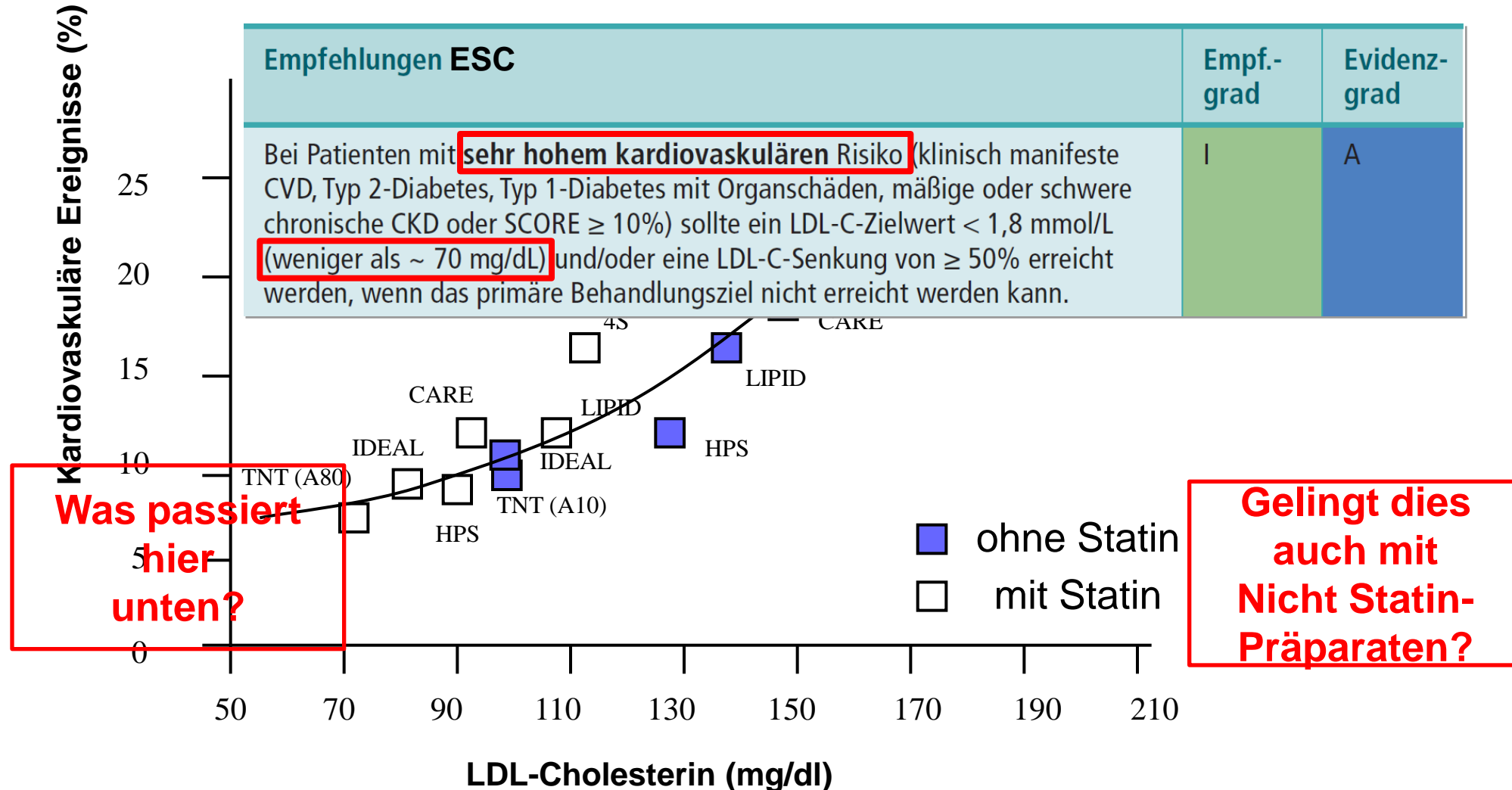


Lipidtherapie im Wandel – Therapeutischer Stellenwert der Innovationen?

Michael Lehrke

Department of Internal Medicine I –
University Hospital Aachen, Germany

Statine reduzieren CV-Ereignisse



Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie ESC/EAS Leitlinie

Table 14 Recommendations for the pharmacological treatment of hypercholesterolaemia

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Prescribe statin up to the highest recommended dose, or highest tolerable dose to reach the target level.	I	A	
In the case of statin intolerance, bile acid sequestrants or nicotinic acid should be considered.	IIa	B	108, 120
A cholesterol absorption inhibitor, alone or in combination with bile acid sequestrants or nicotinic acid, may also be considered in the case of statin intolerance.	IIb	C	-
If target level is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor or bile acid sequestrant or nicotinic acid may be considered.	IIb	C	

Statin bis zur höchsten empfohlenen oder tolerierten Dosis, um den Zielwert zu erreichen

Alternativen bei Unverträglichkeit von Statinen

Falls Zielwert mit Statinen nicht erreicht wird, dann Kombinationsbehandlung mit:

