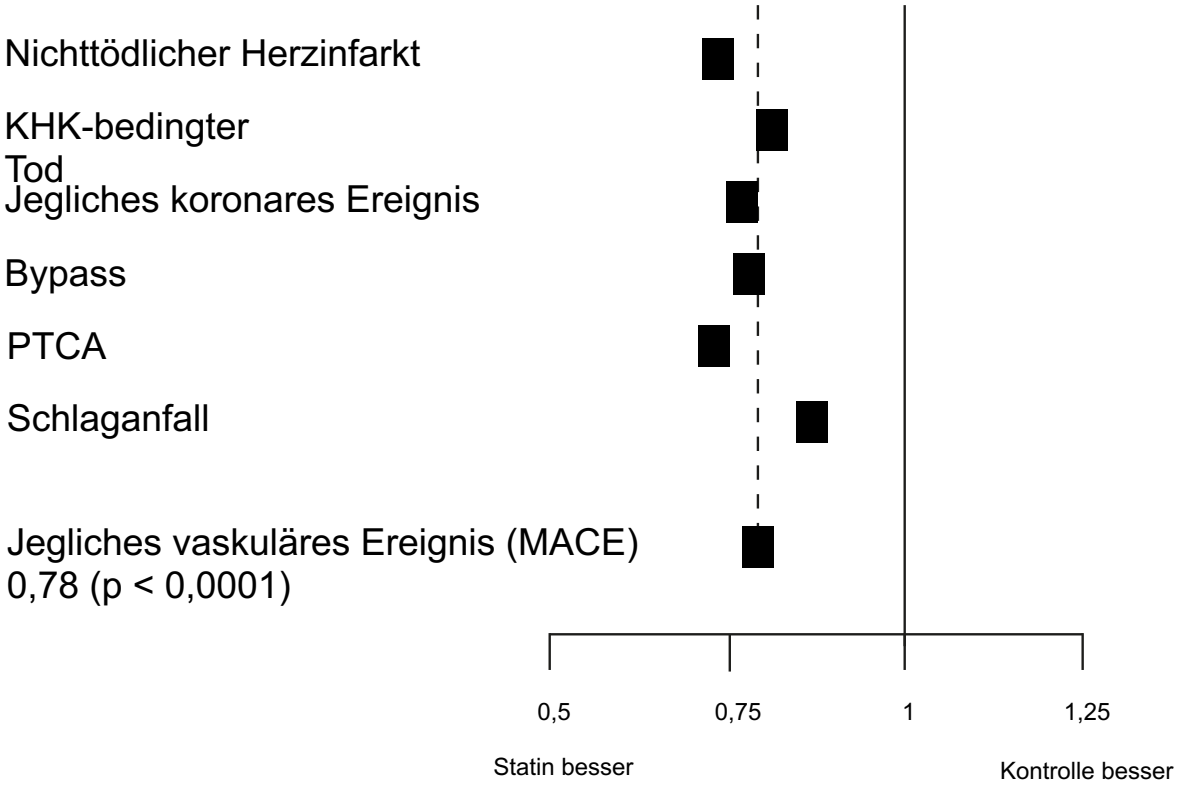
Fettstoffwechselstörung	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-Cholesterin	HDL-Cholesterin	Non-HDL-Cholesterin
LDL-Hypercholesterinämie	↑	–	↑	–	↑
Hypertriglyzeridämie	↑	↑	–	↓	↑
Gemischte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	↓	↑
HDL-Erniedrigung	–	–	–	↓	(↑)
Lipoprotein(a)-Erhöhung	Kann isoliert oder zusammen mit o. g. Fettstoffwechselstörungen auftreten				

HDL High-density-Lipoprotein; *LDL* Low-density-Lipoprotein

K. G. Parhofer, Internist 2020

Eine LDL-C-Senkung reduziert signifikant das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse[1]

Rate Ratio (RR) pro 40 mg/dl (1 mmol/l) LDL-C-Senkung



22 %

Reduktion des MACE-Risikos pro 40 mg/dl (1 mmol/l) LDL-C-Senkung

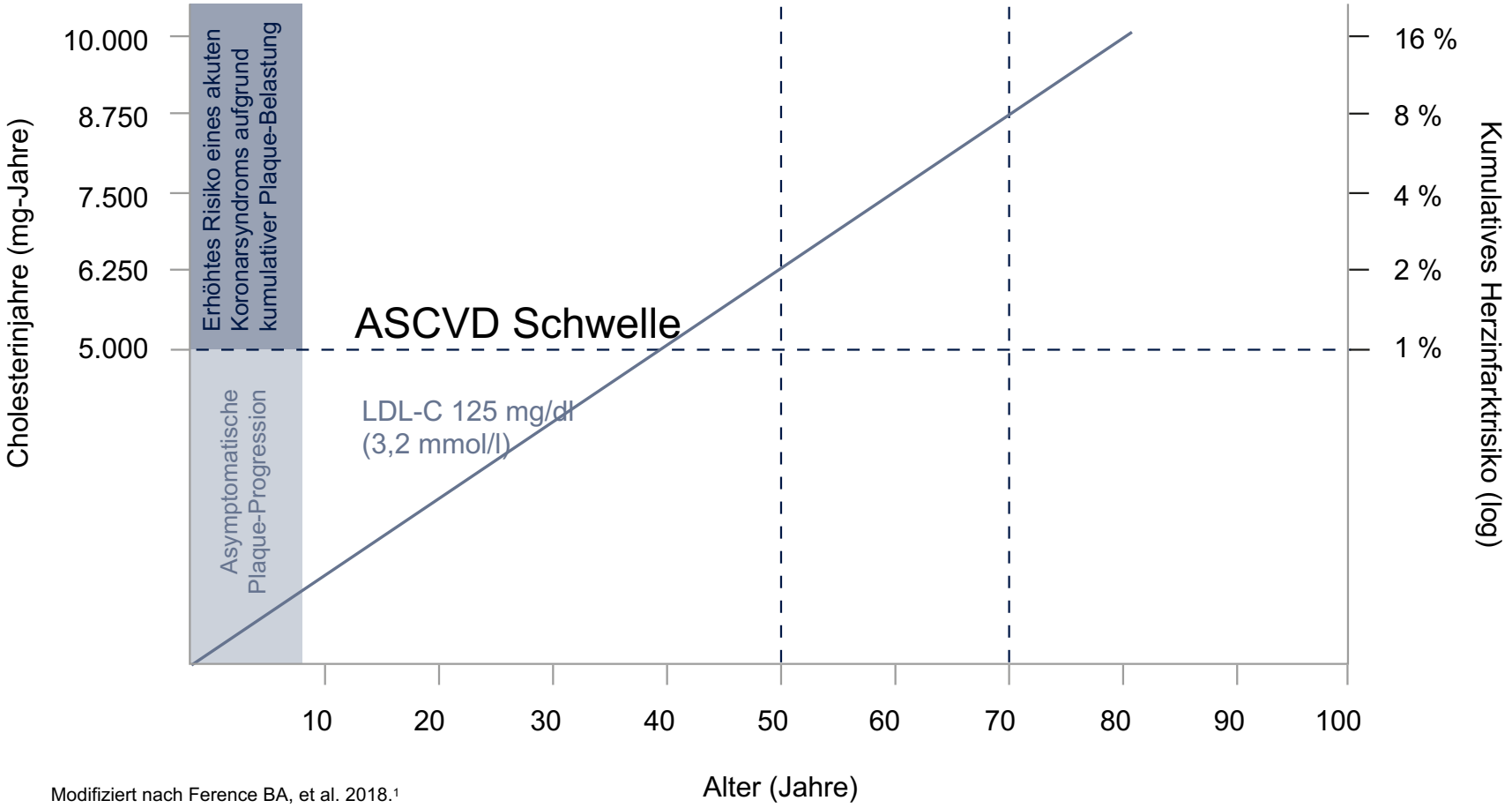
RR 0,78 (95 %-KI: 0,76–0,80), p < 0,0001

Modifiziert nach Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. 2010.[1]

KHK: Koronare Herzkrankheit, **KI:** Konfidenzintervall, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **MACE:** Major Adverse Cardiac Event, **PTCA:** Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie, **RR:** Rate Ratio

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5.

Rechtzeitige LDL-C-Senkung ermöglicht eine Reduktion des Herzinfarktrisikos[1]

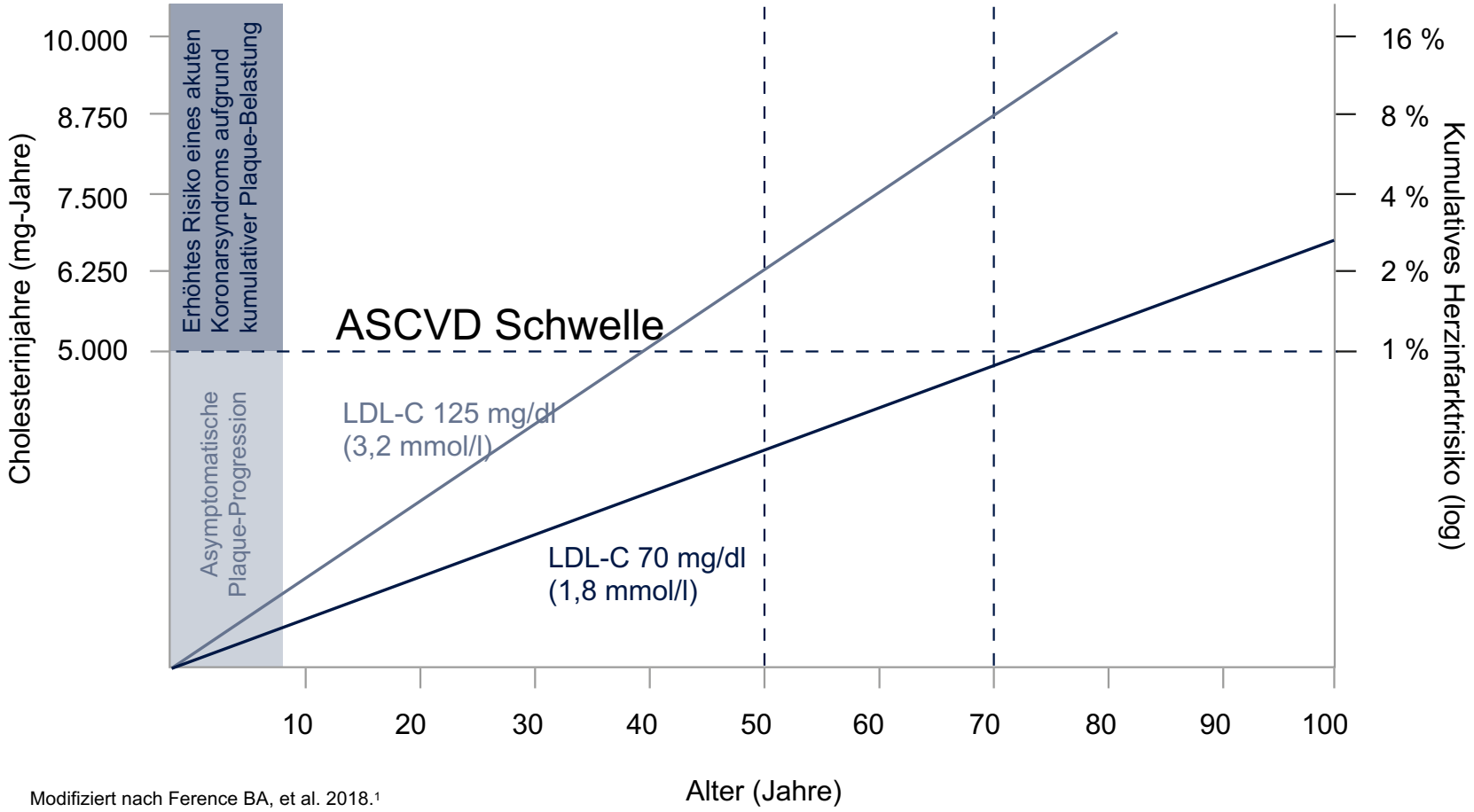


Modifiziert nach Ference BA, et al. 2018.[1]

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141–1156. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046.

Rechtzeitige LDL-C-Senkung ermöglicht eine Reduktion des Herzinfarktrisikos[1]

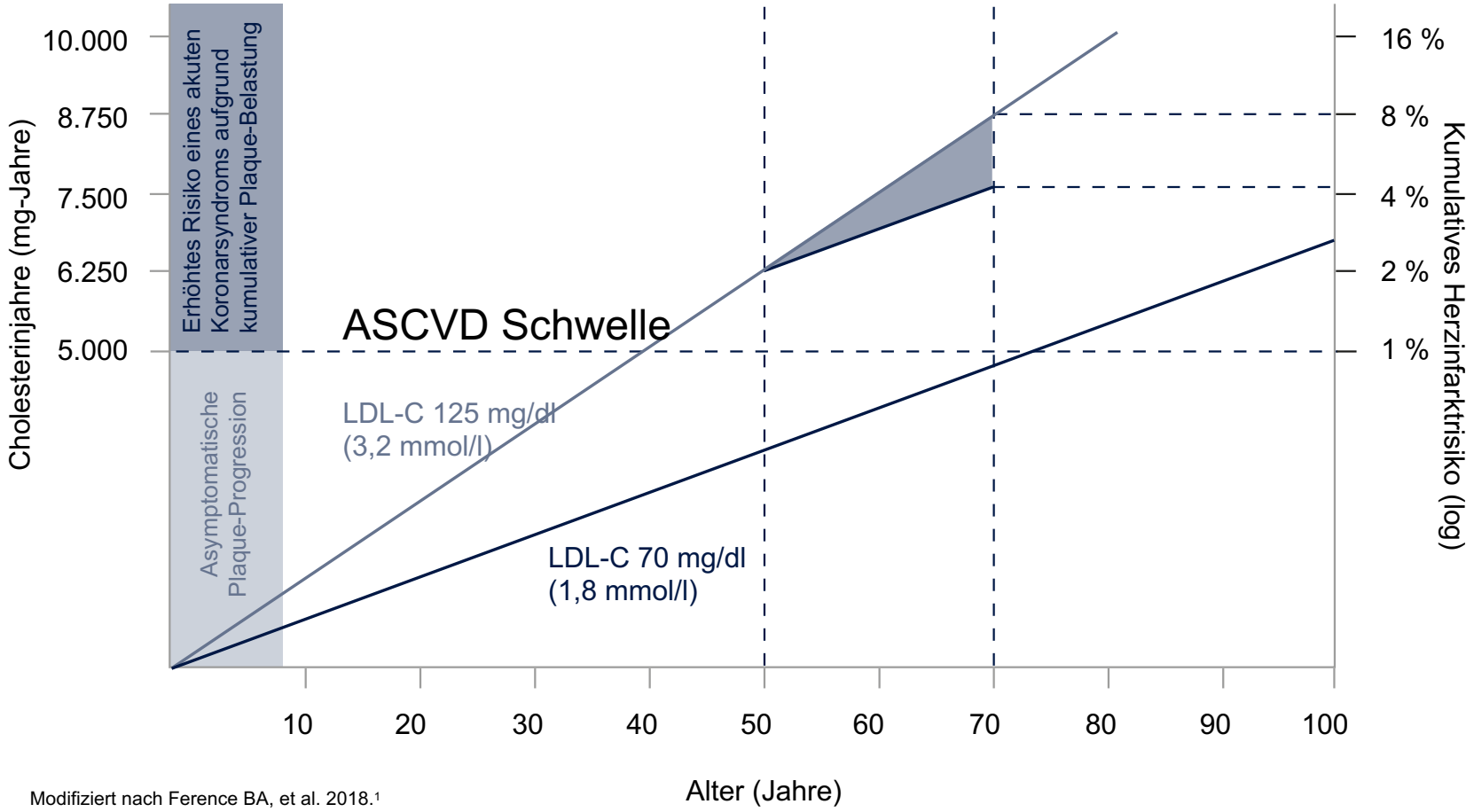


Modifiziert nach Ference BA, et al. 2018.[1]

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141–1156. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046.

