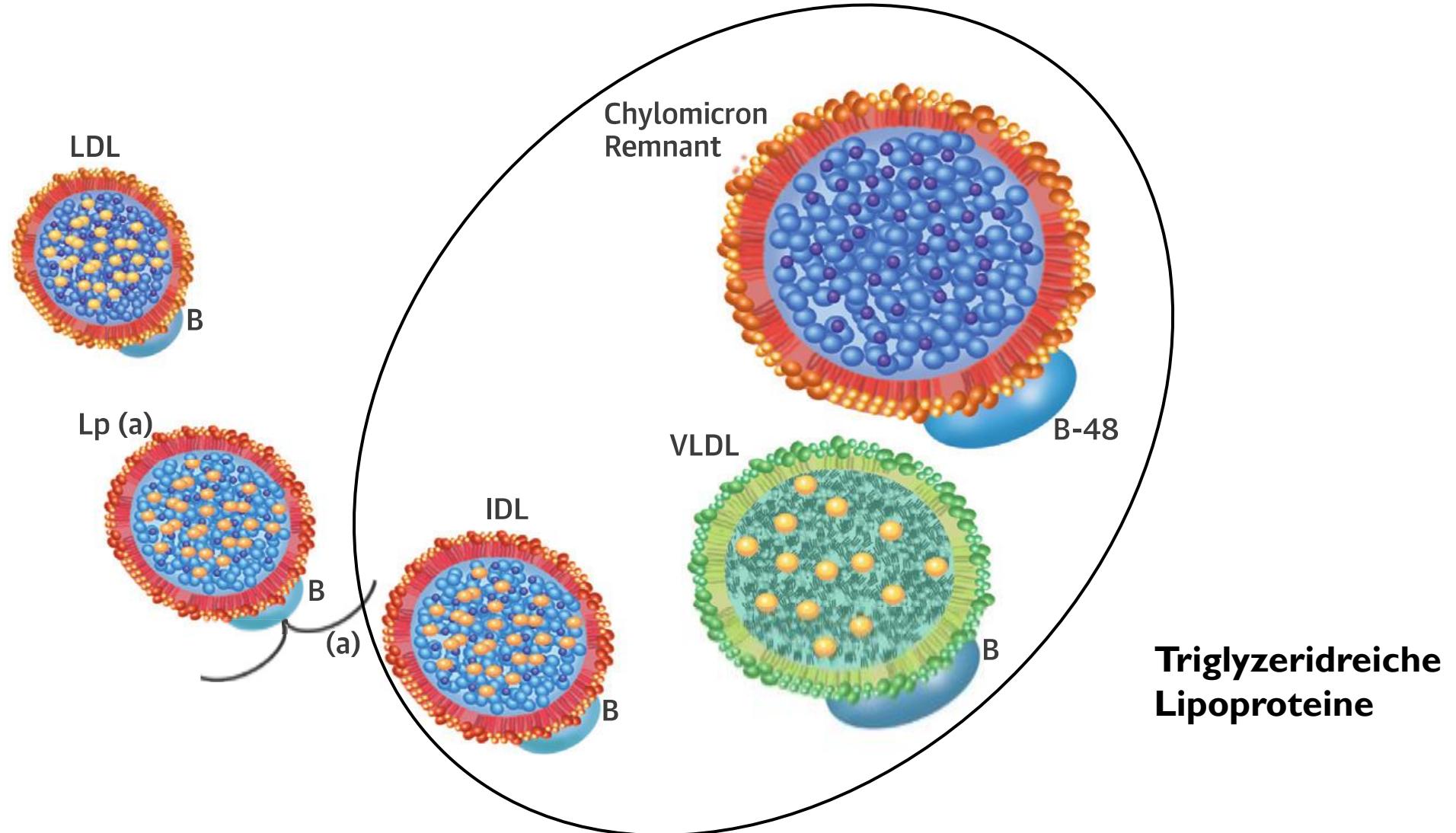


Ersetzen Apo B und Remnant Cholesterin das LDL-C ?

