Medizinische Universität Graz

LIPIDTHERAPIE: ZIELWERTGESTEUERT ODER FIXE DOSIS

Karl Horvath

Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung und Klin. Abt. Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin; Medizinische Universität Graz

Leitlinienempfehlung

ÖDG, Leitlinien für die Praxis, Update 2020

Sehr hohes Risiko:

LDL-C Reduktion ≥50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel <55 mg/dl

• LDL-C-Ziel < 40 mg/dl bei 2 kardiovaskulären Ereignissen im Abstand von weniger als 2 Jahren)

- Diabetes mit manifester Atherosklerose
- Diabetes mit Endorganschäden (Albuminurie, Retinopathie, Neuropathie)
- Diabetes mit ≥3 weiteren Risikofaktoren (Alter (Männer >50 Jahre, Frauen > 60 Jahre), Hypertonie, Rauchen, Adipositas)
- Typ-1 Diabetes mit früher Manifestation und > 20 Jahren Dauer.

Hohes Risiko:

LDL-C Reduktion ≥50 % des Ausgangswertes und ein LDL-C Ziel <70 mg/dl

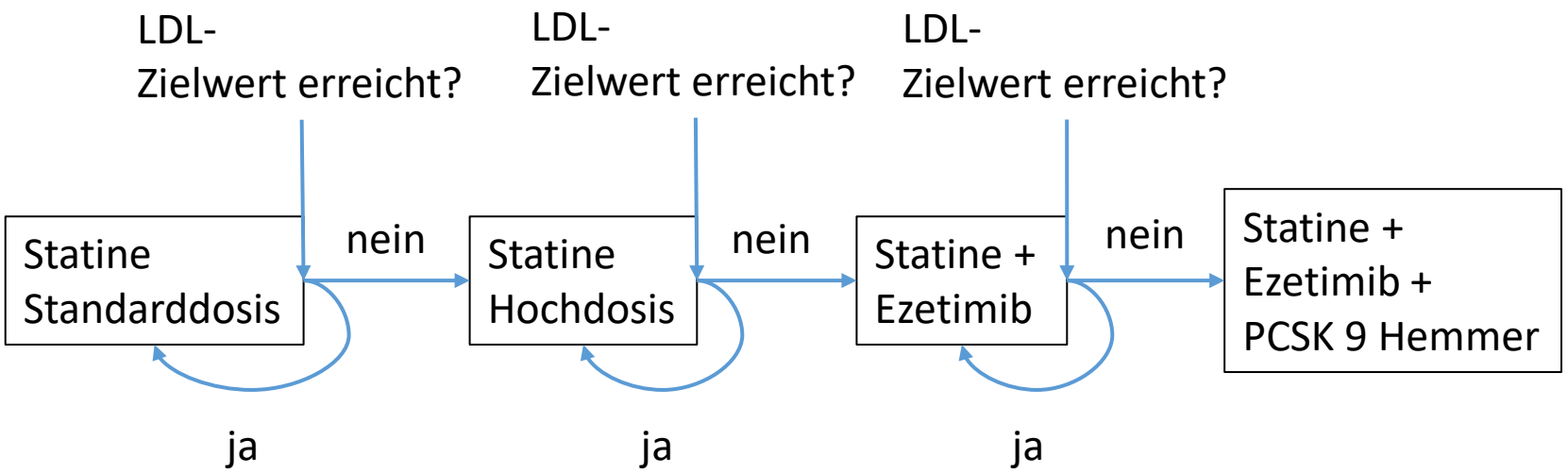
Diabetes ohne Endorganschäden aber einer Krankheitsdauer von ≥ 10 Jahren oder zumindest mit einem weiteren Risikofaktor

Mittleres Risiko:

LDL-C Ziel <100 mg/dl

Junge Patienten (Typ-1 Diabetes <35 Jahre, Typ-2 Diabetes <50 Jahre) mit Diabetes-Dauer <10 Jahren ohne weiterem Risikofaktor

Zielwertgesteuerte Therapie



- Therapieeskalation um Zielwert zu erreichen

- Vgl.

BG-senkende Therapie	HbA1c
Marcoumar	INR
BD-senkende Therapie	SBD/DBD

Leitlinienempfehlung Evidenz

- Besteht für eine zielwertgesteuerte Lipid-senkende Therapie gegenüber einer Behandlung ohne Therapieeskalation ein Zusatznutzen?
- Besteht für eine zielwertgesteuerte Lipid-senkende Therapie mit einem LDL-Zielwert <55 (40/70)mg/dl bzw. ≥50% LDL-Senkung ein Zusatznutzen gegenüber einer Therapie mit höherem LDL-Zielwert bzw. geringerer angestrebter LDL-Senkung?