Rechtzeitige LDL-C-Senkung ermöglicht eine Reduktion des Herzinfarktrisikos[1]

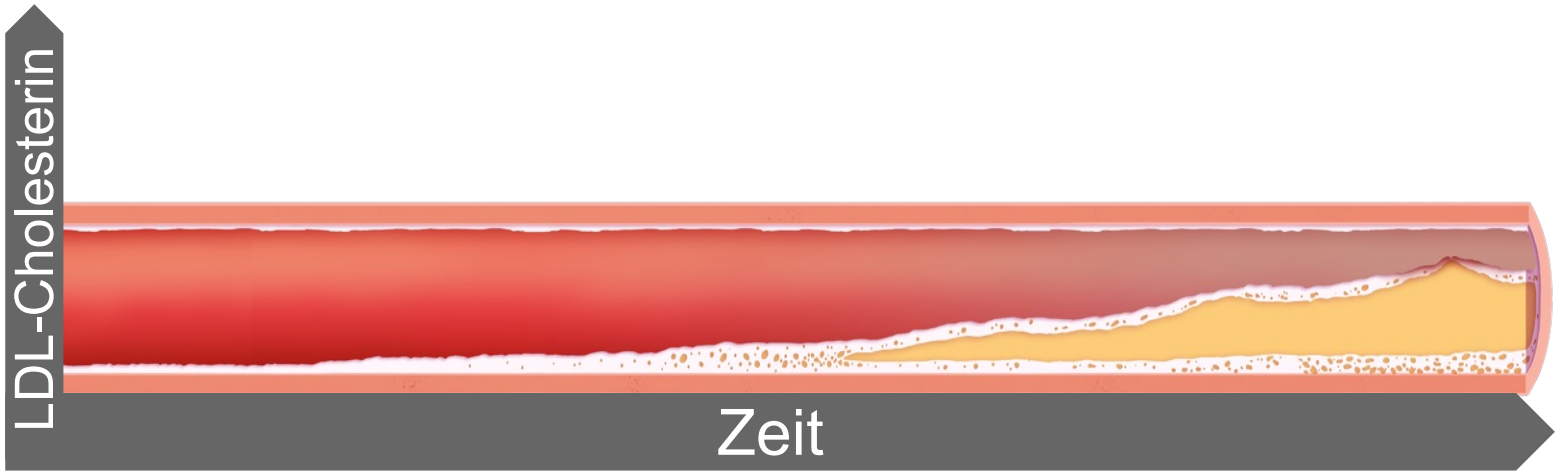


Modifiziert nach Ference BA, et al. 2018.[1]

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141–1156. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046.

Steigendes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen durch LDL-C-Last[1,2]

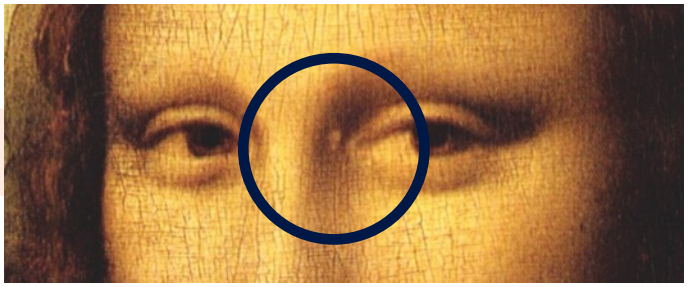


Modifiziert nach Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. 2010.[1]

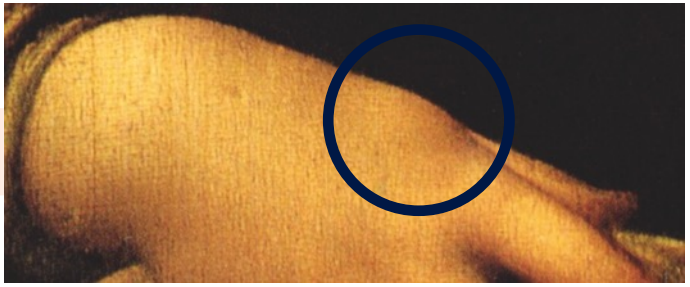
LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Lancet. 2010;376(9753):1670–1681. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(10)61350-5. **2.** Ference BA, et al. J Am Coll Cardiol. 2018;72(10):1141–1156. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.046.

A. Vogt, MMW 2020



Xanthelasmen im linken Augenwinkel?



Xanthom auf dem Handrücken?

Xanthome, Xanthelasmen und Arcus corneae sind typische Anzeichen einer FH.

[a] Dieses Bildmotiv ist von Novartis eigens für diese Präsentation lizenziert worden und darf weder verändert noch in einem anderen Zusammenhang gezeigt werden als in diesem Dokument.
FH: Familiäre Hypercholesterinämie

1. Ose L. Curr Cardiol Rev. 2008;4(1):60–62. https://doi.org/10.2174/157340308783565401. **2.** Durrington PN. J Clin Lipidol. 2009;3(2):146–148. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2009.02.002.

Mögliche diagnostische Kriterien bei FH[1]

PATIENT*INNEN WEISEN EINES ODER MEHRERE DER FOLGENDEN MERKMALE AUF ODER HABEN VERWANDTE ERSTEN GRADES MIT DIESEN MERKMALEN:

Unbehandelt extrem erhöhte LDL-C-Werte:	Historie mit kardiovaskulärer Erkrankung in „jungen“ Jahren:	Frühes Auftreten von Xanthelasmen, Sehnenxanthomen oder Arcus corneae
• Erwachsene: > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)	• Männer: < 55 Jahre	< 45 Jahre
• Kinder: > 150 mg/dl (3,9 mmol/l)	• Frauen: < 60 Jahre	

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

Diagnose der FH:
Der *Dutch Lipid Clinic Network Score*[1]

Diagnosekriterien	Punkte
1) Familiäre Vorgeschichte	
Verwandte*r 1. Grades[a] mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßerkrankung (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre) oder Verwandte*r 1. Grades[a] mit bekanntem LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	1
Verwandte*r 1. Grades[a] mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis oder Kinder < 18 Jahre mit LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	2
2) Klinische Vorgeschichte	
Patient*in mit frühzeitiger KHK (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	2
Patient*in mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung - (Männer < 55 Jahre; Frauen < 60 Jahre)	1
3) Körperliche Untersuchung[b]	
Sehnenxanthome	6
Arcus corneae vor einem Alter von 45 Jahren	4

Diagnosekriterien	Punkte
4) LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)	
LDL-C ≥ 325 mg/dl (≥ 8,5 mmol/l)	8
LDL-C 251–325 mg/dl (6,5–8,4 mmol/l)	5
LDL-C 191–250 mg/dl (5,0–6,4 mmol/l)	3
LDL-C 155–190 mg/dl (4,0–4,9 mmol/l)	1
5) DNA-Analyse	
Funktionelle Mutation in den *LDLR*-, *ApoB*- oder *PCSK9*-Genen	8

Pro Gruppe nur einen Punktwert, den höchsten zutreffenden, wählen – die Diagnose

> 8 Punkte: „eindeutige“ FH-Diagnose
6–8 Punkte: „wahrscheinliche“ FH-Diagnose
3–5 Punkte: „mögliche“ FH-Diagnose

[a] Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen.[1] [b] Schließen sich gegenseitig aus (d. h. maximal 6 Punkte, wenn beides vorliegt).[1]
ApoB: Apolipoprotein B, **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie, **KHK:** Koronare Herzkrankheit, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **LDL-R:** Low Density Lipoprotein Rezeptor, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

1. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. (2020) ESC/EAS Pocket Guidelines. Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald Kurzfassung der 2019 ESC/EAS-Leitlinien (European Heart Journal, 2019; https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455).

Genetik:

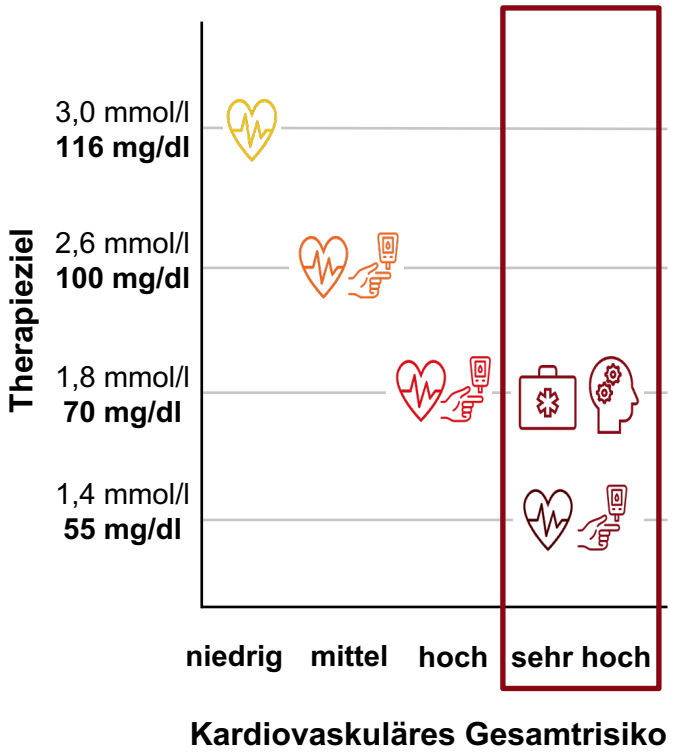
Im Zweifel Bestimmung von Mutationen:

- LDL R
- Apo B
- PCSK 9

Agenda

- Einleitung/Epidemiologie
- Zielwerte
- Therapie
- Fallbeispiele

LDL-C-Zielwerte abhängig von Leitlinien und dem kardiovaskulären Risiko



Sehr hohes kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Kardiolog*innen[1]	**< 55 mg/dl** & Senkung um ≥ 50 % (unabhängig vom Ausgangswert)
Neurolog*innen[2]	**< 70 mg/dl** bzw. Senkung um > 50 %
Hausärzt*innen[3]	**< 70 mg/dl[a]** bzw. Senkung um > 50 % (wenn LDL-C 70–135 mg/dl)
Diabetolog*innen[4]	**< 55 mg/dl** bzw. Senkung um ≥ 50 % (unabhängig vom Ausgangswert)

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

[a] Bezug auf Catapano, et al. European Heart Journal, 2016;37:2999–3058. Diese Leitlinie wurde ersetzt durch Mach F, et al.[1]

1. Mach F, et al. European Heart Journal. 2020;41(1);111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455. **2.** Hamann GF, et al. S2k-Leitlinie, 2022, AWMF-Register-Nr. 030/133. https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/030-133, abgerufen am 29.11.2022. **3.** Nationale Versorgungsleitlinie: Chronische KHK, 2022, Version 6. AWMF-Register-Nr. nvl-004. **4.** Cosentino F, et al. Eur Heart J. 2020;41(2):255–323. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486.

ESC/EAS-Leitlinie 2019: individuelle Zielfestlegung!

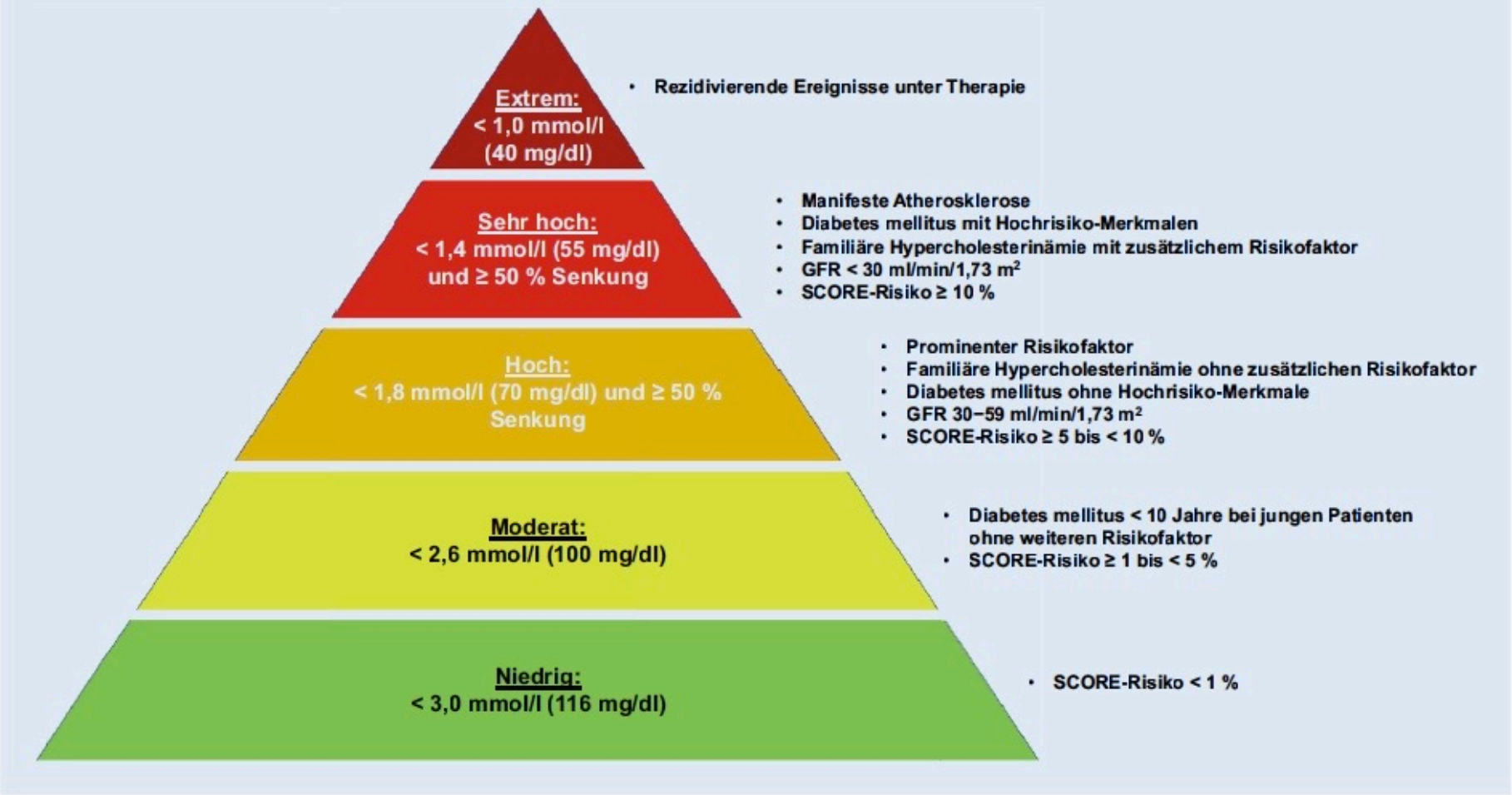
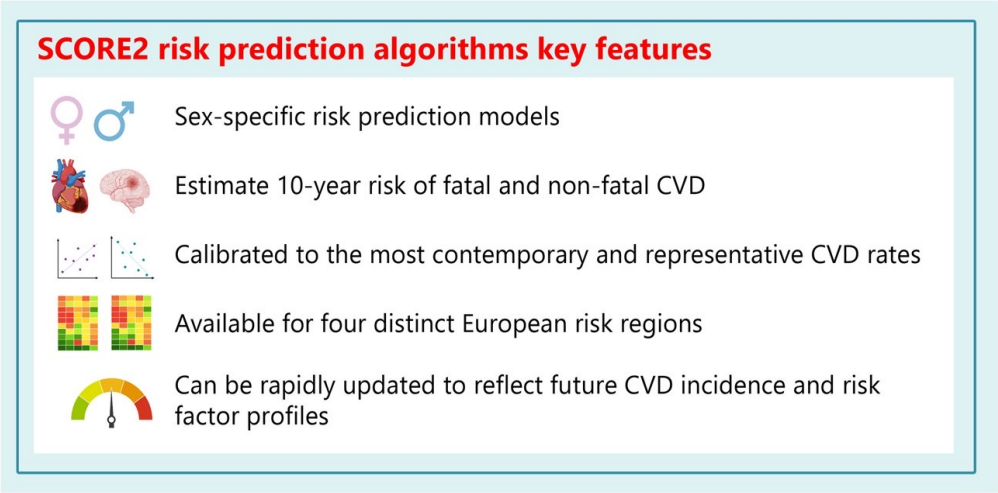
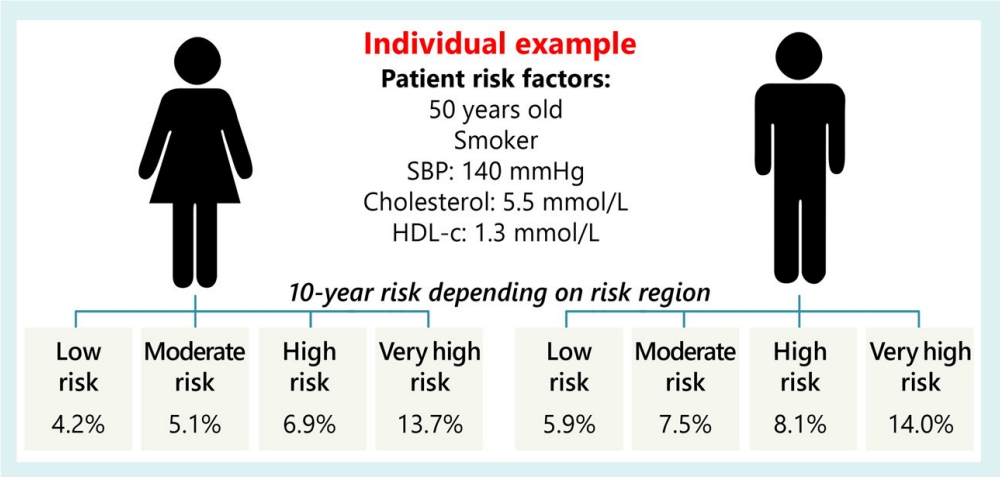