Stefan Bilz

Endokrinologie-Kardiologie Kolloquium
15. Februar 2023

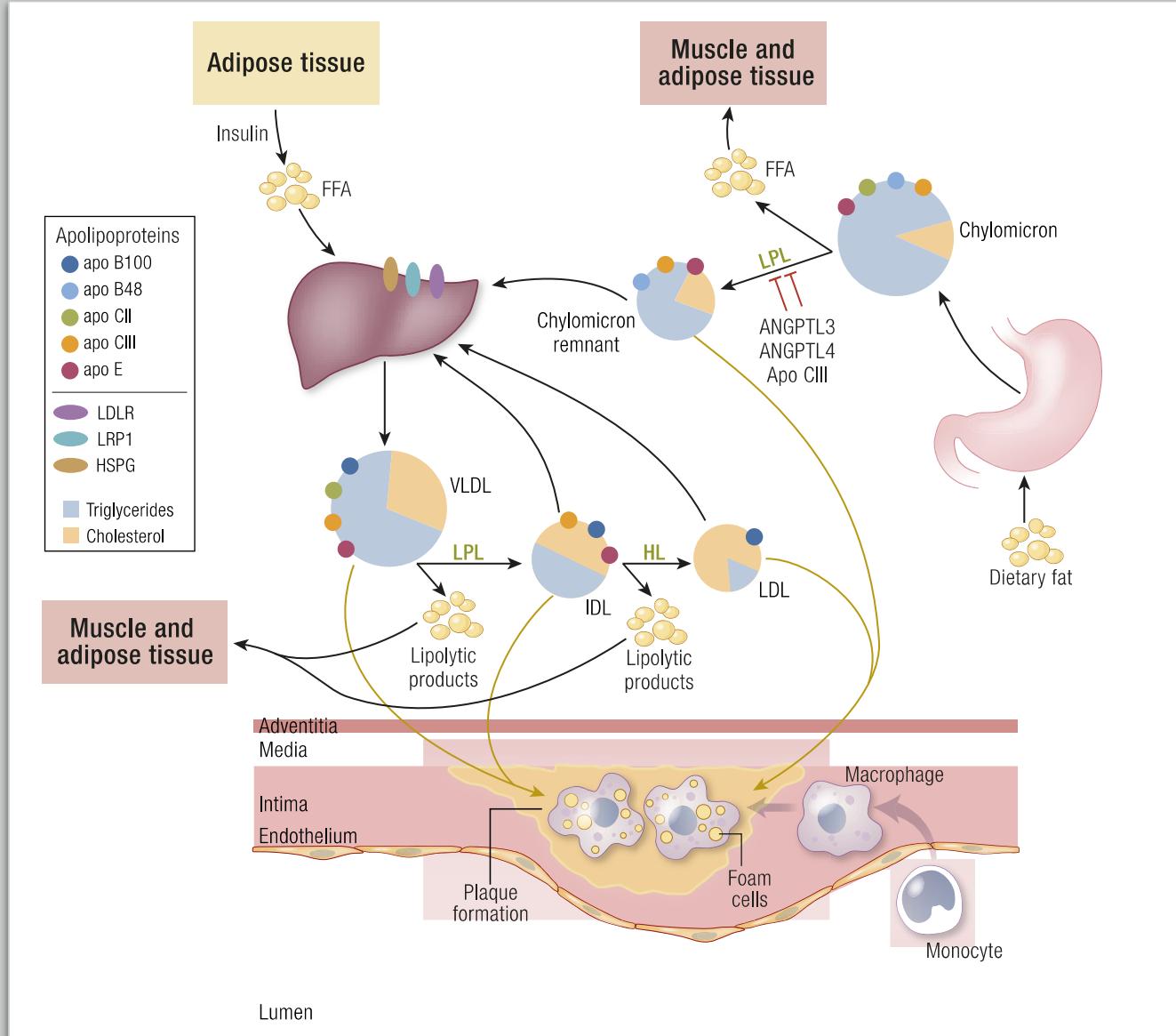
Atherogene Lipoproteine



Triglyceridreiche Lipoproteine und Atherosklerose

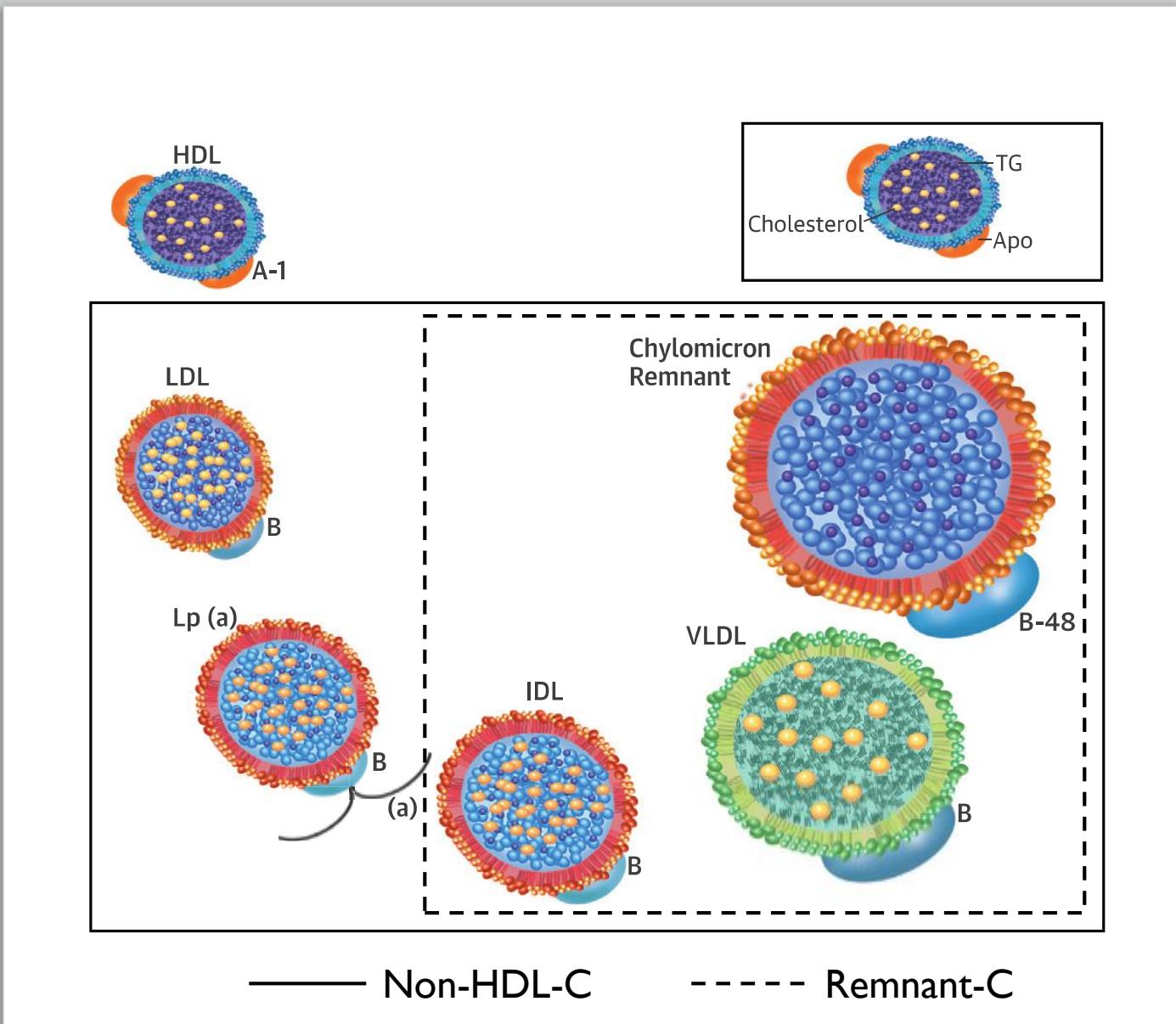
Atherogene Dyslipidämie

- Triglyceride & TRL remnants ↑↑↑
- small dense LDL
- HDL ↓
- Adipositas
- Metabolisches Syndrom & DM
- Kombinierte Hyperlipidämien & Hypertriglyceridämien



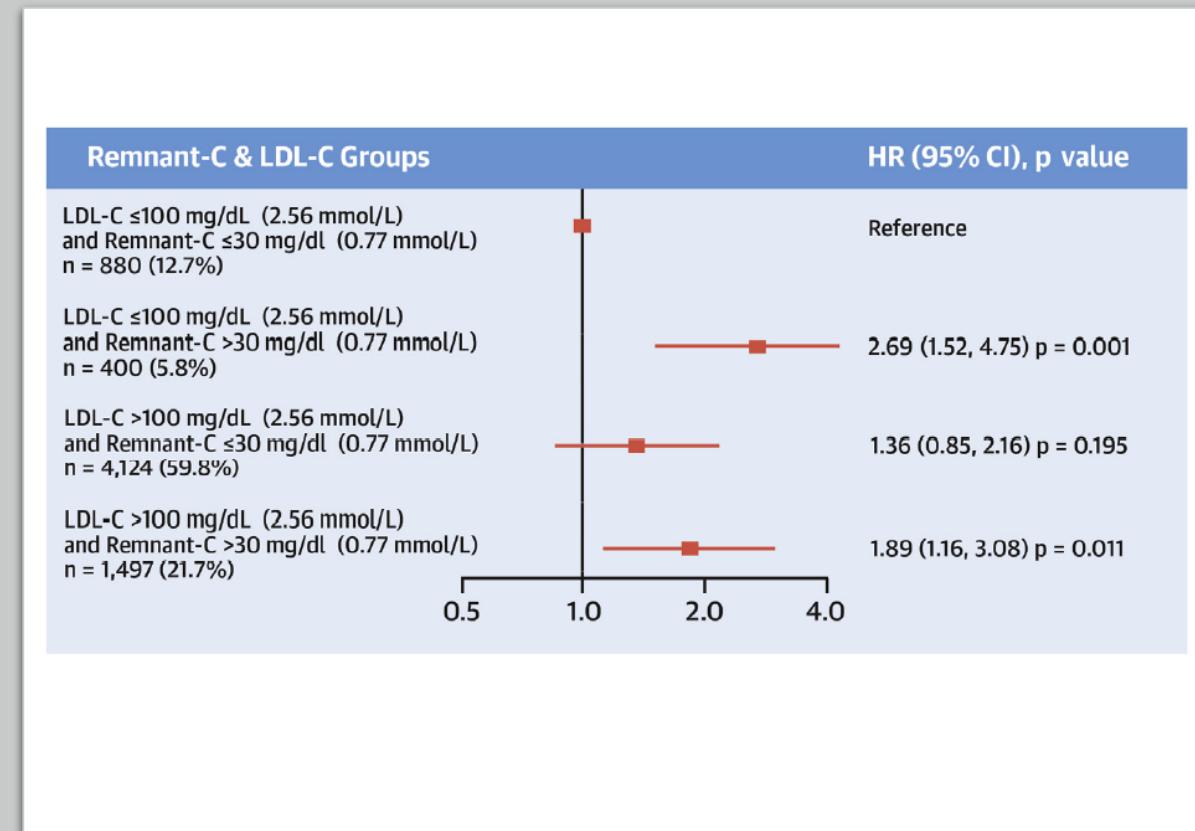
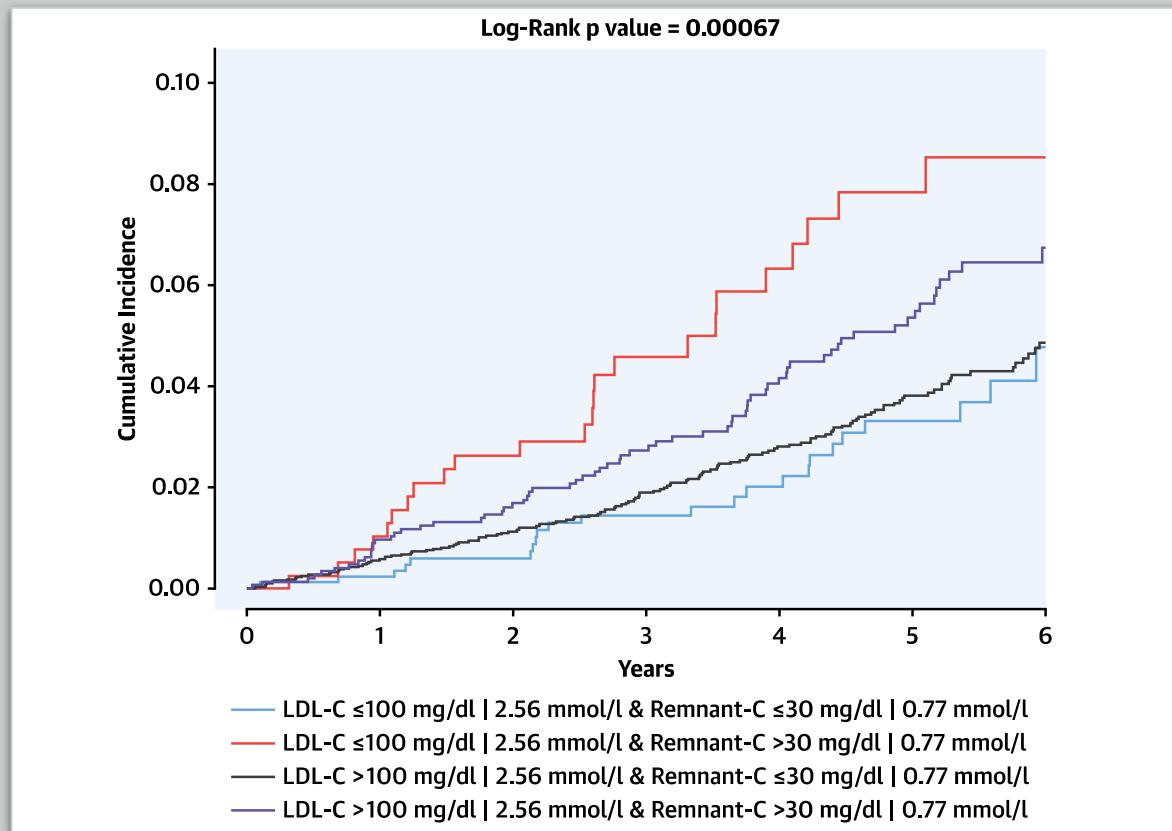
Messgrößen atherogener Lipoproteine