Leitlinienempfehlung Evidenz

Zielwertgesteuerte Lipid-senkende Therapie vs. Behandlung ohne Therapieeskalation

- Keine RCT, die eine konsequente zielwertgesteuerte Therapie im Vergleich zu einer Behandlung ohne Therapieeskalation untersuchten.

Leitlinienempfehlung Evidenz

- Statin-Studien mit limitierter Dosistitration (z.B. ACAPS, AFCAPS/TexCAPS, MEGA)

	Studien mit rudimentärer zielwertgesteuerter Therapie **RR (95% KI)**	**Studien mit fixer Dosis** **RR (95% KI)**
CVD-Tod	0,61 (0,37; 1,02)	0,71 (0,53; 0,94)
MACE	0,67 (0,53; 0,76)	0,72 (0,63; 0,81)

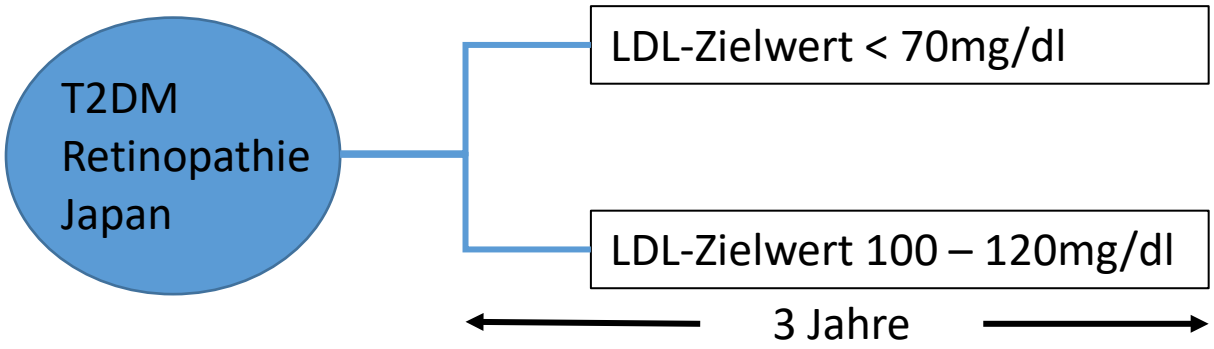
- Kein klarer Unterschied

USPSTF Statins for prevention of Cardiovascular Disease in Adults; JAMA 2016;316(19):2008-2024

Leitlinienempfehlung Evidenz

niedriger LDL-Zielwert vs. höherer LDL-Zielwert

- EMPATHY-Studie



	Effekte	p
LDL	76,5mg/dl vs. 104,1mg/dl	s.
Kardiovaskuläre Ereignisse + kardiovaskulärer Tod	HR 0,84 [0,67; 1,07]	n.s.
Gesamtmortalität	HR 1,21 [0,77; 1,91]	n.s.
Kardiale und vaskuläre Ereignisse, Insult		n.s.

Leitlinienempfehlung Evidenz

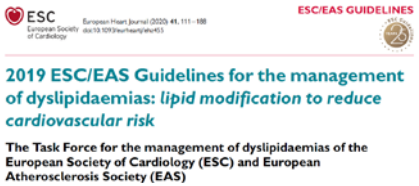
Intensive vs. weniger intensive Statintherapie

Tabelle: Randomisierte verumkontrollierte Langzeitstudien zur intensivierten Statintherapie