- Cholesterin-Resorptionshemmer
- Gallensäurebinder
- Nicotinsäure

Statin-abhängige LDL-C.-Reduktion und CV-Ereignisse

Reduktion LDL
um 40 mg/dl
15% weniger CV-Ereignisse

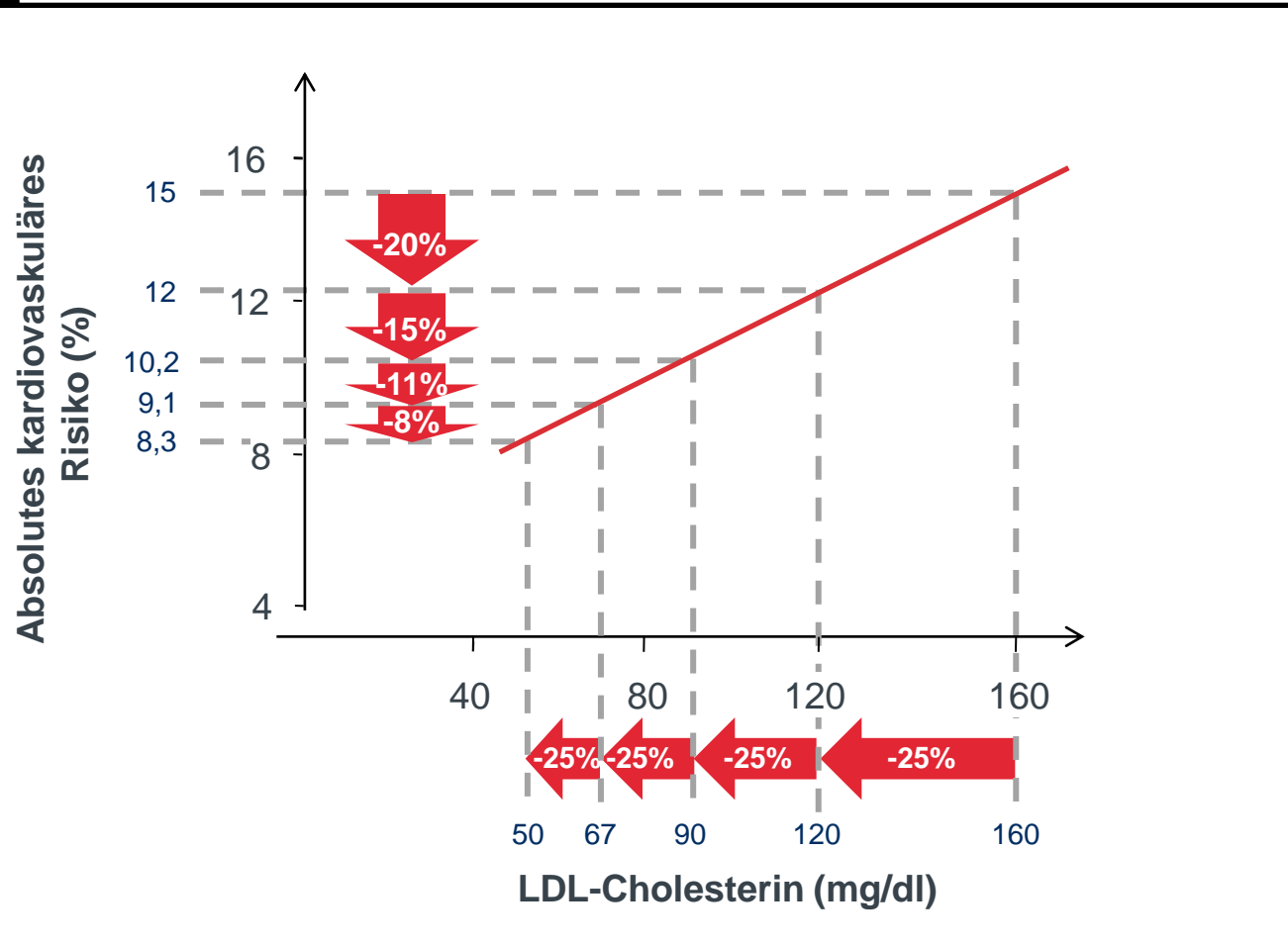
mehr versus weniger Statine

OR: 0.85 (0.82–0.89)
p<0.0001

Statin versus Placebo

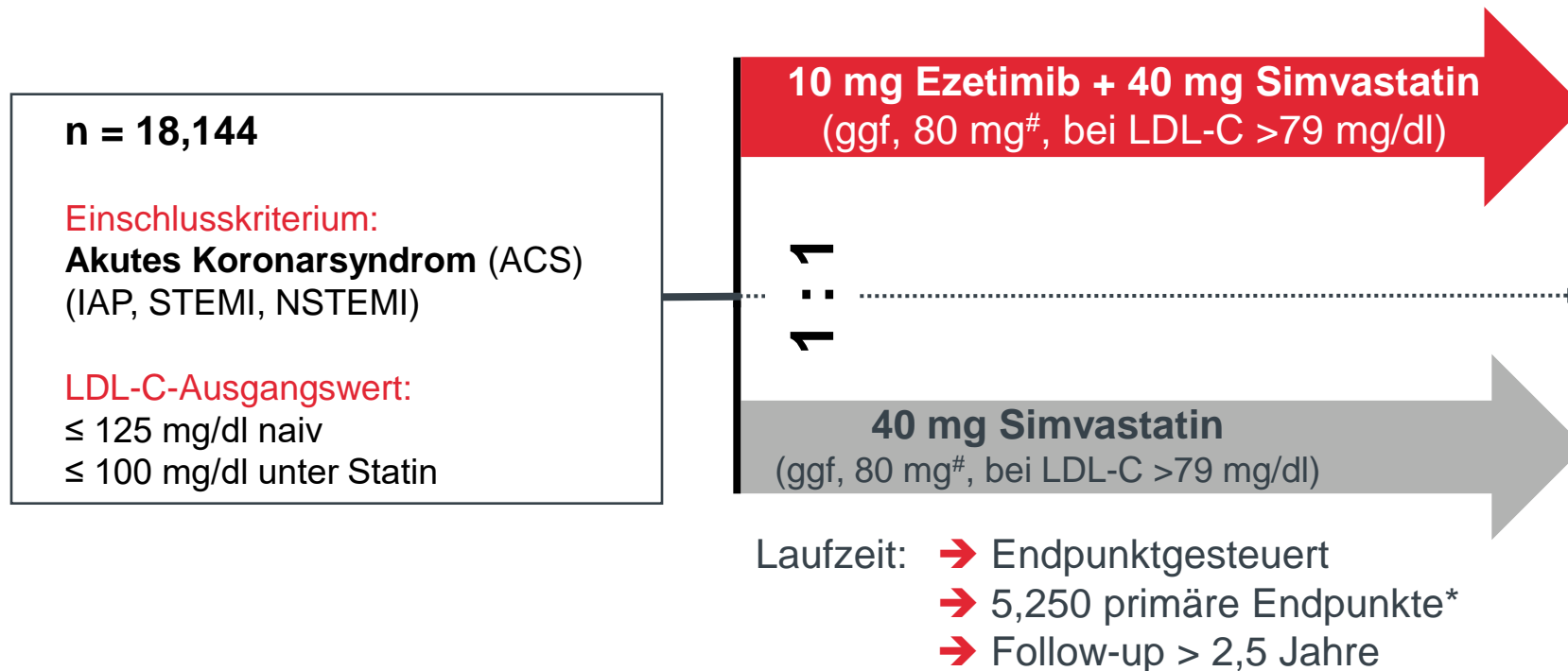
OR: 0.78 (0.76–0.81)
p<0.0001

Reduktion LDL
um 40 mg/dl
22% weniger CV-Ereignisse



IMPROVE-IT-Studie

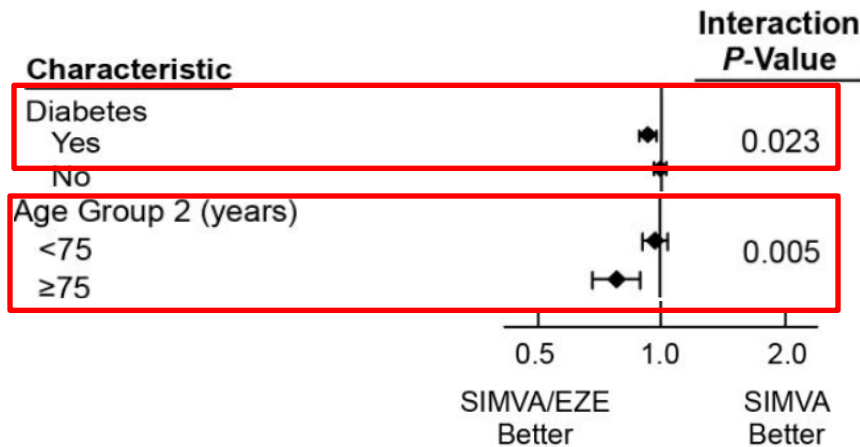
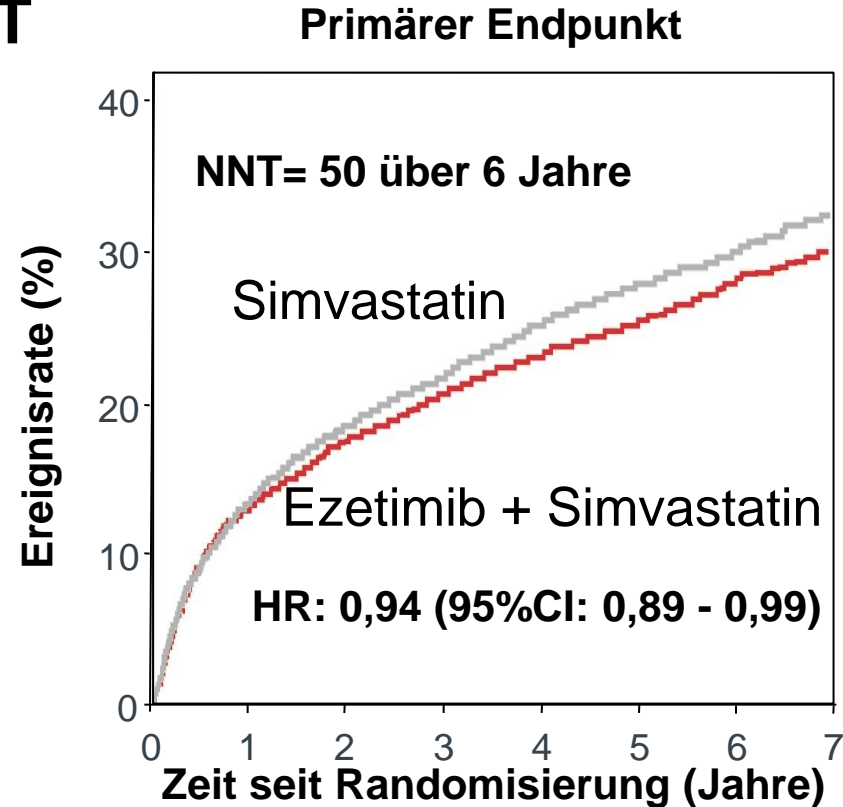
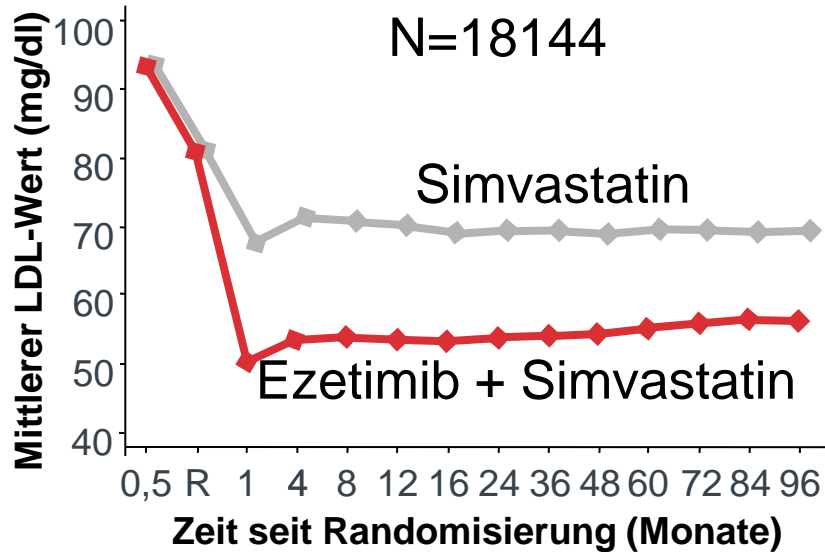
IMPproved RReduction of OOutcomes: VYTORIN Efficacy IInternational TTrial