- **Non-HDL-Cholesterin** = Cholesterin – HDL-C
Cholesteringehalt aller atherogenen Lipoproteine
- **Remnant-Cholesterin** = Cholesterin – HDL-C – LDL-C
Cholesteringehalt aller TG-reichen Lipoproteine
 - Nüchtern/nicht nüchtern
 - Errechnet/direkt gemessen
- **Apolipoprotein B**
Anzahl aller atherogenen Lipoproteine



LDL-C, Remnant-C und kardiovaskuläre Ereignisse in der PREDIMED-Studie

3P-MACE: MI, CVI CV Tod; Pat. mit T2DM oder ≥ 3 cv RF; 48% T2DM, 83% HTN, 41% Statine
Remnant-C 0.8 mmol/l \sim 75. Percentile



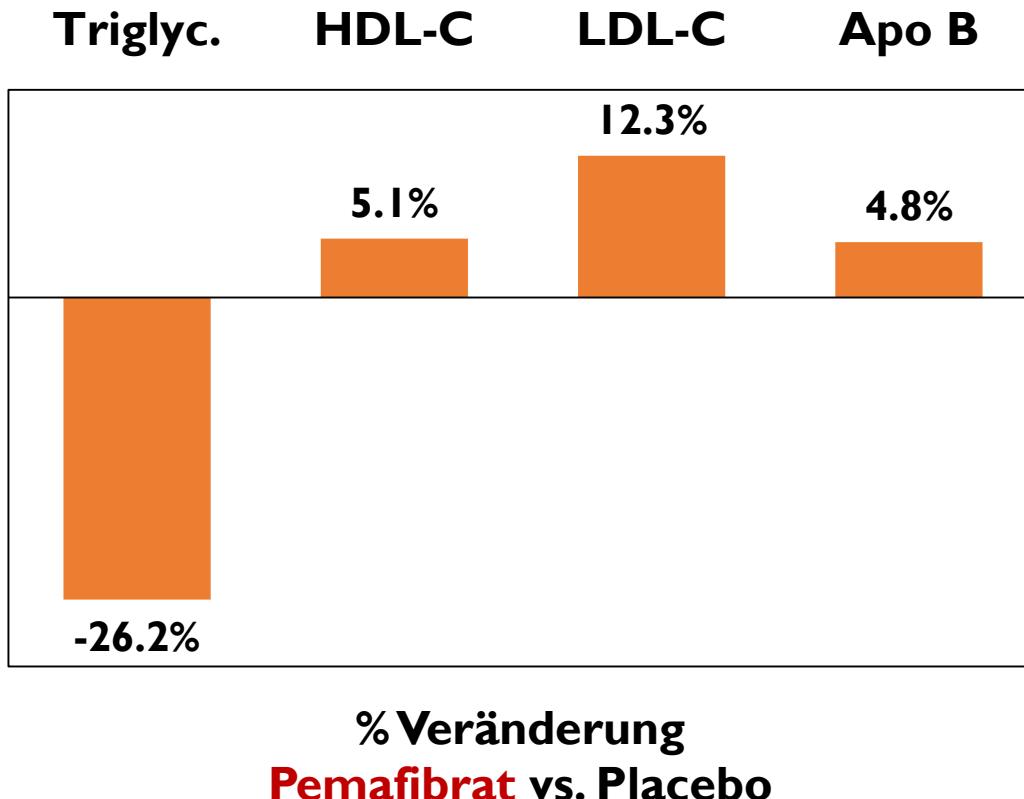
Übersicht: Remnant-C und CV Ereignisse

TABLE 1 Triglyceride-Rich Remnants Lipoprotein Cholesterol and Incident Cardiovascular Disease					
Study Association (Ref. #)	Sample Size	Fasting Status	Measurement	Outcome	HR (95% CI) Adjusted Risk
CGS, CCHS, CIHS (13)	75,513	Nonfasting	TC-LDL-C-HDL-C	Ischemic heart disease	2.3 (1.7-3.1) for highest vs lowest quintile
CGS (6)	106,213	Nonfasting	TC-LDL-C-HDL-C	MI	Normal weight: 2.0 (1.3-3.2) Overweight: 1.9 (1.4-2.6) Obese: 2.3 (1.4-3.5); for highest vs lowest quartile
CGS (11)	102,964	Nonfasting	TC-LDL-C-HDL-C	Ischemic stroke	1.99 (1.49-2.67) for highest vs lowest quartile
PREDIMED (12)	6,901	Overnight fast	TC-LDL-C-HDL-C	Cardiovascular event (MI, ischemic stroke, CVD death)	1.83 (1.30-2.58) highest (>30.95 mg/dL) vs lowest quartile (<17.5 mg/dL)
Women's Health Study (13,16)	480 cases, 496 controls	Nonfasting	TRL cholesterol	Cardiovascular events (MI, ischemic stroke, PAD, CVD death)	1.87 (1.14-3.06)