Abb. 1 ▲ Kardiovaskuläres Risiko und LDL-C-Zielwerte. *Hochrisikomerkmale des Diabetes mellitus:* Endorganschaden (beispielsweise Proteinurie), mindestens 3 Risikofaktoren oder Typ-1-Diabetes seit >20 Jahren. *Prominente Risikofaktoren:* Gesamtcholesterin > 8 mmol/l, LDL-C >4,9 mmol/l, Blutdruck >180/110 mm Hg. *GFR* glomeruläre Filtrationsrate, *LDL-C* Low-density-Lipoprotein-Cholesterin, *SCORE* Systematic Coronary Risk Evaluation. (Nach [15])

J. Katzmann, Der Internist 12/2022

Key features and illustrative example of the SCORE2 risk prediction algorithms for ...

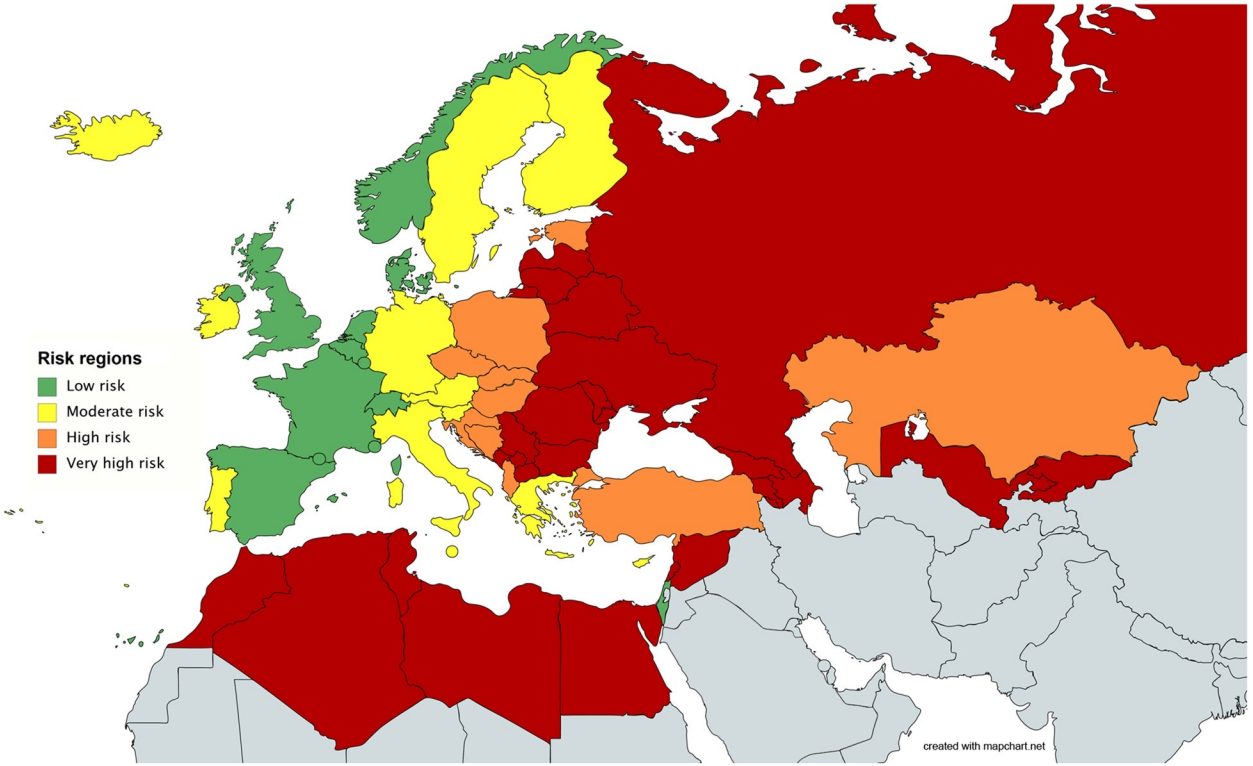




Eur Heart J, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

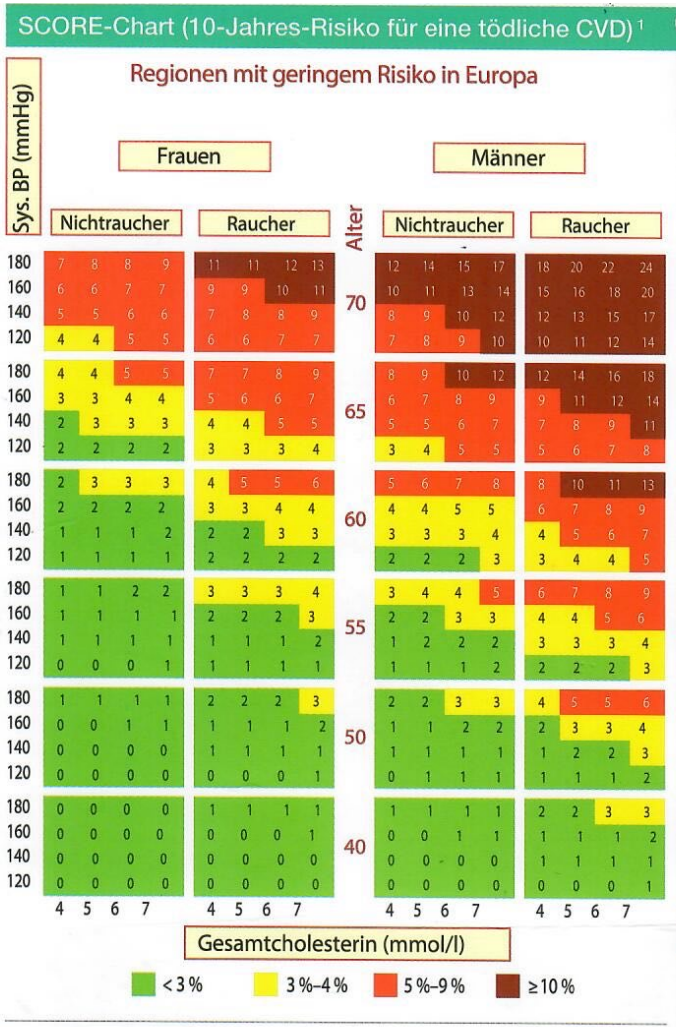
Figure 2 Risk regions based on standardised cardiovascular disease mortality rates. Countries were grouped into four ...



Eur Heart J, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.

SCORE-Tabelle



Primärprophylaxe: Gemischte Hyperlipidämie

Oft schwierige Fragestellung!

2 Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und unbehandelten LDL-C-Wert [1]

CV-Gesamtrisiko (SCORE) %	LDL-C-Konzentration in mmol/l (mg/dl)					
	< 1,4 (55)	1,4 bis < 1,8 (55 bis < 70)	1,8 bis < 2,6 (70 bis < 100)	2,6 bis < 3,0 (100 bis < 116)	3,0 bis < 4,9 (116 < 190)	≥ 4,9 (≥ 190)
Primärprävention						
< 1 Niedriges Risiko	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Ändg.; wenn unkontrolliert, Medikamente in Betracht ziehen	Lebenstil-Ändg. und Pharmako-therapie
≥ 1 bis < 5 oder mittleres Risiko (s. Pk.1)	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Ändg.; wenn unkontrolliert, Medikamente in Betracht ziehen	Lebensstil-Ändg.; wenn unkontrolliert, Medikamente in Betracht ziehen	Lebenstil-Ändg. und Pharmako-therapie
≥ 5 bis < 10 oder hohes Risiko (s. Pk.1)	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Ändg.; wenn unkontrolliert, Medikamente in Betracht ziehen	Lebensstil-Ändg. und Pharmako-therapie	Lebensstil-Ändg. und Pharmako-therapie	Lebenstil-Ändg. und Pharmako-therapie
≥ 10 oder sehr hohes Risiko n. Risikokategorie (s. Pk.1)	Lebensstil-Änderung	Lebensstil-Ändg.; Medikamente in Betracht ziehen	Lebensstil-Ändg. und Pharmako-therapie	Lebensstil-Ändg. und Pharmako-therapie	Lebensstil-Ändg. und Pharmako-therapie	Lebenstil-Ändg. und Pharmako-therapie

Printed in Germany © Börm Bruckmeier Verlag 2019 AZ 0919

Primärprophylaxe: Gemischte Hyperlipidämie

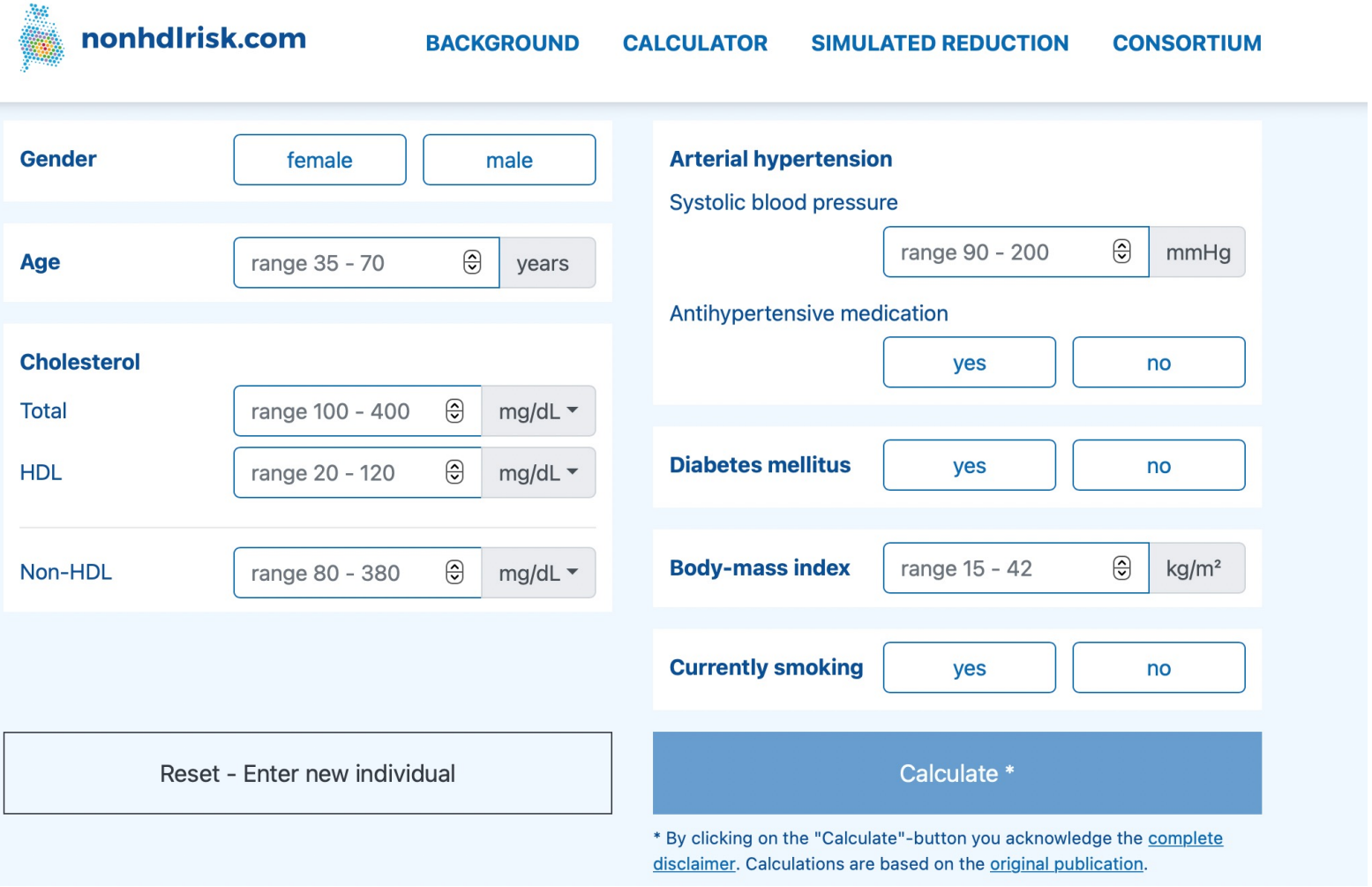
Oft schwierige Fragestellung!

