

HFH - Hausärztliche Fortbildung Hamburg

DEUTSCHER
 HAUSÄRZTEVERBAND
Hausärzterverband Hamburg e.V.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Institut für Allgemeinmedizin



Deutsche Gesellschaft für
Allgemeinmedizin und Familienmedizin



VEREIN HAUSÄRZTLICHER
INTERNISTEN e.V.



ÄRZTEKAMMER
HAMBURG
Körperschaft des öffentlichen Rechts

FORTBILDUNGSAKADEMIE

Gesund bis in den Tod - Kardiovaskuläre Prävention (medikamentöse Therapie)

(HzV, DMP KHK)

Gesund bis in den Tod - Kardiovaskuläre Prävention

(medikamentöse Therapie)

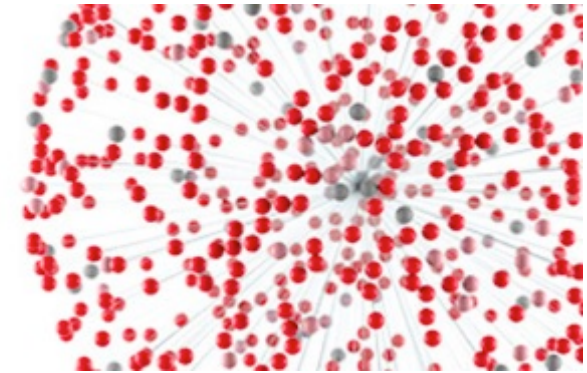
- **Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg**
 Facharzt für Innere Medizin/Kardiologie
 Direktor Universitäres Herzzentrum Hamburg GmbH (UHZ)
 Klinik und Poliklinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie
- **Prof. Dr. med. Erika Baum**
 Fachärztin für Allgemeinmedizin
 Seit 1988 niedergelassene Hausärztin in Biebertal bei Gießen
 Von 2001 bis 2016 Leiterin der Abteilung für Allgemeinmedizin an der
 Universität Marburg
- **Dr. med. Hans-Otto Wagner**
 Facharzt für Allgemeinmedizin
 Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin



**ESC Congress
Munich 2018**

25-29 August

Where the world of
cardiology comes together



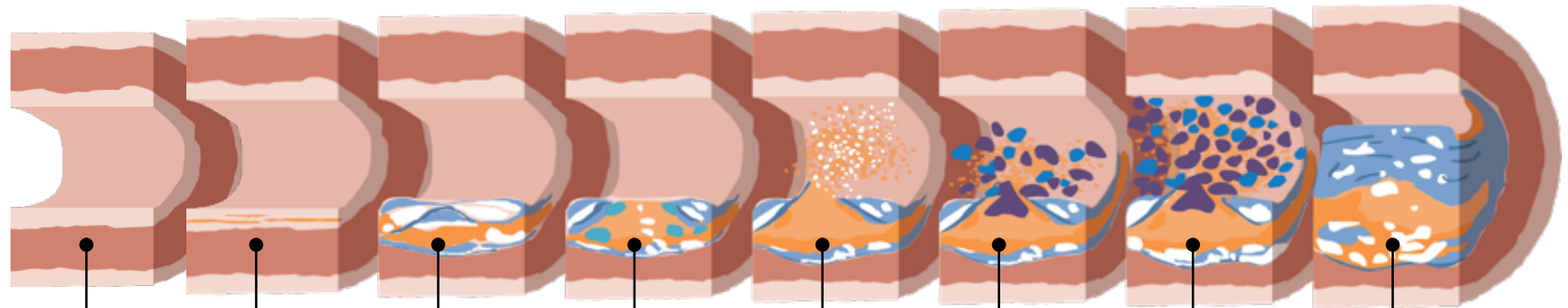
Gesund bis in den Tod

Hausärztliche Fortbildung Hamburg

Stefan Blankenberg
Universitäres Herzzentrum Hamburg

Hamburg, 18. September 2018

Das Kardiovaskuläre Kontinuum



Endotheliale Dysfunktion

LDL-C reduziert eNOS Aktivität¹

Plaque

Zunehmende Bildung von Schaumzellen²

Ruptur

Lipid-reiche Makrophagen, dünne fibröse Kappe, nekrotischer Kern²

Akutes Ereignis

Läsion vergrößert sich, Lumen wird schmaler, Blutfluss eingeschränkt³

Fatty acid streaks

LDL-C and Makrophagen innerhalb der Zellwand entwickeln sich zu Schaumzellen²

Vulnerabler Plaque

Schaumzell-Nekrose²

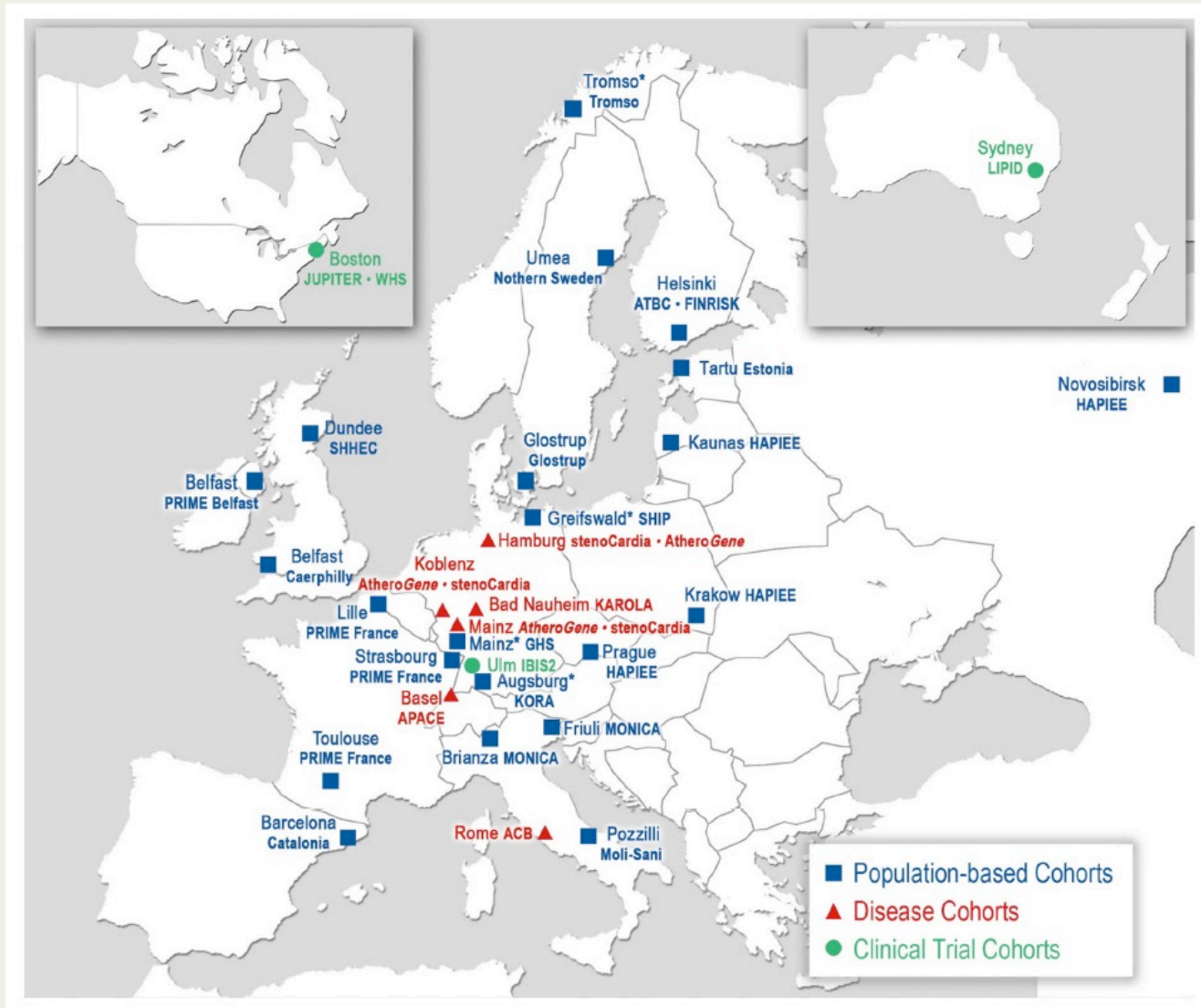
Thrombus

Koagulation und Rekrutierung von Plättchen durch Gewebefaktoren²

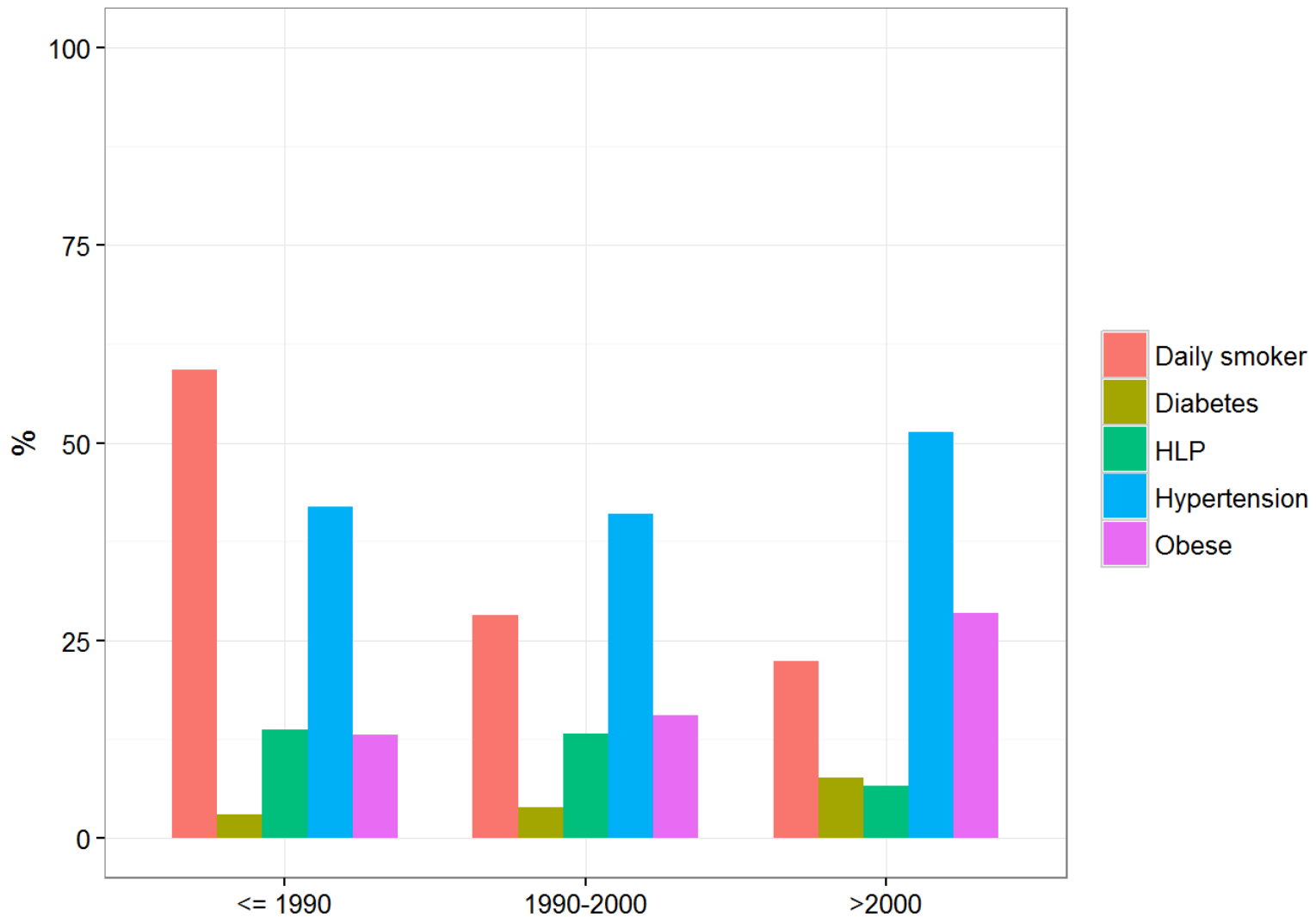
Obstruktive atherosklerotische Erkrankung

Ggf. Bildung eines okklusiven Blutgerinnsels³

Participating Countries and Cohorts



Prevalence of risk factors by survey time



Results — population attributable risk

	HR (95% CI) Men	Adjusted PAR (%) Men	HR (95% CI) Women	Adjusted PAR (%) Women
Daily smoker	1.82 (1.68, 1.97)	4.5	2.23 (1.94, 2.55)	2.4
Diabetes	2.19 (1.90, 2.52)	11.6	2.51 (2.06, 3.07)	11.1
SBP 120-140 mmHg	1.17 (1.01, 1.34)	0.8	1.56 (1.18, 2.05)	0.9
SBP 140-160 mmHg	1.62 (1.41, 1.87)	4.1	1.85 (1.40, 2.46)	2.9
SBP ≥ 160 mmHg	2.07 (1.78, 2.42)	10.7	3.00 (2.25, 4.01)	12.0
Underweight	1.28 (0.78, 2.08)	2.0	1.33 (0.84, 2.10)	0.9
Pre-obese	1.31 (1.20, 1.43)	2.2	1.26 (1.09, 1.46)	1.1
Obese	1.48 (1.31, 1.67)	3.9	1.55 (1.31, 1.83)	3.0
LDL 100-130 mg/dL	1.17 (0.96, 1.43)	0.7	0.99 (0.71, 1.38)	0.0
LDL 130-160 mg/dL	1.53 (1.26, 1.85)	2.7	1.05 (0.77, 1.45)	0.2
LDL 160-190 mg/dL	1.83 (1.51, 2.21)	4.6	1.29 (0.94, 1.77)	1.5
LDL ≥190 mg/dL	2.59 (2.13, 3.15)	9.6	1.40 (1.02, 1.93)	3.1
Total with all risk factors		43.9		29.9
Total with all risk factors+hsTnI+NT-proBNP		50.6		32.2

Tab. Hazard ratios and adjusted PARs analyzing CVD event due to risk factors by sex

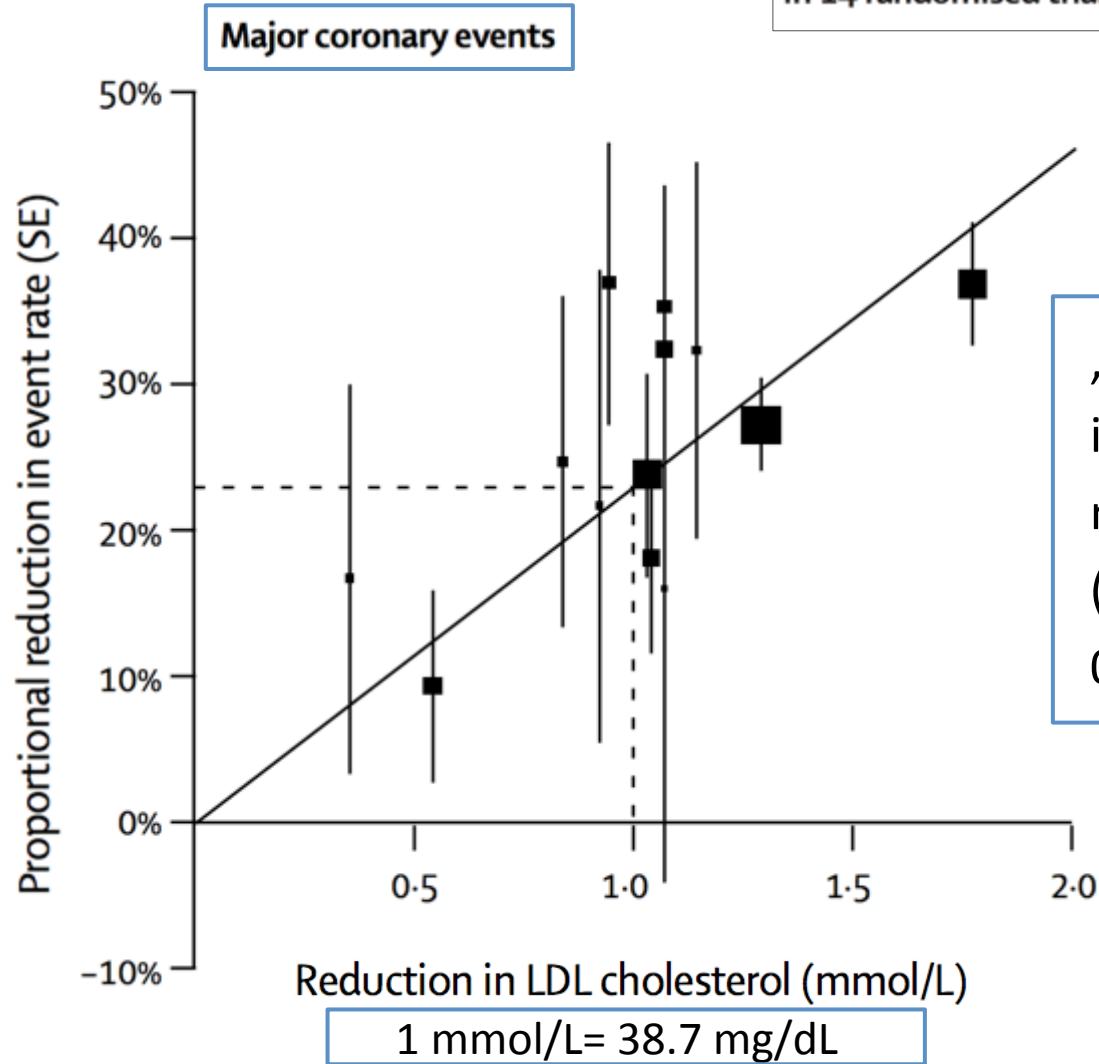
2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 to <5	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice, consider drug if uncontrolled	Lifestyle advice and drug treatment for most	Lifestyle advice and drug treatment	Lifestyle advice and drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle advice, consider drug	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment	Lifestyle advice and concomitant drug treatment
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

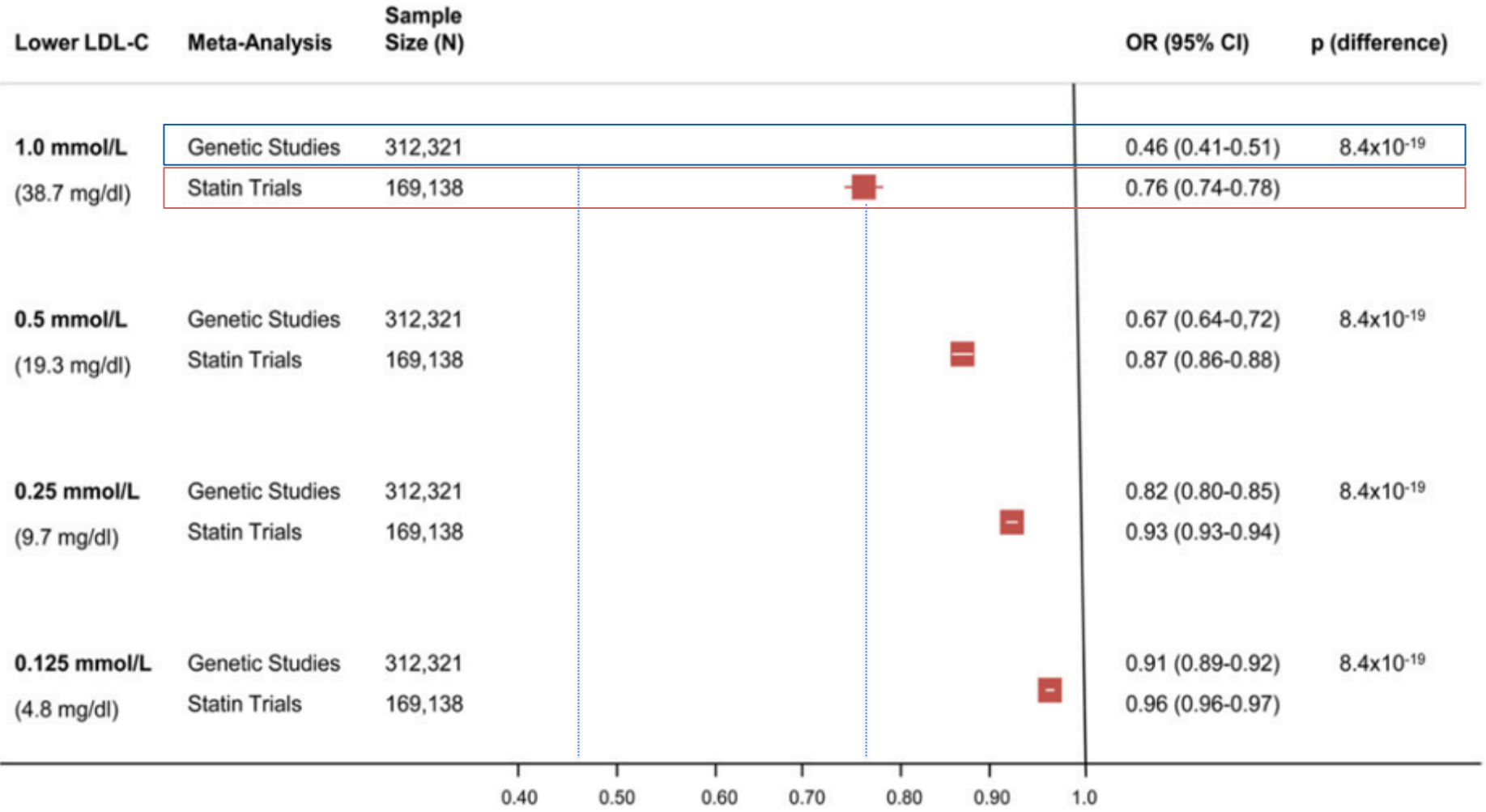
Rationale

THE LANCET
 Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment:
 prospective meta-analysis of data from 90 056 participants
 in 14 randomised trials of statins



„... a 12 % risk reduction
 in **all-cause mortality** per
 mmol/L reduction in LDL
 (rate ratio 0.88, 95% CI
 0.84 -0.91, $p < 0.0001$).“

Effect of Long-Term Exposure to Lower Low-Density Lipoprotein Cholesterol Beginning Early in Life on the Risk of Coronary Heart Disease
 A Mendelian Randomization Analysis





European Heart Journal (2016) 37, 2315–2381
doi:10.1093/eurheartj/ehw106

JOINT ESC GUIDELINES

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw272

ESC/EAS 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)

Very high-risk

Subjects with any of the following:

- Documented CVD, clinical or unequivocal on imaging. Documented clinical CVD includes previous AMI, ACS, coronary revascularization and other arterial revascularization procedures, stroke and TIA, aortic aneurysm and PAD. Unequivocally documented CVD on imaging includes significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. It does NOT include some increase in continuous imaging parameters such as intima-media thickness of the carotid artery.
- DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking or marked hypercholesterolaemia or marked hypertension.
- Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥10%.