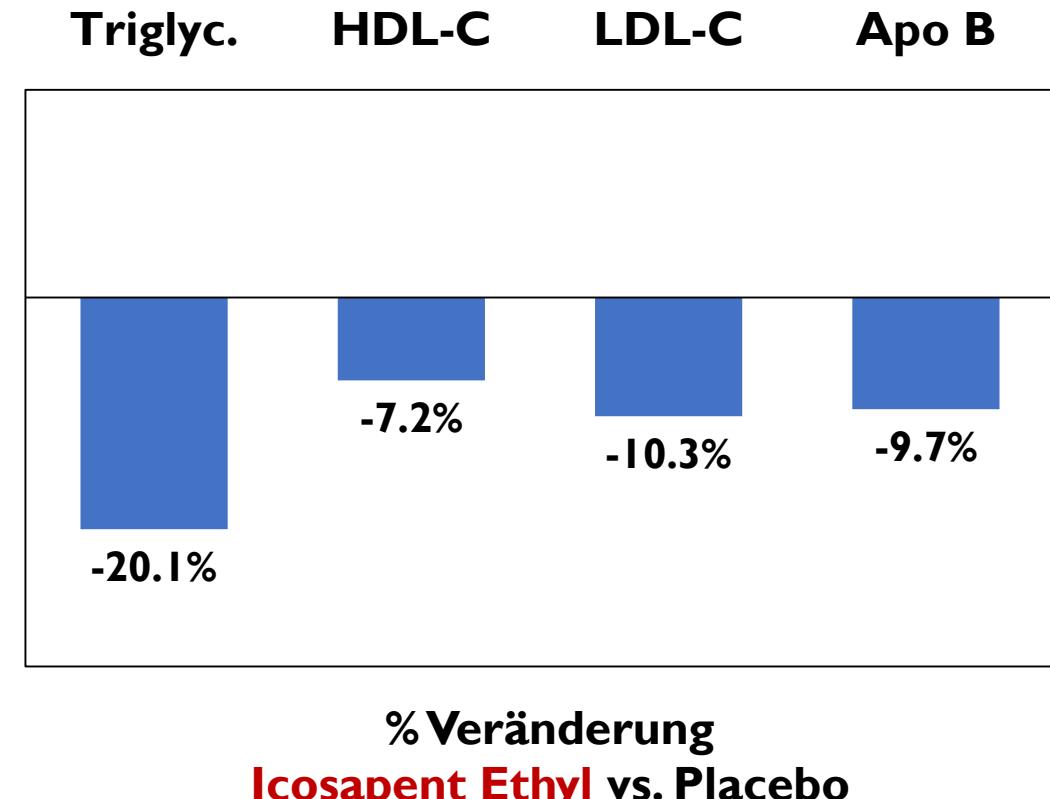
CCHS = Copenhagen Community Health Study; CGS = Copenhagen General Study; CI = confidence interval; CIHS = Copenhagen Ischemic Heart Study; CVD = cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HR = hazard ratio; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MI = myocardial infarction; PAD = peripheral artery disease; PREDIMED = Prevencion con Dieta Mediterranea; TC = total cholesterol; TRLC = triglyceride-rich lipoprotein cholesterol.

TG-Senkung durch **Pemafibrat** und **Icosapent Ethyl** bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie und hohem **CV Risiko unter Statintherapie**

PROMINENT Studie

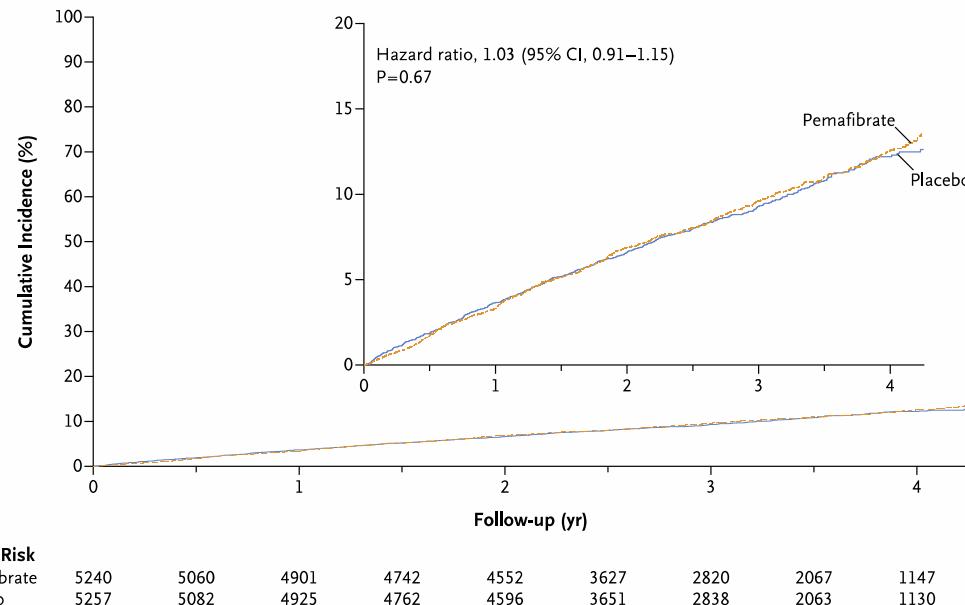


REDUCE-IT Studie



Prominent Studie: Pemafibrat vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit T2DM & Hypertriglyzeridämie

- **1° Endpunkt* 10.6 vs. 10.9%**
- **2° Endpunkt** 7.2% vs. 7.3%**



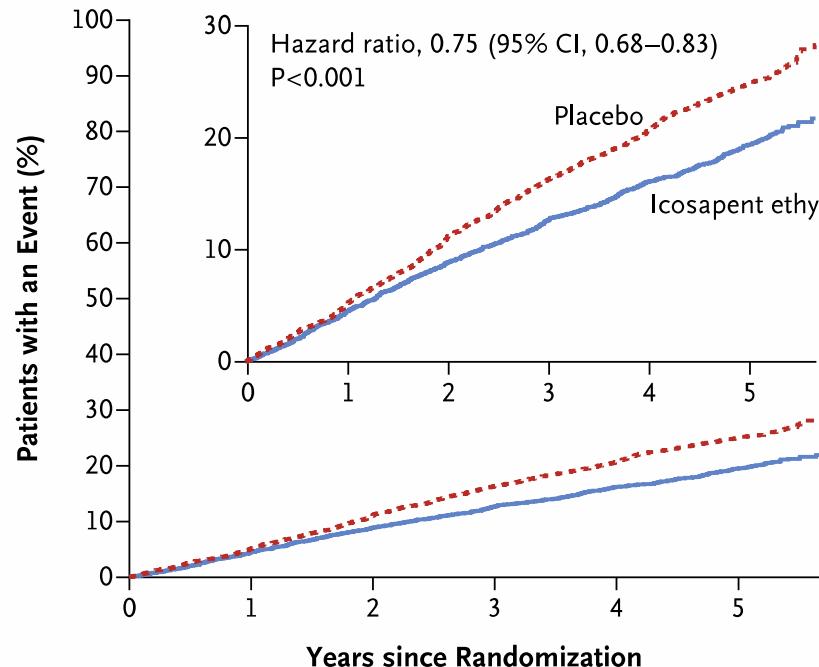
*KV Tod, nicht tödl. MI & Schlaganfall, inatabile AP mit koronarer Revaskularisation

** 3P Mace

T2DM, 71% 2° Prävention 67%, Statin 96%

Reduce-it Studie: Icosapent ethyl ester vs. Placebo bei Hochrisikopatienten mit Hypertriglyzeridämie

A Primary End Point



No. at Risk						
Placebo	4090	3743	3327	2807	2347	1358
Icosapent ethyl	4089	3787	3431	2951	2503	1430

- **1° Endpunkt* 22 vs. 17.2%, ARR 4.8%, NNT 21 in 4.9 Jahren**
- **2° Endpunkt** 14.8 vs. 11.2%, ARR 3.68%, NNT 28 in 4.9 Jahren**
- **20% RR kardiovaskulärer Tod**