modifiziert nach: 1 Cannon CP, et al.; IMPROVE-IT Investigators, Am Heart J, 2008 Nov;156(5):826-32,
2 Blazing MA et al, Am Heart J, 2014 Aug;168(2):205-12,e1

Ezetimib reduziert kardiovaskuläre Ereignisse nach akutem Koronarsyndrom

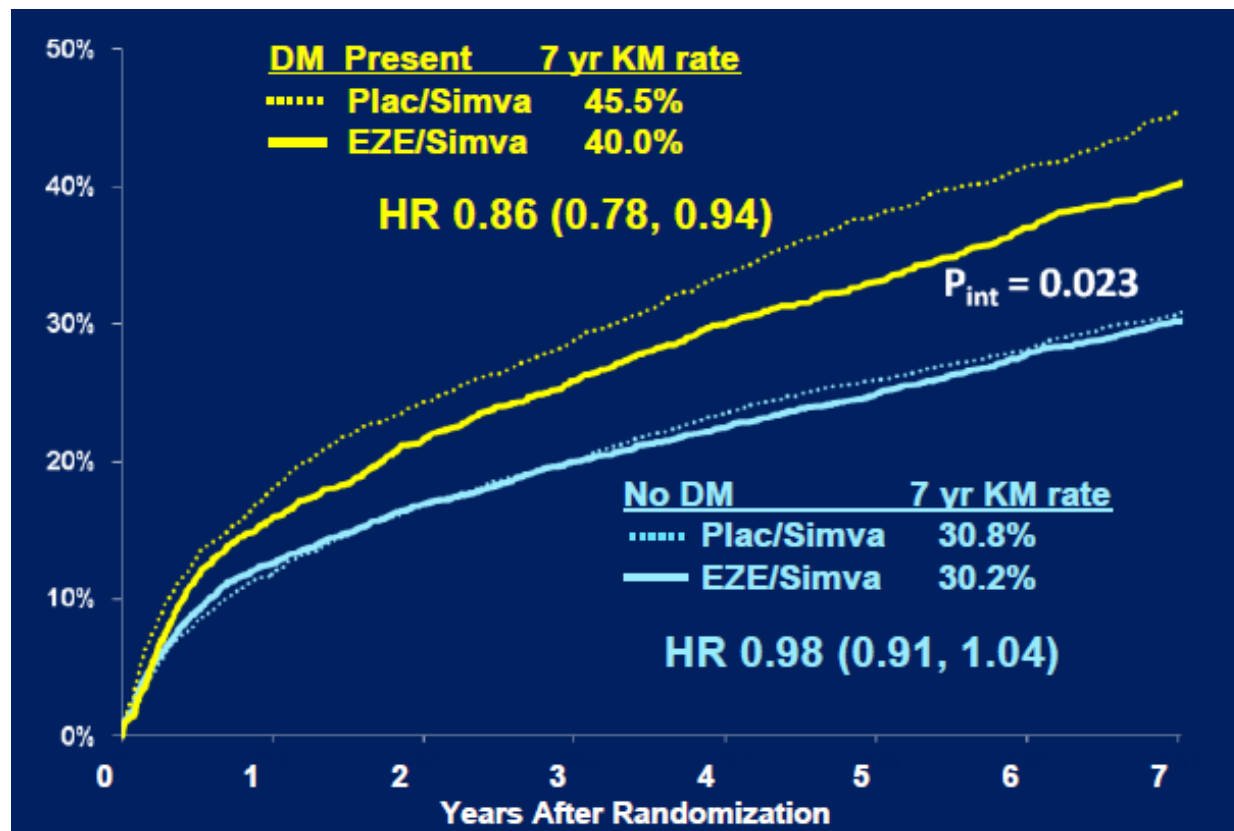
IMPROVE-IT



Cannon CP; N Engl J Med. 2015 Jun 18;372(25):2387-97

Patienten mit Diabetes profitieren besonders von einer Ezetimib-Therapie