High-risk

Subjects with:

- Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg.
- Most other people with DM (with the exception of young people with type 1 DM and without major risk factors that may be at low or moderate risk).
- Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²).
- A calculated SCORE ≥5% and <10%.

Moderate-risk

SCORE is ≥1% and <5% at 10 years. Many middle-aged subjects belong to this category.

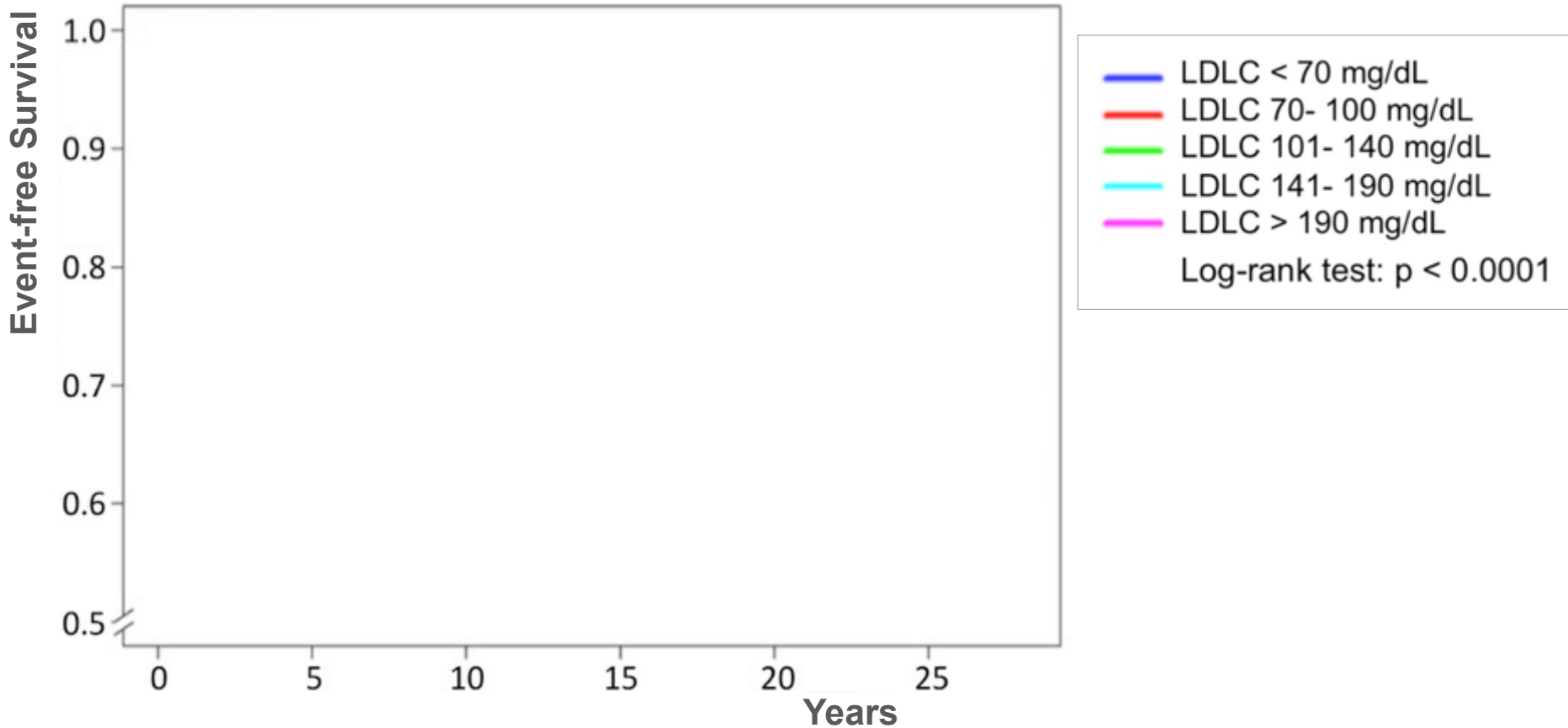
Low-risk

SCORE <1%.

Recommendations ^{d e}	Class ^a	Level ^b
In patients at VERY HIGH CV risk, an LDL-C goal <1.8 mmol/L (<70 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended. ^f	I	B
In patients at HIGH CV risk, an LDL-C goal <2.6 mmol/L (<100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline is between 2.6 and 5.1 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B
In the remaining patients on LDL-C lowering treatment, an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	Ila	C

Rationale

- Population studies from 10 European countries of the BiomarCaRE consortium
- N = 250,840 individuals, mean Age 52 years (IQR 41-60 years)
- Maximum follow up- period 29 years





European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehw272

ESC/EAS 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)

Recommendations	Class ^a	Level ^b
Prescribe statin up to the highest recommended dose or highest tolerable dose to reach the goal.	I	A

Potenz der LDLC-Reduktion

	Daily dose of different statins				
	5 mg	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg
Pravastatin	15%	20%	24%	29%	33%
Simvastatin	23%	27%	32%	37%	42%
Atorvastatin	31%	37%	43%	49%	55%
Rosuvastatin	38%	43%	48%	53%	58%

Shaded boxes indicate regimens that can produce about a halving or more in LDL cholesterol concentrations (largely irrespective of patient characteristics, including presenting concentrations of cholesterol). The 2016 cost for generic atorvastatin 40 mg daily in the UK is about £2 per 28 days of treatment;¹⁸⁴ rosuvastatin 20 mg daily currently costs about £25 per month,¹⁸⁵ but it became available as a generic in the USA during 2016.

Table 3: Average relative reductions in LDL cholesterol concentrations with different doses of commonly used statins^{160,163}



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)

If the goal is not reached, statin combination with a cholesterol absorption inhibitor should be considered.

IIa

B

zuvor:

IIb

C

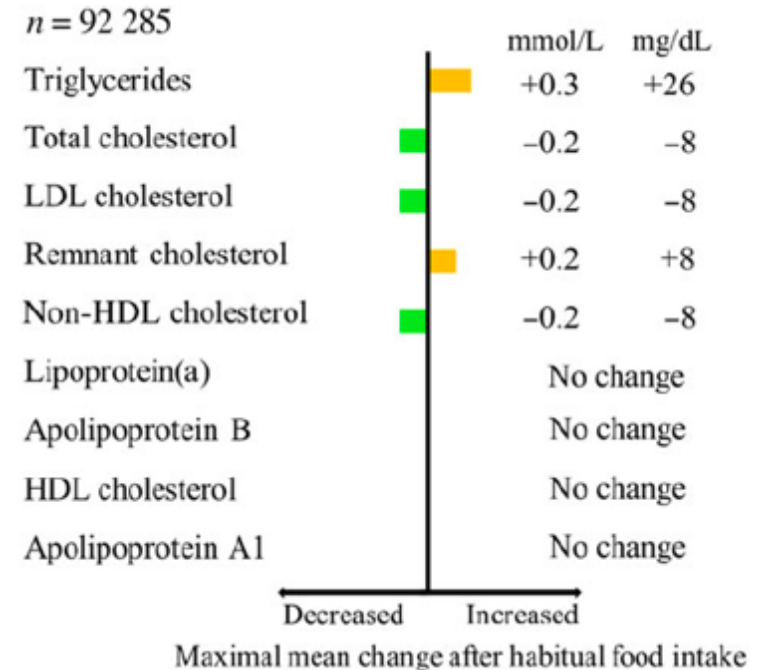
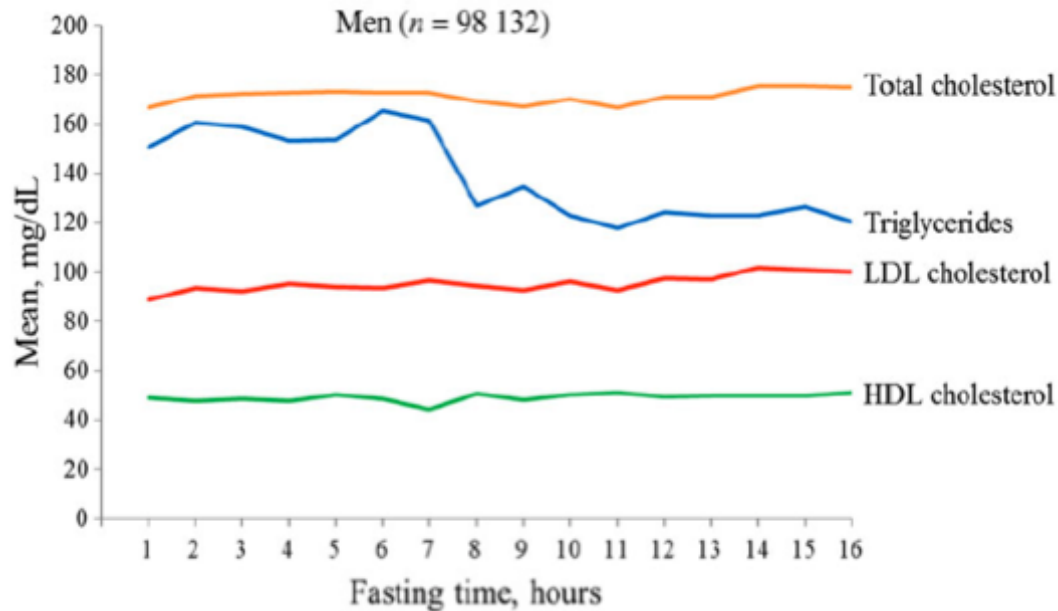
Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

Børge G. Nordestgaard^{1*}, Anne Langsted¹, Samia Mora², Genovefa Kolovou³, Hannsjörg Baum⁴, Eric Bruckert⁵, Gerald F. Watts⁶, Grazyna Sypniewska⁷, Olov Wiklund⁸, Jan Borén⁹, M. John Chapman⁹, Christa Cobbaert¹⁰, Olivier S. Descamps¹¹, Arnold von Eckardstein¹², Pia R. Kamstrup¹, Kari Pulkki¹³, Florian Kronenberg¹⁴, Alan T. Remaley¹⁵, Nader Rifai¹⁶, Emilio Ros^{17,18}, and Michel Langlois^{19,20}, for the European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative

Table I Key recommendations

Fasting is not required routinely for assessing the plasma lipid profile

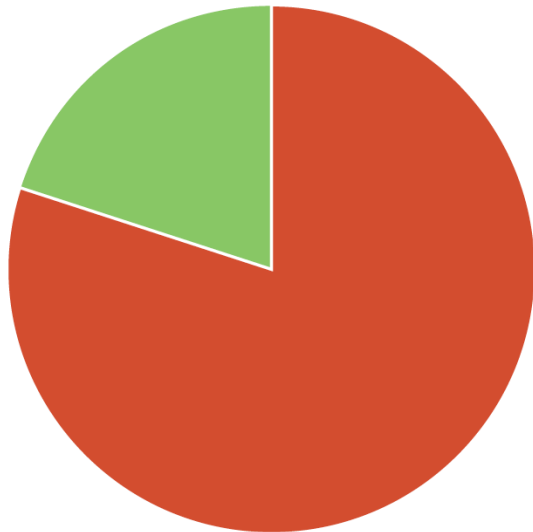
When non-fasting plasma triglyceride concentration >5 mmol/L (440 mg/dL), consideration should be given to repeating the lipid profile in the fasting state



Trotz intensiver Statintherapie werden Zielwerte oft nicht erreicht

HeFH-Patienten^{2,3}

LDL-C-Zielwert
<100 mg/dl

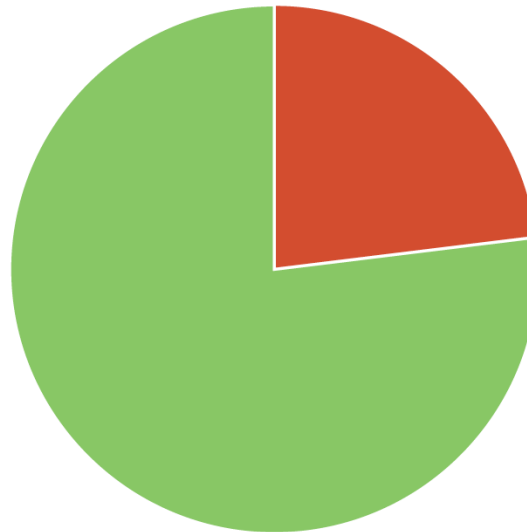


~80%

■ nicht erreicht ■ erreicht

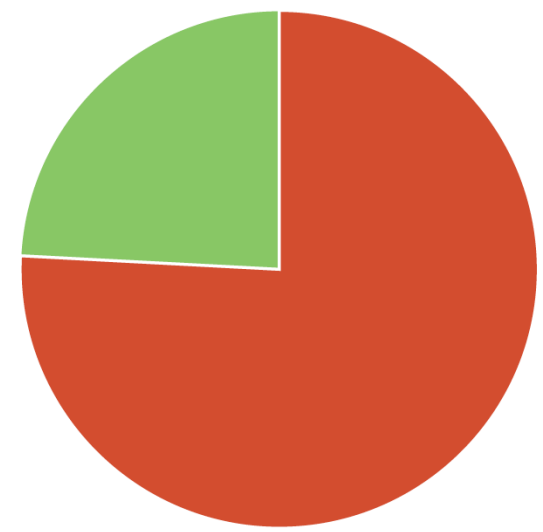
Hochrisiko-Patienten¹

LDL-C-Zielwert
<100 mg/dl



23%

LDL-C-Zielwert
<70 mg/dl



76%

HeFH – heterozygote familiäre Hypercholesterinämie; LDL-C - low-density lipoprotein cholesterol.

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

nature
genetics

Brief Communication

Nature Genetics **34**, 154 - 156 (2003)
Published online: 5 May 2003 | doi:10.1038/ng1161

Mutations in *PCSK9* cause autosomal dominant hypercholesterolemia

Marianne Abifadel^{1,2}, Mathilde Varret¹, Jean-Pierre Rabès^{1,3}, Delphine Allard¹, Khadija Ouguerram⁴, Martine Devillers¹, Corinne Cruaud⁵, Suzanne Benjannet⁶, Louise Wickham⁶, Danièle Erlich¹, Aurélie Derré¹, Ludovic Villéger¹, Michel Farnier⁷, Isabel Beudler⁸, Eric Bruckert⁹, Jean Chambaz¹⁰, Bernard Chanu¹¹, Jean-Michel Lecerf¹², Gerald Luc¹², Philippe Moulin¹³, Jean Weissenbach⁵, Annick Prat⁶, Michel Krempf⁴, Claudine Junien^{1,3}, Nabil G Seidah⁶ & Catherine Boileau^{1,3}

Autosomal dominant hypercholesterolemia (ADH; OMIM144400), a risk factor for coronary heart disease, is characterized by an increase in low-density lipoprotein cholesterol levels that is associated with mutations in the genes *LDLR* (encoding low-density lipoprotein receptor) or *APOB* (encoding apolipoprotein B). We mapped a third locus associated with ADH, *HCHOLA3* at 1p32, and now report two mutations in the gene *PCSK9* (encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9) that cause ADH. *PCSK9* encodes NARC-1 (neural apoptosis regulated convertase), a newly identified human subtilase that is highly expressed in the liver and contributes to cholesterol homeostasis.

ARTICLE LINKS

- ▶ Figures and tables
- ▶ Supplementary info

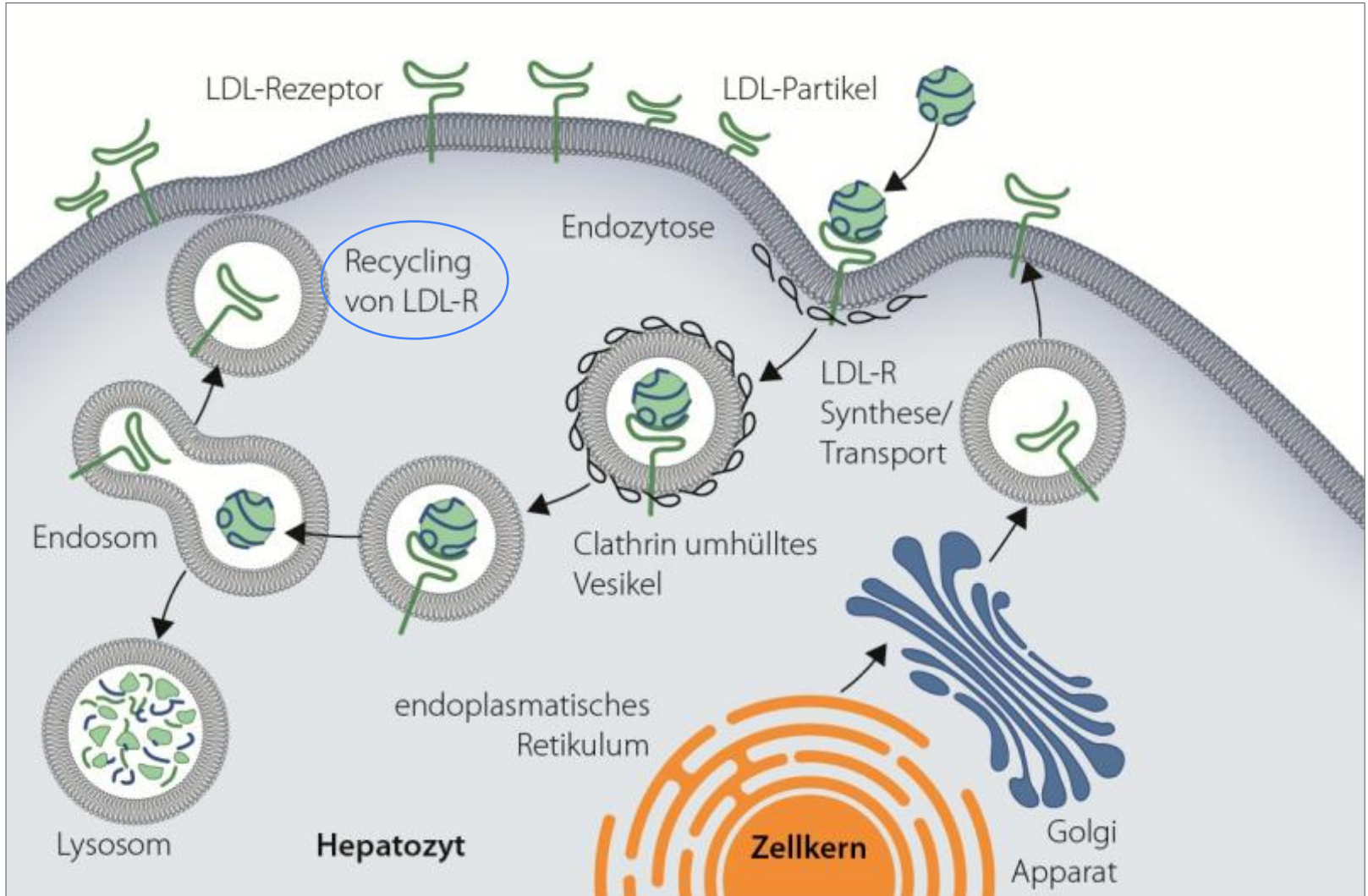
ARTICLE TOOLS

- ✉ Send to a friend
- 📄 Export citation
- 📄 Export references
- 🔒 Rights and permissions
- 📄 Order commercial reprints

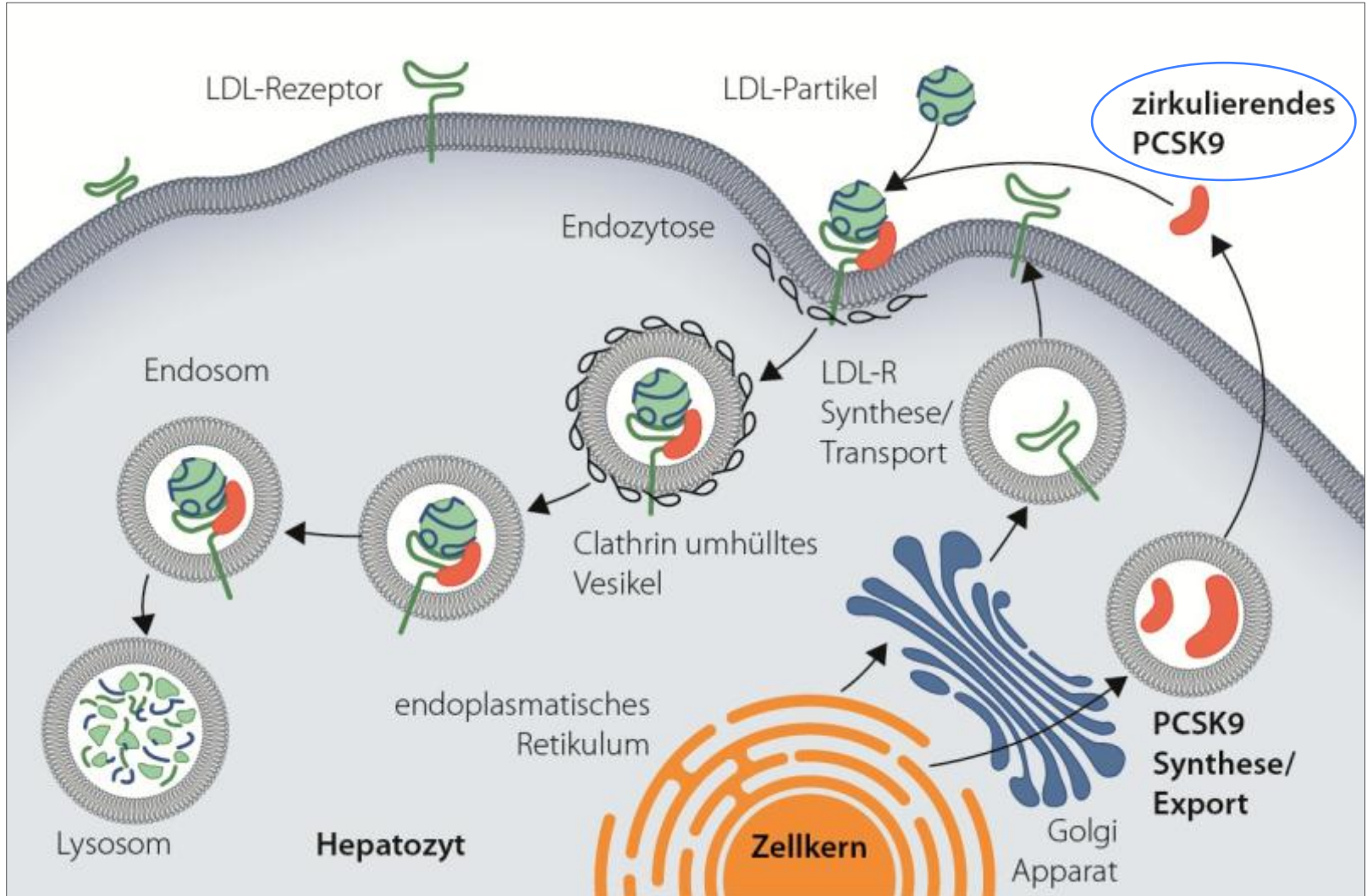
SEARCH PUBMED FOR

- ▶ Marianne Abifadel
- ▶ Mathilde Varret
- ▶ Jean-Pierre Rabès
- ▶ Delphine Allard
- ▶ Khadija Ouguerram
- ▶ Martine Devillers