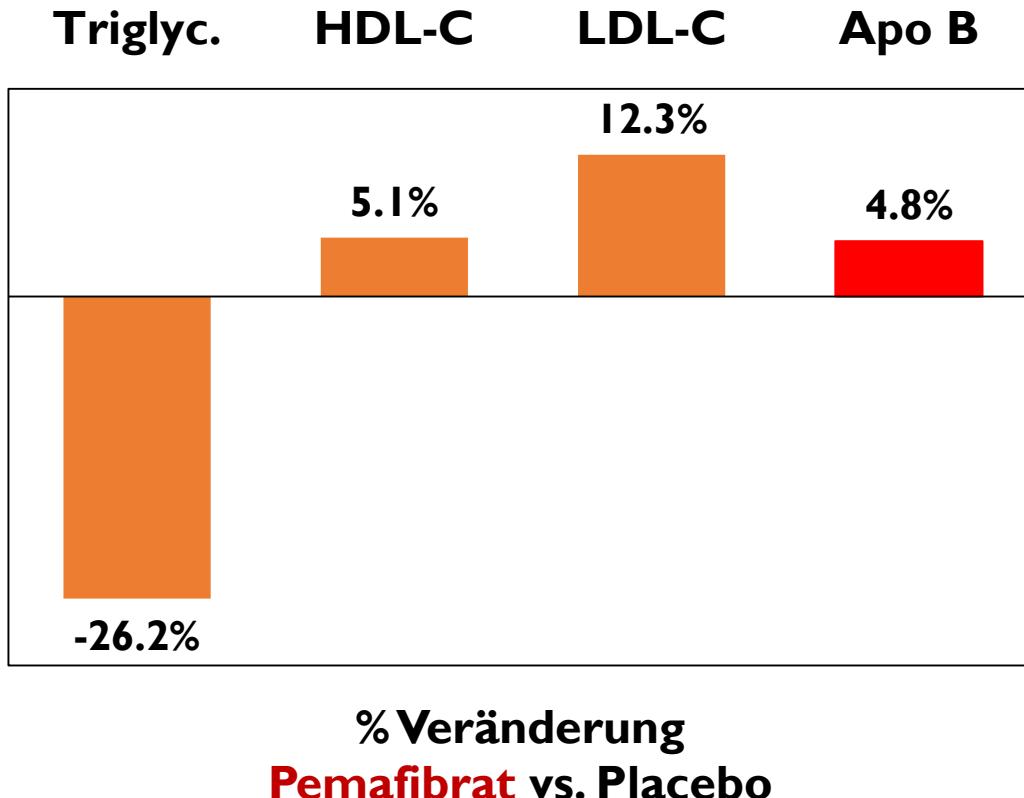
*KV Tod, nicht tödl. MI & Schlaganfall, instable AP, koronare Revaskularisation

** 3P Mace

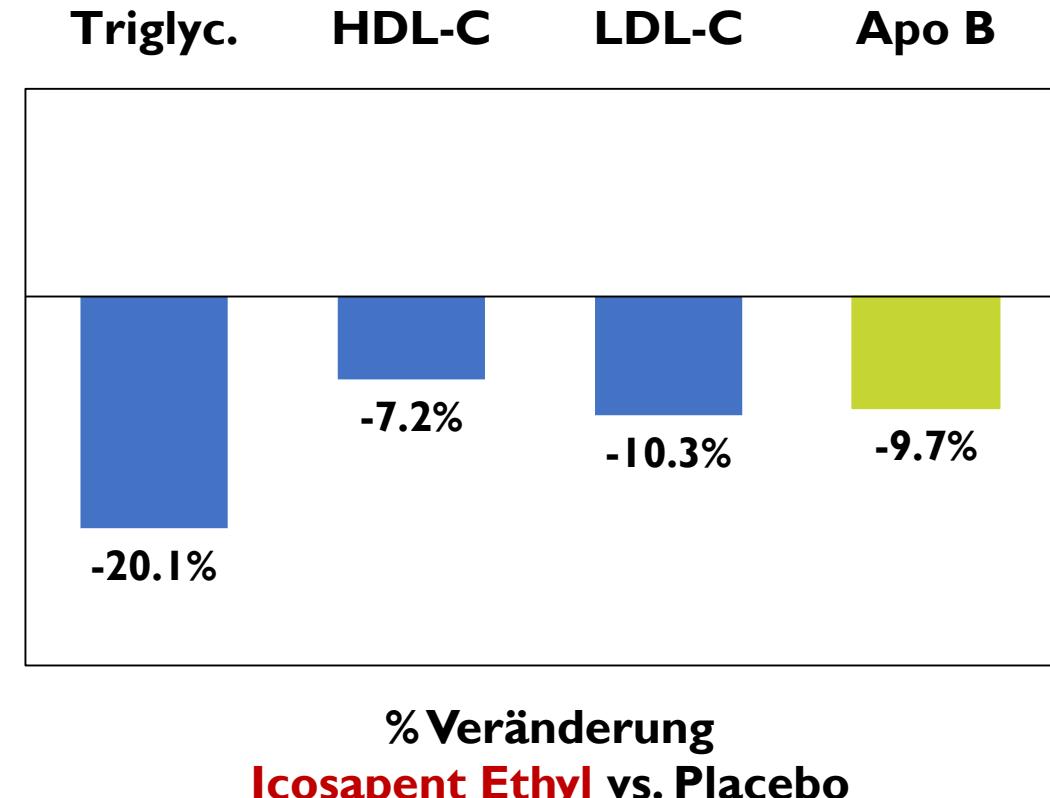
57% T2DM, 71% 2° Prävention, unter Statin

TG-Senkung durch Pemafibrat und Icosapent Ethyl bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie und hohem CV Risiko unter Statintherapie

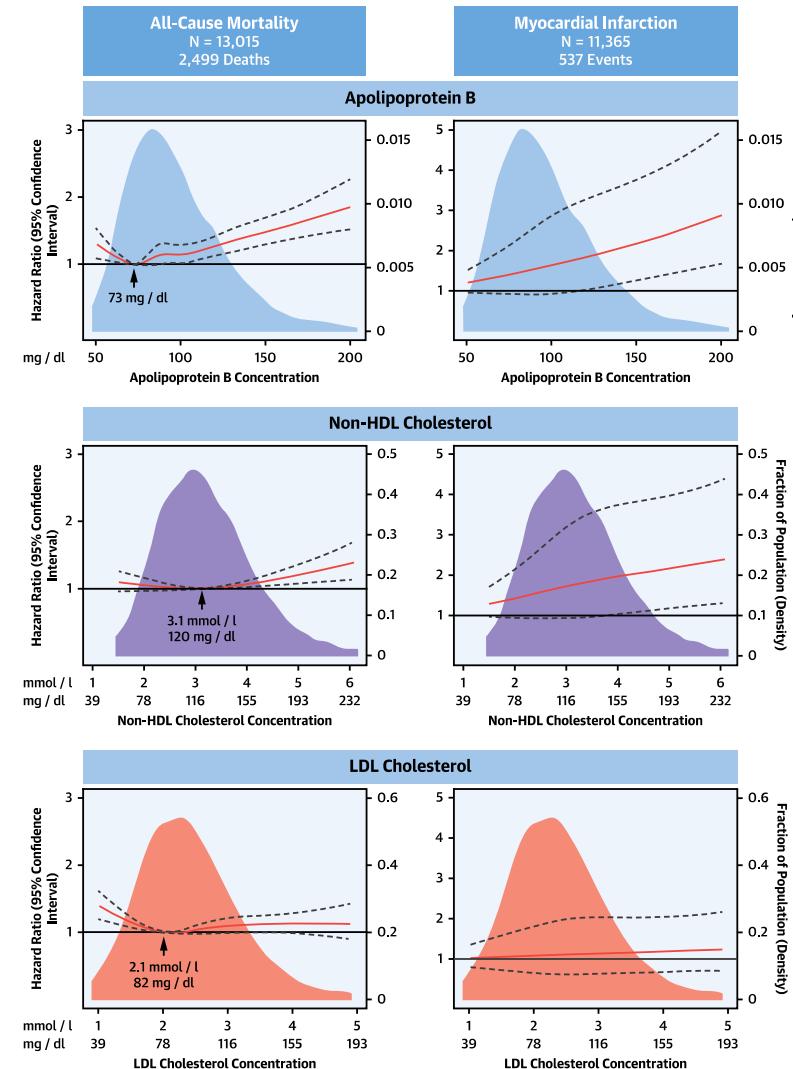
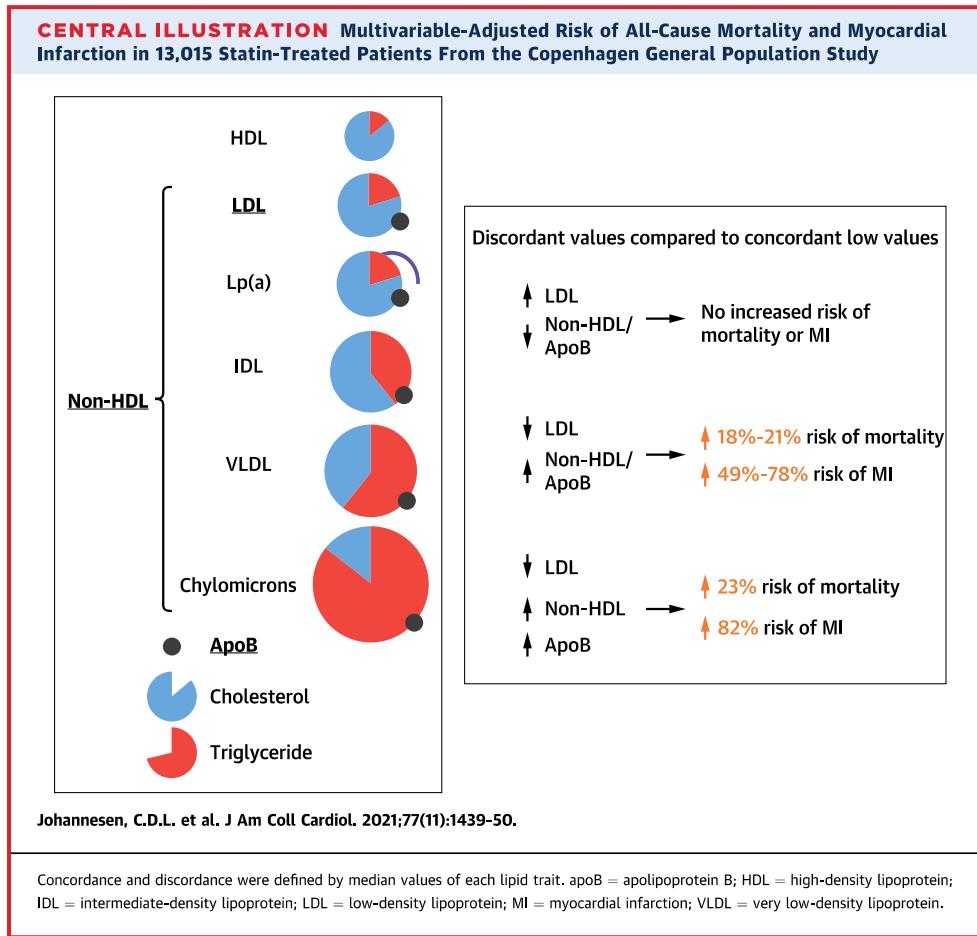
PROMINENT Studie