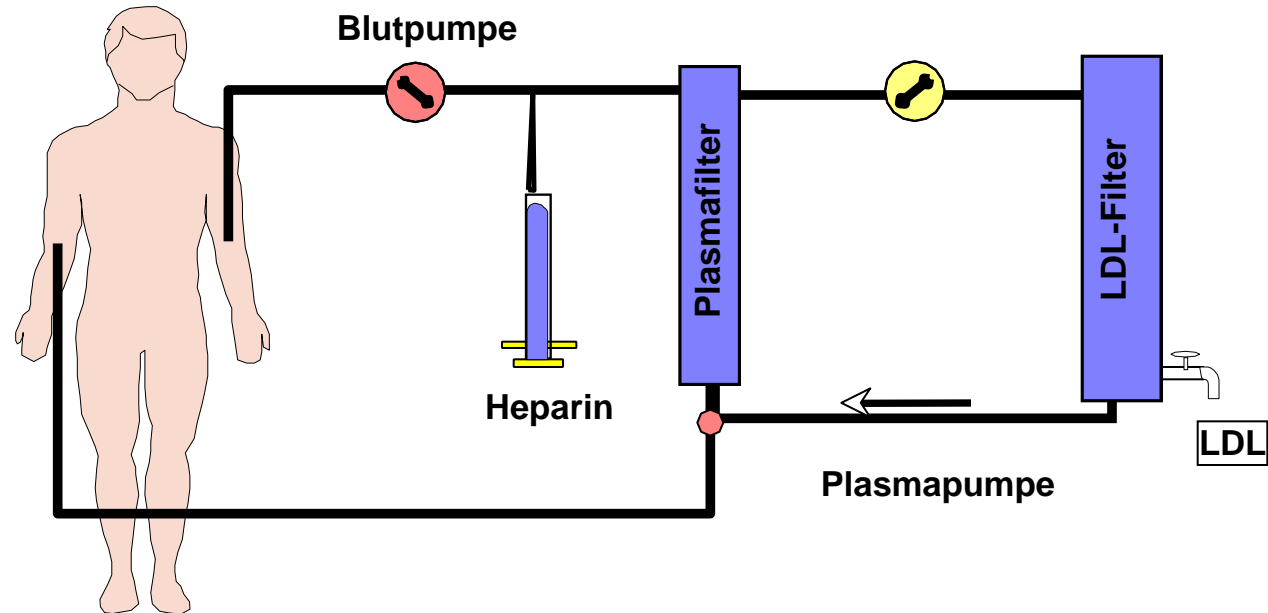
IMPROVE-IT;
27% mit Diabetes



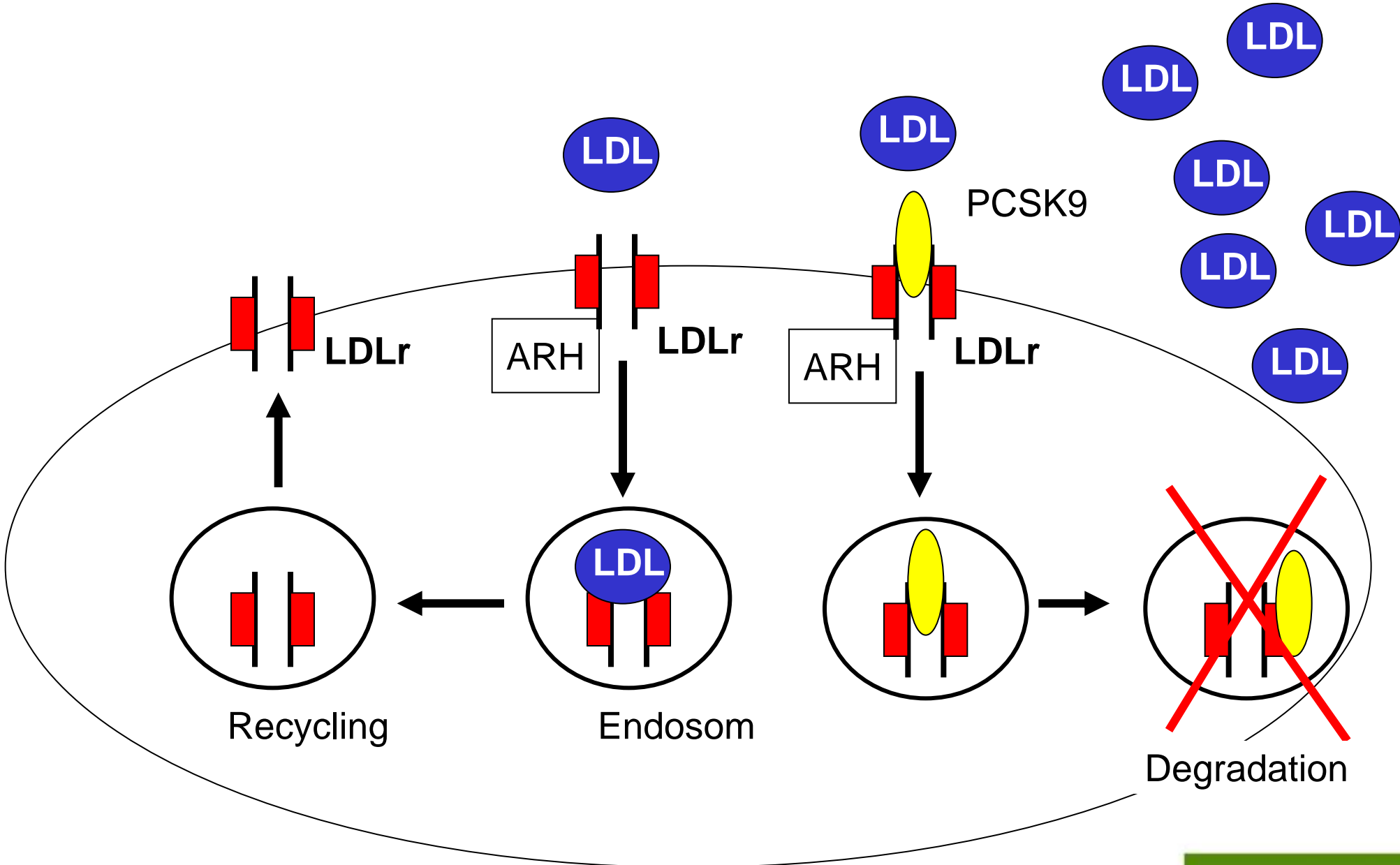
Diabetes

Kein
Diabetes

Lipidapherese



Funktion von PCSK-9

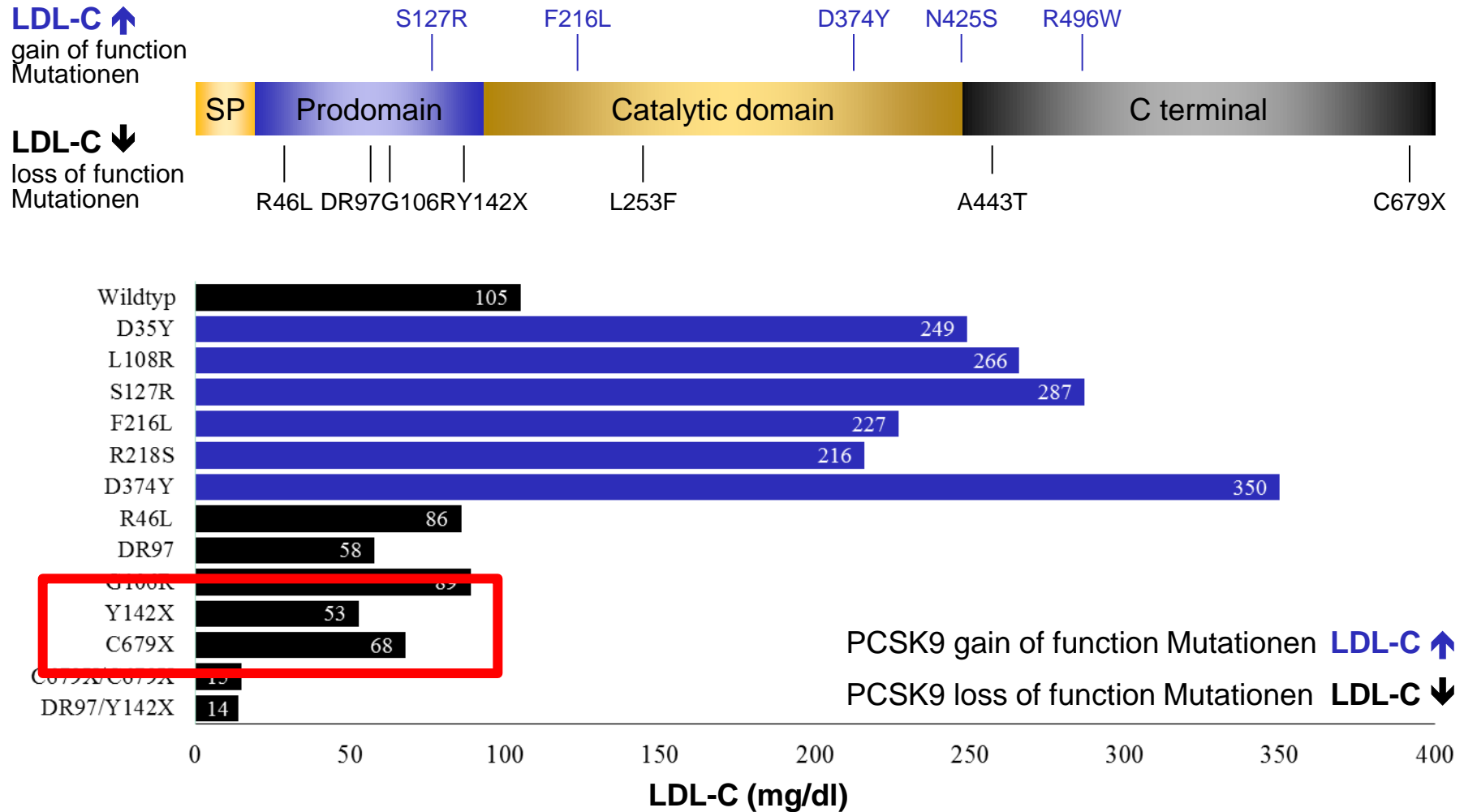


Proprotein Convertase Subtilisin Kexin 9-Defekt

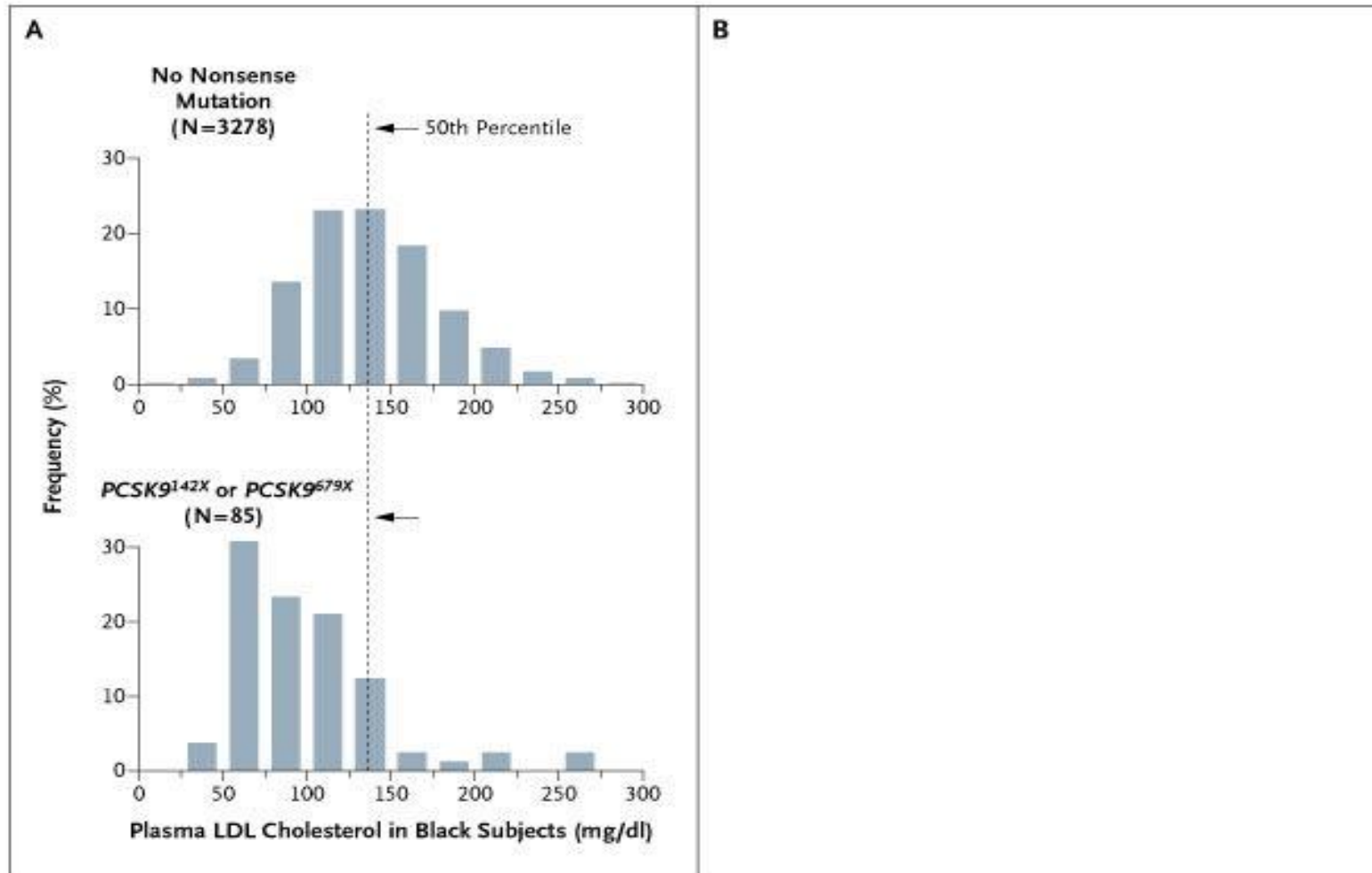
- Relevantes Gen: PCSK9 (Proprotein convertase subtilisin kexin 9)
- Erbgang:
 - Autosomal dominant
 - „Gain und loss of function“ Mutationen beschrieben