Application of non-HDL cholesterol for population-based cardiovascular risk stratification: results from the Multinational Cardiovascular Risk Consortium

Fabian J Brunner, Christoph Waldeyer*, Francisco Ojeda, Veikko Salomaa, Frank Kee, Susana Sans, Barbara Thorand, Simona Giampaoli, Paolo Brambilla, Hugh Tunstall-Pedoe, Marie Moitry, Licia Iacoviello, Giovanni Veronesi, Guido Grassi, Ellisiv B Mathiesen, Stefan Söderberg, Allan Linneberg, Hermann Brenner, Philippe Amouyel, Jean Ferrières, Abdonas Tamosiunas, Yuriy P Nikitin, Wojciech Drygas, Olle Melander, Karl-Heinz Jöckel, David M Leistner, Jonathan E Shaw, Demosthenes B Panagiotakos, Leon A Simons, Maryam Kavousi, Ramachandran S Vasan, Robin P F Dullaart, S Goya Wannamethee, Ulf Risérus, Steven Shea, James A de Lemos, Torbjørn Omland, Kari Kuulasmaa, Ulf Landmesser, Stefan Blankenberg, on behalf of the Multinational Cardiovascular Risk Consortium†*

Brunner et al. 2019, The Lancet

Primärprophylaxe: Gemischte Hyperlipidämie



www.nonhdlrisk.com

Zielwerte werden selten erreicht

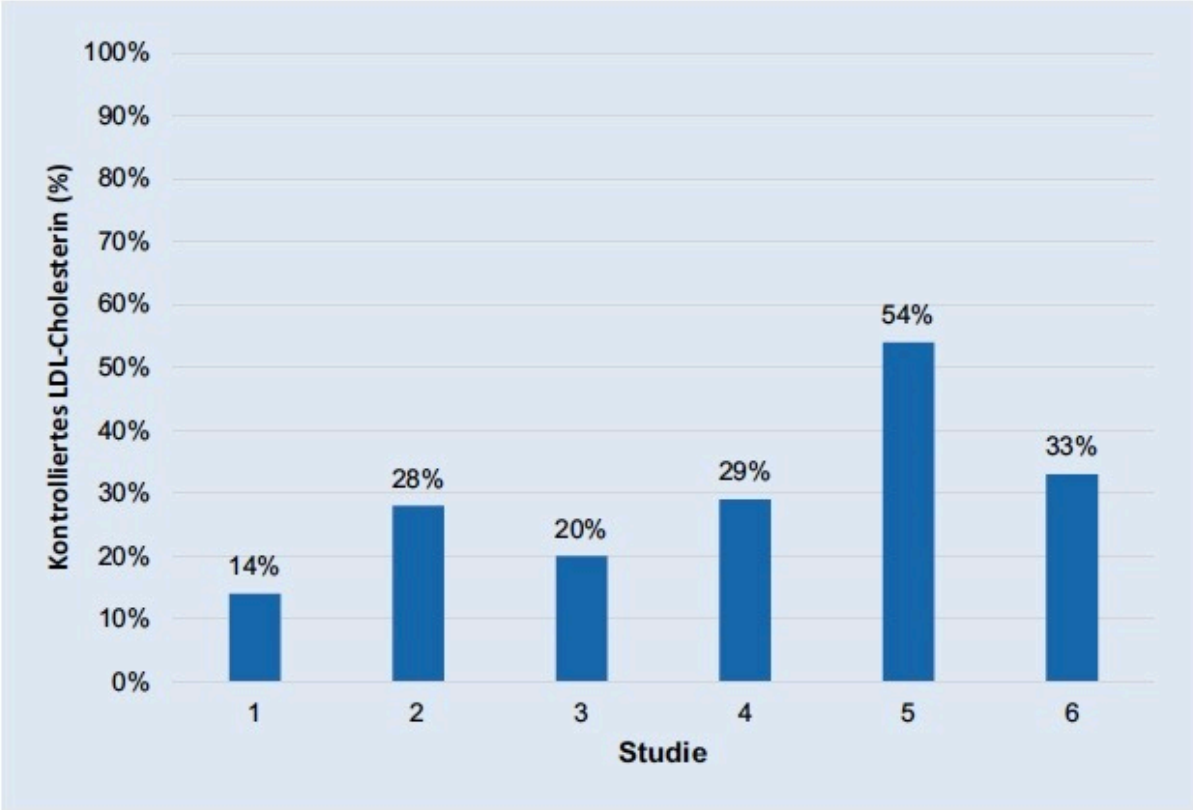
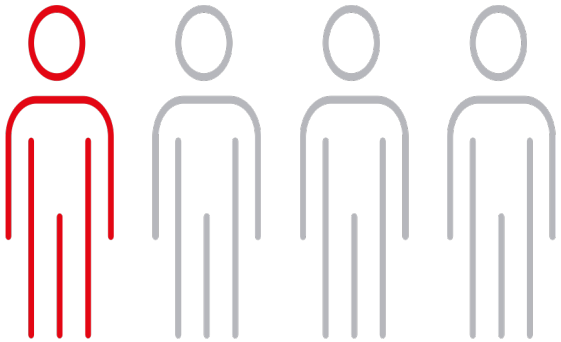


Abb. 2 ▲ LDL-C-Zielwerterreichung in aktuellen Untersuchungen [7, 9, 10, 12, 17]. *1:* Deutschland, Querschnittserhebung, hohes und sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, Zielwerte 2016 [9]. *2:* Deutschland, Versorgungsdaten, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, Zielwerte 2016 [10]. *3:* Deutschland, Versorgungsdaten, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, Zielwerte 2016 [7]. *4: EUROASPIRE V*: Europa, Querschnittserhebung, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, Zielwerte 2016 [12]. *5: DA VINCI*: Europa, Patienten in Spezialambulanzen, alle Risikoklassen, Zielwerte 2016 [17]. *6: DA VINCI*: Europa, Patienten in Spezialambulanzen, alle Risikoklassen, Zielwerte 2019 [17]. *LDL-C* Low-density-Lipoprotein-Cholesterin

J. Katzmann, Der Internist 12/2022

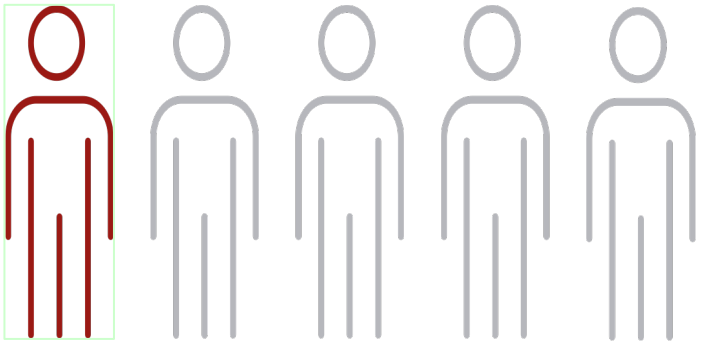
Trotz medikamentöser Therapie bleiben viele Patient*innen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko über ihrem LDL-C-Zielwert[1]

Patient*innen mit **hohem Risiko**
Zielwert < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)



Nur 1 von 4 Patient*innen erreicht den Zielwert[1,2]

Patient*innen mit **sehr hohem Risiko**
Zielwert < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)



Nur 1 von 5 Patient*innen erreicht den Zielwert[1]

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Ray KK, et al. Eur J Prev Cardiol. 2020;zwaa047. https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa047. **2.** Cannon CP, et al. JAMA Cardiol. 2017;2(9):959-966. https://doi.org/10.1001/jamacardio.2017.2289.

Herausforderung:
LDL-C auf individuelle Zielwerte senken und den Zielwert dauerhaft erhalten

MÖGLICHE GRÜNDE SIND VIELFÄLTIG:

Unzureichende oder mangelnde Wirksamkeit der verfügbaren Therapieoptionen	**Verträglichkeits-probleme:** Nebenwirkungen wie z. B. Muskelschmerzen	**Therapiemüdigkeit:** hohe tägliche „Tablettenlast“ insbesondere bei multimorbiden Patient*innen	**Schlechte Compliance** bei fehlendem Leidensdruck der Patient*innen

LDL-C: Low Density Lipoprotein Cholesterin

Agenda

- Einleitung/Epidemiologie
- Zielwerte
- Therapie
- Fallbeispiele

Nicht medikamentöse Therapie:

Tab. 3 Lebensstilmaßnahmen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Fettstoffwechselstörung	Lebensstilmaßnahmen	Effektivität
LDL-Hypercholesterinämie	Reduktion der Zufuhr tierischer Fette Reduktion der Cholesterinzufuhr (minimaler Effekt) Steigerung körperlicher Aktivität	In aller Regel nur geringe Absenkung von LDL-Cholesterin (5–10 %); bei gemischter Hyperlipoproteinämie teilweise stärkeres Ansprechen
Hypertriglyzeridämie/ kombinierte Hyperlipoproteinämie	Reduktion/Verzicht auf Alkohol Reduktion schnell verstoffwechselbarer Kohlenhydrate Reduktion der Zufuhr tierischer Fette Steigerung der körperlichen Aktivität	Ansprechen sehr variabel; teilweise gutes oder sehr gutes Ansprechen (Absenkung der Triglyzeridwerte um über 70 %, teilweise Normalisierung)
Lipoprotein(a)-Erhöhung	Keine spezifischen Maßnahmen	Lässt sich durch Lebensstilmaßnahmen kaum beeinflussen

LDL Low-density-Lipoprotein

K. G. Parhofer, Internist 2020

Medikamentöse Therapie:

Tab. 4 Medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

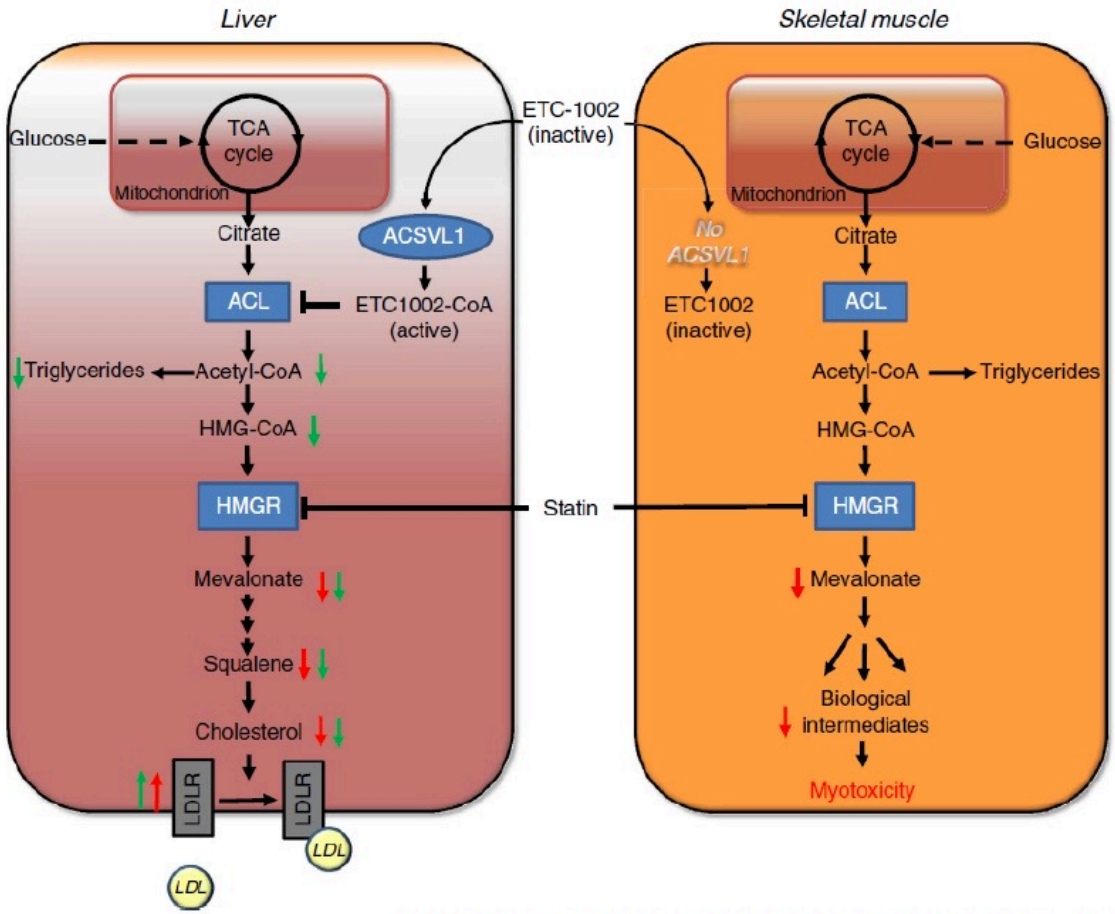
Ansatz	Lipideffekt	Kommentar
Statine (Atorvastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin)	LDL-Cholesterin: ↓↓–↓↓↓ HDL-Cholesterin: ↑ Triglyzeride: ↓	Unter hoher Dosierung LDL-Cholesterin-Reduktion um bis zu 55 % möglich; zahlreiche positive Endpunktstudien; relative Risikoreduktion korreliert mit LDL-Cholesterin-Senkung (22 % relative Risikosenkung pro mmol/l LDL-Cholesterin-Absenkung)
Ezetimib	LDL-Cholesterin: ↓↓ HDL-Cholesterin: neutral Triglyzeride: neutral	In Kombination mit Statinen LDL-Cholesterin-Senkung um 20–25 %; Endpunktstudie derzeit nur in Kombination mit Simvastatin vorhanden
PCSK9-Inhibitoren (Alirocumab, Evolocumab)	LDL-Cholesterin: ↓↓↓	Allein und in Kombination mit anderen Lipidsenkern LDL-Cholesterin-Reduktion um unktstudien (in Kombination mit Statinen); esterin-Senkung; Patienten mit höchstem
Gallensäurebinder (Colestyramin, Colesevelam)	Triglyzeride: ↑–↑↑	sterin-Senkung um bis zu 30 % möglich; ausgeprägtes Nebenwirkungsprofil, ältere Endpunktstudie zeigt positiven Effekt auf Myokardinfarktrate und Gesamtmortalität
Fibrat	LDL-Cholesterin: ↓ HDL-Cholesterin: ↑ Triglyzeride: ↓↓–↓↓↓	Bei Hypertriglyzeridämie oder kombinierter Hyperlipoproteinämie teilweise deutliche Triglyzeridreduktion; ältere Endpunktstudien positiv; Endpunktstudien in Kombination mit Statinen eher enttäuschend (insbesondere bei Diabetes mellitus)
Omega-3-Fettsäuren	LDL-Cholesterin: neutral HDL-Cholesterin: ↑ Triglyzeride: ↓↓	Bei höherer Dosis (2–4 g/Tag) teilweise deutliche Triglyzeridabsenkung; Endpunktstudien mit geringer Dosis (1 g/Tag) in Kombination mit Statinen enttäuschend; eine Endpunktstudie bei mit Statin behandelten Hochrisikopatienten unter Verwendung von 4 g/Tag Eicosapentaensäure positiv
Volanesorsen	LDL-Cholesterin: neutral HDL-Cholesterin: ↑ Triglyzeride: ↓↓	Nur bei genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämiesyndrom und hohem Risiko für Pankreatitis (rezidivierende akute Pankreatitis)