REDUCE-IT Studie



Apolipoprotein B und non-HDL Cholesterin reflektieren das residuelle Risiko unter Statintherapie



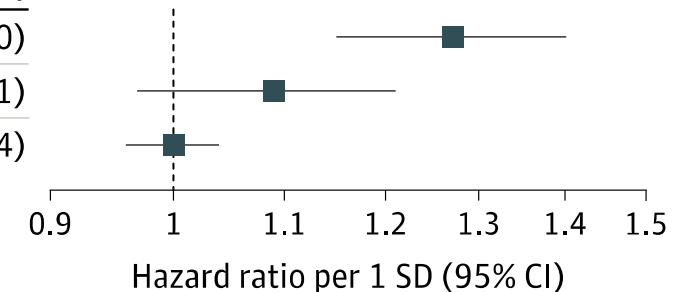
Apo B enthaltende Lipoproteine und Herzinfarktrisiko bei Patienten mit und ohne bekannter Atherosklerose

Prospektive Kohortenanalyse bei 389'529 Patienten in 1° und 2° Prävention (UK Biobank, Improve-it, Fourier Studie)

Anzahl ApoB enthaltender Lipoproteine ist der beste Prädiktor für MI (ApoB Konzentration !)

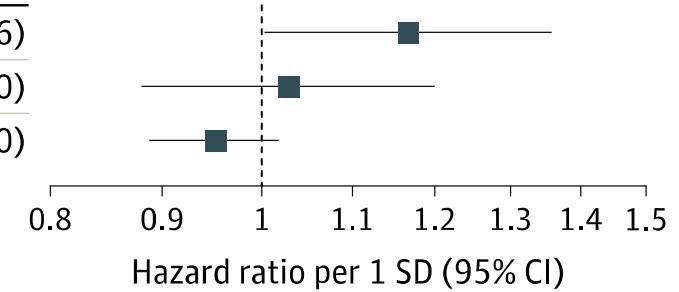
B Primary prevention: clinically and lipid adjusted

Lipid parameter	Hazard ratio per 1 SD (95% CI)
Apo B	1.27 (1.15-1.40)
Non-HDL-C	1.09 (0.97-1.21)
TG	1.00 (0.96-1.04)

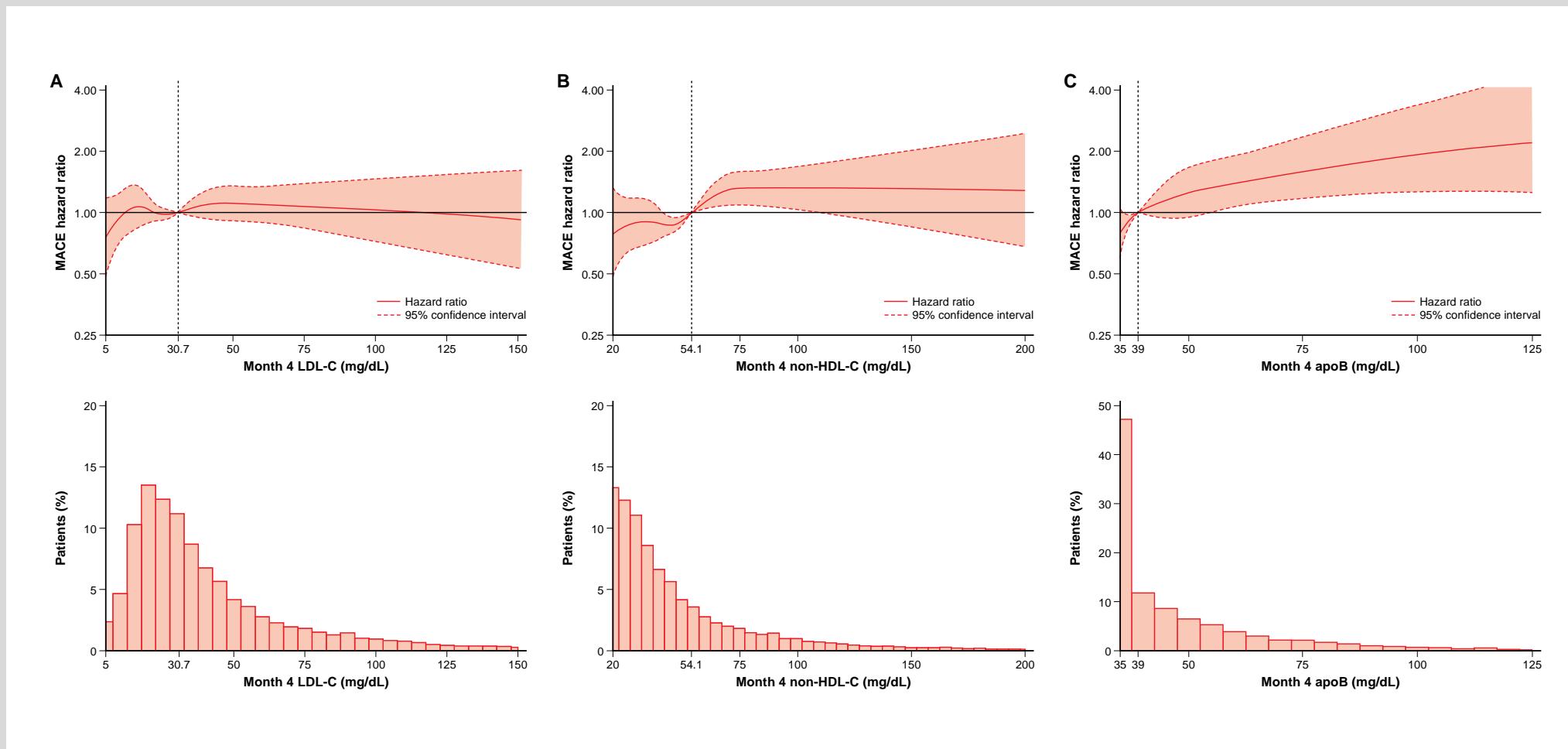


D Secondary prevention: clinically and lipid adjusted

Lipid parameter	Hazard ratio per 1 SD (95% CI)
Apo B	1.17 (1.00-1.36)
Non-HDL-C	1.03 (0.88-1.20)
TG	0.94 (0.89-1.00)



Apo B reflektiert das residuelle Risiko unter PCSK9i-Therapie in der Odyssey outcomes Studie



Neue EAS/ESC Guidelines 2019: Apo B- Bestimmung bei T2DM, hohen TG, ..