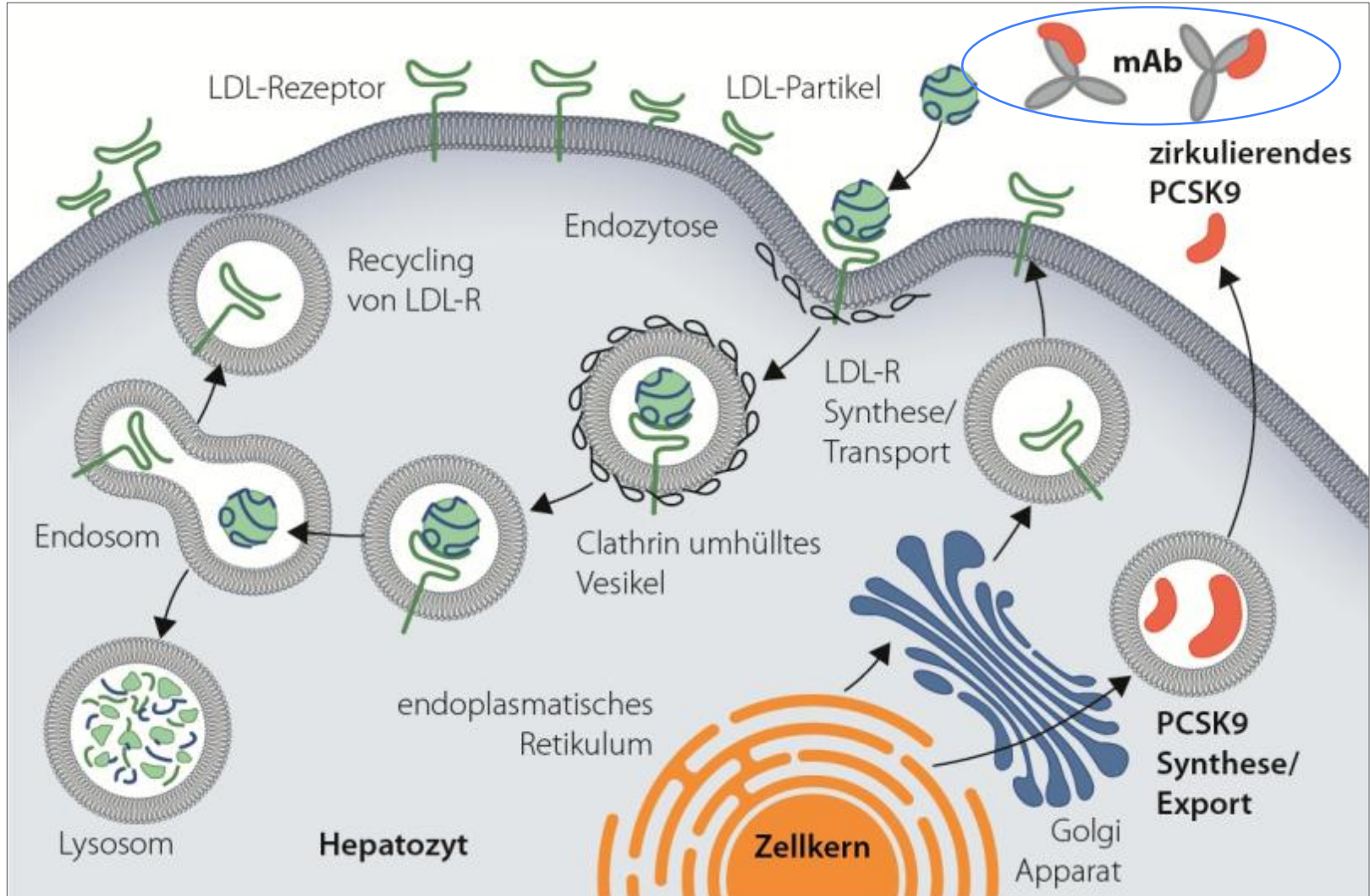
PCSK9



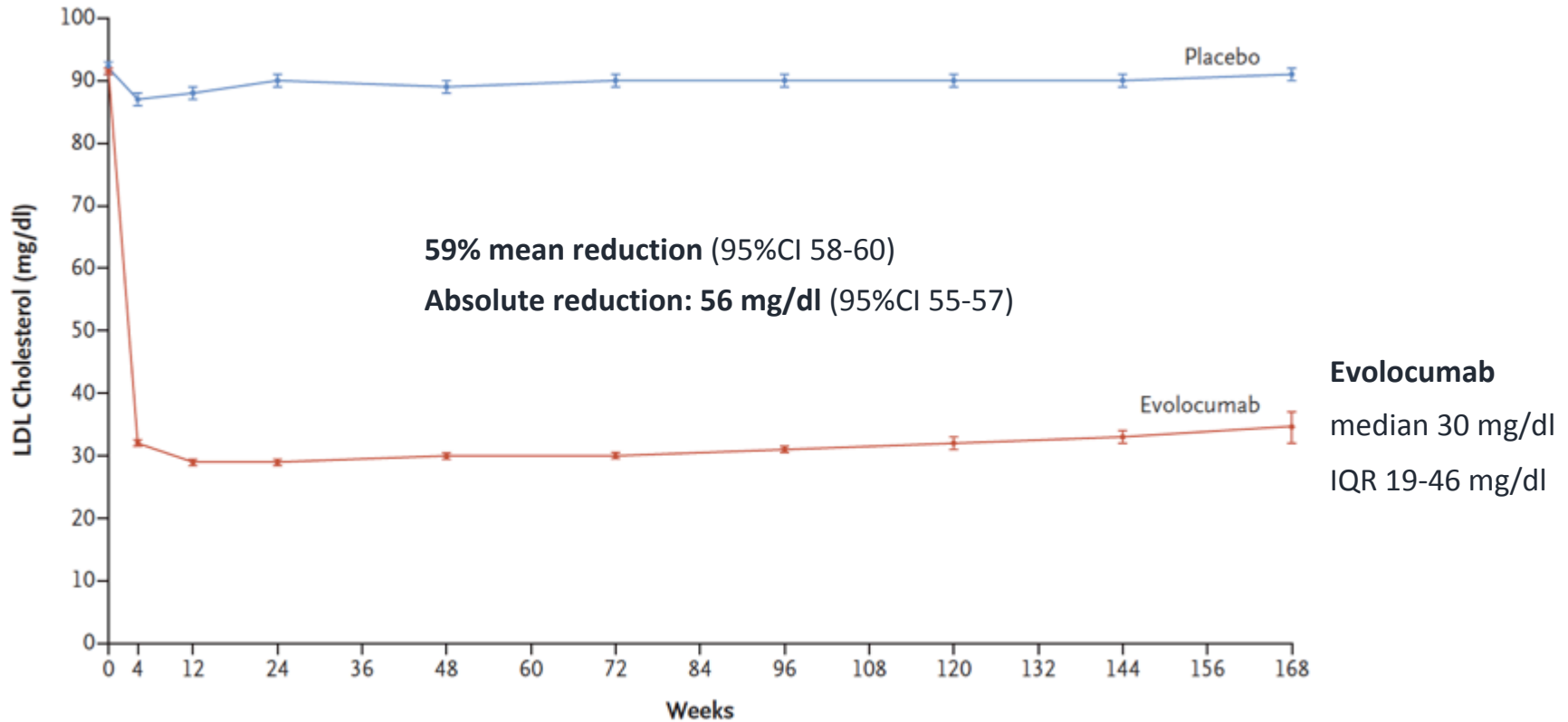
PCSK9



PCSK9- Inhibitoren



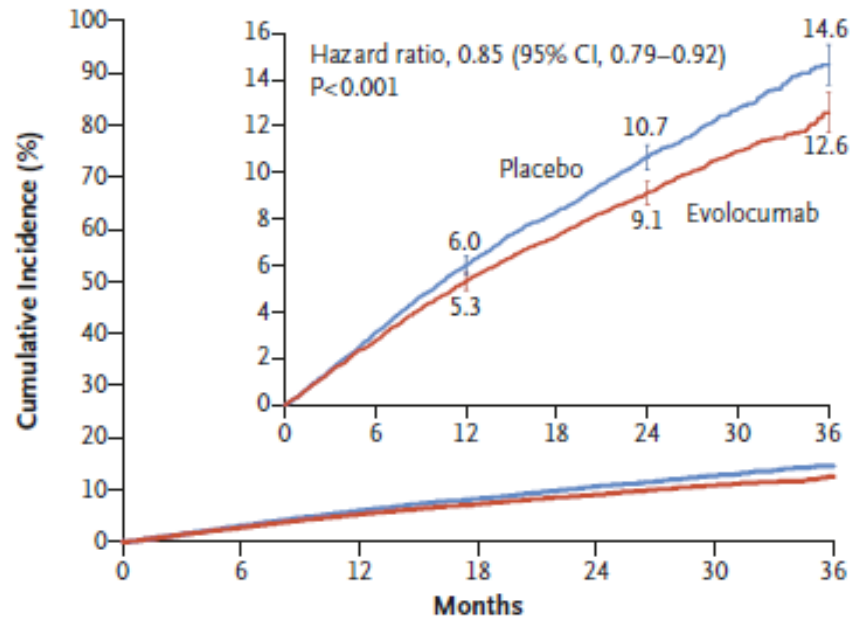
LDL Cholesterol



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

Primary Endpoint

A Primary Efficacy End Point



No. at Risk

Placebo	13,780	13,278	12,825	11,871	7610	3690	686
Evolocumab	13,784	13,351	12,939	12,070	7771	3746	689

The ODYSSEY OUTCOMES Trial: Topline Results

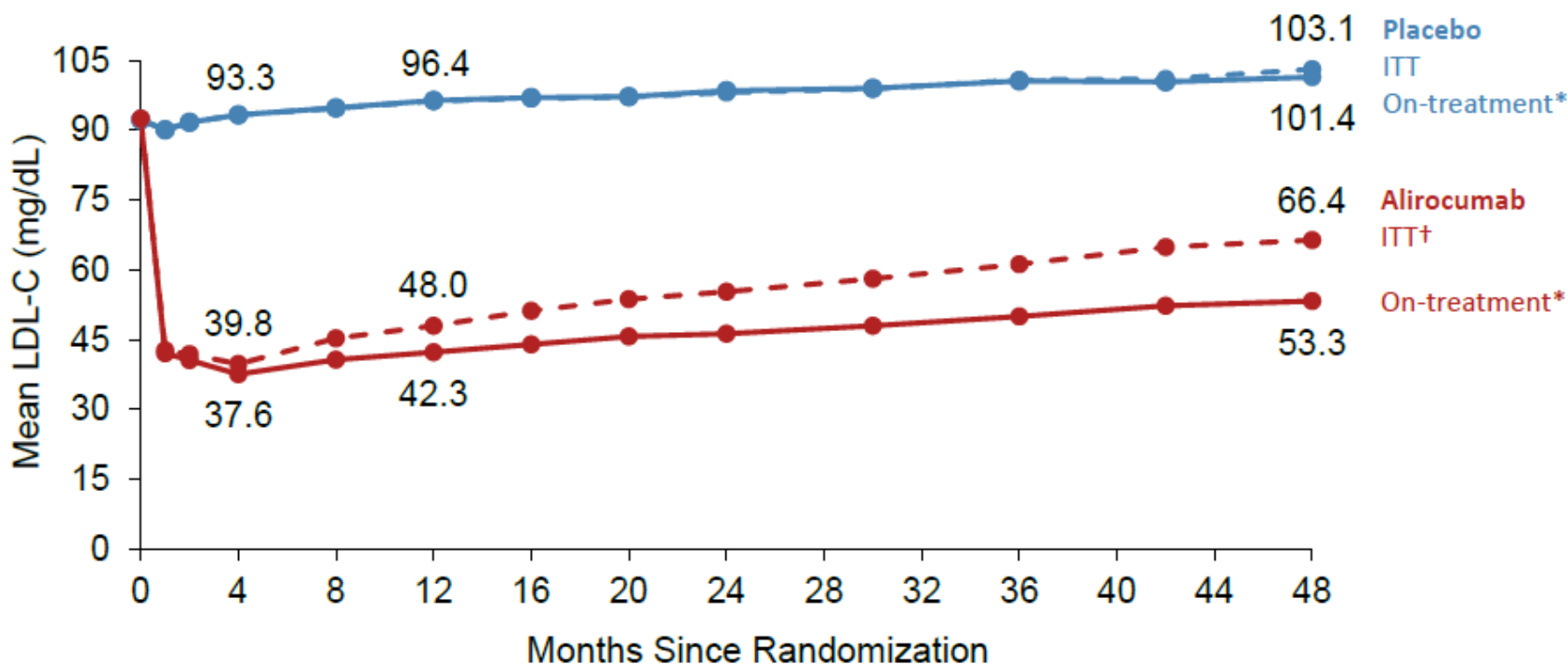
Alirocumab in Patients After Acute Coronary Syndrome

Gregory G. Schwartz, Michael Szarek, Deepak L. Bhatt, Vera Bittner, Rafael Diaz, Jay Edelberg,
Shaun G. Goodman, Corinne Hanotin, Robert Harrington, J. Wouter Jukema,
Guillaume Lecorps, Angèle Moryusef, Robert Pordy, Matthew Roe, Harvey D. White, Andreas Zeiher,
Ph. Gabriel Steg

On behalf of the ODYSSEY OUTCOMES Investigators and Committees

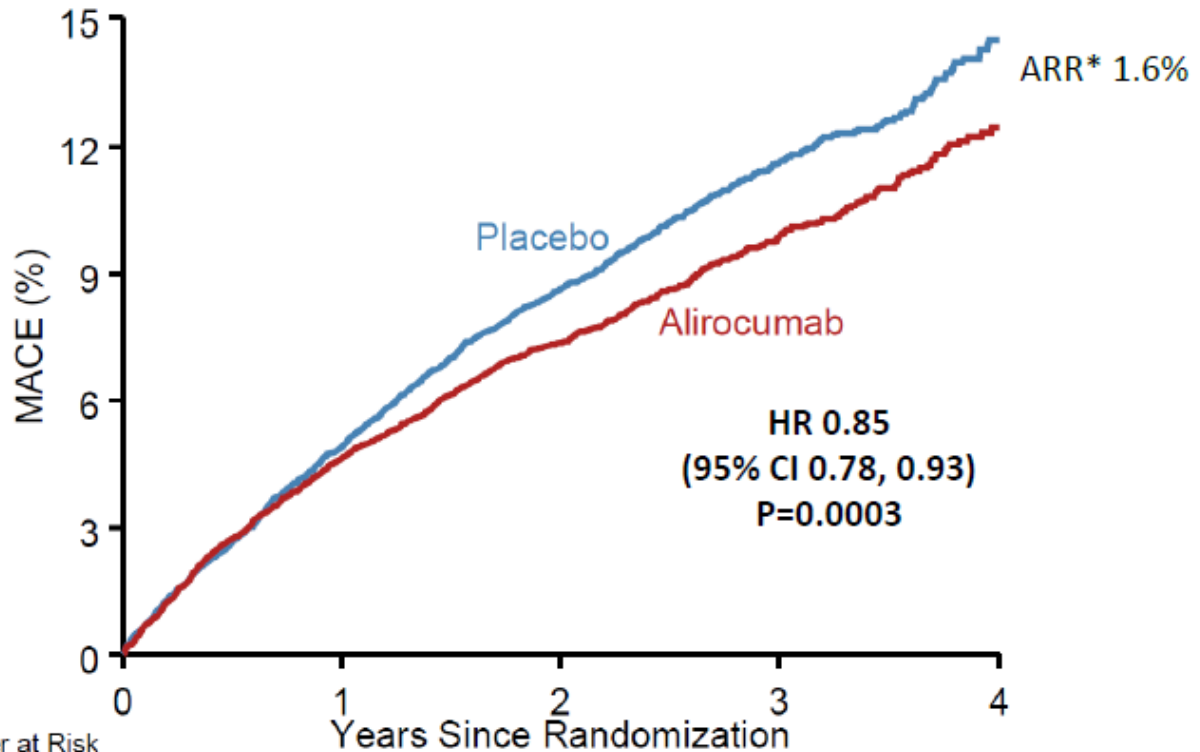
American College of Cardiology – 67th Scientific Sessions
March 10, 2018

LDL-C: ITT and On-Treatment Analyses



Primary Efficacy Endpoint: MACE

MACE: CHD death,
non-fatal MI,
ischemic stroke, or
unstable angina requiring
hospitalization



Number at Risk		0	1	2	3	4
Placebo	9462	8805	8201	3471	629	
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653	

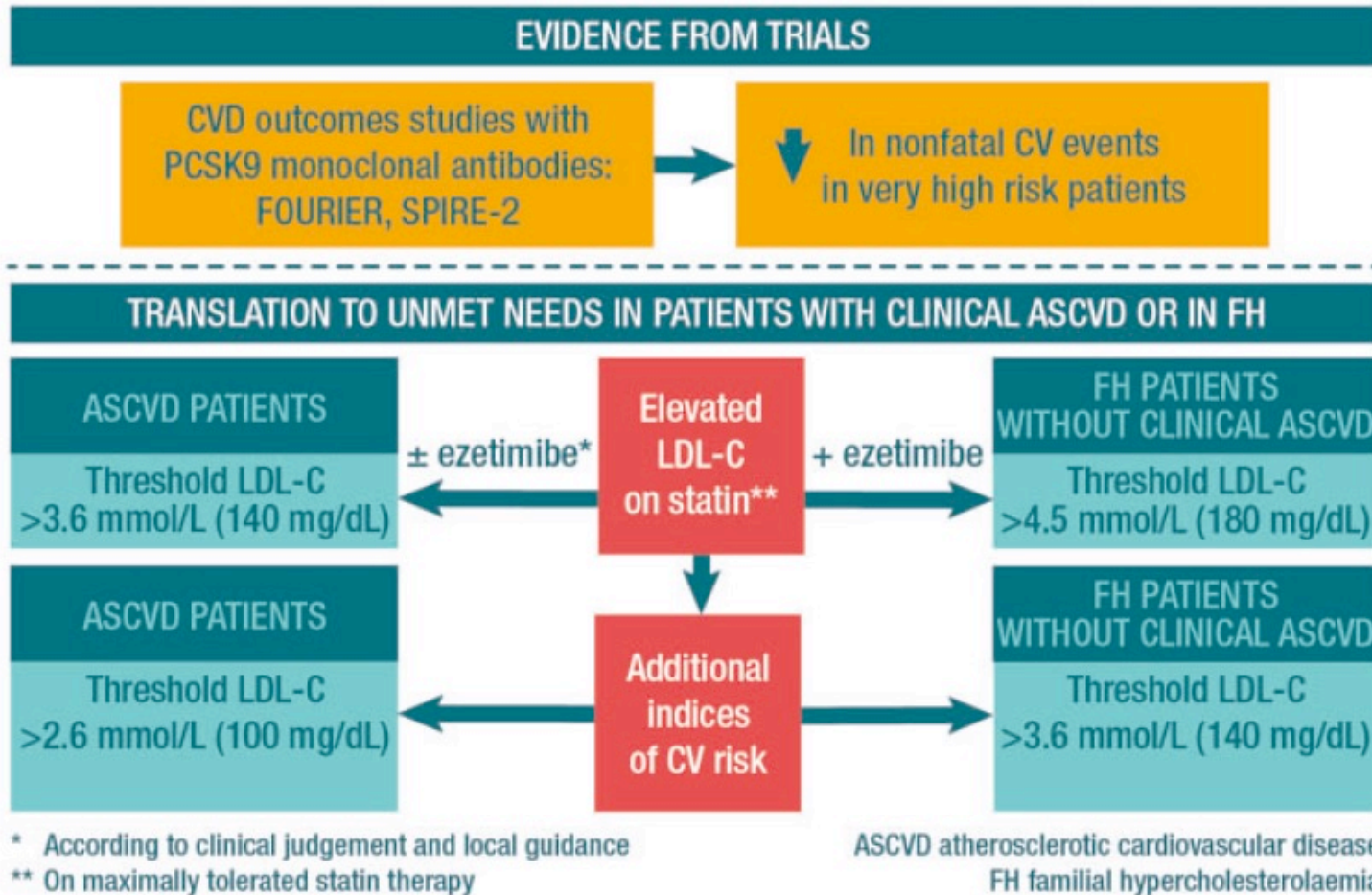
*Based on cumulative incidence

Primary Efficacy and Components

Endpoint, n (%)	Alirocumab (N=9462)	Placebo (N=9462)	HR (95% CI)	Log-rank P-value
MACE	903 (9.5)	1052 (11.1)	0.85 (0.78, 0.93)	0.0003
CHD death	205 (2.2)	222 (2.3)	0.92 (0.76, 1.11)	0.38
Non-fatal MI	626 (6.6)	722 (7.6)	0.86 (0.77, 0.96)	0.006
Ischemic stroke	111 (1.2)	152 (1.6)	0.73 (0.57, 0.93)	0.01
Unstable angina	37 (0.4)	60 (0.6)	0.61 (0.41, 0.92)	0.02