 - Extrem selten
- Konsequenz:
 - Verstärkte Degradation des LDL-R („gain of function“ Mutation)
 - Verminderte Degradation des LDL-R („loss of function“ Mutation)
- Klinische Manifestation
 - „gain of function“ Mutation: mehr Cholesterin und Atherosklerose
 - „loss of function“ Mutation: weniger Cholesterin und Atherosklerose



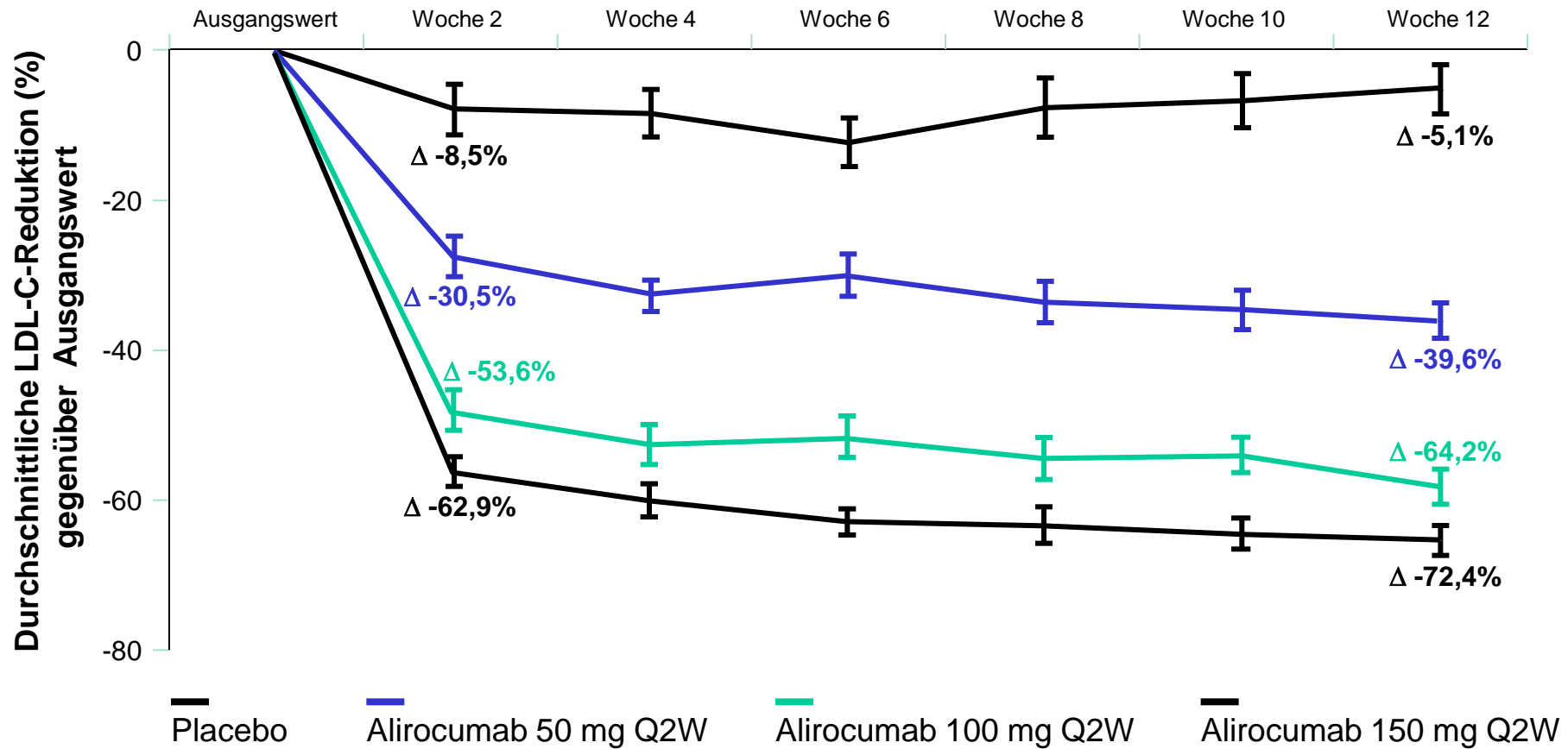
PCSK9 Mutationen und LDL-Cholesterin-Spiegel