Studie Studienname Publikationsjahr Dauer[a] Patientenzahl (n)	Patientencharakteristika Grunderkrankung Alter[a] Frauenanteil D = Diabetes, H = Hypertonie	Intervention[b] I = Intensivgruppe K = Kontrollgruppe	LDL[a] Werte/Differenz im Studienverlauf A = Ausgangswert	Ergebnisse schwere koronare Ereignisse[f] NNT/Jahr	Insulte	Mortalität
Stabile koronare Herzkrankheit						
TNT[*14] 2005 4,9 J n = 10.001	klinisch manifeste KHK 61 Jahre 19% D: 15% H: 54%	I: Atorvastatin 80 mg/d K: Atorvastatin 10 mg/d	77 mg/dl 101 mg/dl A: 98 mg/dl[e]	6,7% 8,3% NNT = 306	2,3% 3,1% NNT = 613	5,7% 5,6% n.s.
IDEAL[*15] 2005 4,8 J n = 8.888	HI i.d. Vorgeschichte 62 Jahre 19% D: 12% H: 33%	I: Atorvastatin 80 mg/d K: Simvastatin 20 mg/d, bei Gesamtcholesterin > 190 mg/dl[c] 40 mg/d	81 mg/dl 104 mg/dl A: 122 mg/dl	9,3% 10,4% n.s.	3,4% 3,9% n.s.	8,2% 8,4% n.s.
SEARCH[*16] 2010 6,7 J n = 12.064	HI i.d. Vorgeschichte 64 Jahre 17% D: 11% H: 42%	I: Simvastatin 80 mg/d K: Simvastatin 20 mg/d	Differenz während Studie (K-I): 14 mg/dl A: 97 mg/dl[e]	19,7% 20,3% n.s.	4,2% 4,6% n.s.	16,0% 16,1% n.s.
Akutes Koronarsyndrom						
PROVE IT[*12] 2004 2 J n = 4.162	akutes Koronarsyndrom 58 Jahre 22% D: 18% H: 50%	I: Atorvastatin 80 mg/d K: Pravastatin 40 mg/d bei LDL > 125 mg/dl[c] 80 mg/d	62 mg/dl 95 mg/dl A: 106 mg/dl	7,2% 8,3% n.s.	1% 1% n.s.	2,2% 3,2% n.s.
A to Z[*13] **(Z-Phase)** 2004 2 J n = 4.497	akutes Koronarsyndrom 61 Jahre 24% D: 24% H: 50%	I: Simvastatin 40-80 mg/d[d] K: Pbo, Simvastatin 20 mg/d[d], beide Gruppen: bei LDL > 130 mg/dl[c] 1. zusätzliche Beratung, 2. zusätzlicher Anionenaustauscher oder offene Statinbehandlung	62-68 mg/dl 77-122 mg/dl A: 112 mg/dl	9,1%[g] 10,5%[g] n.s.	1,3% 1,8% n.s.	5,5% 6,7% n.s.

a-t 2011; 42: 28-30

Leitlinienempfehlung Evidenz


ESC European Society of Cardiology

ESC/EAS GUIDELINES

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: *lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

causes of ASCVD and to the potential of prevention. The Task Force is aware of the limitations of some of the sources of evidence and accepts that RCTs have not examined different LDL-C goals system-atically, but felt that it was appropriate to look at the totality of the

- Ergebnisse der PCSK-9-Hemmer Studien
- Epidemiologische Untersuchungen
  - Direkte, lineare Assoziation von LDL-Konzentration mit Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
  - Z.B. Cholesterol Treatment Trialists‘ Collaboration, Lancet 2005, 2010, 2012, 2015, 2019

Leitlinienempfehlung Evidenz

PCSK-9-Hemmer Studien (ODYSSEY – Praluent, FOURIER – Repatha)

- P: St.p. ACS, bestehende CVD, CVD-RF
- I: Standardtherapie (Statine, Ezetimib) + PCSK-9-Hemmer
  - ODYSSEY: Ziel-LDL: 25-50mg/dl – Therapieeskalation bB
  - FOURIER: fixe Dosis
- C: Standardtherapie (Statine, Ezetimib) + Plazebo
  - ODYSSEY: Ziel-LDL: 25-50mg/dl– Therapieeskalation bB
  - FOURIER: fixe Dosis
- O: Tod, CVD-Tod, CVD-Ereignisse u.a.

Leitlinienempfehlung Evidenz

- Kein Vergleich zielwertgesteuert vs. ohne Therapieeskalation
- Kein Vergleich niedriger vs. höherer Zielwert
- Intension einer intensiven LDL-Senkung

	ODYSSEY	FOURIER
LDL erreicht	I: 66mg/dl vs. C: 103mg/dl	I: 30mg/dl vs. C: 90mg/dl
Tod	NNT 167 /3J	n.s.
CVD-Tod	n.s.	n.s.
CVD-Ereignisse	NNT 63/3J	NNT 67/2J

- Ausmaß LDL Senkung und Effekt auf Mortalität dissonant
- Keine unterschiedlichen Effekte in europäischer Population
- O: bei Personen mit Ausgangs-LDL < 100mg/dl kein signifikanter Effekt au f Tod oder Komb.-CVD-Endpunkt