HDL High-density-Lipoprotein; *LDL* Low-density-Lipoprotein; *PCSK9* Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

- Bempidoinsäure → 04/2020
- Inclisiran → 12/2020

Hemmung der ATP Citrat Lyase

Bempidoinsäure



ACSVL1 - very long-chain acyl-CoA synthetase-1/fatty acid transport protein 2

Pinkosky S Nature Comm 2016; 7:13457

Bempidoinsäure: Studien

Table 1. Published phase 2 and 3 clinical studies of bempedoic acid

Reference	Patient population	Participants (treated/placebo)	Duration (weeks)	Dose (mg/day)	LDL-C reduction (%)[a]
Phase 2					
[40]	Hypercholesterolemia	133/44	12	40, 80, 120	Up to 27%
[41]	Hypercholesterolemia and type 2 diabetes	30/30	4	80, 2 weeks; 120, 2 weeks	43%
[14]	Hypercholesterolemia and hypertension	72/71	6	180	21%
[42]	Hypercholesterolemia and on stable statin therapy	88/46	12	120, 180	Up to 24%
[43]	Hypercholesterolemia and history of statin-intolerance	37/19	8	60, 120, 180, 240	32%
[44]	Hypercholesterolemia with or without statin-intolerance, compared to ezetimibe	249/100	12	120, 180 (ezetimibe 10)	BemA Up to 30% BemA + ezetimibe Up to 48%
Phase 3					
[45▪▪]	Hypercholesterolemia and history of statin-intolerance, BemA + ezetimibe + low-dose statin compared to ezetimibe + low-dose statin	181/88	12	BemA 180, ezetimibe 10	29%
[46]	ASCVD and/or Het FH on maximally tolerated statin therapy	1487/742	24	BemA 180	20%

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; BemA, bempedoic acid; Het FH, heterozygous familial hypercholesterolemia; LDL-C, LDL-cholesterol.
[a]Average LDL-cholesterol percentage change placebo adjusted.

DGFF

Burke A. et al. Curr Opin Lipidol 2019, 30:1–9

Bempidoinsäure: CLEAR Harmony Studie 2019

RCT, N = 2230 pt (2:1)
ACVD, heFH, or both
70 mg/dl, max tolerated statin therapy w/wo additional lipid-lowering therapy
PEP safety
SEP change in LDL-c wk 12 & 52

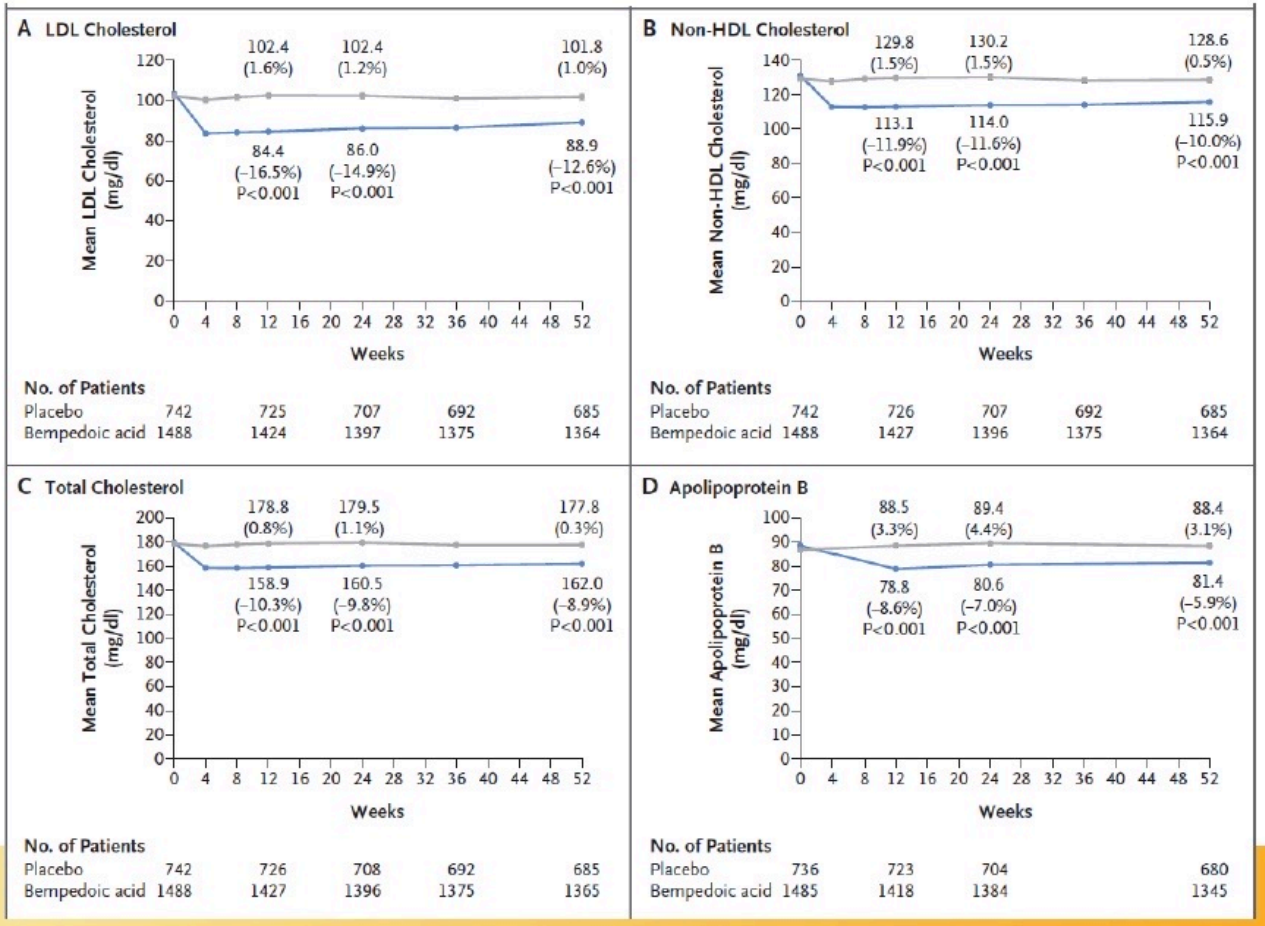
Bempidoinsäure: CLEAR Harmony Studie 2019

Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol

Kausik K. Ray, M.D., M.Phil., Harold E. Bays, M.D., Alberico L. Catapano, Ph.D., Narendra D. Lalwani, Ph.D., M.B.A., LeAnne T. Bloedon, M.S., R.D., Lulu R. Sterling, Ph.D., Paula L. Robinson, M.S., and Christie M. Ballantyne, M.D., for the CLEAR Harmony Trial*

AE 78.5% (B) vs 78.7% (P)
SAE 14.5% (B) vs 14.0% (P)
Discontinuation 10.9% (B) vs 7.1% (P)

wk 12 LDL-c - 19.2 mg/dl (−16.5%)



N Engl J Med 2019;380:1022-32. DOI: 10.1056/NEJMoa1803917

Bempidoinsäure: CLEAR Outcomes Studie 2023

ORIGINAL ARTICLE FREE PREVIEW

Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients

Steven E. Nissen, M.D., A. Michael Lincoff, M.D., Danielle Brennan, M.S., Kausik K. Ray, M.D., Denise Mason, B.S.N., John J.P. Kastelein, M.D., Paul D. Thompson, M.D., Peter Libby, M.D., Leslie Cho, M.D., Jorge Plutzky, M.D., Harold E. Bays, M.D., Patrick M. Moriarty, M.D., et al., for the CLEAR Outcomes Investigators*

- RCT mit 13970 Patienten
- Bempidoinsäure vs. Placebo (Statinintoleranz/-ablehnung)
- Follow up: 40.6 Monate
- PEP: MACE (kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher MI, nichttödlicher Apoplex, Koronarrevaskularisation)

➡ **LDL-Reduktion um 21.1%**

➡ **Signifikante MACE-Reduktion**

Inclisiran: die erste und einzige zugelassene[1] siRNA im Bereich der lipidsenkenden Therapien[2]

Inclisiran[2,3]

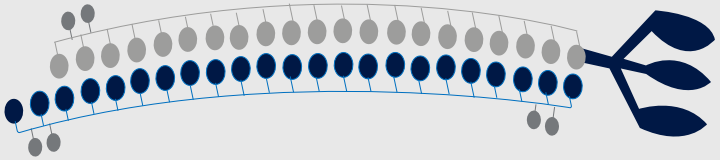
Doppelsträngige siRNA

chemisch stabilisiert, um eine subkutane Applikation zu ermöglichen

Sense-Strang

Antisense-Strang

komplementär zu einem Abschnitt der PCSK9-kodierenden mRNA



GalNAc

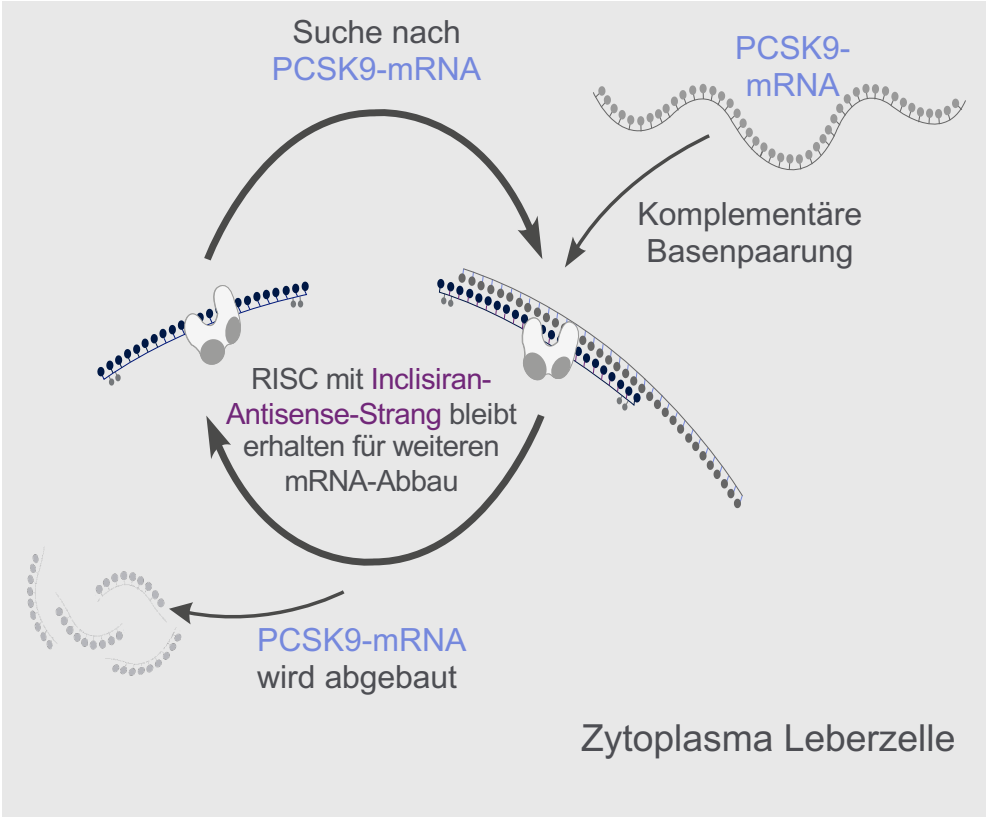
erleichtert die Aufnahme in die Hepatozyten

GalNAc: Triantennäres N-Acetylgalactosamin, **mRNA:** Messenger RNA, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/KexinTyp 9, **RNA:** Ribonukleinsäure, **siRNA:** Small interfering RNA

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation. **2.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Norwegian Institute of Public Health, WHOCC – ATC/DDD Index, letzter Zugriff am 16.11.2022. **3.** Khvorova A. N Engl J Med. 2017;376(1):4–7. https://doi.org/10.1056/NEJMp1614154.

Der natürliche Wirkmechanismus der siRNA Inclisiran[1,2]

In den Hepatozyten bindet Inclisiran an die zelluläre PCSK9-mRNA und steuert ihren Abbau. Dieser sogenannte RNA-Interferenz-Mechanismus hemmt die Translation des PCSK9-Proteins.



Der Wirkmechanismus von Inclisiran ermöglicht ein Applikationsintervall von 6 Monaten (nach Initialdosis)[a,1,2]

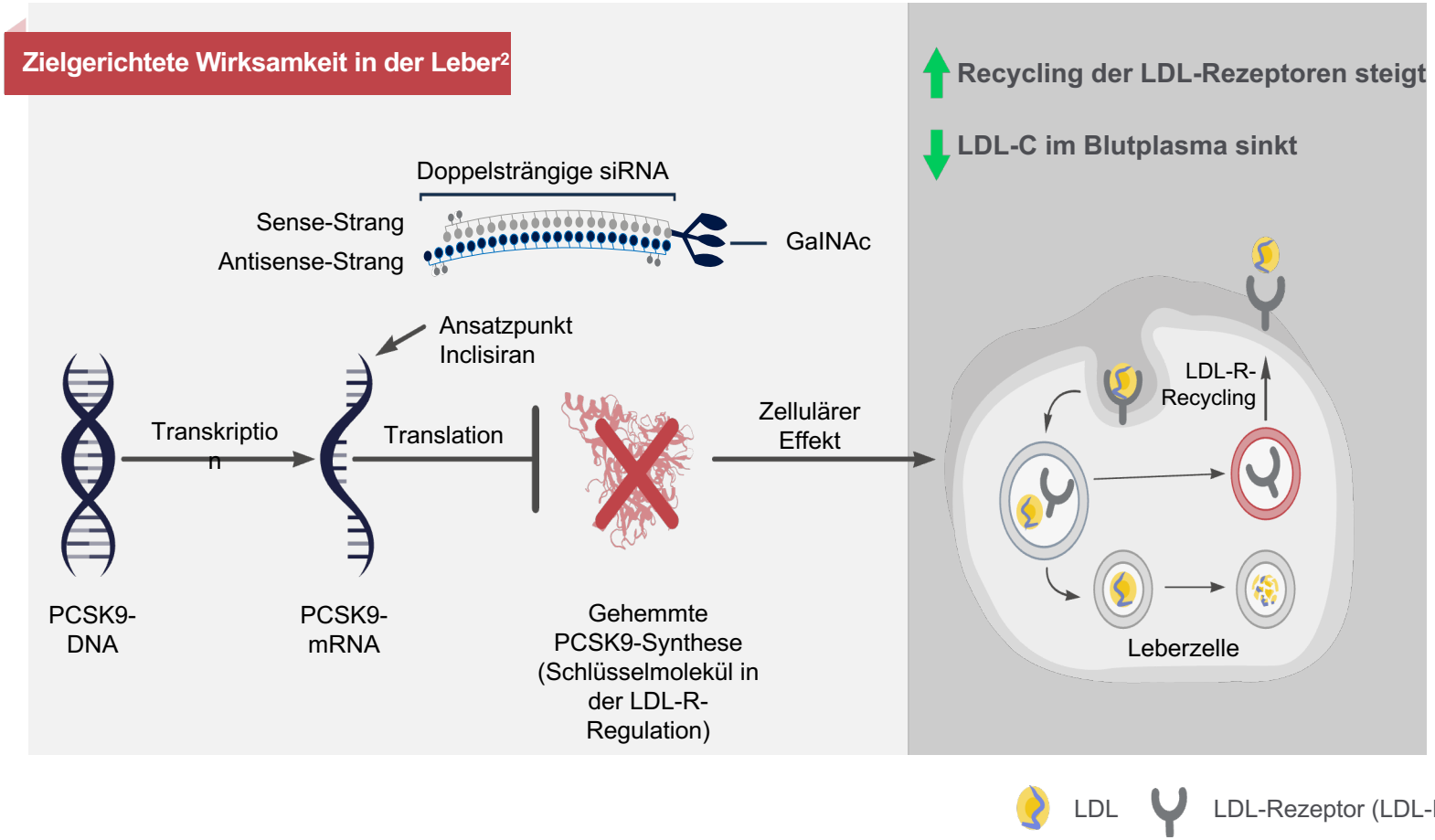
- **Schnelle Resorption** in die Leberzelle: Inclisiran ist 48 Stunden nach Verabreichung im Plasma nicht mehr nachweisbar.
- Nach Aufnahme in die Leberzelle: **langsame Freisetzung von Inclisiran aus Endosomen**[1,2]
- **RISC:** katalytischer Abbau der PCSK9-mRNA (Halbwertszeit mehrere Wochen)[1,2]

DNA: Desoxyribonukleinsäure, **mRNA:** Messenger RNA, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, **RISC:** RNA-induced Silencing Complex, **RNA:** Ribonukleinsäure, **siRNA:** Small interfering RNA

[a] Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.