2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia

Ulf Landmesser^{1*†}, M. John Chapman^{2†}, Jane K. Stock³, Pierre Amarenco⁴, Jill J.F. Belch⁵, Jan Borén⁶, Michel Farnier⁷, Brian A. Ference⁸, Stephan Gielen⁹, Ian Graham¹⁰, Diederick E. Grobbee¹¹, G. Kees Hovingh¹², Thomas F. Lüscher¹³, Massimo F. Piepoli¹⁴, Kausik K. Ray¹⁵, Erik S. Stroes¹², Olov Wiklund¹⁶, Stephan Windecker¹⁷, Jose Luis Zamorano¹⁸, Fausto Pinto¹⁹, Lale Tokgözoğlu²⁰, Jeroen J. Bax²¹, and Alberico L. Catapano²²



2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia

Ulf Landmesser^{16†}, M. John Chapman^{2†}, Jane K. Stock², Pierre Amarenco¹, Jill J.F. Belch⁵, Jan Borén⁶, Michel Farnier⁷, Brian A. Ference⁸, Stephan Gielen⁹, Ian Graham¹⁰, Diederick E. Grobbee¹¹, G. Kees Hovingh¹², Thomas F. Lüscher¹³, Massimo F. Piepoli¹⁴, Kausik K. Ray¹⁵, Erik S. Stroes¹², Olov Wiklund¹⁶, Stephan Windecker¹⁷, Jose Luis Zamorano¹⁸, Fausto Pinto¹⁹, Lale Tokgözoğlu²⁰, Jeroen J. Bax²¹, and Alberico L. Catapano²²

A Study of Cardiovascular Events in Diabetes

- **Inclusion:** Pts. with any DIABETES and NO baseline cardiovascular disease, age ≥ 40 years
- **Study design:** Factorial randomization of 15,480 UK patients to Aspirin 100 mg daily vs placebo (*& to omega-3 fatty acid supplements vs placebo*)
- **Mean follow-up** 7.4 years
- **Primary efficacy outcome:** Serious Vascular Event (SVE): MI, stroke/TIA, cardiovascular death
- **Primary safety outcome:** Major bleeding
- (*Special key secondary outcome: GI tract cancer*)

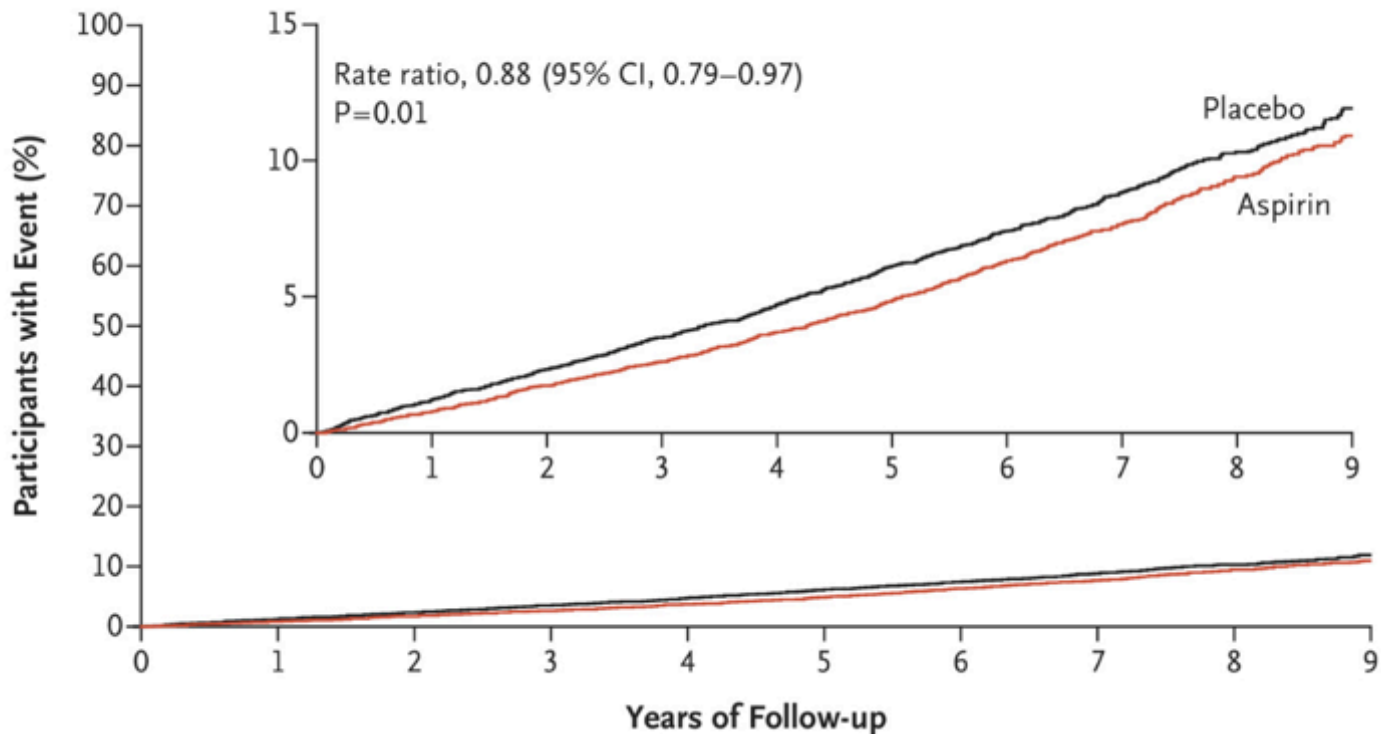
ASCEND

Effect of aspirin on primary outcome

A First Serious Vascular Event

Aspirin
658 (8.5%)

Placebo
743 (9.6%)



No. at Risk

Placebo	7740	7618	7486	7342	7188	7001	5771	3890	2200	1430
Aspirin	7740	7655	7536	7404	7252	7096	5825	3966	2222	1428

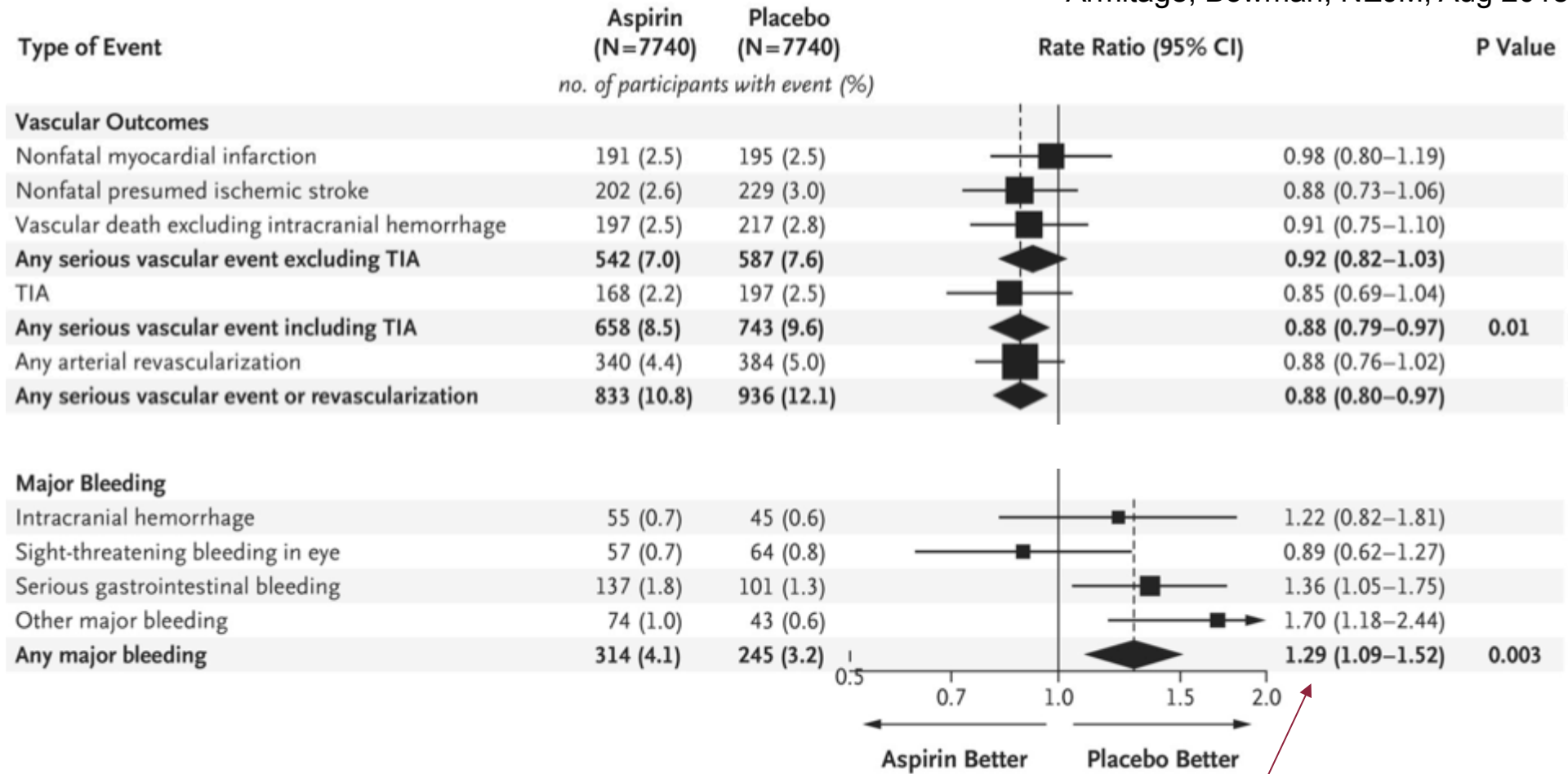
Cumulative benefit per 1000 participants in aspirin group

	4±2	6±2	9±3	10±3	13±4	11±4	12±5	9±6	10±7
--	-----	-----	-----	------	------	------	------	-----	------

ASCEND

Effect of aspirin on event types and bleeding

Armitage, Bowman, NEJM, Aug 2018



No subgroup where the benefit outweighed the risk!

**29% increase in RR
for major bleeding!**

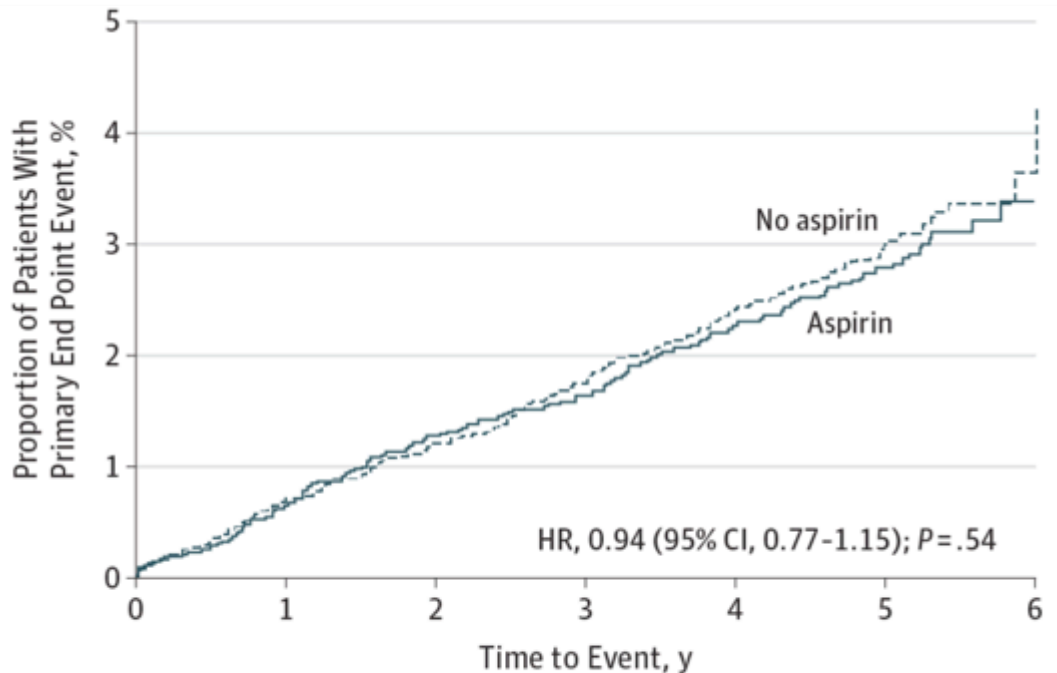
ASCEND

Effect of aspirin on cancer

Cancer Type	Aspirin Group (N = 7740)	Placebo Group (N = 7740)	Rate Ratio (95% CI)
	<i>no. of participants (%)</i>		
Gastrointestinal tract cancer	157 (2.0)	158 (2.0)	0.99 (0.80–1.24)
Other gastrointestinal cancer†	87 (1.1)	82 (1.1)	1.06 (0.78–1.43)
Respiratory cancer	101 (1.3)	103 (1.3)	0.98 (0.74–1.29)
Genitourinary cancer	332 (4.3)	294 (3.8)	1.13 (0.97–1.32)
Hematologic cancer	88 (1.1)	86 (1.1)	1.02 (0.76–1.38)
Breast cancer	97 (1.3)	96 (1.2)	1.01 (0.76–1.34)
Melanoma	50 (0.6)	59 (0.8)	0.85 (0.58–1.23)
Other cancer	25 (0.3)	30 (0.4)	0.83 (0.49–1.41)
Unspecified cancer	26 (0.3)	31 (0.4)	0.84 (0.50–1.41)
Any cancer‡	897 (11.6)	887 (11.5)	1.01 (0.92–1.11)

* Hepatobiliary and pancreas

Aspirin: Flashback and guidelines



No. at risk	0	1	2	3	4	5	6
Aspirin	7220	7021	6771	6583	6322	3639	169
No aspirin	7244	7073	6861	6645	6359	3711	182

Ikeda, JAMA 2014



- N=14464 Japanese pts. aged 60-85 years, cardiovascular risk profile
- FU 6.5 years
- Composite outcome: cv death, nonfatal stroke, nonfatal MI

Antiplatelet therapy (e.g. with aspirin) is not recommended for people with DM who do not have CVD.

III

A

ORIGINAL ARTICLE

Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly

J.J. McNeil, R.L. Woods, M.R. Nelson, C.M. Reid, B. Kirpach, R. Wolfe, E. Storey,
R.C. Shah, J.E. Lockery, A.M. Tonkin, A.B. Newman, J.D. Williamson,
K.L. Margolis, M.E. Ernst, W.P. Abhayaratna, N. Stocks, S.M. Fitzgerald,
S.G. Orchard, R.E. Trevaks, L.J. Beilin, G.A. Donnan, P. Gibbs, C.I. Johnston,
J. Ryan, B. Radziszewska, R. Grimm, and A.M. Murray,
for the ASPREE Investigator Group*

Table 1. Demographic Characteristics and Illness History of the Participants at Randomization, According to Prespecified Subgroups and Trial Group.*

Characteristic	Aspirin (N = 9525)	Placebo (N = 9589)
Age — no. (%) [†]		
65–73 yr	4719 (49.5)	4823 (50.3)
≥74 yr	4806 (50.5)	4766 (49.7)
Female sex — no. (%)	5373 (56.4)	5410 (56.4)
Country — no. (%)		
Australia	8322 (87.4)	8381 (87.4)
United States	1203 (12.6)	1208 (12.6)
Race or ethnic group — no. (%) [‡]		
White		
Australia	8169 (85.8)	8193 (85.4)
United States	539 (5.7)	549 (5.7)
Black	451 (4.7)	450 (4.7)
Hispanic	240 (2.5)	248 (2.6)
Other	126 (1.3)	149 (1.6)
Body-mass index [§]	28.1±4.8	28.1±4.7
Current smoking — no. (%)	352 (3.7)	383 (4.0)
Diabetes mellitus — no. (%) [¶]	1027 (10.8)	1030 (10.7)
Hypertension — no. (%)	7065 (74.2)	7148 (74.5)
Dyslipidemia — no. (%) ^{**}	6159 (64.7)	6308 (65.8)

Table 2. Composite Primary End Point, Including the Components, and Secondary End Points of Death, Dementia, Persistent Physical Disability, and Major Hemorrhage.*

End Point	Aspirin (N = 9525)		Placebo (N = 9589)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>	<i>no. of participants with event</i>	<i>rate per 1000 person-yr</i>		
Primary end point†	921	21.5	914	21.2	1.01 (0.92–1.11)	0.79
Death from any cause	480	11.2	431	10.0	—	—
Dementia	274	6.4	275	6.4	—	—
Persistent physical disability	167	3.9	208	4.8	—	—
Secondary end points‡						
Death from any cause	558	12.7	494	11.1	1.14 (1.01–1.29)	—
Dementia	283	6.7	292	6.9	0.98 (0.83–1.15)	—
Persistent physical disability	188	4.9	224	5.8	0.85 (0.70–1.03)	—
Major hemorrhagic event	361	8.6	265	6.2	1.38 (1.18–1.62)	<0.001
Clinically significant bleeding	312	7.4	225	5.3	—	—
Hemorrhagic stroke	49	1.2	40	0.9	—	—



Gesund bis in den Tod

Kardiovaskuläre Prävention

Statin-Therapie

Prof. **Erika Baum**, 36 Jahre Hausärztin
in Biebertal (Mittelhessen) und ehem.
Leiterin der Abteilung für
Allgemeinmedizin, Präventive und
Rehabilitative Medizin Uni Marburg,
DEGAM- Präsidentin

- Grundbegriffe
- Risikokalkulation
- Beratungsstrategien
- Lipidtherapie
- Sekundärprävention

Einzelne Folien wurden von der Präsentation der Leitlinie beim DEGAM-Kongress 2017 übernommen mit Autoren Günther Egidi und Uwe Popert

Familiäre Hypercholesterinämie

[Simon-Broome-Kriterien]



- Bei Erwachsenen mindestens 2 bestätigte Messungen von **Gesamtcholesterin $>7,5\text{mmol/l}$ (290 mg/dl) und LDL $>4,9\text{mmol/l}$ (190mg/dl)** - bei Kindern bis 16 Jahre Cholesterin $>6,7\text{mmol/l}$ (260mg/dl) und LDL $>4,0\text{mmol/l}$ (155mg/dl).
Klinischer Hinweis: **Tendinöse Xanthome.** Plus
- **Familienanamnese von Herzinfarkt** bei mindestens einem Angehörigen zweiten Grades unter 50 Jahren oder einem Verwandten ersten Grades unter 60 Jahren oder Cholesterinwerte wie oben oder DNA-basierter Nachweis einer LDL-Rezeptor-Mutation, eines defekten Apo B-100 oder einer PCSK9-Mutation) bei Verwandten 1./2. Grades



Unterschiedliche Diktion

- **Dt. Sozialmedizin**
- Primärprävention
- Sekundärprävention
- Tertiärprävention
- Quartärprävention
- **International**
- Bevölkerungsstrategie der Primärprävention
- Hochrisikostrategie in **Primärprävention**
- **Sekundärprävention**



100%

Lebensstil lässt Herztodrisiko sinken

Einfluss der Zahl positiver
Faktoren auf das Herztodrisiko



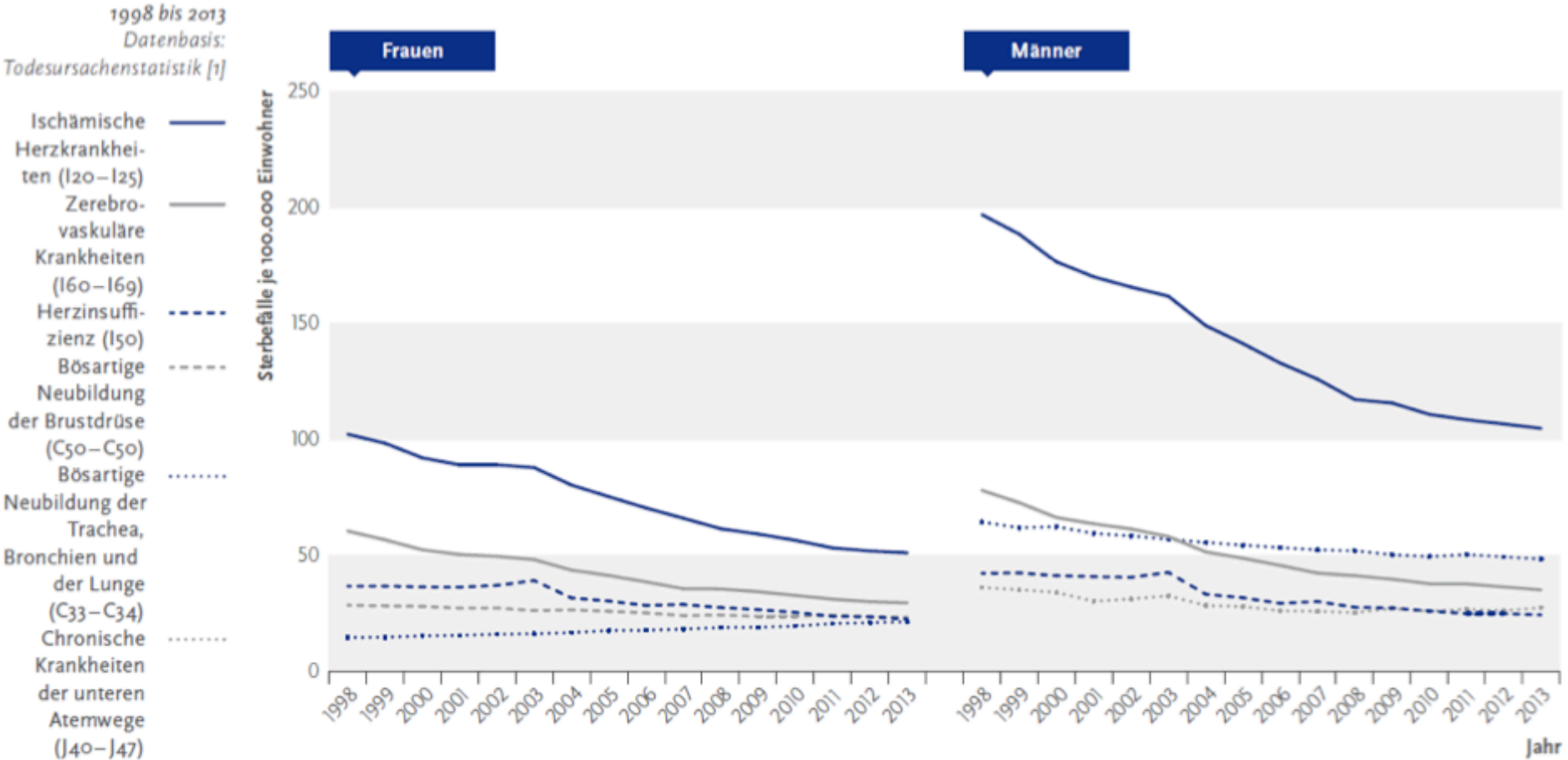
© moonrun, Kokhanchikov, dinostock, Kzenon / fotolia.com