LDL-Cholesterin und KHK-Inzidenz mit/ohne inhibierende PCSK9 -Mutation



Alirocumab führte zu einer dosisabhängigen LDL-C-Reduktion



Familiärer Hypercholesterinämie mit LDL > 100 mg/dl trotz Statin + Ezetimib



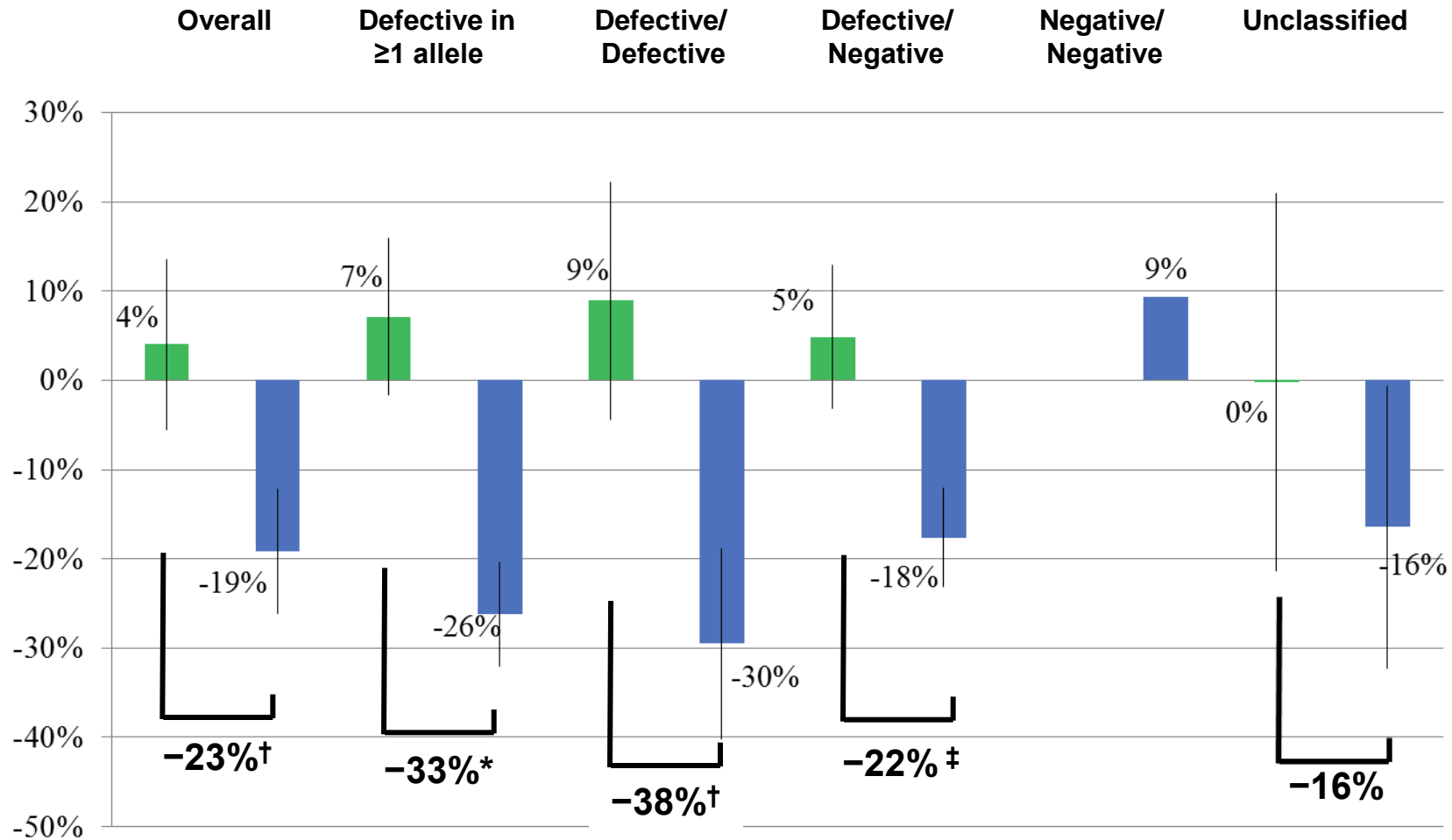
- E. A. Stein et al., Lancet 380, 29 (2012).

Baseline Lipide vor Evolocumab-Therapie bei Familiärer Hypercholesterinämie (homozygot)

	Placebo QM (N = 16*)	Evolocumab 420 mg QM (N = 33)	Total (N = 49)
Age (years), mean (SD) [range]	32 (14) [14–57]	30 (12) [13–51]	31 (13) [13–57]
Female, % (n)	50% (8)	48% (16)	49% (24)
LDL-C, UC (mmol/L), mean (SD)	8.7 (3.8)	9.2 (3.5)	9.0 (3.5)
Coronary artery disease, [†] % (n)	38% (6)	46% (15)	43% (21)
Prior coronary artery bypass surgery	25% (4)	24% (8)	25% (12)
Aortic valve replacement	19% (3)	12% (4)	14% (7)
Lipid-lowering therapy, % (n)			
Statin	100% (16)	100% (33)	100% (49)
Atorvastatin	63% (10)	67% (22)	65% (32)
Rosuvastatin	38% (6)	33% (11)	35% (17)
Ezetimibe	94% (15)	91% (30)	92% (45)

350 mg/dl

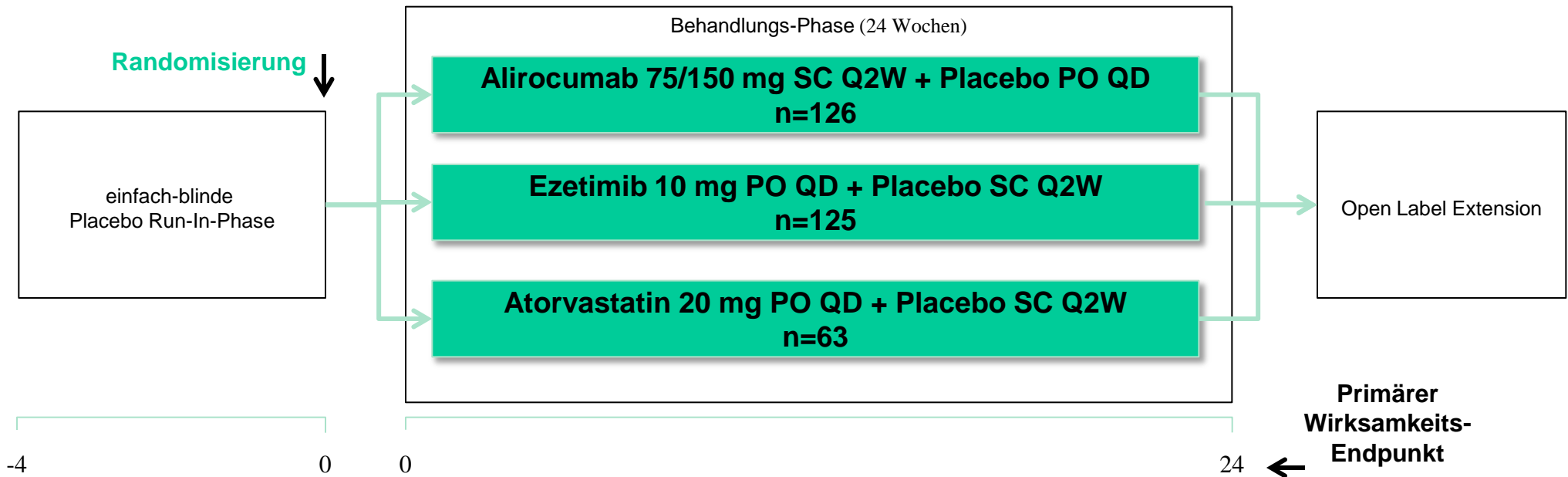
Reduktion des LDL-C. durch PCSK-9 Inhibition bei **homozygoter** Familiärer Hypercholesterinämie unter max. Statin-Therapie (TESLA Part B nach 12 Wochen)