Upgrades	
2016	2019
Lipid analyses for CVD risk estimation ApoB should be considered as an alternative risk marker whenever available, especially in individuals with high TG.	Lipid analyses for CVD risk estimation ApoB analysis is <u>recommended for risk assessment</u> , particularly in people with high TG, DM, obesity or metabolic syndrome, or very low LDL-C. It can be used as an <u>alternative to LDL-C</u> , if available, as the <u>primary measurement for screening, diagnosis, and management</u> , and may be preferred over non-HDL-C in people with high TG, DM, obesity, or very low LDL-C.

Risikostratifizierung in den neuen Guidelines der EAS-ESC 2021/AGLA 2022 bei T2DM, Adipositas, Hypertriglyzeridämie, ..

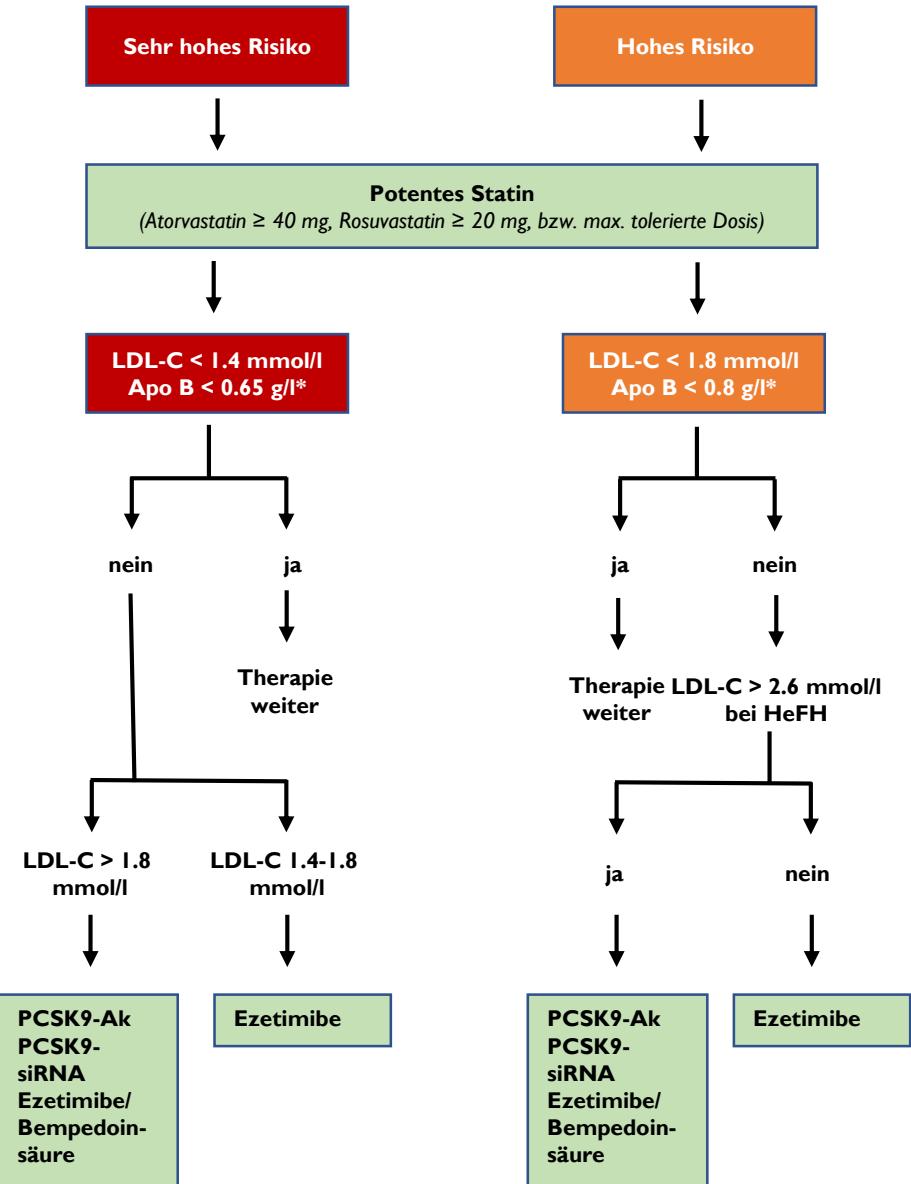
Risiko-kategorie	Definition	ApoB-Ziel (g/l)
Sehr hoch	<p>ASCVD klinisch oder bildgebend*</p> <p>T2DM /T1DM >40J & schwerer Endorganschaden: eGFR < 45 ml/min oder eGFR < 60 ml/min + ACR > 3 mg/mmol/ oder ACR > 30 mg/mmol oder Mikroangiopathie an 3 Stellen</p> <p>CKD mit eGFR < 30 ml/min oder eGFR 30-44 ml/min & ACR > 3 mg/mmol</p> <p>Familiäre Hypercholesterinämie mit einem weiteren Risikofaktor</p> <p>SCORE 2 u. SCORE-OP: <50J ≥7.5%, 50-69J ≥10%, ≥70J ≥15%</p>	< 0.65
Hoch	<p>T2DM/T1DM > 40J ohne ASCVD und Dauer > 10J oder 1-2 weitere RF oder Mikroangiopathie an 1-2 Stellen</p> <p>CKD mit eGFR 30-44 ml/min & ACR < 3 mg/mmol oder eGFR 45-60 & ACR > 3 mg/mmol oder eGFR > 60 ml/min & ACR > 30 mg/mmol</p> <p>Familiäre Hypercholesterinämie ohne weitere RF</p> <p>SCORE 2 u. SCORE-OP: <50J ≥2.5-7.5%, 50-69J, 5-10%, ≥70J 7.5-15%, AGLA-Score > 20%</p>	< 0.80
Moderat	<p>T2DM/T1DM < 40J: DM-Dauer < 10J & kein Endorganschaden & keine anderen RF</p> <p>SCORE 2 u. SCORE-OP: <50J <2.5%, 50-69J, <5%, ≥70J <7.5%, AGLA-Score 10-20%</p>	< 1.00
Niedrig	<p>SCORE 2 u. SCORE-OP: <50J <2.5%, 50-69J, <5%, ≥70J <7.5%, AGLA-Score <10%</p>	<1.00

*Plaquetenachweis in CAG, Carotis-US oder Koro-CT

Die Darstellung enthält z.T. Vereinfachungen

Zusammenfassung

- Remnant-Cholesterin ist ein Mass für die Remnants atherogener triglyceridreicher Lipoproteine und ein von der LDL-C-Konzentration unabhängiger Riskofaktor.
- Remnant-Cholesterin kann aus nicht nüchtern entnommenen Proben aus dem Gesamt-, LDL- und HDL-C errechnet oder direkt gemessen werden.
- Apo B ist das Mass für die Menge aller atherogenen zirkulierenden Lipoproteine und der beste Prädiktor kv Ereignisse. Seine Anwendung in der kardiovaskulären Risikostratifizierung und Therapiesteuerung ist empfohlen !
- LDL-C wird natürlich bleiben, Apo B muss bei T2DM, Hyper-Tg,... bereits jetzt mitberücksichtigt/präferiert werden !