Quelle: JAMA 2011; 306: 62

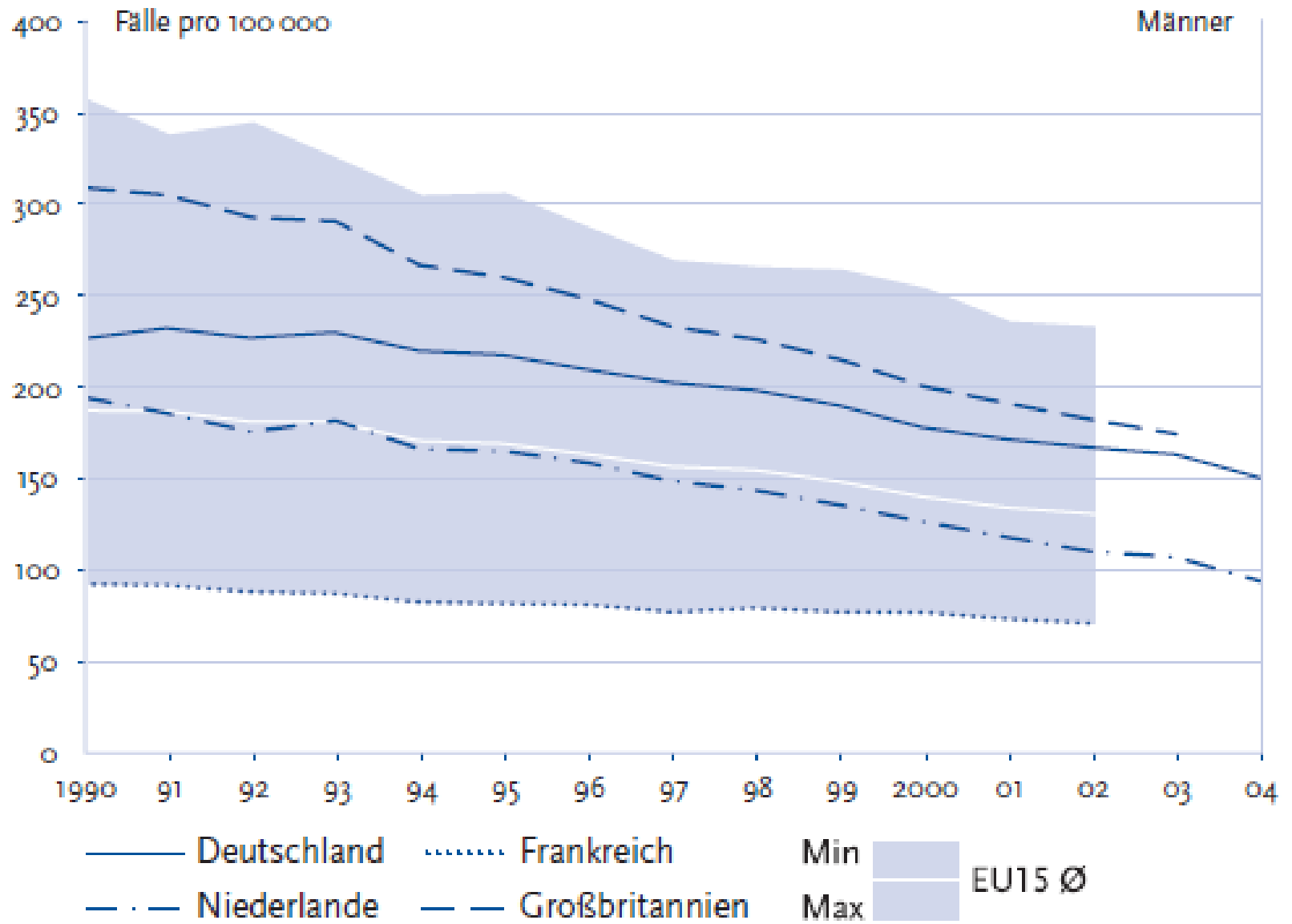
Grafik: ARZTEI ZEITUNG

- Abhängig von Rest-Lebenserwartung und Ausgangsrisiko
- 0 durch Statintherapie bei Personen mit KHK > 75 Jahre (PROSPER*)
- Theoretisch 14 Jahre, wenn 50-jährige Frau optimalen Lebensstil hat (Mann 12J)

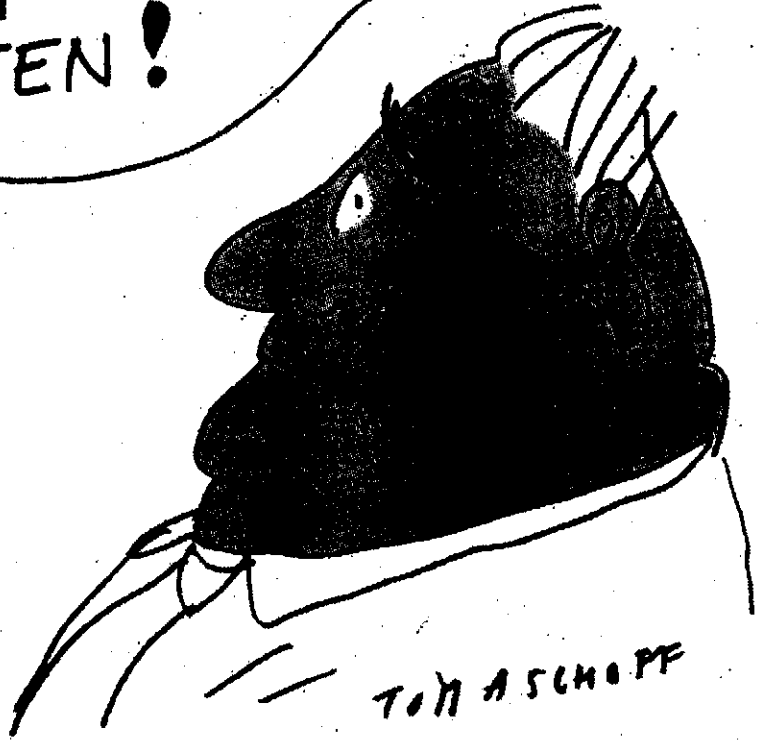
- * doi: [10.1186/1468-6708-3-8](https://doi.org/10.1186/1468-6708-3-8), doi.org/10.1136/bmj.k3359
doi: [CIRCULATIONAHA.117.032047](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032047)



international



DIGITAL VERNETZTE, EVIDENZBASIERTE,
INTERDISZIPLINÄRE, METAANALYTISCH UND
GENETISCH GESTÜTZTE TESTS HABEN
ERGEBEN, DASS SIE
WENIGER ESSEN
SOLLTEN!



TOM ASCHOFF

Wann Risikokalkulation ?*

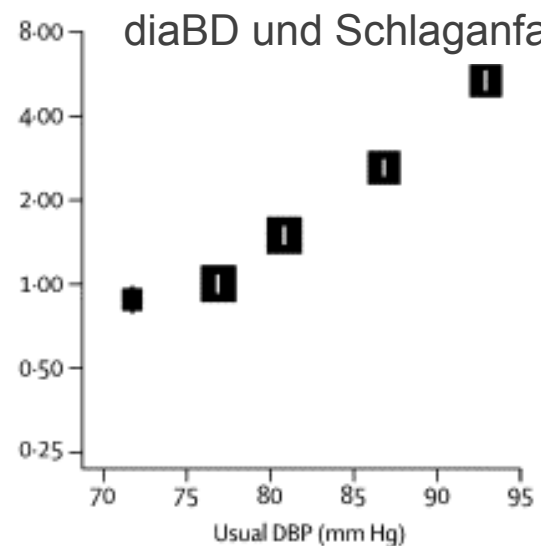
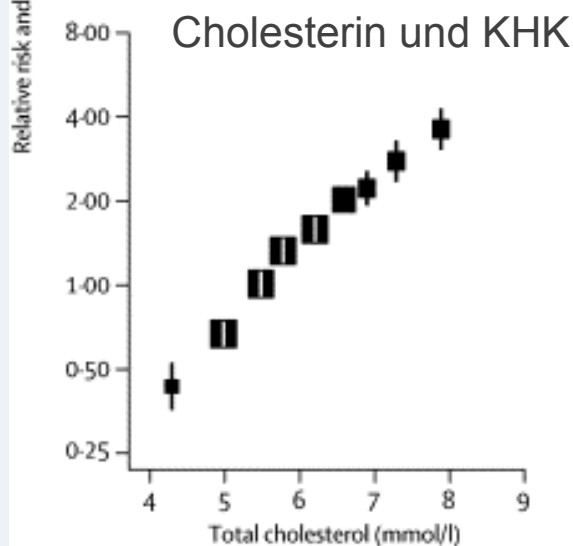
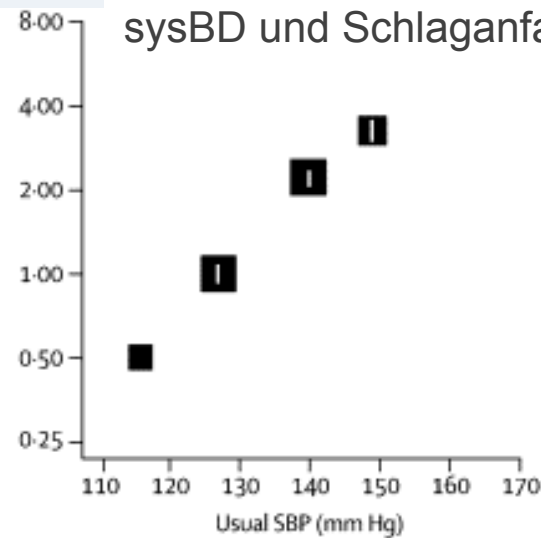
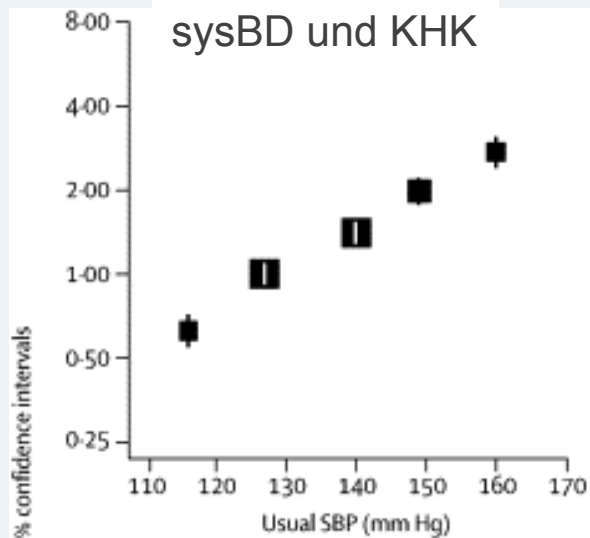


- Neu aufgetretene Risikofaktoren
(z.B. Rauchen, erhöhte Blutdruckwerte, erhöhte Lipidwerte, Typ-2-Diabetes mellitus, positive Familienanamnese)
- Gesundheitsuntersuchung (Frauen > 60 Jahre, Männern > 55 Jahre)
- Bei erhöhtem kardiovaskulären Risikoprofil in regelmäßigen Abständen (1-2 Jahre)
- Personen mit hoher psychosozialer Belastung/ niedrigem Bildungsgrad oder sozialer Schicht ab 35 Jahre.
- Wenn es der Patient wünscht bzw. eine entsprechende Besorgnis äußert.
- Übergewicht, besonders mit bauchnaher Fettverteilung

***DEGAM-Leitlinie: hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention**

- Ab 35 alle 2 Jahre. Ab 2019: 1x von 18-35 ohne obligat
Urin/Blut, dann alle 3 Jahre, zusätzlich komplettes
Lipidprofil und mehr Gespräch/ Risikokommunikation,
Impfberatung
- Dadurch allgemeine Gesundheitsberatung und
Risikoeinschätzung (V.a. Herz-Kreislauf, Krebs)
- Wirknachweis für Blutdruckscreening und -Behandlung
ist erbracht, ebenso Behandlung von manifestem
Diabetes und sehr hohem Herz-Kreislaufisiko
- Aber nicht für körperliche Untersuchung und Checkups
allgemein
- **Neu:** Ultraschall der Bauchschlagader ab 65 Jahren
einmalig bei Männern

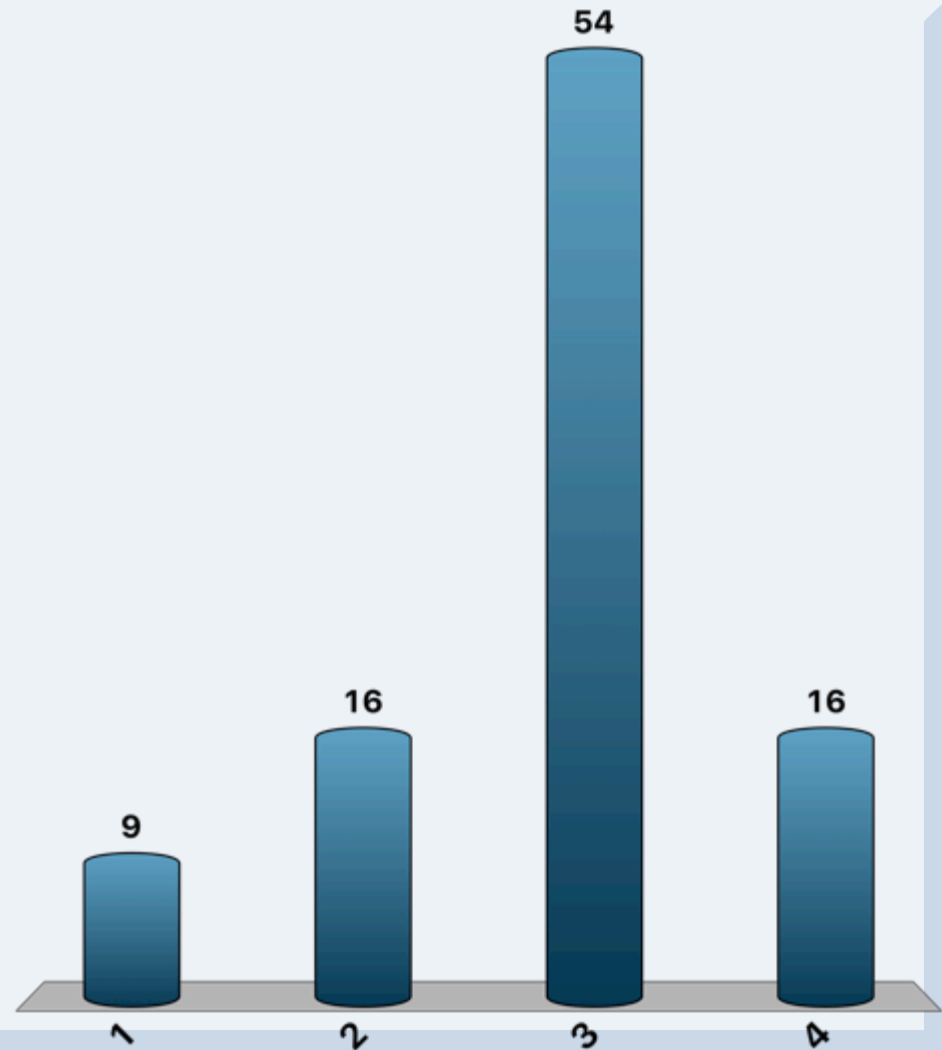
Korrelation Blutdruck / Cholesterin mit kardiovaskulären Erkrankungen



Wie beurteilen Sie primär das kardiovaskuläre Risiko?



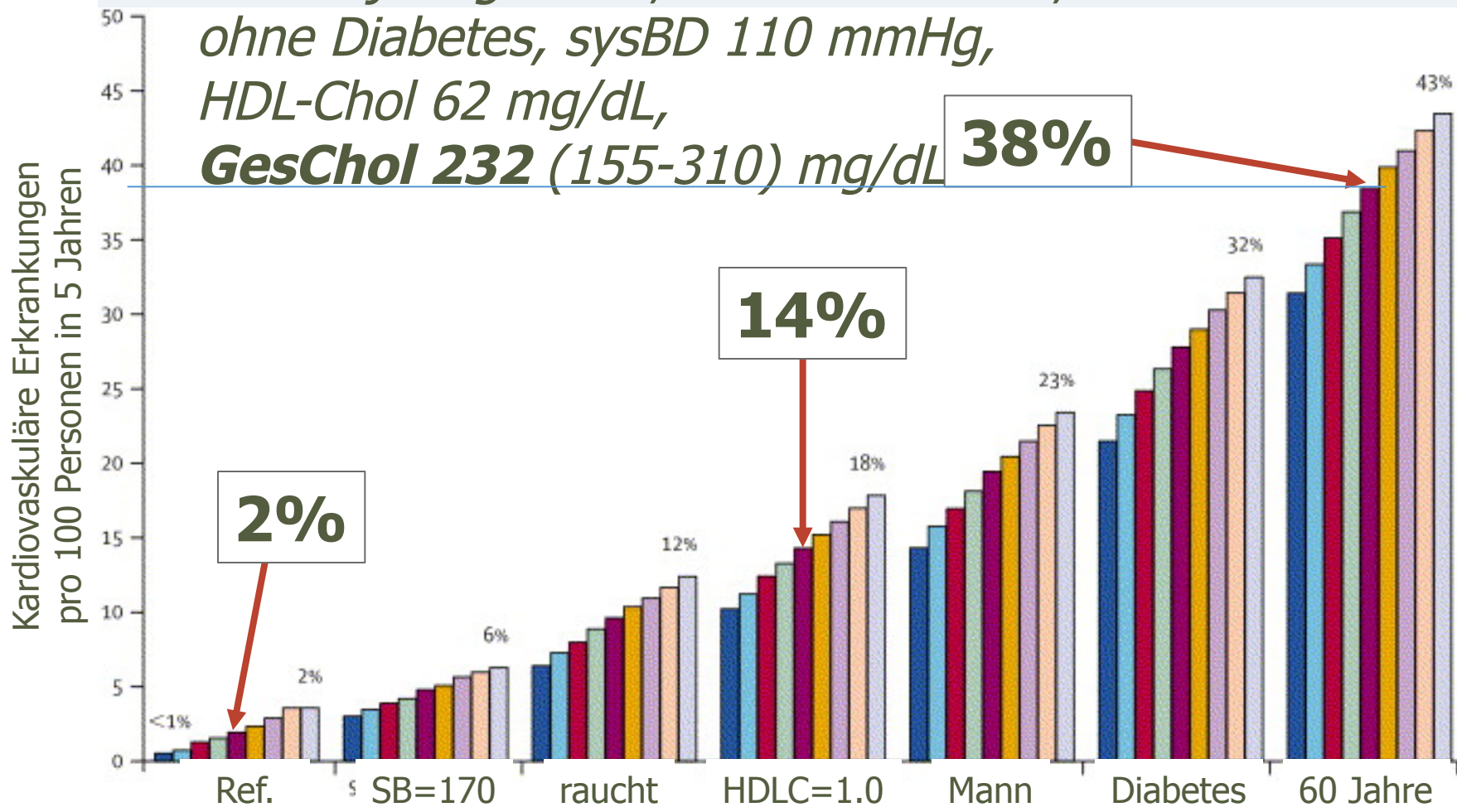
1. mit SCORE (ESC)
2. mit PROCAM
3. mit arriba
4. Anderer oder nur Bewertung von Grenzwertüberschreitung



Cholesterin im Kontext der anderen Risikofaktoren

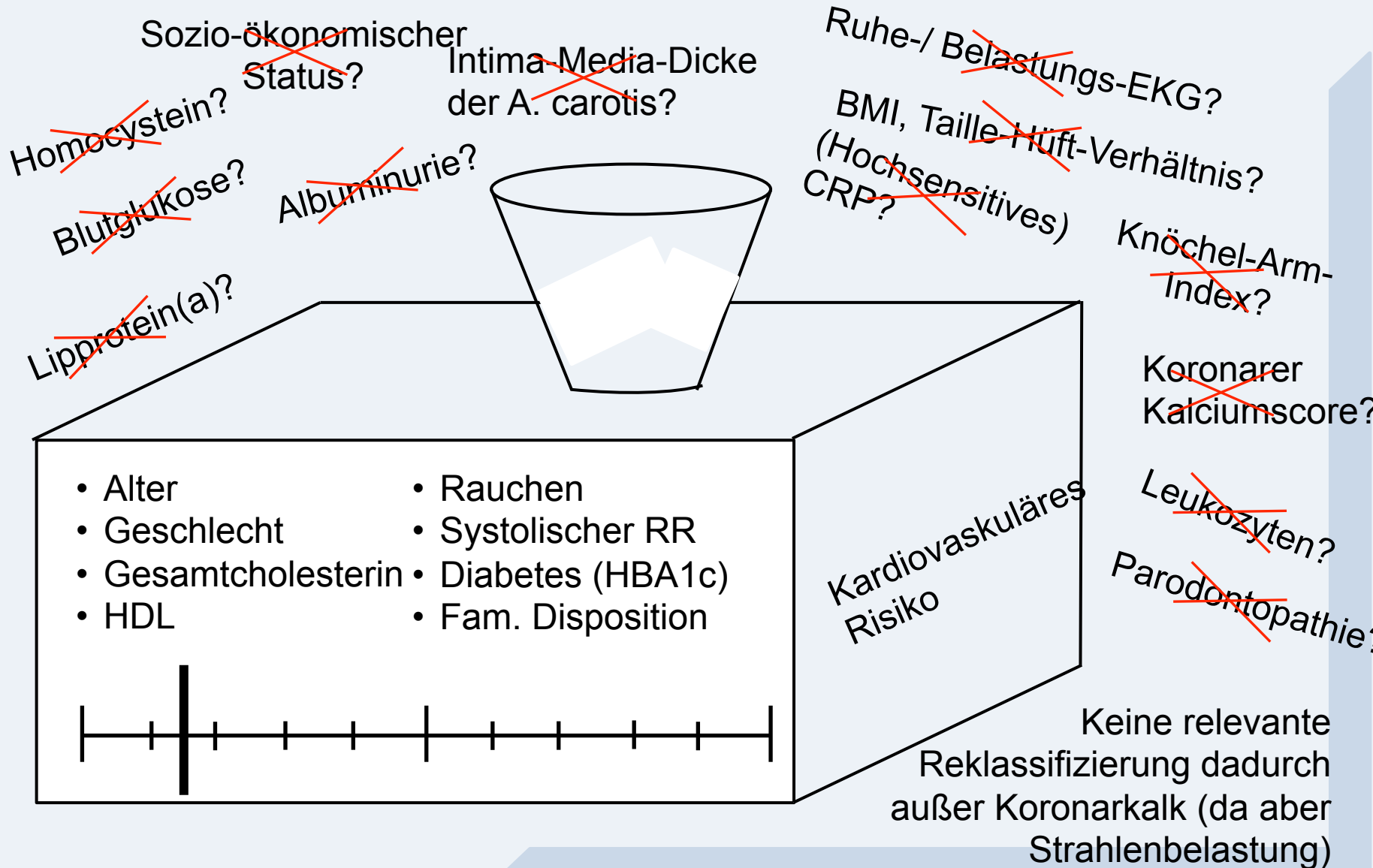


Eine 50jährige Frau, Nicht-Raucherin,
ohne Diabetes, sysBD 110 mmHg,
HDL-Chol 62 mg/dL,
GesChol 232 (155-310) mg/dL