1. Khvorova A. N Engl J Med. 2017;376(1):4–7. https://doi.org/10.1056/NEJMp1614154. **2.** LEQVIO® aktuelle Fachinformation.

Der natürliche Wirkmechanismus der siRNA Inclisiran[1,2]



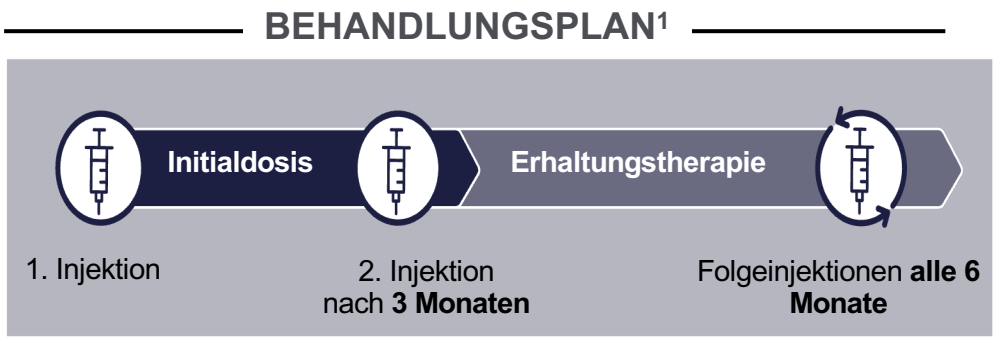
DNA: Desoxyribonukleinsäure, **GalNAc:** Triantennäres N-Acetylgalactosamin, **LDL:** Low Density Lipoprotein, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **LDL-R:** Low Density Lipoprotein Rezeptor, **mRNA:** Messenger RNA, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9, **RNA:** Ribonukleinsäure, **siRNA:** Small interfering RNA

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation. **2.** Khvorova A. N Engl J Med. 2017;376(1):4–7. https://doi.org/10.1056/NEJMp1614154.

Mögliche Unterstützung der Adhärenz

durch das Applikationsintervall und die Verabreichung durch medizinisches Fachpersonal[1,2]

2 INJEKTIONEN PRO JAHR (NACH INITIALDOSIS)[a,1]



[a] Einzelne subkutane Injektion zu Behandlungsbeginn, nach 3 Monaten und danach alle 6 Monate.[1]

1. LEQVIO® aktuelle Fachinformation **2.** Brandts J, Ray KK. Circulation. 2020;141(11):873–876. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.043406.

ORION-9[1], -10 und -11[2]:
Die drei zulassungsrelevanten Phase-III-Studien

Studienziel

- Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Inclisiran gegenüber Placebo zusätzlich zu einer lipidsenkenden Basistherapie[a] bei Patient*innen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (HeFH in ORION-9, ASCVD in ORION-10 und ASCVD oder ASCVD-Risikoäquivalente in ORION-11) und erhöhten LDL-C-Werten

Studiendesign

- Randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studien mit einer Laufzeit von 18 Monaten (540 Tage)

Primäre Endpunkte[1,2]

- Prozentuale LDL-C-Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Inclisiran + Basistherapie[a] im Vergleich zu Placebo + Basistherapie[a] in Monat 17 (Tag 510)
- Zeitlich gemittelte prozentuale LDL-C-Änderung gegenüber dem Ausgangswert unter Inclisiran + Basistherapie[a] im Vergleich zu Placebo + Basistherapie[a] zwischen Monat 3 und Monat 18 (Tag 90–540)

Sekundäre Endpunkte[1,2,4,5]

- Absolute Veränderung des LDL-C gegenüber dem Ausgangswert in Monat 17 (Tag 510)
- Zeitlich gemittelte absolute Veränderung des LDL-C gegenüber dem Ausgangswert zwischen Monat 3 und Monat 18 (Tag 90–540)
- Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 17 (Tag 510) von: PCSK9, Gesamtcholesterin, ApoB und Non-HDL-C

[a] In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.[3]

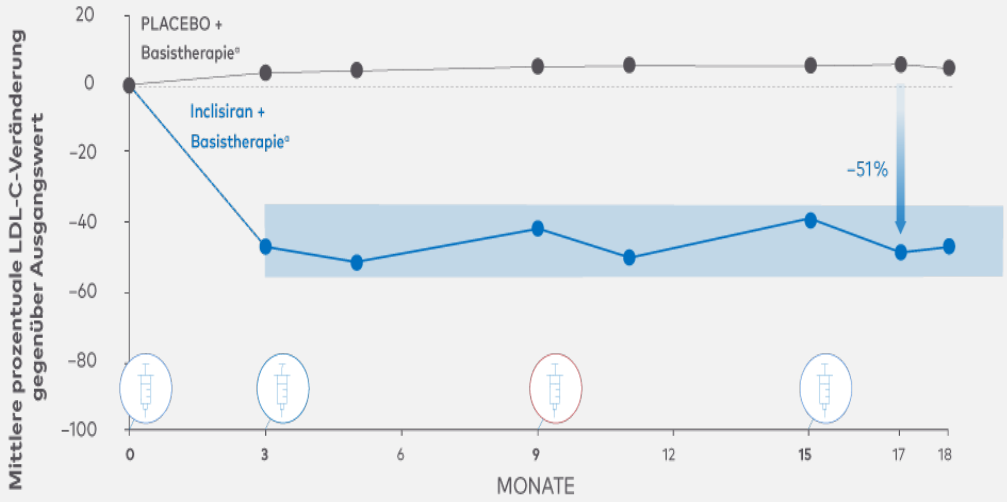
ApoB: Apolipoprotein B, **ASCVD:** Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **HeFH:** Heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **Non-HDL-C:** Non-High Density Lipoprotein Cholesterin, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

1. Raal FJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520–1530. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805. **2.** Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387. **3.** LEQVIO® aktuelle Fachinformation. **4.** Raal FJ, et al. N Engl 2020;382(16):1520–1530. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805. Supplementary Appendix. **5.** Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. https://doi. org/10.1056/NEJMoa1912387. Supplementary Appendix.

ORION-9, -10 und -11 – gepoolte Analyse[1]: Primäre Endpunkte

Inclisiran + Basistherapie[a] senkte LDL-C signifikant im Vergleich zu Placebo + Basistherapie[a]:

- Prozentuale LDL-C-Änderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 17 (Tag 510): **–51 %** (95 %-KI: –53 %, –48 %; p < 0,0001)
- Zeitlich gemittelte prozentuale LDL-C-Änderung gegenüber dem Ausgangswert von Monat 3–18 (Tag 90–540): **–51 %** (95 %-KI: –52 %, –49 %; p < 0,0001)



–51 %

LDL-C-Senkung zwischen Monat 3 und 18 (Tag 90–540)

Modifiziert nach Wright RS, et al. 2021.[1]

[a] In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.[2]
KI: Konfidenzintervall, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–1193. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058. **2.** LEQVIO® aktuelle Fachinformation.

ORION-9[1,2], -10 und -11[3,4]: Sekundäre Endpunkte

Inclisiran + Basistherapie[a] senkte im Vergleich zu Placebo + Basistherapie[a] alle sekundären Endpunkte.

	ORION-9[1,2]			ORION-10[3,4]			ORION-11[3,4]		
	Inclisiran + Basistherapie[a] n = 242	**Placebo + Basistherapie[a]** n = 240	**Differenz**	**Inclisiran + Basistherapie[a]** n = 781	**Placebo + Basistherapie[a]** n = 780	**Differenz**	**Inclisiran + Basistherapie[a]** n = 810	**Placebo + Basistherapie[a]** n = 807	**Differenz**
Absolute LDL-C-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in Monat 17 (Tag 510) in mg/dl (mmol/l)	–59,0 (–1,5)	+9,9 (+0,3)	**–68,9[c] (–1,8)**	–56,2 (–1,45)	–2,1 (–0,05)	**–54,1[c] (–1,40)**	–50,9 (–1,32)	+1,0 (+0,03)	**–51,9[c] (–1,34)**
Zeitlich gemittelte absolute LDL-C--Veränderung gegenüber dem Ausgangs-wert von Monat 3–18 (Tag 90–540) in mg/dl (mmol/l)	–56,9 (–1,5)	+5,8 (+0,1)	**–62,6[c] (–1,6)**	–53,7 (–1,39)	–0,4 (–0,01)	**–53,3[c] (–1,38)**	–48,6 (–1,26)	+0,3 (+0,01)	**–48,9[c] (–1,26)**
Prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangs- wert in Monat 17[b] (Tag 510)									
PCSK9	–60,7	+17,7	**–78,4[c]**	–69,8	+13,5	**–83,3[c]**	–63,6	+15,6	**–79,3[c]**
Gesamtcholesterin	–26,1	+6,8	**–32,9**	–33,6	+0,4	**–33,1[c]**	–28,0	+1,8	**–29,8[c]**
ApoB	–34,0	+2,9	**–36,9**	–44,8	–1,7	**–43,1[c]**	–38,2	+0,8	**–38,9[c]**
Non-HDL-Cholesterin	–36,1	+7,5	**–43,6**	–47,4	–0,1	**–47,4[c]**	–41,2	+2,2	**–43,3[c]**

[a] In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.[5] [b] Imputierte Mittelwerte; Imputation mittels gemischtem Modell für wiederholte Messungen. [c] 0,001.

ApoB: Apolipoprotein B, **LDL-C**: Low Density Lipoprotein Cholesterin, **Non-HDL-C:** Non-High Density Lipoprotein Cholesterin, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

1. Raal FJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520–1530. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805. **2.** Raal FJ, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1520–1530. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913805. Supplementary Appendix. **3.** Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387. **4.** Ray KK, et al. N Engl J Med. 2020;382(16):1507–1519. https://doi. org/10.1056/NEJMoa1912387. Supplementary Appendix. **5.** LEQVIO® aktuelle Fachinformation.

ORION-9, -10 und -11 – gepoolte Analyse[1]: Effekte von Inclisiran auf weitere Lipidparameter

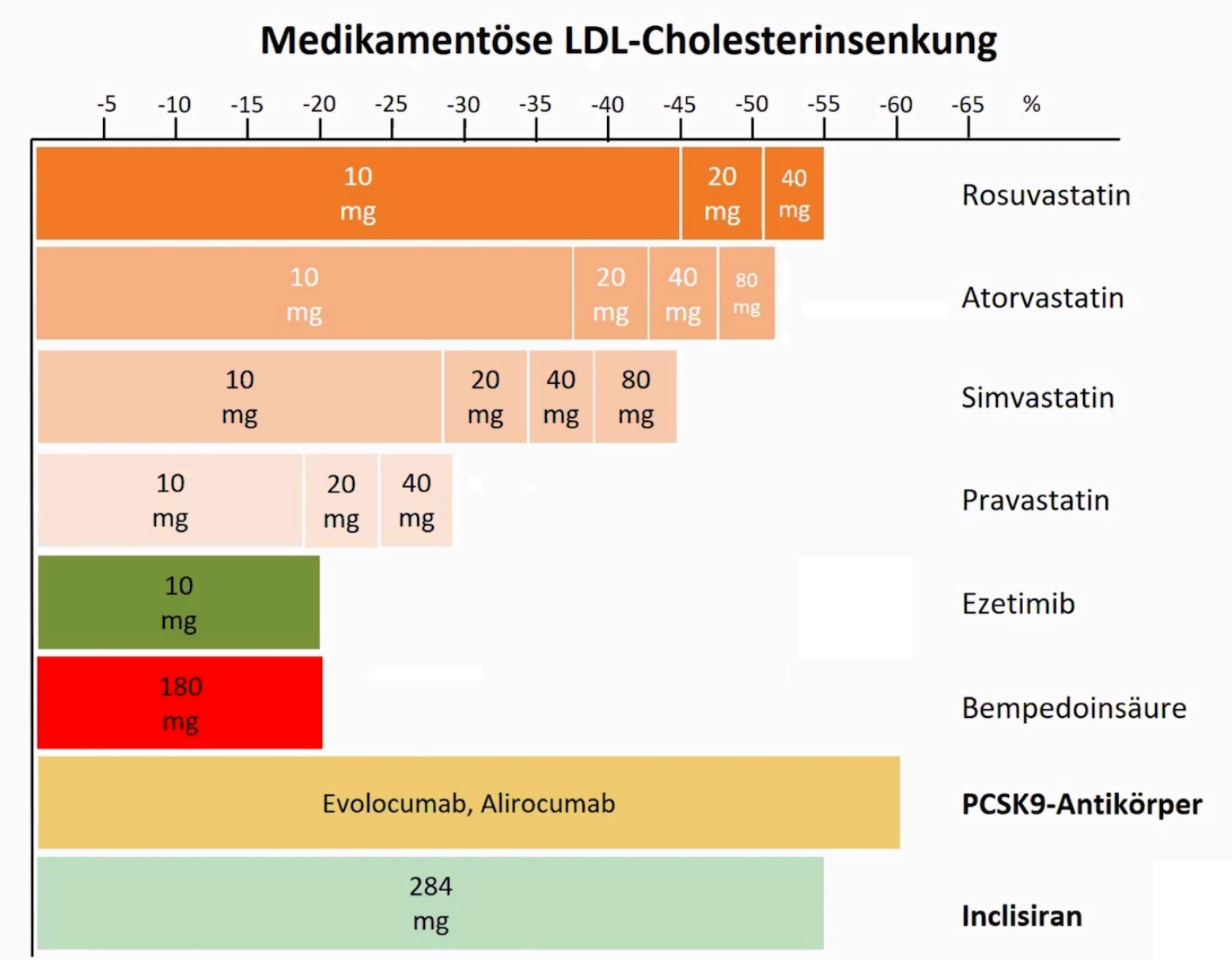
Mittlere prozentuale Veränderung gegenüber Ausgangswert in Monat 17[a] (Tag 510)	Inclisiran + Basistherapie[b] n = 1.833	Placebo + Basistherapie[b] n = 1.827	Differenz	p-Wert
PCSK9	–65,0	+15,9	–80,9	< 0,001
Gesamtcholesterin	–29,5	+3,0	–32,4	< 0,001
Non-HDL-C	–42,6	+3,7	–46,3	< 0,001
ApoB	–40,0	+1,7	–41,7	< 0,001
Lp(a) (Median, Monat 18 / Tag 540)[2]	–19,5	+0,7	–20,2	< 0,0001