Leitlinienempfehlung Evidenz

Epidemiologische Untersuchungen

- Direkte Assoziation von LDL-Konzentration mit Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse
- Umkehrschluss: eine Senkung der LDL-Konzentration geht mit einer Reduktion des Risikos einher, je niedriger LDL desto niedriger ist das CVD Risiko

- ILLUMINATE-Studie: LDL-Senkung um 25% durch Torcetrapid aber Steigerung der Mortalität und Morbidität
- Östrogene, Clofibrat u.a.: LDL-Senkung ohne Senkung des CVD-Risikos

Leitlinienempfehlung Evidenz

DuBroff et al. Hit or miss: the new cholesterol targets. 10.1136/bmjebm-2020-111413

- 35 RCTs: Reduktion LDL mittels Statinen, Ezetimib oder PCSK-9-Hemmer
- Vergleich Ergebnisse Studien in denen LL LDL-Ziel erreicht wurde vs. Ergebnisse Studien in denen LL LDL-Ziele nicht erreicht wurden

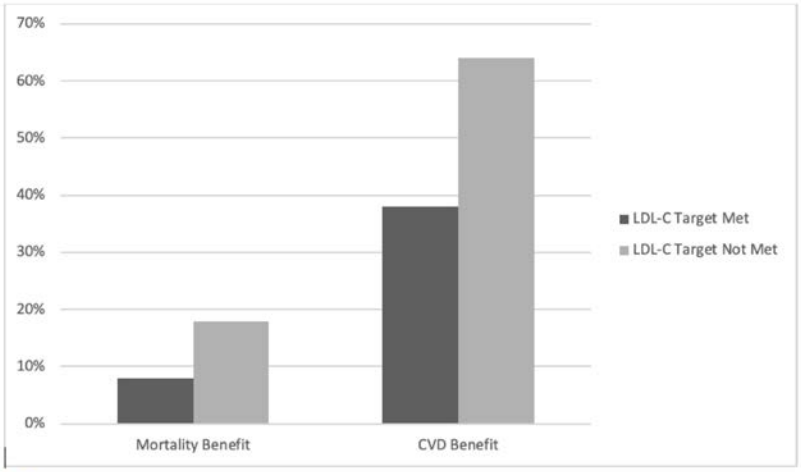
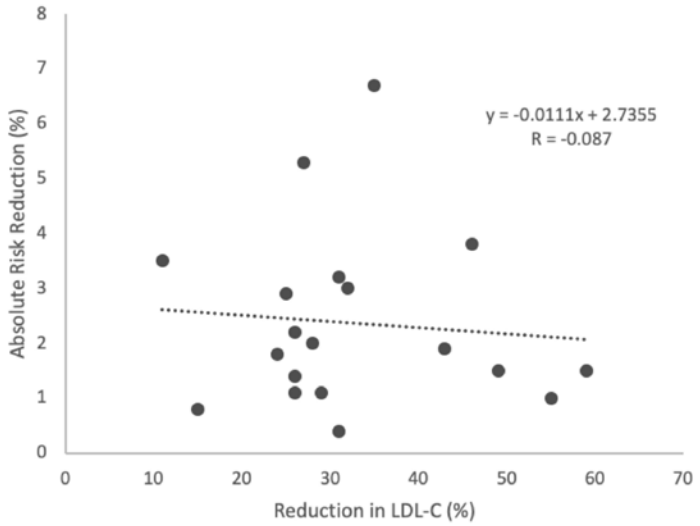


Figure 1 Per cent of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) lowering randomised controlled trials that reported benefit.



Leitlinienempfehlung Evidenz

- Die **aktuelle LL-Empfehlung** für eine zielwertgesteuerte Lipidtherapie mit einem LDL-Zielwert < 55 (40/70)mg/dl bzw. > 50% LDL-Reduktion bei Personen mit T2DM beruht auf einer (**begründeten) Hypothese**, die aktuell aber **nicht bestätigt** ist.

Medizinische Universität Graz

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Priv.-Doz. Dr. Karl Horvath

Institut für Allgemeinmedizin und evidenzbasierte Versorgungsforschung

Univ. Klinik für Innere Medizin, Klin. Abt. für Endokrinologie und Diabetologie

Medizinische Universität Graz

karl.horvath@medunigraz.at