Bestehende Probleme der Lipidtherapie

- Unzureichende Effektivität
- Statin-Unverträglichkeit

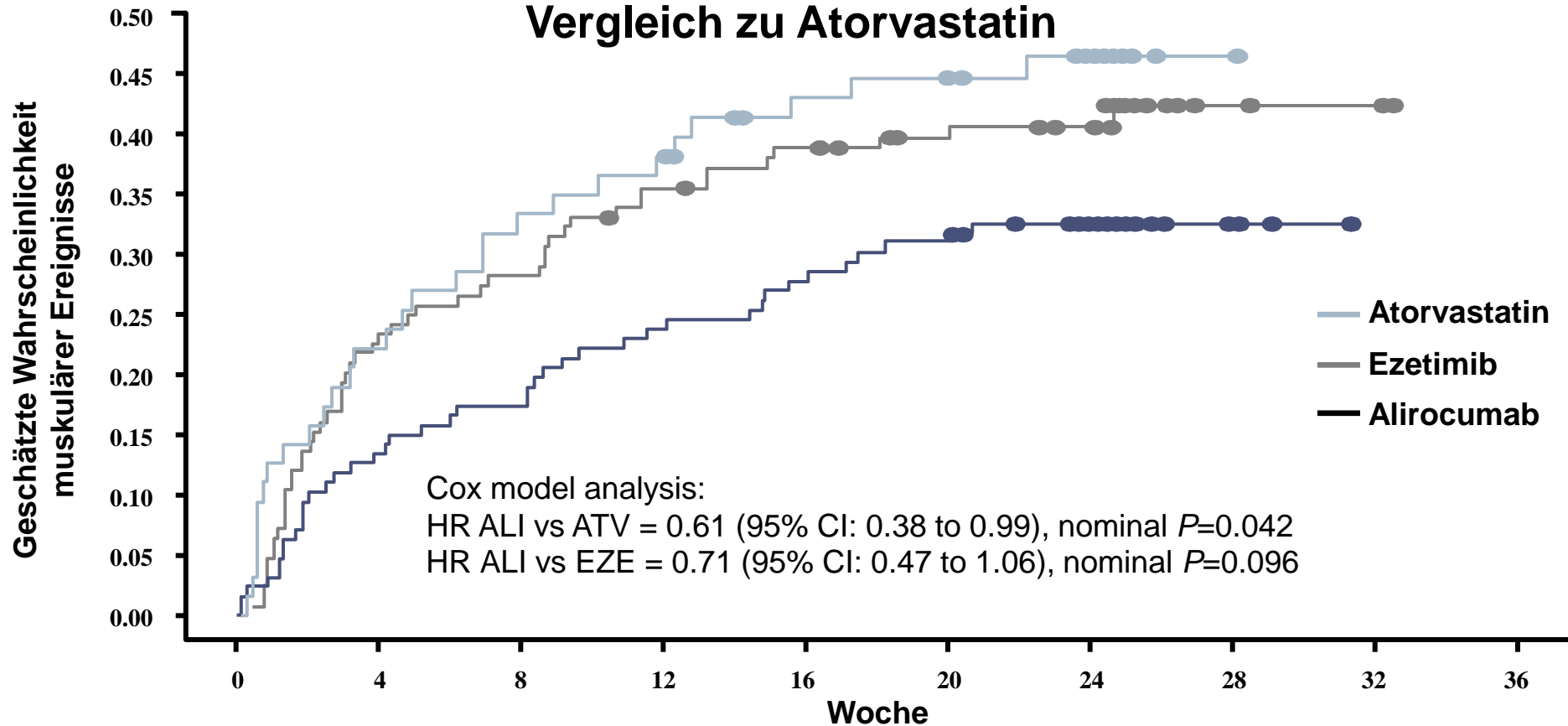
Alirocumab bei Patienten mit Statintoleranz



- **Unfähigkeit 2 verschiedene Statine aufgrund muskulärer Beschwerden zu tolerieren, eines davon bereits in der geringsten Dosierung.**

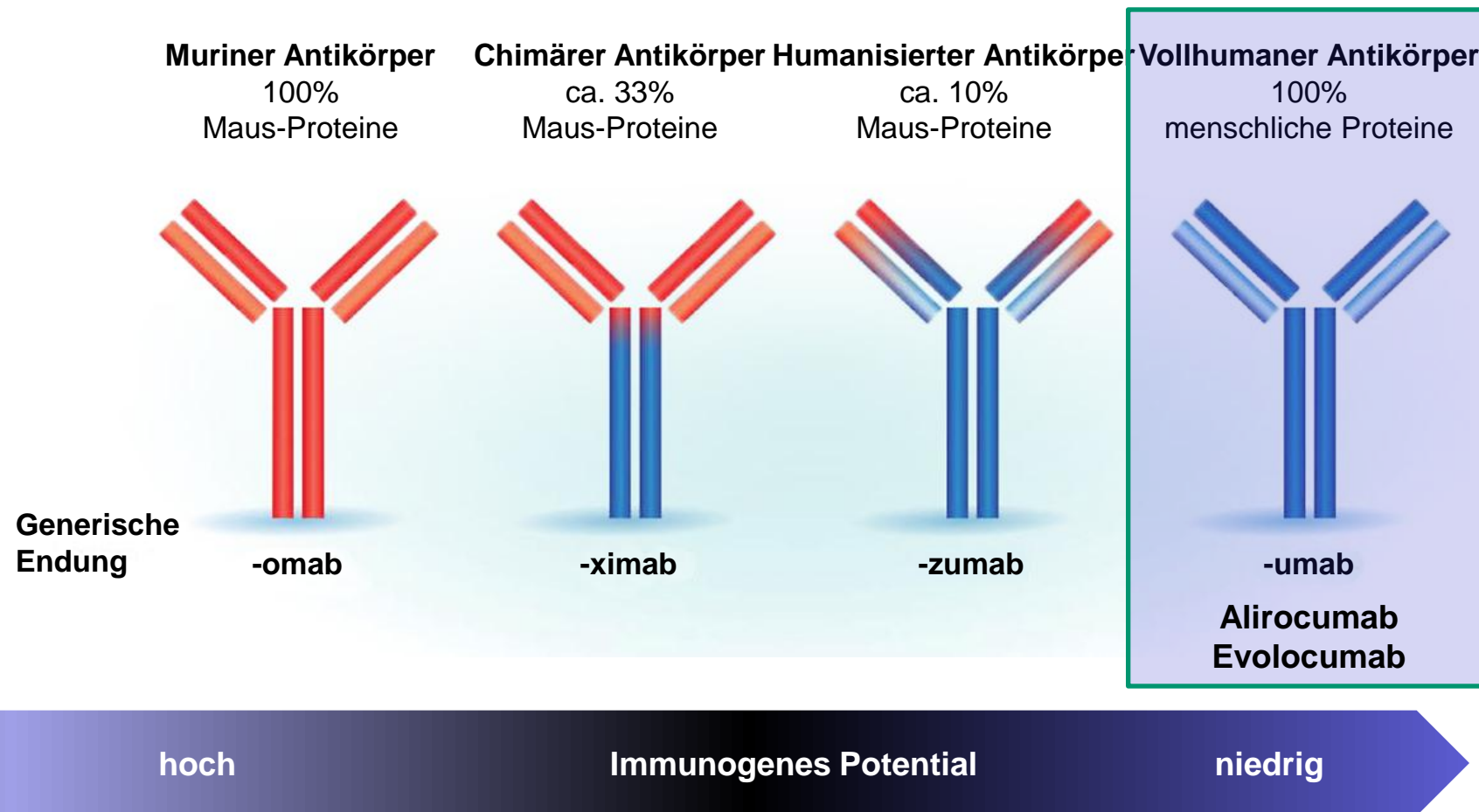
Nebenwirkungen unter Alirocumab bei Statin-intoleranten Patienten