Modifiziert nach Wright RS, et al. 2021.[1]

[a] Imputierte Mittelwerte; Imputation mittels gemischten Modells für wiederholte Messungen. [b] In Kombination mit einem Statin oder einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien oder als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien.[3]

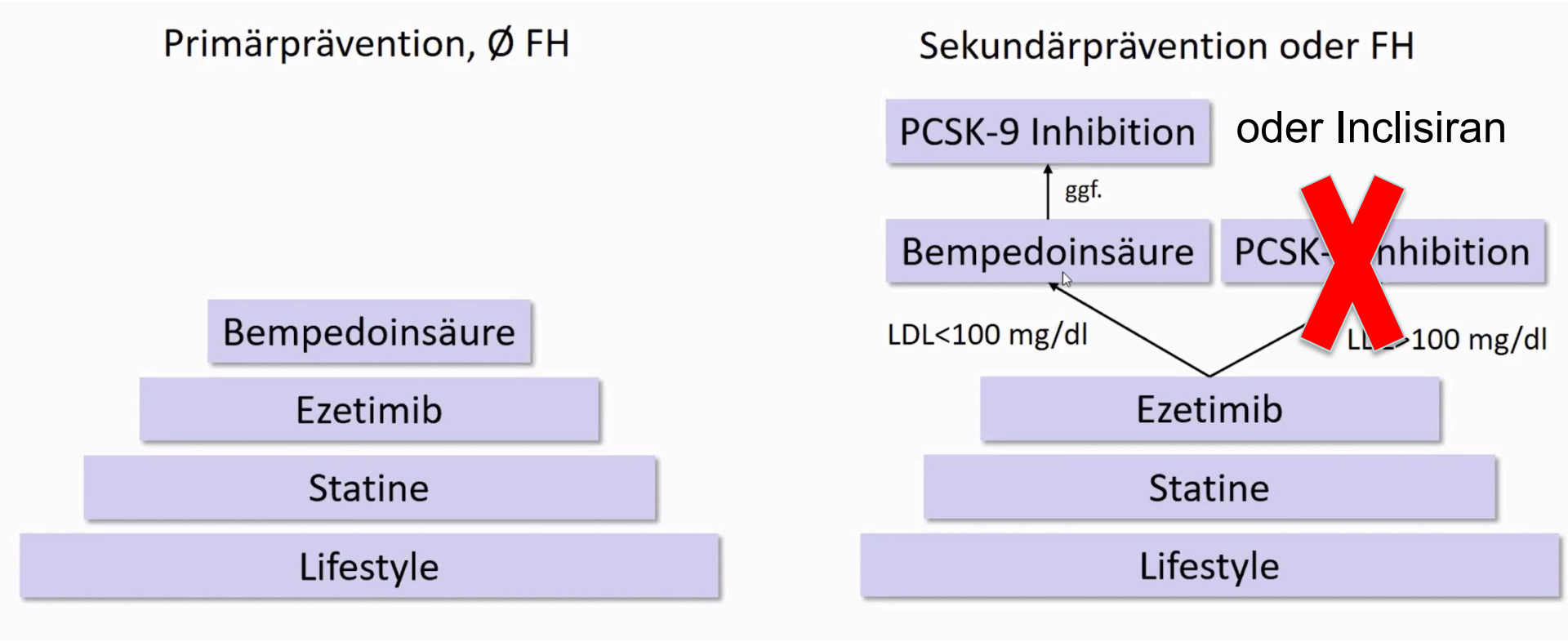
ApoB: Apolipoprotein B, **Lp(a):** Lipoprotein (a), **Non-HDL-C:** Non-High Density Lipoprotein Cholesterin, **PCSK9:** Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

1. Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–1193. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058. **2.** Wright RS, et al. J Am Coll Cardiol. 2021;77(9):1182–1193. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.12.058. Supplementary Appendix.
3. LEQVIO® aktuelle Fachinformation.



Nach F. Seibert, 2022

Praktisches Vorgehen:



Modifiziert nach T. Westhoff, 2022

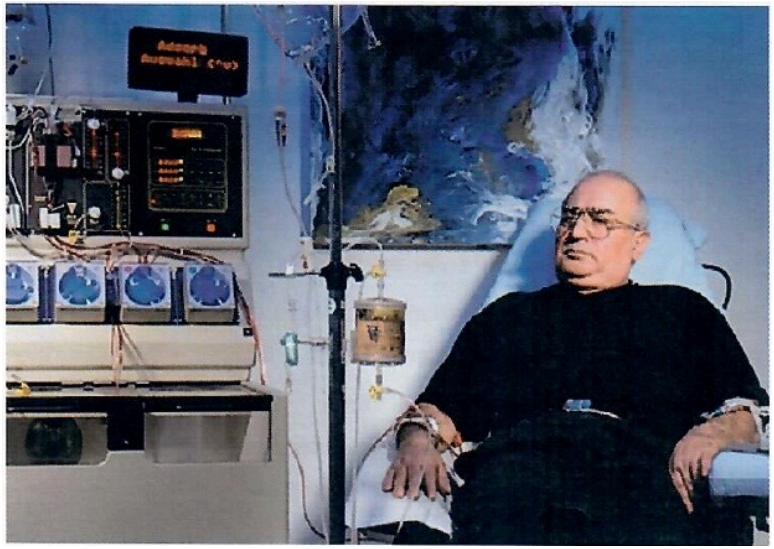
GBA-Bestimmungen: Verordnungsfähigkeit der PCSK9-Inhibitoren/Inclisiran

- Initialverordnung durch Kardiologe, Nephrologe, Endokrinologe, Angiologe, Lipidambulanz
- Weitere Verordnung durch Allgemeinmediziner möglich
- Patienten mit manifester Arteriosklerose
- Beginn erst nach 12-monatiger unzureichender LDL-Senkung (cave: auf gute Dokumentation achten)
- Neu seit 12/2022: Therapieversuch mit Bempidoinsäure vorschalten
- Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Praktisches Vorgehen:

Ultima ratio in der Sekundärprophylaxe:

➡ Lipidapharese



A. Vogt, MMW 2020

Agenda

- Einleitung/Epidemiologie
- Zielwerte
- Therapie
- Fallbeispiele

Kasuistik: Michael T., männlich, 37 Jahre

Laborwerte 2019

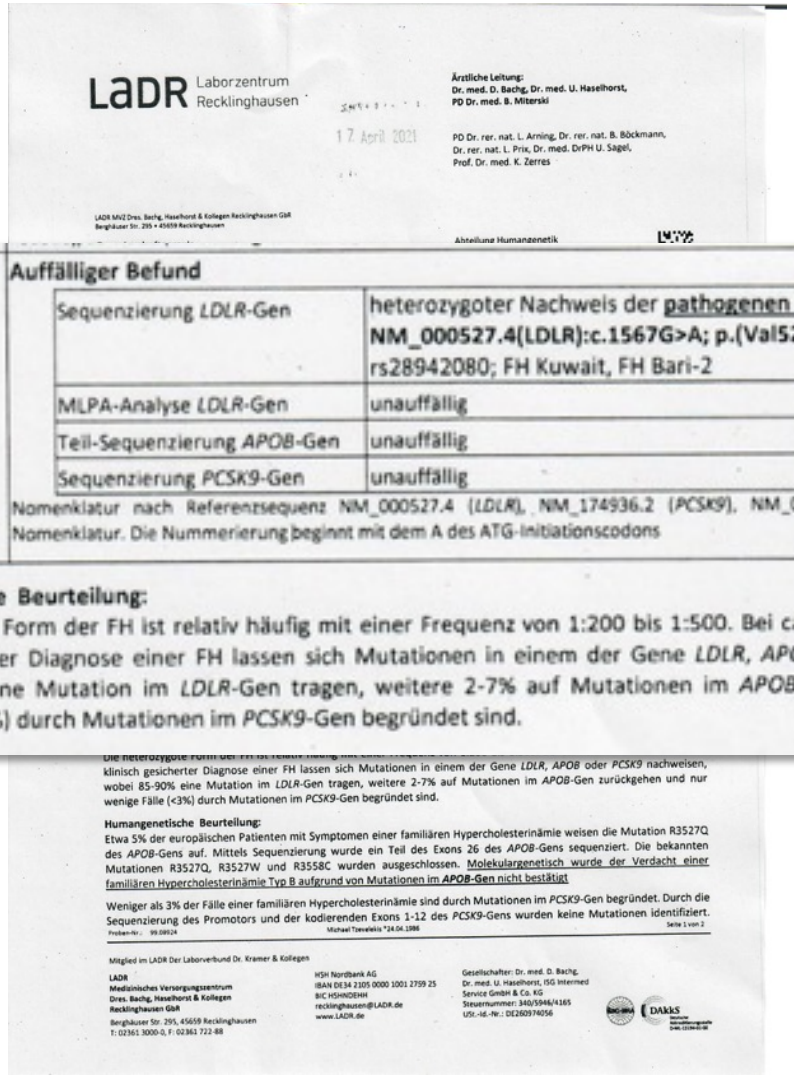
Gesamtcholesterin:	370mg/dl
LDLc:	278mg/dl
HDL:	55mg/dl
TG:	248mg/dl
Lp(a):	4.12mg/dl

Keine CV Vorerkrankungen

Mutter: Hypercholesterinämie

Kasuistik: Michael T., männlich, 37 Jahre

Wie weiter?



LADR Laborzentrum Recklinghausen

17. April 2021

Ärztliche Leitung:
Dr. med. D. Bachg, Dr. med. U. Haselhorst,
PD Dr. med. B. Miterski

PD Dr. rer. nat. L. Arning, Dr. rer. nat. B. Böckmann,
Dr. rer. nat. L. Prix, Dr. med. DrPH U. Sagel,
Prof. Dr. med. K. Zerres

LADR MVZ Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen Recklinghausen GbR
Berghäuser Str. 295 • 45659 Recklinghausen

Abteilung Humangenetik

Ergebnis: **Auffälliger Befund**

Sequenzierung *LDLR*-Gen	heterozygoter Nachweis der pathogenen Mutation: **NM_000527.4(LDLR):c.1567G>A; p.(Val523Met)** rs28942080; FH Kuwait, FH Bari-2
MLPA-Analyse *LDLR*-Gen	unauffällig
Teil-Sequenzierung *APOB*-Gen	unauffällig
Sequenzierung *PCSK9*-Gen	unauffällig

Nomenklatur nach Referenzsequenz NM_000527.4 (*LDLR*), NM_174936.2 (*PCSK9*), NM_000384.2 (*ApoB*) und HGVS Nomenklatur. Die Nummerierung beginnt mit dem A des ATG-Initiationscodons

Humangenetische Beurteilung:
Die heterozygote Form der FH ist relativ häufig mit einer Frequenz von 1:200 bis 1:500. Bei ca. 70-80% der Patienten mit klinisch gesicherter Diagnose einer FH lassen sich Mutationen in einem der Gene *LDLR*, *APOB* oder *PCSK9* nachweisen, wobei 85-90% eine Mutation im *LDLR*-Gen tragen, weitere 2-7% auf Mutationen im *APOB*-Gen zurückgehen und nur wenige Fälle (<3%) durch Mutationen im *PCSK9*-Gen begründet sind.

klinisch gesicherter Diagnose einer FH lassen sich Mutationen in einem der Gene *LDLR*, *APOB* oder *PCSK9* nachweisen, wobei 85-90% eine Mutation im *LDLR*-Gen tragen, weitere 2-7% auf Mutationen im *APOB*-Gen zurückgehen und nur wenige Fälle (<3%) durch Mutationen im *PCSK9*-Gen begründet sind.

Humangenetische Beurteilung:
Etwa 5% der europäischen Patienten mit Symptomen einer familiären Hypercholesterinämie weisen die Mutation R3527Q des *APOB*-Gens auf. Mittels Sequenzierung wurde ein Teil des Exons 26 des *APOB*-Gens sequenziert. Die bekannten Mutationen R3527Q, R3527W und R3558C wurden ausgeschlossen. Molekulargenetisch wurde der Verdacht einer familiären Hypercholesterinämie Typ B aufgrund von Mutationen im ***APOB*-Gen** nicht bestätigt

Weniger als 3% der Fälle einer familiären Hypercholesterinämie sind durch Mutationen im *PCSK9*-Gen begründet. Durch die Sequenzierung des Promotors und der kodierenden Exons 1-12 des *PCSK9*-Gens wurden keine Mutationen identifiziert.

Seite 1 von 2

Proben-Nr.: 99.09924 Michael Toewelwis *24.04.1986

Mitglied im LADR Der Laborverbund Dr. Kramer & Kollegen

LADR
Medizinisches Versorgungszentrum
Dres. Bachg, Haselhorst & Kollegen
Recklinghausen GbR
Berghäuser Str. 295, 45659 Recklinghausen
T: 02361 3000-0, F: 02361 722-88

HSH Nordbank AG
IBAN DE34 2105 0000 1001 2759 25
BIC HSHNDEHH
recklinghausen@LADR.de
www.LADR.de

Gesellschafter: Dr. med. D. Bachg,
Dr. med. U. Haselhorst, ISG Internet
Service GmbH & Co. KG
Steuernummer: 340/5946/4165
USt.-Id.-Nr.: DE260974056

DAkkS

Kasuistik: Michael T., männlich, 37 Jahre

Diagnosen

Diagnosen:
Heterozygote fam. Hypercholesterinämie, heterozygoter Nachweis der pathogenen Mutation:
NM_000527.4(LDLR):c.1567G>A;p.(Val523Met), ED 2007

- Ausschluss eines familiär defekten Apo B-100 Gens
- Apo-E-Genotyp E3 / E3 (normal)
- Positive Familienanamnese (Mutter Hypercholsterinämie)
- Lp(a) normwertig
- Simvastatin/Etetimib-Unverträglichkeit
- beginnende AVK (Plaques im Bereich der A. subclavia bds., IMD stellenweise verdickt
- Therapie: Rosuvastatin, Ezetimib, Bempidoinsäure, Inclisiran (ab 11/2022)

Therapie

- Rosuvastatin 40mg/d
- Ezetimib 10mg/d
- Bempidoinsäure 180mg/d
- Inclisiran 284mg alle 6 Monate

Kasuistik: Helga N., weiblich, 69 Jahre

Laborwerte 2020

Gesamtcholesterin:	278mg/dl
LDLc:	152mg/dl
HDL:	68mg/dl
TG:	288mg/dl
Lp(a):	86mg/dl

CV Vorerkrankungen:

- 1-Gefäß-KHK mit MI 2013 und PCI mit Stentimplantation → Re-Coronarangiographie 2019: stabiler Verlauf
- Ältere Insulte in MRT – Schädel 2018

Positive Familienanamnese: Mutter und Brüder relevante AVK

Kasuistik: Helga N., weiblich, 69 Jahre

Wie weiter?