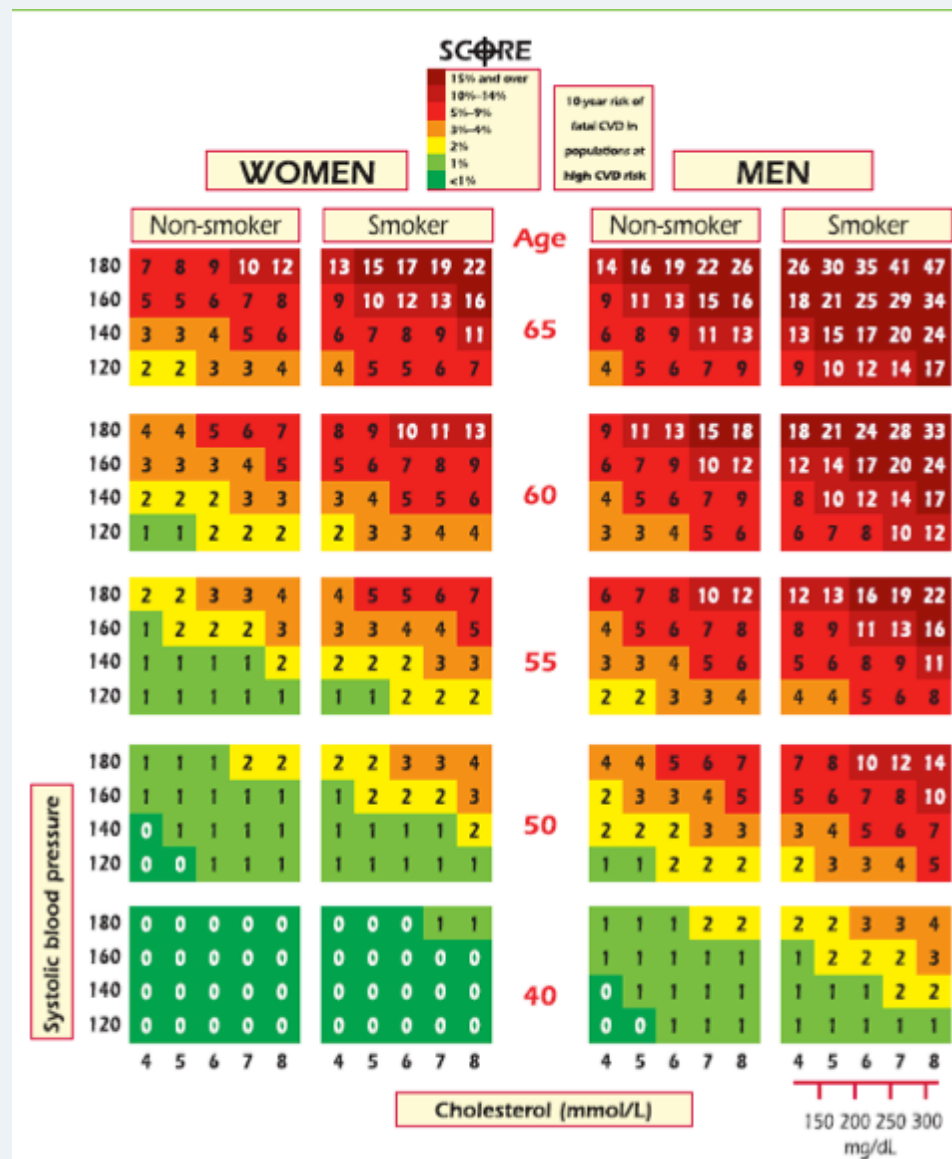


- Gibt verschiedene Scores: Framingham, PROCAM, SCORE am bekanntesten. + Beratung: arriba ®
- Gemeinsam enthalten: Alter, Geschlecht, Cholesterin mit HDL-Cholesterin, syst. Blutdruck, Rauchen, Diabetes;
- Variabel oder optional mit zu berücksichtigen: Triglyceride, Herz-Hypertrophie, Familienvorgeschichte. Weitere Risikofaktoren meist ohne Zusatznutzen, ggf. mit berücksichtigen: Depression, soziale Schicht. CRP? Kalkscore uva ??
- Vorausgegangener Gefäßverschluss, Infarkt, Schlaganfall bedeutet prakt. immer Hochrisiko

Weitere Risikoprädiktoren?



SCORE -ESC



Joint ESC-Guidelines
European Heart Journal
2016

PROCAM-Schnelltest

Alter: 47.5 Jahre

Geschlecht: Männlich Weiblich

Diabetes mellitus / BZ \geq 120 mg/dL: Nein Ja [? Hinweis](#)

Zigarettenrauchen (zur Zeit): Nein Ja [? Hinweis](#)

Familienanamnese positiv: Nein Ja [? Hinweis](#)

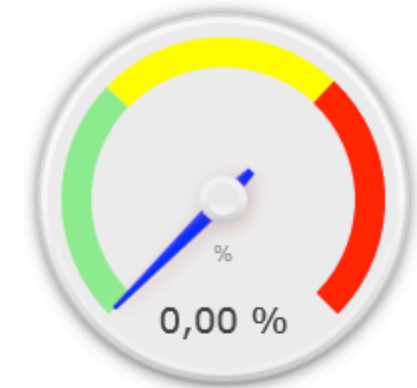
Systolischer Blutdruck: 162.5 mmHg

Gewicht: 80 kg

Körpergröße: 175 cm

Antihypertensive Therapie: Nein Ja

Herzinfarktisiko:



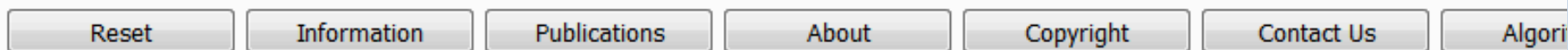
PROCAM-Schnelltest

Der PROCAM-Schnelltest basiert auf der [PROCAM-Studie](#) und gilt für Frauen und Männer im Alter von 20 bis 75 Jahren zur Ermittlung des Risikos für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre.

Bei einem Ergebnis im gelben oder roten Bereich (Herzinfarktisiko über 10% in 10 Jahren) sollten Sie die Lipide (HDL-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyzeride) im Blut messen lassen und den aussagekräftigeren PROCAM-Gesundheitstest durchführen.

Welcome to the QRISK[®]2-2016 risk calculator: <https://qrisk.org>

This calculator is only valid if you do not already have a diagnosis of coronary heart disease (including angina or heart attack) or



About you

Age (25-84):

Sex: Male Female

Ethnicity:

UK postcode: leave blank if unknown

Postcode:

Clinical information

Smoking status:

Diabetes status:

Angina or heart attack in a 1st degree relative < 60?

Chronic kidney disease (stage 4 or 5)?

Atrial fibrillation?

On blood pressure treatment?

Rheumatoid arthritis?

Welcome to the QRISK[®]2-2016 cardiovascular calculator

Welcome to the QRISK[®]2-2016 Web Calculator. You can use this calculator to estimate your risk of a heart attack or stroke over the next ten years by answering some simple questions. It is suitable for use in the UK.

The QRISK[®]2 algorithm has been developed by doctors and statisticians using data collected from many thousands of GPs across the country. The calculator is updated each April, refitted to the latest data to remain as accurate as possible.

Whilst QRISK2 has been developed for use in the UK, it is not validated for use in other countries. Your risk score will be calculated using an average value. Users should be aware that the calculator may over-estimate risk in deprived areas and over-estimated for patients from affluent areas. The authors and the sponsors accept no responsibility for the use of the calculator by their doctor. The authors and the sponsors accept no responsibility for the use of the calculator by their doctor.

The science underpinning the QRISK[®]2 equations has been published in the following papers:

- [Predicting cardiovascular risk in England and Wales: a comparison of QRISK2 and Framingham](#)

Click [here](#) for more information on QRISK[®]2.

Patient und Arzt auf Augenhöhe



Anamnese **Behandlung**

Balken **Smileys** Diagramm Info Druckdaten

Von 100 behandelten Frauen mit der gleichen Risikokonstellation (Doppelgängerinnen) werden 6 in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen.

Verhaltensänderung

Rauch-Stopp

Ernährung

Sport

Medikamente

Statin

Blutdrucksenkung

ASS

Metformin

Tipps für das gemeinsame G

a absolute
r relative
r Risikoreduktion
i individuelle
b Beratung in der
a Allgemeinarzt-Praxis



Vorname(n)

Nachname

Geschlecht Mann Frau

Alter Jahre i

Raucher i

Manifeste Arteriosklerose i

Familienanamnese i

Antihypertensiva i

Systolischer Blutdruck mmHg i

Gesamtcholesterin mg/dl oder mmol/l i

HDL-Cholesterin mg/dl oder mmol/l i

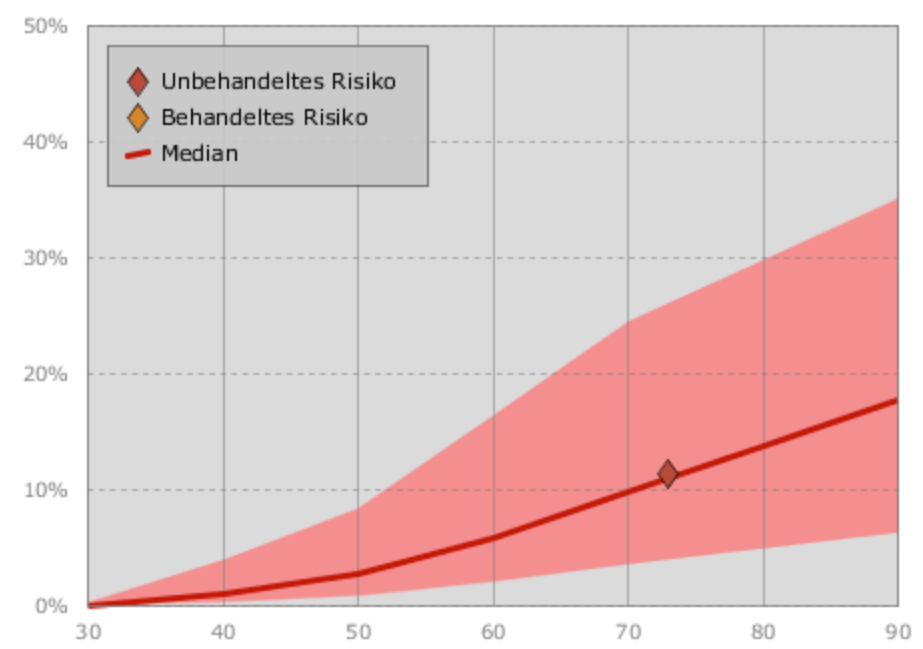
Diabetes i

HbA1c % i

Was ist mit weiteren Risikofaktoren?

11,3% aller 73-jährigen Frauen mit den angegebenen Risikofaktoren werden in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen (individuelles Risiko).

Dargestellt sind der Vergleich mit Frauen gleichen Alters und zusätzlich der Bereich zwischen der 5%- und 95%-Risikoperzentile im Altersbereich von 30 bis 90 Jahren.



Erreichbare Risiko-Senkung



- Rauchstopp: 35%
- Regelmäßige sportliche Aktivität: 35%
- Ernährungsoptimierung 15% und mehr
- Statine (Cholesterinsenker): 20-25%*
- Blutdrucksenkung mit Betablocker, ACE-Hemmer oder Diuretikum: 25%
- Blutverdünnung (z.B. Aspirin): 20%
- * lt. G-BA nur Kassenleistung in Sekundärprävention oder Risiko > 20%/ 10 J

Simvastatin-Wirkung von metabolischer Situation unabhängig



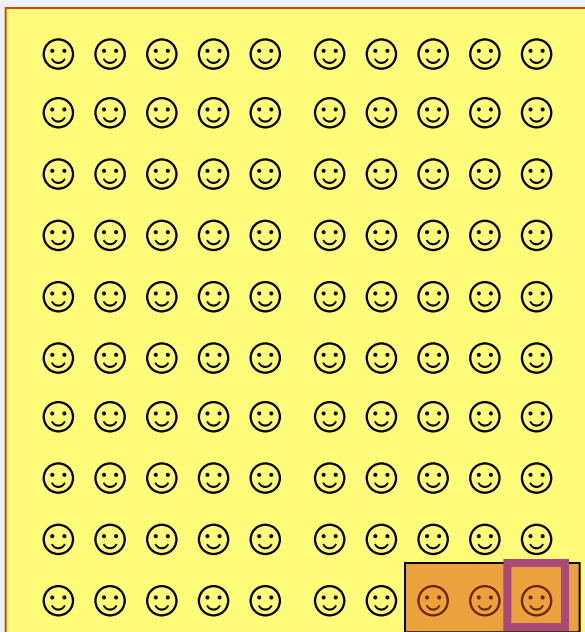
Presenting feature	Simvastatin-allocated	Placebo-allocated	Event rate ratio (95% CI)	Heterogeneity or trend χ^2
Prior disease				
Prior MI	999/4257 (23.5%)	1250/4253 (29.4%)		0.18
Other CHD	460/2437 (18.9%)	591/2439 (24.2%)		
No prior CHD	574/3575 (16.1%)	744/3575 (20.8%)		
Sex				
Male	1666/7727 (21.6%)	2135/7727 (27.6%)		0.76
Female	367/2542 (14.4%)	450/2540 (17.7%)		
Age (years)				
<65	831/4903 (16.9%)	1091/4936 (22.1%)		0.73
≥65 <70	512/2447 (20.9%)	665/2444 (27.2%)		
≥70	690/2919 (23.6%)	829/2887 (28.7%)		
Total cholesterol (mmol/L)				
<5.0	360/2030 (17.7%)	472/2042 (23.1%)		0.44
≥5.0 <6.0	744/3942 (18.9%)	964/3941 (24.5%)		
≥6.0	929/4297 (21.6%)	1149/4284 (26.8%)		
LDL cholesterol (mmol/L)				
<3.0	598/3389 (17.6%)	756/3404 (22.2%)		0.10
≥3.0 <3.5	484/2549 (19.0%)	646/2514 (25.7%)		
≥3.5	951/4331 (22.0%)	1183/4349 (27.2%)		
HDL cholesterol (mmol/L)				
<0.9	818/3617 (22.6%)	1064/3559 (29.9%)		1.98
≥0.9 <1.1	560/2795 (20.0%)	720/2871 (25.1%)		
≥1.1	655/3857 (17.0%)	801/3837 (20.9%)		

Effekte Statin-Therapie

in 10 Jahren (aufgerundet)

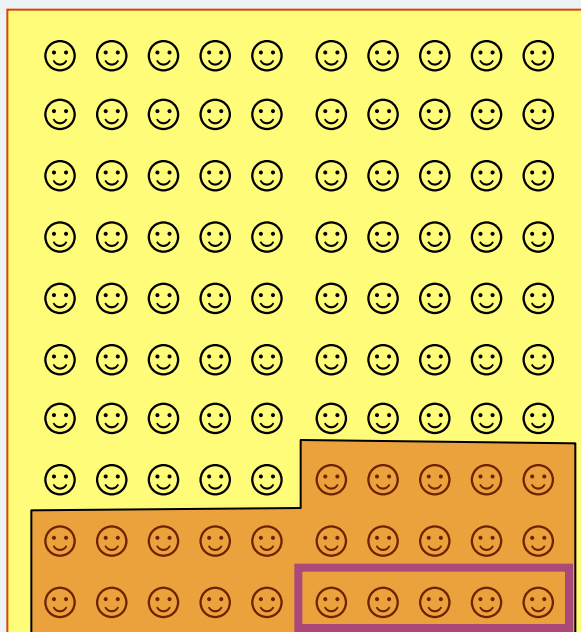


Frau Sorge (260)



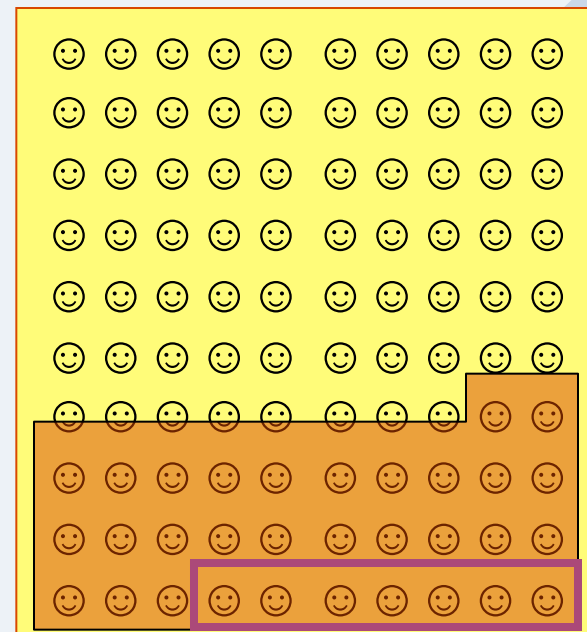
ARR 1%

Herr Reif (210)



ARR=5%

Herr Süß (195)



ARR=7%

- Die relative Risikoreduktion (RRR) ist immer gleich: 20%
- Die absolute Risikoreduktion (ARR) variiert je nach absolutem Risiko des einzelnen Patienten (*unterlegt*)

Durch Statin verhütete Ereignisse: rote Umrahmung

Herr Süß



arriba - Hausärztlicher Herz-Kreislauf-Risiko-Rechner

Anamnese **Behandlung** Balken Smileys Diagramm Info

Verhaltensänderung

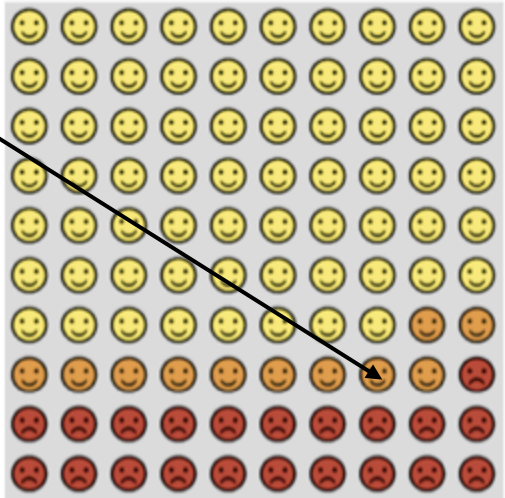
- Rauch-Stopp ⓘ
- Ernährung ⓘ
- Sport ⓘ

Medikamente

- Statin ⓘ
- Blutdrucksenkung ⓘ
- ASS ⓘ

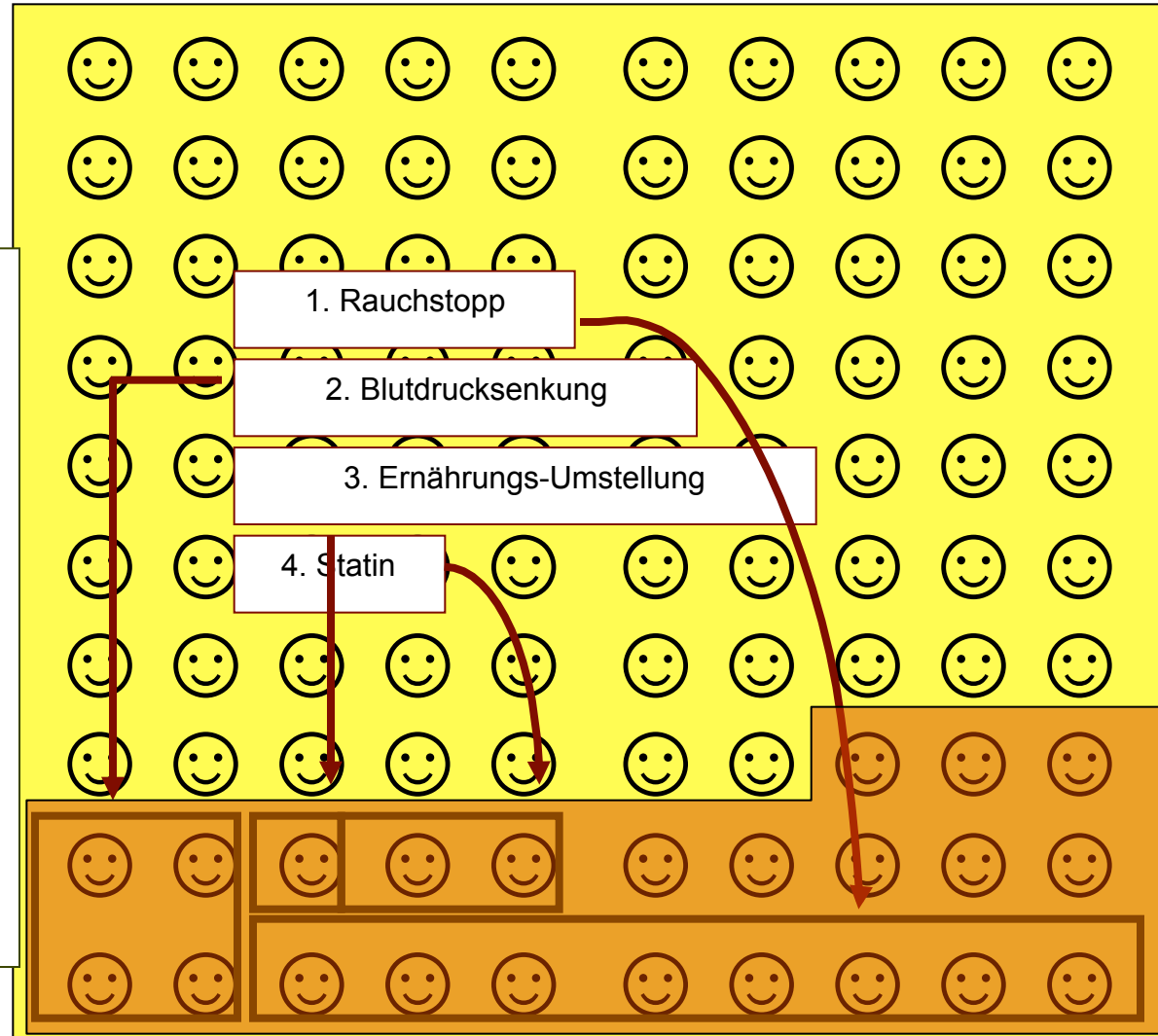
Tipps für das gemeinsame Gespräch

Von 100 behandelten Männern mit der gleichen Risikokonstellation (Doppelgänger) werden 21 in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall bekommen.