Weniger muskuläre Ereignisse mit Alirocumab im Vergleich zu Atorvastatin



Langzeitwirkung und Sicherheit einer PCSK-9 Inhibition

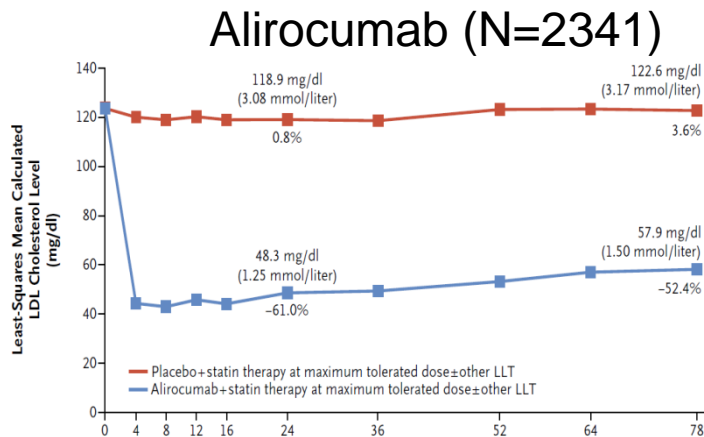
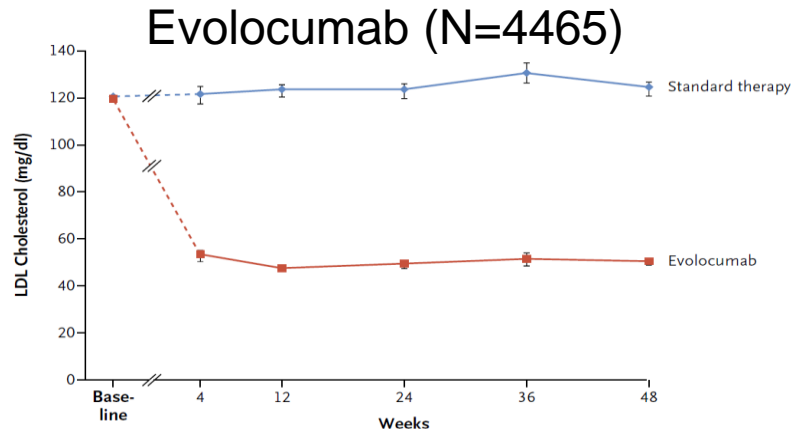
Monoklonale Antikörper



- I. N. Foltz et al., Circulation 127, 2222 (2013).

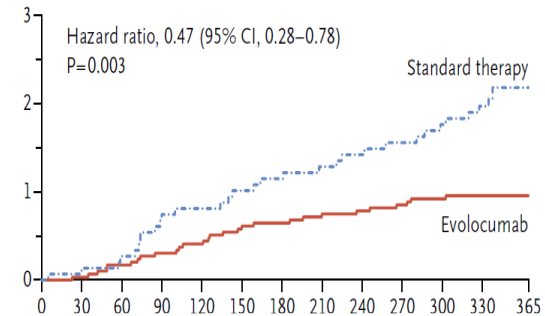
PCSK-9 Inhibitoren im Vergleich und kardiovaskuläre Sicherheit

LDL-Cholesterin



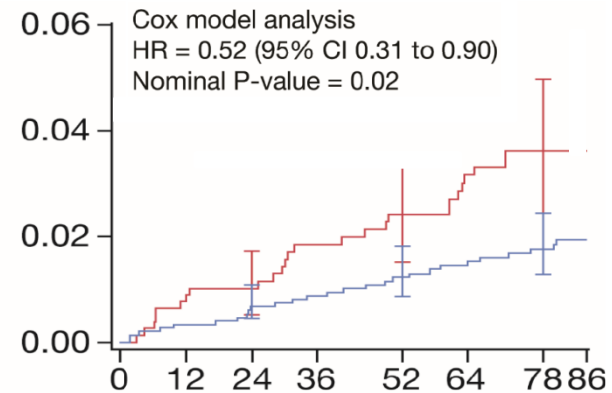
Kardiovaskuläre Ereignisse

Evolocumab



Ereignisse:
n = 60

Alirocumab



Ereignisse:
n = 53

Nebenwirkungen unter PCSK-9 Inhibition (Odyssey long term)

% (n) Patienten + maximal-tolerierter Statin-Therapie (± anderer LMT)	Alirocumab (n=1.550)	Placebo (n=788)
TEAEs	78.6% (1218)	80.6% (635)
Treatment-emergent SAEs	16.5% (255)	17.6% (139)
TEAE leading to death	0.5% (7)	1.0% (8)
TEAEs leading to treatment discontinuation	6.2% (96)	5.5% (43)

Nebenwirkungen unter PCSK-9 Inhibition

% (n) Patienten + maximal-tolerierter Statin-Therapie (± anderer LMT)	Alirocumab (n=1.550)	Placebo (n=788)
General allergic reaction events	5,8% (90)	4,3% (34)
Treatment-emergent local injection site reactions	9,0% (140)	9,0% (71)
Neurological events	4,2% (65)	3,9% (31)
All cardiovascular events*	4,0% (62)	4,4% (35)
Ophthalmological events	2,5% (38)	1,9% (15)
Neurocognitive disorders	1,2% (18)	0,5% (4)
Haemolytic anaemia	0	0

Nebenwirkungen bei sehr niedrigem LDL-C.

% (n) Patienten + maximal-tolerierter Statin-Therapie (± anderer LMT)	Alirocumab (n=1.550)	Alirocumab with 2 consecutive LDL-C <25 mg/dL (n=562)	Placebo (n=788)
General allergic reaction events	9.0% (140)	6.0% (34)	9.0% (71)
Treatment-emergent local injection site reactions	5.8% (90)	3.7% (21)	4.3% (34)
Neurological events	4.2% (65)	1.8% (10)	3.9% (31)
All cardiovascular events*	4.0% (62)	3.2% (18)	4.4% (35)
Ophthalmological events	2.5% (38)	1.8% (10)	1.9% (15)
Neurocognitive disorders	1.2% (18)	0.5% (3)	0.5% (4)
Haemolytic anaemia	0	0	0

Indikation für PCSK-9 Inhibitoren laut Beipackzettel:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer **maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen**,
oder
 - als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer **Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind**.



16.09.2015
1-Monatspackung
Repatha SureClick:
Euro 700,-
(2 Repatha Sureclick)



02.11.2015
1-Monatspackung
Euro 700,-
(Praluent Pen 2x1ml)

GKV relevante Preise

Zusammenfassung

- Eine PCSK-9 Inhibition führt zusätzlich zu einer maximalen Statin-Therapie zu einer deutlichen Reduktion der LDL-C
- Eine PCSK-9 Inhibition ist gut verträglich
- Die Effektivität und Langzeitsicherheit einer PCSK-9 Inhibition bleibt abzuwarten



Danke für Ihre
Aufmerksamkeit!