					2021	2020	
mg/dl							
Cholesterin, mg/dl	0-200	134	148	146	161	260 +	278 +
HDL-Cholesterin, mg/dl	60-150	40 -	63	68	80	74	68
LDL-Cholesterin, mg/dl	0-130						152 +
LDL-Cholesterin chem, mg/dl	0-130	77	79	73	71	161 +	
Triglyceride, mg/dl	0-200	182 +	108	137	129	163 +	288 +

Evolocumab bei multiplen Unverträglichkeiten

Kasuistik: Helga N., weiblich, 69 Jahre

Diagnosen

Diagnosen:

1. Gemischte Hyperlipidämie mit Lp(a) Erhöhung
   a. Multiple Statinunverträglichkeiten
   b. Beginn mit Evolocumab (Repatha®) in 10/2020
2. Koronare Eingefäßerkrankung
   a. Positive Familienanamnese (Mutter und Brüder ebenfalls AVK)
   b. Myokardinfakt 2013 mit PCI und Stentimplantation
   c. Anamnestisch Koronarangiographie in 2019 ohne Interventionsbedarf
3. cAVK
   a. -anamnestisch Z.n. älteren Insulten in der MRT von 2018
4. V.a. Porphyrie
5. Anamnestisch Gastritis
6. Hypothyreose, aktuell euthyreotisch
7. Operationen: Cholezystektomie, Hysterektomie

Kasuistik: Ralph W., männlich, 46 Jahre

Diagnosen

Metabolisches Syndrom

- Adipositas I°
- Arterielle Hypertonie
- Diabetes mellitus Typ 2

Koronare Herzerkrankung

- Myokardinfarkt 2003
- PCI: 2003, 2007, 2021
- Paroxysmales Vorhofflimmern

Gemischte Hyperlipidämie mit Lp(a)-Erhöhung

Kasuistik: Ralph W., männlich, 46 Jahre

Therapie:

- Huminsulin basal
- Liraglutid
- Metformin
- Dapagliflozin
- Atorvastatin 80mg
- Ezetimib 10mg
- ASS
- Candesartan
- Bisoprolol
- L-Thyroxin
- Pantoprazol

Kasuistik: Ralph

Laborwerte:

Klinische Chemie,
Patient: [12906] Ralph
WIELK *01.10.1975

	Allg. Normbereich	18.0	13.04.2022	27.09.2021
Cholesterin, mg/dl	0-200	45	121	118
HDL-Cholesterin, mg/dl	60-150	25	29	33
LDL-Cholesterin, mg/dl	0-130			
LDL-Cholesterin chem, mg/	0-130	19	76	74
Triglyceride, mg/dl	0-200	49	227	220
Lipoprotein A, mg/dl	bis 30	134		151
CRP qual., mg/dl	< 0,50			

KVWL
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe

Im Dienst der Medizin.

Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe, 44127 Dortmund

BIG direkt gesund
Rheinische Straße 1
44137 Dortmund

Geschäftsbereich
Versorgungsqualität
Zertifiziert nach DIN EN ISO 9001:2015

Ihr Zeichen:
Ihre Nachricht vom:
Unser Zeichen: 2.2.0 dp

Ansprechpartner: Dieter Pöhler
Telefon: 0231 9432-1550
Telefax: 0231 9432-81550
E-Mail: dieter.korte@kvwl.de
Internet: www.kvwl.de

Datum: 24.02.2022

Ergebnis der Beratung der Sachverständigen Kommission bezüglich der Indikationsstellung zur Apherese-Behandlung (Erstantrag)
Patient: RAWI M 105
Behandelnder Arzt: Dr. med. Lutz Fricke
Behandlung: LDL-Apherese / Lp(a)-Apherese

Sehr geehrte Damen und Herren,

die zuständige Sachverständigen-Kommission Apherese hat am 22.02.2022 die Indikationsstellung zur Apherese für den o.g. Patienten entsprechend den Vorgaben der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung (§ 6) geprüft. Ein Arzt des MDK hat an der Sitzung teilgenommen, sodass bei der Beratung der Einzelfall-Indikation das Stellungnahme-Verfahren der leistungspflichtigen Krankenkasse gewährleistet ist.

Beratungsergebnis:

Die LDL-Apherese / Lp(a)-Apherese wird befürwortet.

Die Kommission erkennt die Indikation zur Aufnahme einer Lp(a)-Apherese aufgrund der progredienten kardiovaskulären Erkrankung bei optimal eingestellten LDL-C-Werten. Behandlung einmal wöchentlich, Wiedervorlage in einem Jahr.

Wir bitten um weitere Veranlassung entsprechend der Vorgaben des § 6 Abs. 3 (Beratungsergebnis der Kommission) i. V mit § 8 der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung.

Mit freundlichen Grüßen

Andreas Kintrup
Geschäftsbereichsleiter

WWW.PRAXISSTART.INFO | Für zukünftige Haus- & Fachärzte — PRAXISSTART

Anschrift
Kassenärztliche Vereinigung Westfalen-Lippe
Robert-Schimrigk-Str. 4 - 6
44141 Dortmund

Bankverbindung
Deutsche Apotheker- und Ärztebank
IBAN DE11300606010002172088 (BIC DAAEDEDDXXX)
Ust-ID-Nr. DE 12 49 11 751

Vorstand
Dr. med. Dirk Spelmeyer, Vorstandsvorsitzender
Dr. med. Volker Schrage, stellv. Vorstandsvorsitzender
Thomas Müller, Vorstand

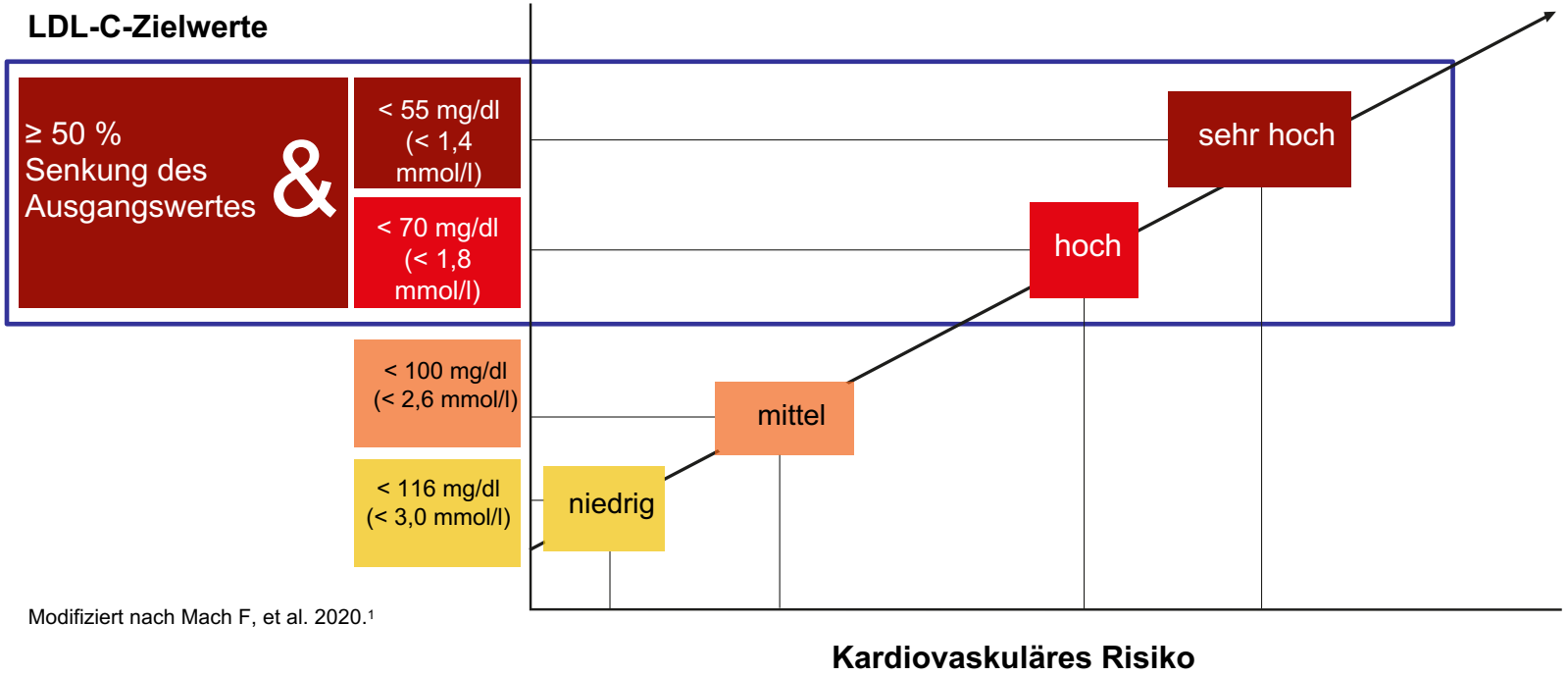
Vielen Dank!

Michael Frahnert

ESC/EAS-Leitlinie 2019: Konsequente LDL-C-Senkung als Therapieziel[1]

Therapieziele für Patient*innen mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko:

1. LDL-C-Zielwert gemäß individuellem Risiko UND
2. Senkung des Ausgangswertes um mindestens 50 %



Modifiziert nach Mach F, et al. 2020.[1]

EAS: European Atherosclerosis Society, **ESC:** European Society of Cardiology, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin

1. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455.

Therapieziele der ESC/EAS-Leitlinie[1]

DIE ZU ERREICHENDEN LDL-C-ZIELWERTE DER ESC/EAS-LEITLINIE RICHTEN SICH NACH DEM KARDIOVASKULÄREN RISIKO IHRER PATIENT*INNEN:[1,2]

BEI HOHEM RISIKO

< 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)

& Senkung des Ausgangswertes um ≥ 50 %

- Deutlich erhöhte Einzelrisikofaktoren, insbesondere TC > 8 mmol/l (310 mg/dl) oder LDL-C > 4,9 mmol/l (190 mg/dl) oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg
- FH ohne andere Hauptrisikofaktoren
- Moderate CKD (eGFR 30–59 ml/min)
- DM ohne Organschäden[a] mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder andere zusätzliche Risikofaktoren
- Augenscheinlich gesunde Menschen: SCORE2[b] 2,5 % bis < 7,5 % (< 50 Jahre), 5 % bis < 10 % (50–69 Jahre), SCORE2-OP[c] 7,5 % bis < 15 % (≥ 70 Jahre)

[a] Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.[1] [b] Bei augenscheinlich gesunden Menschen < 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltenere Lipid- oder Blutdruckstörungen ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2 empfohlen.[2] Der SCORE2 schätzt das 10-Jahres-Risiko für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) bei augenscheinlich gesunden Menschen im Alter von 40–69 Jahren mit unbehandelten oder seit mehreren Jahren stabilen Risikofaktoren ab.[3] [c] Bei augenscheinlich gesunden Menschen > 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltenere Lipid- oder Blutdruckstörung ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2-OP empfohlen.[2]

ASCVD: Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **CKD:** Chronic Kidney Disease, **CV:** Cardiovascular, **DM:** Diabetes mellitus, **EAS:** European Atherosclerosis Society, **eGFR:** Estimated Glomerular Filtration Rate, **ESC:** European Society of Cardiology, **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **SCORE2:** Systematic Coronary Risk Estimation 2, **SCORE2-OP:** Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons, **T1DM:** Diabetes mellitus Typ 1, **TC:** Total Cholesterol, **TIA:** Transitorische ischämische Attacke

1. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455. **2.** Visseren FLJ, et al. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484. **3.** SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–2454. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309.

Therapieziele der ESC/EAS-Leitlinie[1]

DIE ZU ERREICHENDEN LDL-C-ZIELWERTE DER ESC/EAS-LEITLINIE RICHTEN SICH NACH DEM KARDIOVASKULÄREN RISIKO IHRER PATIENT*INNEN:[1,2]

BEI SEHR HOHEM RISIKO

< 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l)[a]

& Senkung des Ausgangswertes um ≥ 50 %

- Dokumentierte ASCVD:
  - ACS (MI oder instabile AP)
  - Stabile AP
  - Koronare Revaskularisierung
  - Schlaganfall, TIA
  - Periphere arterielle Erkrankungen
  - Bildgebung: signifikante Plaquebelastung, festgestellt durch Koronarangiographie, CT oder Karotis-Ultraschall

- FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor
- Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min)
- DM mit Organschäden[b] oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (> 20 Jahre)
- Augenscheinlich gesunde Menschen: SCORE2[c] ≥ 7,5 % (< 50 Jahre), ≥ 10 % (50–69 Jahre), SCORE2-OP[d] ≥ 15 % (≥ 70 Jahre)

[a] Bei Patient*innen mit ASCVD, die innerhalb von 2 Jahren ein zweites vaskuläres Ereignis erleiden (nicht notwendigerweise vom gleichen Typ wie das erste), während sie eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten, sollte ein LDL-C-Zielwert von < 40 mg/dl (1,0 mmol/l) in Betracht gezogen werden.[1] [b] Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.[1] [c] Bei augenscheinlich gesunden Menschen < 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltenere Lipid- oder Blutdruckstörungen ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2 empfohlen.[2] Der SCORE2 schätzt das 10-Jahres-Risiko für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse (Herzinfarkt, Schlaganfall) bei augenscheinlich gesunden Menschen im Alter von 40–69 Jahren mit unbehandelten oder seit mehreren Jahren stabilen Risikofaktoren ab.[3] [d] Bei augenscheinlich gesunden Menschen > 70 Jahre ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltenere Lipid- oder Blutdruckstörung ist die Schätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nicht-tödliche CV-Ereignisse mit SCORE2-OP empfohlen.[2]

ACS: Acute Coronary Syndrome, **AP:** Angina pectoris, **ASCVD:** Atherosclerotic Cardiovascular Disease, **CKD:** Chronic Kidney Disease, **CT:** Computertomographie, **CV:** Cardiovascular, **DM:** Diabetes mellitus, **EAS:** European Atherosclerosis Society, **eGFR:** Estimated Glomerular Filtration Rate, **ESC:** European Society of Cardiology, **FH:** Familiäre Hypercholesterinämie, **LDL-C:** Low Density Lipoprotein Cholesterin, **MI:** Myokardinfarkt, **SCORE2:** Systematic Coronary Risk Estimation 2, **SCORE2-OP:** Systematic Coronary Risk Estimation 2 – Older Persons, **T1DM:** Diabetes mellitus Typ 1, **TIA:** Transitorische ischämische Attacke

1. Mach F, et al. Eur Heart J. 2020;41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455. **2.** Visseren FLJ, et al. Eur Heart J. 2021;42(34):3227–3337. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484. **3.** SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. Eur Heart J. 2021;42(25):2439–2454. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309.