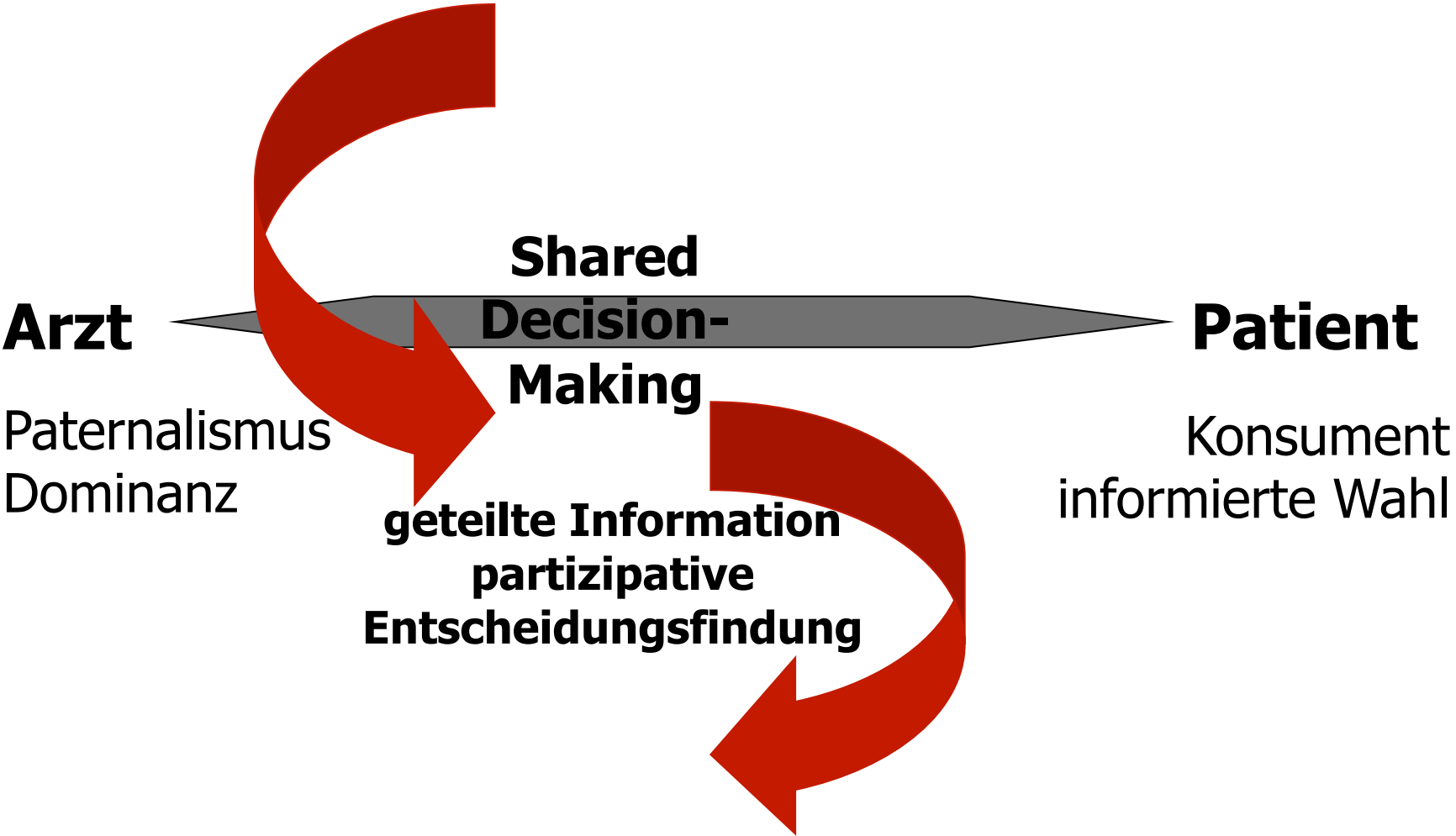


Ketteneffekte: Herr Druck

58 Jahre, männlich
Raucher
syst BD 156 mmHg
Ges-Chol 235 mg/dL
HDL-Chol 43 mg/dL
keine Medikation
Neg. FA
Kein Diabetes



Zwischen zwei Polen



WAS SOLL DAS HEISSEN ^{Abnahme} ABNEHMEN, NICHT MEHR RAUCHEN... ICH WILLEINEN BYPASS UND NEVE HÜFTEN - SCHLIESSLICH BIN ICH JA VERSICHERT!

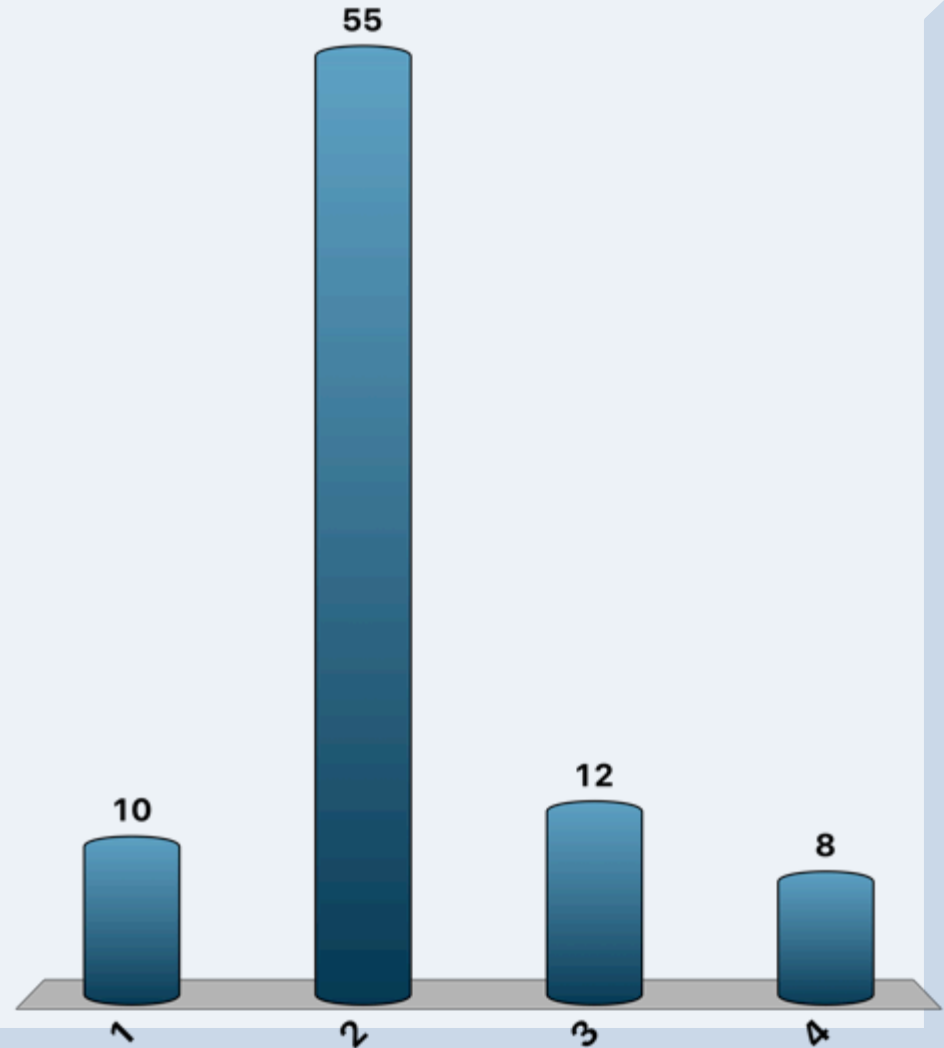


THOMAS HOFF

Wann und wie bieten Sie Cholesterinsenker in der Regel an?



1. Risiko > 10%/10 Jahre: fixe Dosis Statin
2. Risiko > 20%/10 Jahre: fixe Dosis Statin
3. Titration auf LDL < 115 mg/dl bei SCORE 1-5% nur mit Statin
4. Titration auf LDL < 115 mg/dl bei SCORE 1.5% ggf. + weitere Lipidsenker



- Diabetes
- Hypothyreose
- Nieren- oder Lebererkrankungen
- Alkoholabusus
- Schwangerschaft
- Autoimmunerkrankungen (z.B. SLE)
- Steroidhormonen
- Medikamente (Betablocker, Thiaziddiuretika)

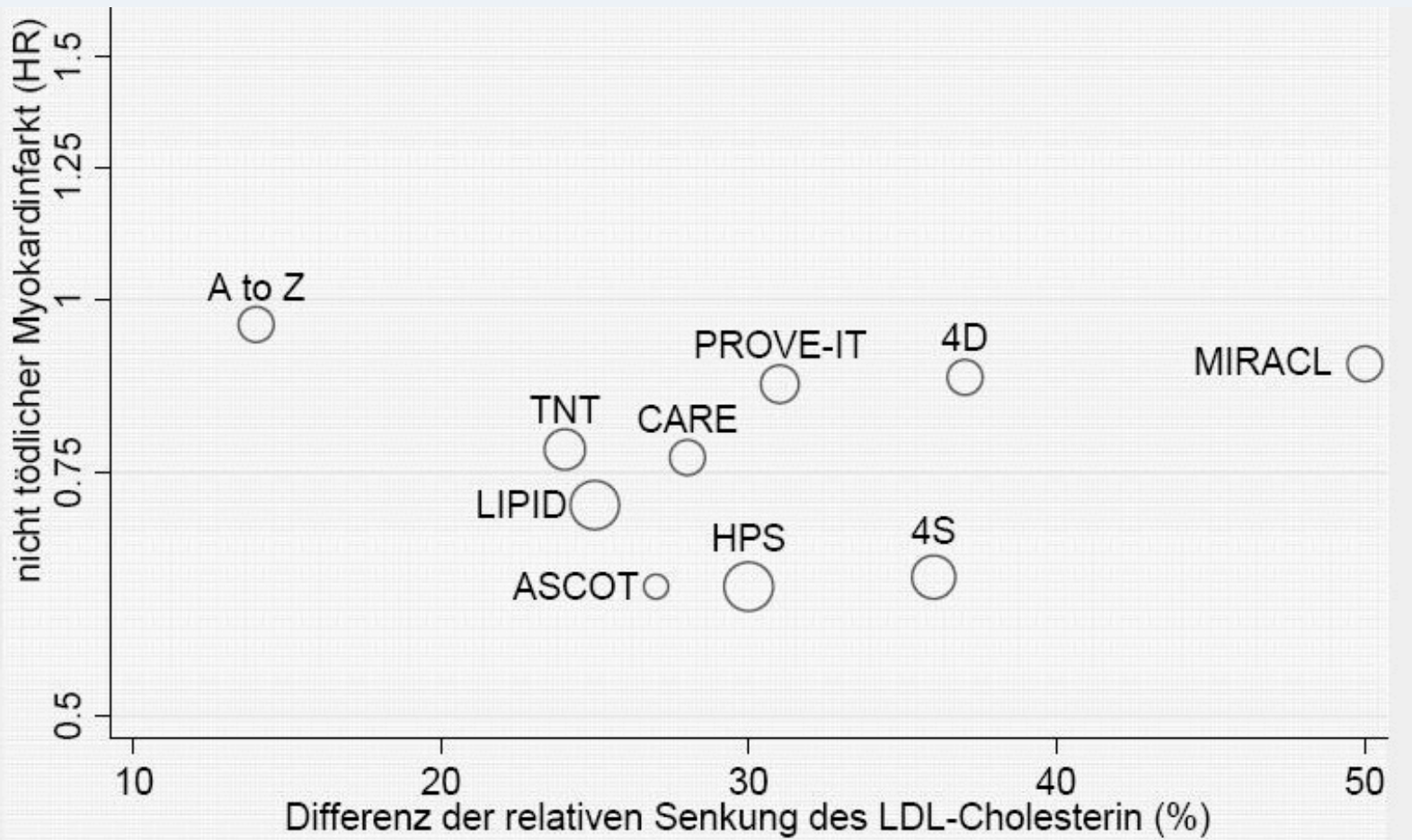
- Diabetes = KHK-Äquivalent?
- Mikroalbuminurie-Screening?
- Empfehlung zu Gunsten von arriba?
- fixe Statin-Dosis?
- Kombination mit anderen Lipidsenkern?

Bei Primärprävention

- Studien fast ausschließlich mit fixer Dosis durchgeführt (Evidenzlevel 1a)
- Zielwerttitrations- Empfehlung basiert ausschließlich auf post-hoc-Analysen, die Korrelationen zeigen, aber keinen kausalen Nachweis darstellen (Level 2a)
- Wurde durch Pharmaindustrie und von ihr gesponserten Personen/ Gesellschaften gepusht, um Medikamente ohne Endpunktnachweis in die Verordnung zu bekommen.
- Neuere Studien zeigten: trotz LDL-Senkung ist Niacin wirkungslos, Fibrate und Ezetimib deutlich weniger wirksam als zu erwarten wäre
- Fourier (fixe Dosis Evolocumab) vs. Odyssey (Alirocumab mit Reduktion oder wieder Absetzen bei LDL <80mg/dl) zeigte indirekt stärkere Wirkung der fixen Dosis
- Vermutlich eher sinnvoll: Adhärenz fördern, Umsetzungsprobleme bei Medikation und Lebensführung bearbeiten

treat-to-target?

www.iqwig.de




DEGAM- Empfehlung



- Bei einem **Gesamtrisiko über 20%** für kardiovask. Ereignisse/10 J. sollten, bei 10-20% können **Statine** angeboten werden.
- Eine Statin-Behandlung sollte als „**Fixdosistherapie**“ in einer Standarddosierung erfolgen (insbesondere Simvastatin 20- 40 mg/d oder Pravastatin 40 mg/d). ★
- Eine **Dosis-Titration** auf einen bestimmten LDL-Zielwert hin sowie eine Statin-Hochdosis-Therapie bei Menschen ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen **sollten nicht** durchgeführt werden. ★
- Dem entsprechend ist eine **Lipid-Kontrolle** unter laufender Statinbehandlung **nicht erforderlich**. ★

Alternativen zu Statinen



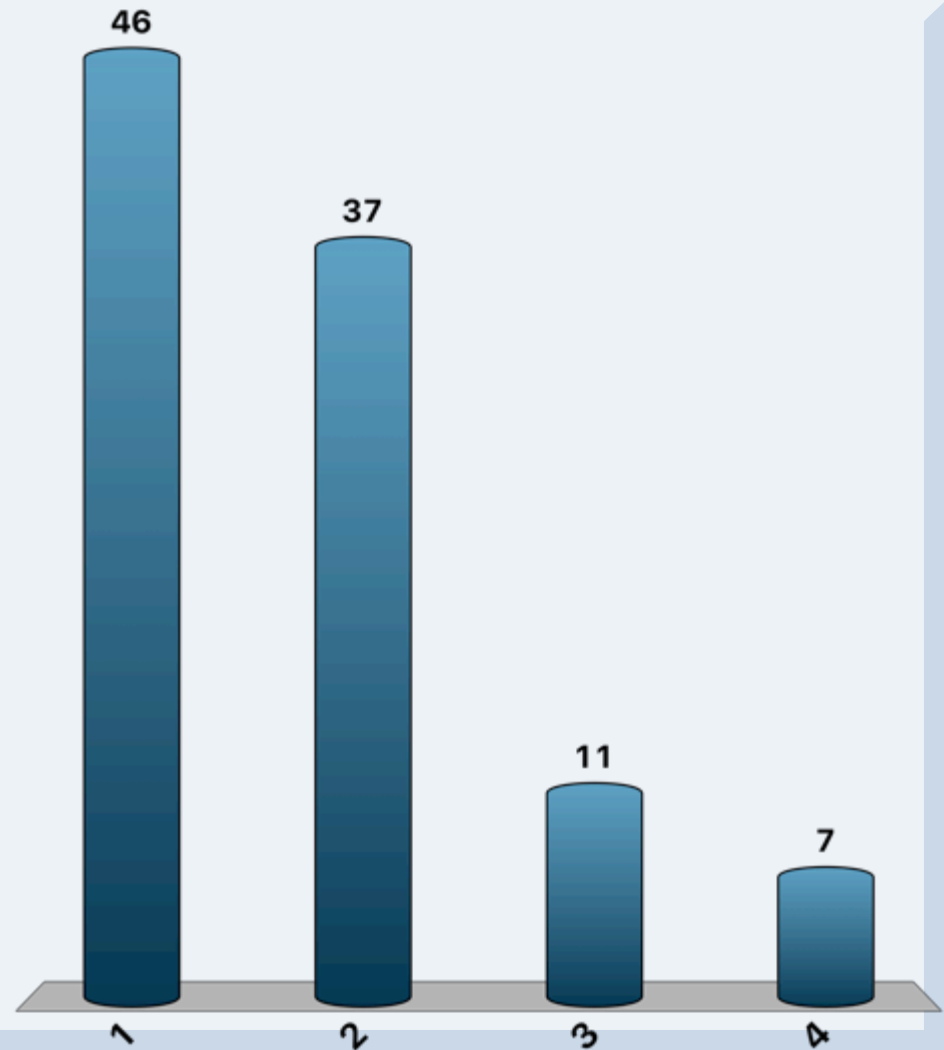
- Bei **Statinunverträglichkeit** gibt es keine gleichwertigen Alternativen, es sollte dann die Dosis reduziert oder auf ein anderes Statin gewechselt werden, bis die Therapie gut vertragen wird.
- **Fibrate** sollten nur bei Statin-Unverträglichkeit erwogen werden.
- Eine **Kombination** verschiedener Lipidsenker wird nicht empfohlen 
- Grund: keine Evidenz für andere Strategien in diesem Bereich, theoretisch allenfalls marginaler Nutzen/ schlechte Kosten-Nutzen-Relation

kontrovers in der Leitlinie

- Allen Patienten mit KHK soll unabhängig vom Ausgangswert der Blutfettwerte zur Reduktion der Morbidität und der Sterblichkeit dauerhaft ein Statin als Mittel der ersten Wahl empfohlen werden.
- DEGAM empfiehlt Hochdosis (z.B. 80mg Atorvastatin) bei Verträglichkeit. ARR Hoch- versus Standarddosis 0,8%/Jahr für alle KV Ereignisse, kein Unterschied bei Mortalität
- 40 zusätzliche Diabetes-Fälle pro 10000 Patienten, 1 zusätzliche Rhabdomyolyse pro 10000 Patienten über eine fünfjährige Statintherapie. Muskelbeschwerden wie unter Placebo (2,03%/ Jahr vs. 2,00%/ Jahr. Hochdosis RR 1,5 vs RR 2,57 für das Auftreten von Transaminasenanstiegen > 3fach des oberen Normwerts
- Wirkungen von Ezitimib und Evolocumab mit absoluten Risikoreduktionen < 2% marginal

- Patienten mit KHK können PCSK9-Inhibitoren angeboten werden, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib bei $> 140\text{mg/dl}$ bzw. $3,6\text{mmol/l}$ liegt (Zielwertstrategie).
- PCSK9-I auf Kassenrezept nur verordnungsfähig bei Homozygoter familiäre Hypercholesterinämie- Heterozygote oder nicht familiäre Hypercholesterinämie ohne ausreichende LDL-Senkung trotz Diät und Statin- Patienten mit progredienter vaskulärer Erkrankung und weiteren Risikofaktoren wie Diabetes, Niereninsuffizienz und Erstverordnung durch Kardiologen, Lipidologen, Diabetologen oder Endokrinologen

1. Strategie der fixen Dosis allgemein einsetzen
2. Titrationsstrategie nur bei manifester KHK einsetzen
3. Titrationsstrategie allgemein einsetzen aber ohne Ezetimib/ PCSK9-I bei Primärprävention
4. Titrationsstrategie mit allen verfügbaren Konstellationen und Medikamenten durchführen





Gesund bis in den Tod

➤ Gedanken zur Diskussion

HO Wagner

Direkte finanzielle Interessen

Zuwendungen von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), industriellen Interessenverbänden, kommerziell orientierten Auftragsinstituten, Versicherungen/Versicherungsträgern, oder von öffentlichen Geldgebern (z.B. Ministerien), Körperschaften/Einrichtungen der Selbstverwaltung, Stiftungen, oder anderen Geldgebern

Art der Beziehung/Tätigkeit	Name des/der Kooperationspartner/s	Zeitraum der Beziehung/Tätigkeit ¹	Thema, Bezug zur Veranstaltung ²	Art der Zuwendung ³	Empfänger ⁴
Berater-/Gutachtertätigkeit	Institut für hausärztliche Fortbildung des Hausärztesverbandes (IhF), IMPP Mainz		Nein	Aufwandsentschädigung, Honorare, Reisekosten	selbst
Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Wissenschaftlicher Beirat für sponsoringfreie Fortbildungen: IhF, Deximed		Nein	Aufwandsentschädigung, Honorare, Reisekosten	selbst
Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Sponsoringfreie Fortbildungen: IhF, Ärztekammer		Nein	Aufwandsentschädigung, Honorare, Reisekosten	selbst
Autoren-/oder Coautorenschaft	Ja				
Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Nein				
Eigentümerinteressen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz ²)	Nein				

Indirekte Interessen

Interessenverbände im Gesundheitswesen, „intellektuelle“, akademische, und wissenschaftliche Interessen oder Standpunkte sowie Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten/Einkommensquellen

Mitgliedschaft /Funktion in Interessenverbänden	Fachgesellschaften: DEGAM (Präsidium), Hausärztesverband (Beirat)	2013 bis heute	Nein
Schwerpunkte wissenschaftlicher Tätigkeiten, Publikationen	Allgemeinmedizin	2013 bis heute	Nein
Schwerpunkte klinischer Tätigkeiten	Allgemeinmedizin	1987 bis heute	Nein
Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Wissenschaftlicher Beirat für sponsoringfreie Fortbildungen: IhF, Deximed, Ärztekammer	2013 bis heute	Nein
Persönliche Beziehungen (als Partner oder Verwandter 1. Grades) zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft	Nein		

Sehen Sie andere Aspekte oder Umstände, die von Dritten als einschränkend in Bezug auf Ihre Objektivität oder Unabhängigkeit wahrgenommen werden könnten?