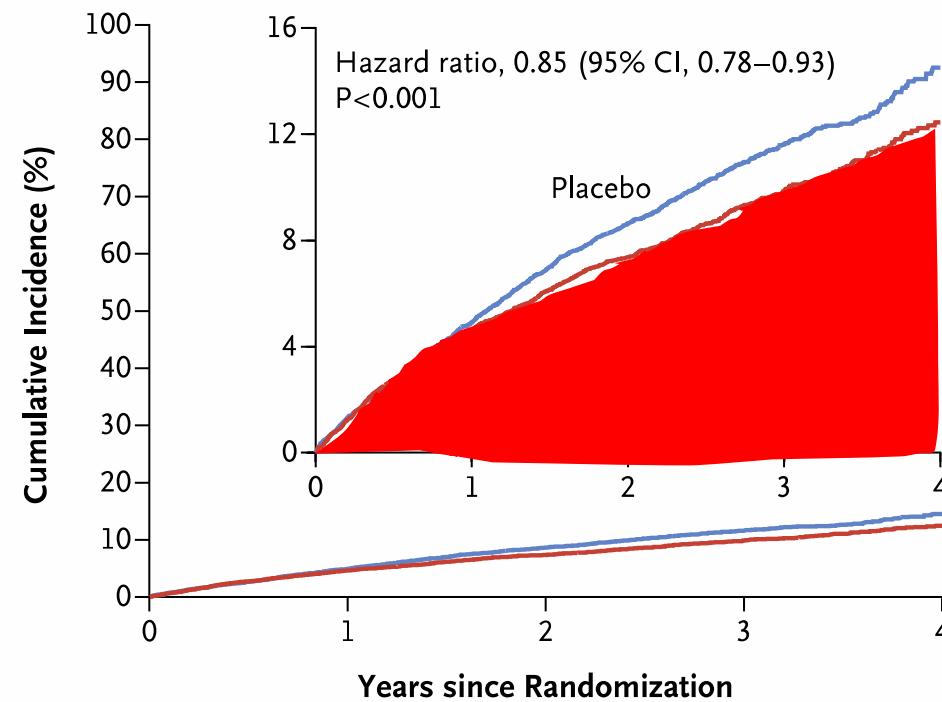
Medikamentöse Lipidtherapie bei hohem und sehr hohem kardiovaskulären Risiko

Vorgehen gem. Guidelines und Limitationen der verfügbaren Therapien (01/2023)

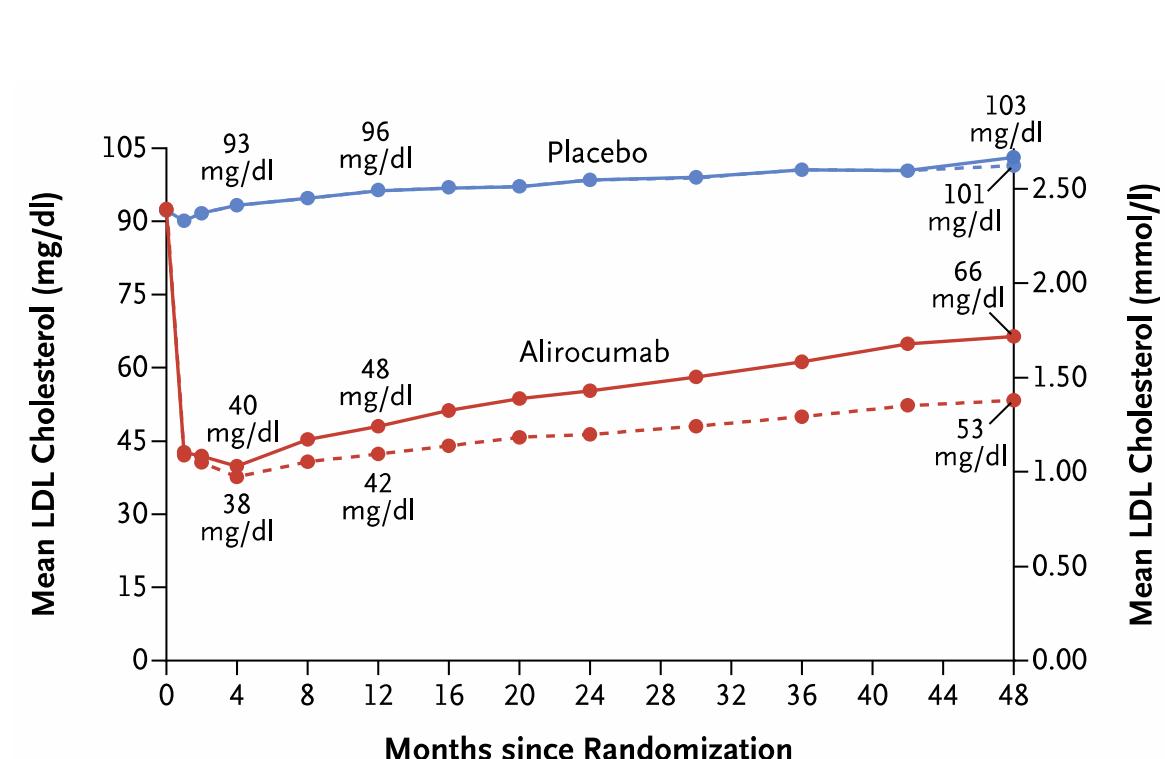
*bei T2DM, kombinierten Hyperlipidämien primärer Zielwert

Odyssey outcomes – time to benefit

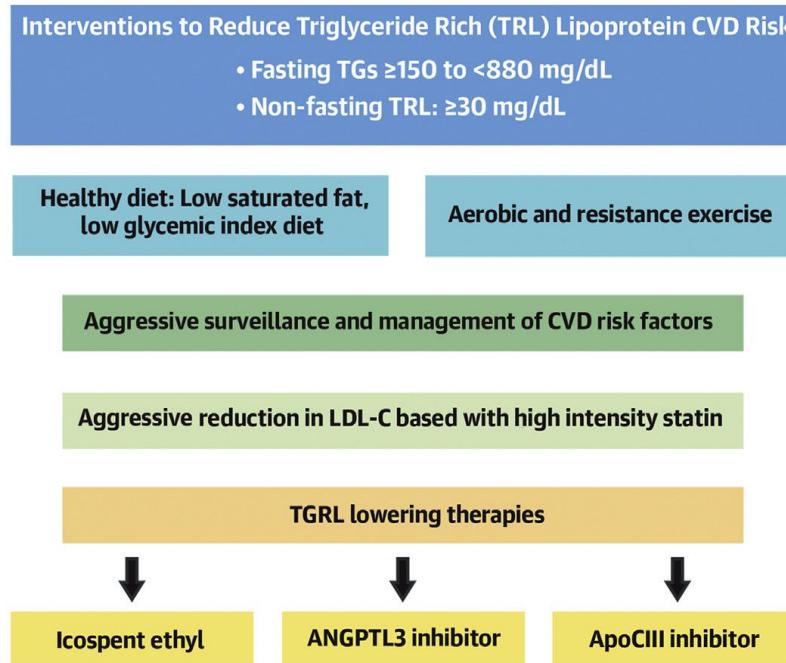
- Alirocumab vs. placebo on top of high intensity statin post ACS
- on-treatment LDL-C 1.0-1.4 mmol/l, 50-60% reduction vs. placebo



No. at Risk					
Placebo	9462	8805	8201	3471	629
Alirocumab	9462	8846	8345	3574	653



Behandlung erhöhter TRL in der kv Risikoprävention ?



Vazkepa®, Weichkapseln (Ethyolis Icosapentas)

Name Arzneimittel: Vazkepa®, Weichkapseln

Name des Wirkstoffs / der Wirkstoffe: Ethyolis Icosapentas

Dosisstärke und Darreichungsform: 998 mg, Weichkapseln

Anwendungsgebiet / Indikation: Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten (≥ 150 mg/dL [≥ 1.7 mmol/L]) sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder
- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor.

Für Studiendetails einschliesslich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe «Eigenschaften/Wirkung».

ATC Code: C10AX06

IT-Nummer / Bezeichnung: 07.12.0./ Blutlipidsenkende Mittel

Zulassungsnummer/n: 68354

Zulassungsdatum: 22.11.2022

Für vollständige Informationen zum Präparat ist die Fachinformation zu konsultieren.

Vielen Dank