Nein

- Lebenslänge: Versprechungen und Entscheidungen
- „Das Herz hat seine Gründe, die die Vernunft nicht kennt“
- Evidenz, Werbung und Medizin

- Menschen wollen lange leben
 - und sie wollen natürlich auch keine kardiovaskulären Ereignisse haben

- Menschen treffen rationale Entscheidungen

Heilsversprechungen: gestern und heute



ewiges Leben

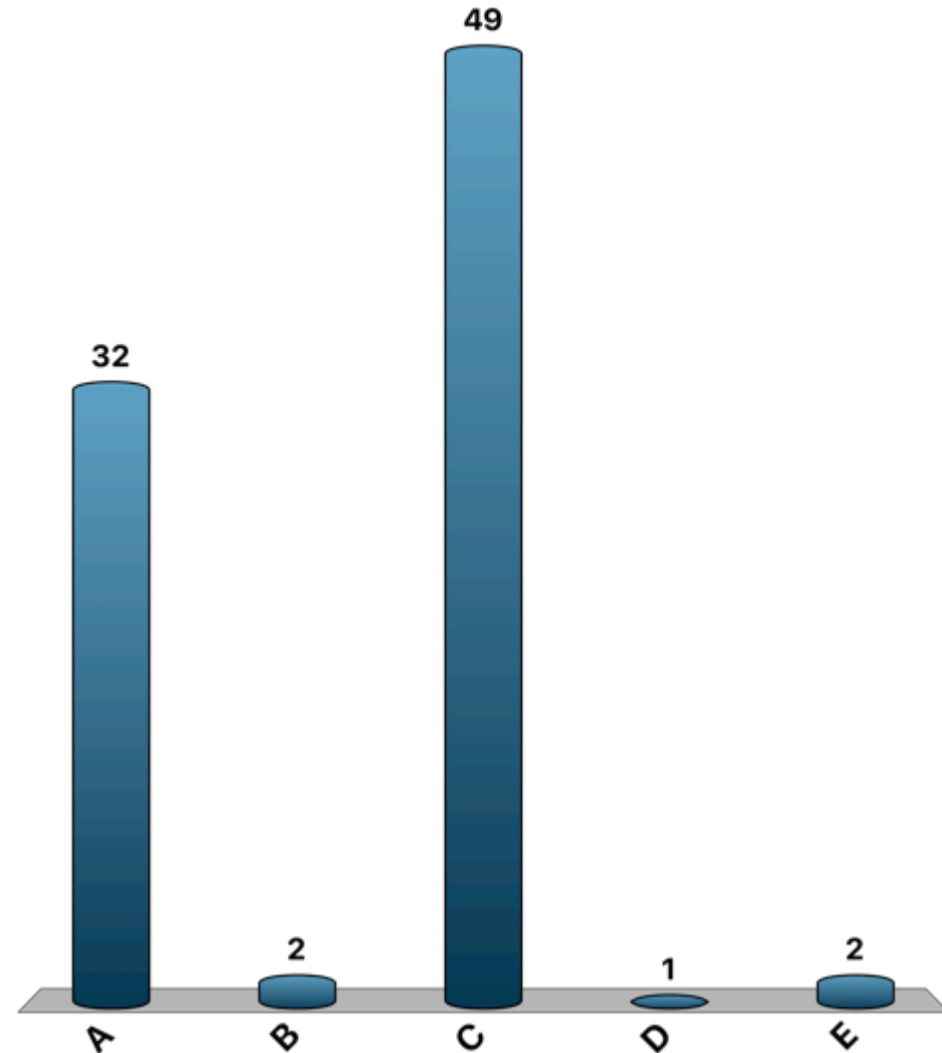


LDL-Senkung

- Wir alle möchten möglichst lange gesund bleiben
- Doch was kann man dafür tun?
 - d. h.:
 - wir brauchen (**als Ärzte**) einen Behandlungsauftrag
- Prävention ist Verhaltensänderung
 - auch die Einnahme von Tabletten

- Wir alle möchten möglichst lange gesund bleiben
- Doch was kann **ich** (als Patient) dafür tun?
 - d. h.:
 - wir brauchen (als **Ärzte**) einen Behandlungsauftrag
 - Prävention ist Verhaltensänderung
 - auch die Einnahme von Tabletten

- A. Internationaler Qualitätsstandard
- B. Kosenname für eine Feuerquelle
- C. Qualitätskorrigiertes Lebensjahr
- D. Onlineshop
- E. DIN-Norm



Ein qualitätskorrigiertes Lebensjahr (englisch quality-adjusted life year oder QALY)

Kennzahl für die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zur Gesundheit

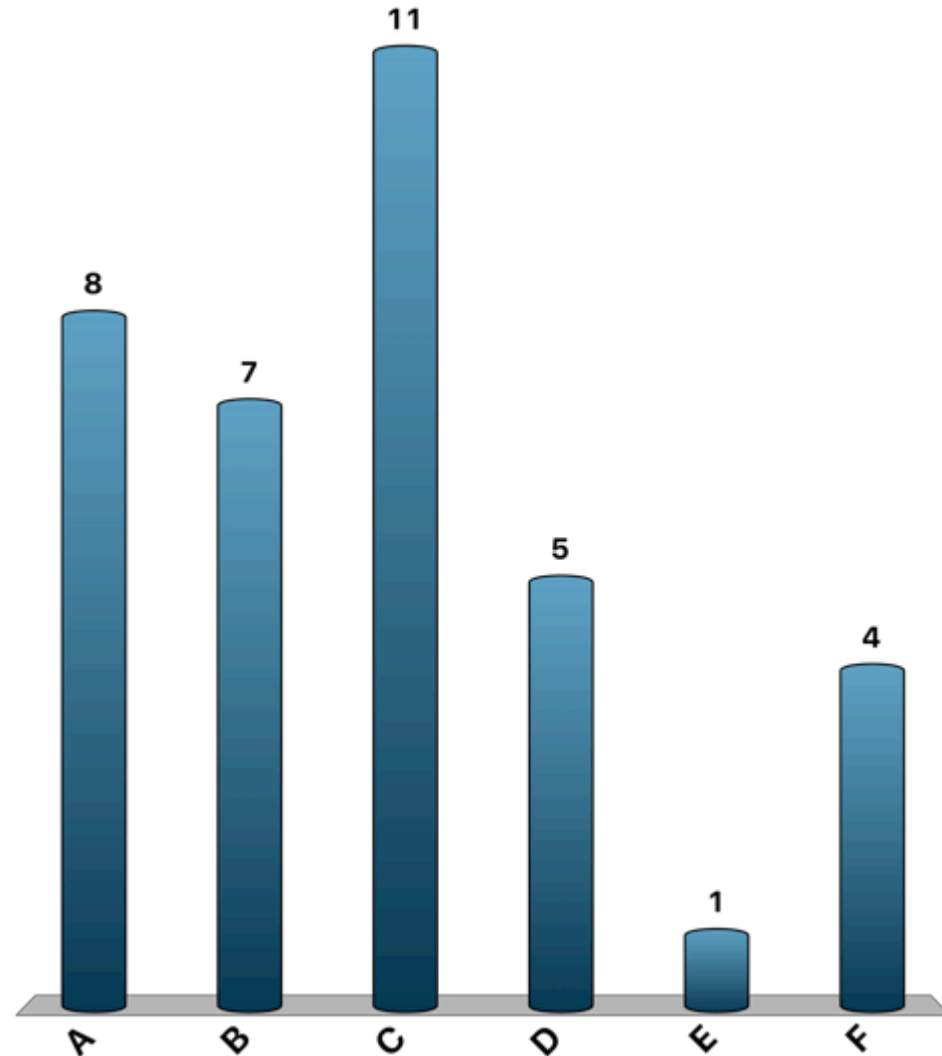
Ein QALY von 1 bedeutet ein Jahr in voller Gesundheit

T (Gewinn an Jahren) \times Q (gesundheitsbezogene Lebensqualität 0-1)

Beispiel: Eine Chemotherapie verlängert das Leben um 1/2 Jahr, die Chemotherapie verschlechtert die Lebensqualität auf die Hälfte = 0,25 QALY

in TSD €

- A. 10
- B. 50
- C. 100
- D. 200
- E. 400
- F. 500



- LDL-Senkung wie tief?
- weitere Lebensverlängerung?
- Kosten?
- *"Poverty kills. Statins do not effectively treat poverty."* (Margaret McCartney)

Research

JAMA | **Original Investigation**

Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering A Systematic Review and Meta-analysis

Eliano P. Navarese, MD, PhD; Jennifer G. Robinson, MD, MPH; Mariusz Kowalewski, MD; Michalina Kołodziejczak, MD; Felicita Andreotti, MD; Kevin Bliden, MD; Udaya Tantry, PhD; Jacek Kubica, MD, PhD; Paolo Raggi, MD; Paul A. Gurbel, MD

34 RCT`s mit 270.288 Patienten

LDL <100mg/dl bei Hochrisiko-Klientel **keine** Lebensverlängerung

ORIGINAL ARTICLE

Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease

Evolocumab
(Repatha®)
FOURIER-Studie

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., Huei 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*

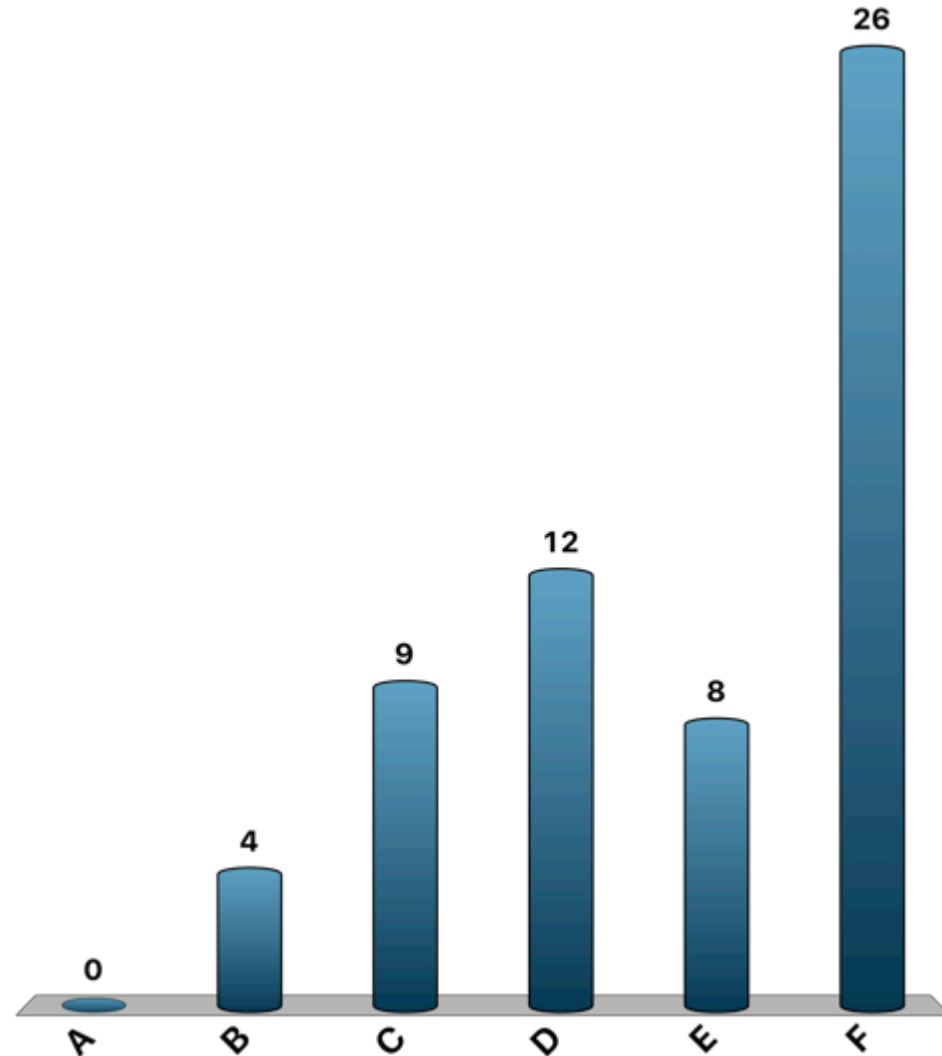
- 27.564 Patienten mit kardiovaskulären Krankheiten
- LDL-Senkung auf 30 mg/dl
- Nach Jahren 1,2% weniger Infarkte
- Sterblichkeit in beiden Gruppen gleich
- In Europa auch Infarkt-Rate nicht signifikant gesenkt

- Nur moderater klinischer Vorteil bei kardiovaskulären Endpunkten (absolut $< 2\%$), keine Mortalitätsreduktion
 - Bei 25 Ausschlusskriterien (u.a. fortgeschrittene Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz, schlecht kontrollierte Hypertonie, Funktionsstörungen der Schilddrüse u.a.)
- **G-BA: kein Zusatznutzen**
 - Kein ausreichend belegter Nachweis einer maximal tolerierten Statindosis
 - Unsicherheiten bezüglich des Effektes in Europa (geographische Heterogenität)

Schätzen Sie die Kosten für ein QALY bei einer Therapie mit Evolocumab (Repatha®)

in TSD €

- A. 30
- B. 80
- C. 100
- D. 200
- E. 300
- F. 500

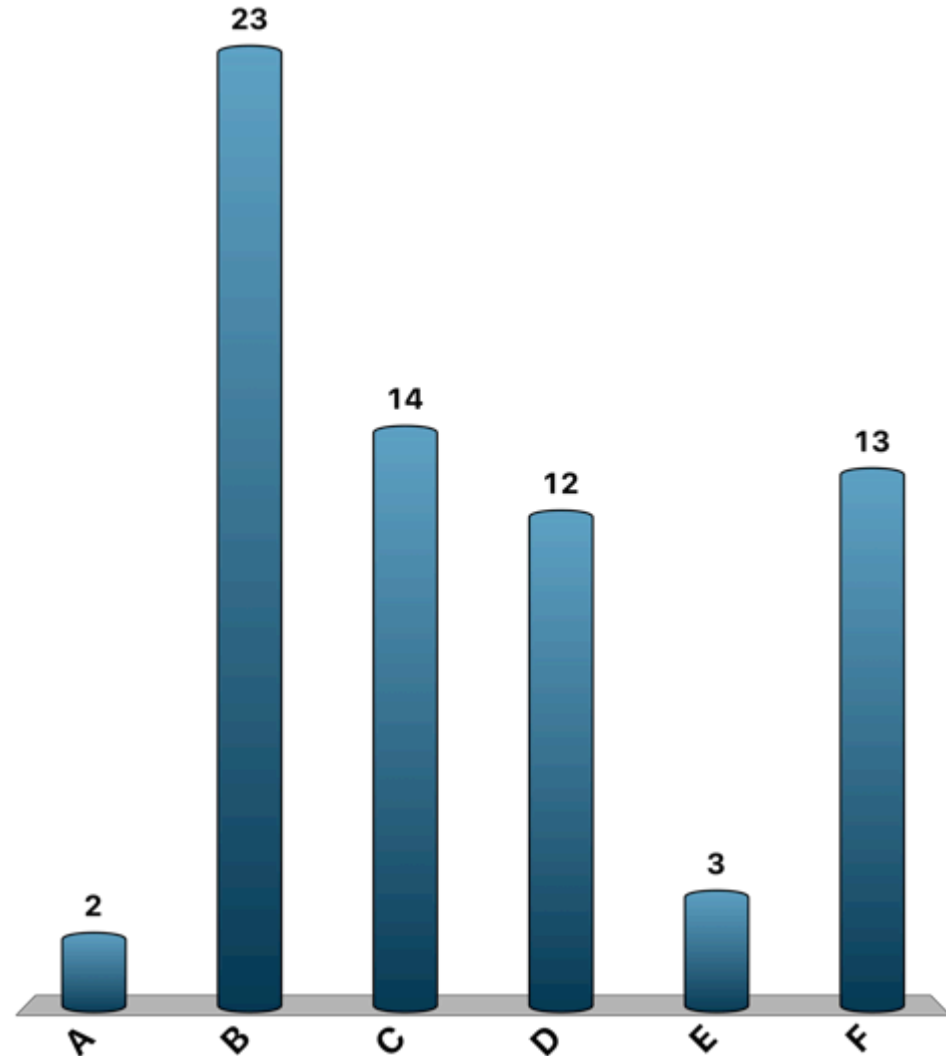


- Nur moderater klinischer Vorteil bei kardiovaskulären Endpunkten (absolut $< 2\%$), keine Mortalitätsreduktion
 - Bei 25 Ausschlusskriterien (u.a. fortgeschrittene Herz-, Nieren- oder Leberinsuffizienz, schlecht kontrollierte Hypertonie, Funktionsstörungen der Schilddrüse u.a.).
- **G-BA: kein Zusatznutzen**
 - Kein ausreichend belegter Nachweis einer maximal tolerierten Statindosis
 - Unsicherheiten bezüglich des Effektes in Europa (geographische Heterogenität)
- **1 QALY lag zwischen 250 und 400 TSD €**
 - „ungerechtfertigt teuer“ (JAMA-Publikationen zur Kosteneffizienz der PCSK9-Inhibitoren)*

*akzeptabel gelten Kosten unter 50 und maximal 80 TSD €

Welche Intervention kostet (nur) 200 € pro QALY?

- A. PTCA
- B. Statintherapie
- C. Pneumokokken-Impfung
- D. Umzug
- E. Zoster-Impfung
- F. Masernimpfung



Lebenserwartung?



NEJM 2015: IMPROVE-IT Studie (Ezetimib plus Simvastatin vs Simvastatin)

Geringfügige, aber statistisch signifikante Senkung des primären kardiovaskulären Kombinations-Endpunkt (absolut 2%)

Die Letalität hingegen blieb nach einer mittleren Nachverfolgungszeit von sechs Jahren unverändert

- Trotzdem: Massive Werbung durch Spezialisten und Beeinflussung durch die pharmazeutischen Unternehmer
- Eines der umsatzstärksten Mittel auf dem deutschen Markt

NEJM 2015: IMPROVE-IT Studie (Ezetimib plus Simvastatin vs Simvastatin)

- **Keine Zulassung durch die FDA**
- Eine Bewertung durch Gutachter der FDA ergab 2017, dass sich die statistische Signifikanz der Ergebnisse weitgehend ...
 - in Luft auflöste
- Diese Analyse erscheint allerdings nicht im NEJM

Die europäische Zulassungsbehörde hat die Substanz für die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse zugelassen

<https://www.kardiologie.org/statin-unvertraeglichkeit-neue-studie-bringt-mehr-licht-in-die-s/9975278>

The screenshot shows the homepage of Kardiologie.org. At the top left is the logo 'Kardiologie.org'. Below it is a search bar with the text 'Suchbegriffe eingeben' and a magnifying glass icon. To the right of the search bar are logos for 'BNK Bundesverband Niedergelassener Kardiologen' and 'DGK Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.'. Below the logos is a navigation menu with items: 'Home', 'Nachrichten', 'Kongresse', 'Herzerkrankungen', and 'Kardiale Bildgebung'. On the right side of the menu is the 'Springer Medizin' logo. The main content area features a date '04.04.2016 | Nachrichten | Onlineartikel', the title 'GAUSS-3-Studie Statin-Unverträglichkeit – neue Studie bringt mehr Licht in die Sache', and the author 'Autor: Peter Overbeck'. A red 'Research' tag is positioned below the article title.

Original Investigation

Efficacy and Tolerability of Evolocumab vs Ezetimibe in Patients With Muscle-Related Statin Intolerance The GAUSS-3 Randomized Clinical Trial

Steven E. Nissen, MD; Erik Stroes, MD, PhD; Ricardo E. Dent-Acosta, MD; Robert S. Rosenson, MD; Sam J. Lehman, MBBS, PhD; Naveed Sattar, MD, PhD; David Preiss, MD; Eric Bruckert, MD; Richard Česka, MD; Norman Lepor, MD; Christie M. Ballantyne, MD; Ioanna Gouni-Berthold, MD; Mary Elliott, MS; Danielle M. Brennan, MS; Scott M. Wasserman, MD; Ransi Somaratne, MD, MBA; Rob Scott, MD; Evan A. Stein, MD, PhD; for the GAUSS-3 Investigators

<http://iamanetwork.com/journals/iamafullarticle/2511043>

Wie häufig gibt es eine „Statin-Unverträglichkeit“ ?

- 10.181 Patienten mit Hypertonie und mind. 3 anderen Risikofaktoren
- In der Interventionsstudie 1998 -2002 10 mg Atorvastatin vs. Placebo, anschließend von 2002-2005 Angebot an alle, Atorvastatin zu bekommen
 - während der Verblindungs-Phase Muskelschmerzen bei 2,03 vs 2,0%
 - in der nicht-verblindeten Phase Muskelschmerzen bei 1,26 vs. 1,0%
- hat die „Statin-Unverträglichkeit“ ein Nocebo-Effekt?

- Clofibrat – Sterblichkeit eher erhöht durch Karzinome und gastrointestinale Probleme
- Nikotinsäure vom Markt verschwunden
- Colestyramin – Nutzen nur noch zur Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs
- Lovastatin – das erste Statin 1987 in der EXCEL-Studie 1990 **Anstieg** der Gesamtsterblichkeit gegenüber Placebo
- Cholesterin-Ester-Transport-Protein-Hemmer Torcetrapib und Evacetrapib (massive LDL-Senkung, aber keine Ereignissenkung)
- EMPA-REG-OUTCOME-Studie mit dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin: Ereignissenkung bei LDL-Anstieg

Ganz offensichtlich ist es nicht die
Cholesterin-Senkung per se...