PCSK9-Inhibition zur Senkung von LDL-Cholesterin

Aktueller Stellenwert der Hypercholesterinämie-Behandlung mit PCSK9-Antikörpern

Kardiovaskuläre Krankheiten stehen immer noch an vorderster Stelle für Morbidität und Mortalität. Eine besondere Herausforderung stellt dabei die Tatsache, dass die erste klinische Manifestation oft ein tödliches Ereignis ist d.h. plötzlicher Herztod, akuter Myokardinfarkt oder Schlaganfall. LDL-Cholesterin hat sich dabei neben Rauchen und Hypertonie als besonders wichtiger modifizierbarer Risikofaktor erwiesen.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Statine haben sich nicht nur in der Senkung erhöhter LDL-Cholesterin (LDL-C) Werte als besonders wirksam erwiesen, sondern auch in der Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Erkrankungen. Dies gilt vor allem für Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hinter sich haben. In der Primärprävention wurde die Wirkung von Statinen in 19 randomisierten Studien bei Erwachsenen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko (n = 71 344), aber ohne eine Anamnese für kardiovaskuläre Ereignisse untersucht (1). Die Statintherapie war dabei mit einer signifikanten Senkung des Risikos für Gesamtmortalität (Risiko Ratio 0.86; 0.80-0.93) und für kardiovaskuläre Mortalität (RR 0.69; 0.54-0.88) bzw für Schlaganfall (RR 0.71; 0.62-0.82) verbunden. Der absolute Nutzen war jeweils höher in Subgruppen mit höherem kardiovaskulärem Risiko.

Der Nutzen der Lipidsenkung gilt aber nicht nur für die Therapie mit Statinen, wie die IMPROVE-IT Studie zeigte, die eine Therapie mit 40 mg Simvastatin mit 40mg Simvastatin plus 10 mg Ezetrol verglich (2). Die Kombination mit Ezetrol ergab eine zusätzliche Senkung von LDL-C von ca 20% assoziiert mit einer zusätzlichen relativen Senkung des kardiovaskulären Risikos von 6.4%. Diese zusätzliche Senkung ist zwar gering, sie entspricht aber dem Verlauf der Beziehung zwischen relativer LDL-Cholesterinsenkung und absoluter Senkung der klinischen Ereignisse aus der CTT-Metaanalyse (3). Diese Analyse zeigt, dass im sehr tiefen Bereich von LDL-Cholesterin nur noch kleine zusätzliche Reduktionen des klinischen Outcomes möglich sind. Die Schlussfolgerung aus diesen Studien ist, dass die Senkung von LDL-C mit einer Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse und für Gesamtmortalität assoziiert ist und dass tieferes LDL-C mit einem geringeren kardiovaskulären Risiko einhergeht.

Während der Nutzen der LDL-C-Senkung auch aufgrund der überzeugenden neuen Daten zu Ezetimibe (2), eindeutig ist, ist HDL als kausaler Risikofaktor aufgrund einer «Mendelian Randomisation Analysis» (4) und der negativen bzw. neutralen Interventionsstudien mit den Medikamenten Torcetrapib, Dalcetrapib, Evacetrapib und Niacin ± Laropiprant, die die Plasmakonzentration von HDL-Cholesterin alle hoch signifikant erhöhen, aber keine Senkung der klinischen Ereignisse bewirken, immer mehr umstritten. Die Resultate mit dem CETP-Inhibitor Anacetrapib sind noch ausstehend. Eine Klärung ist hier nur mittelfristig unter besonderer Berücksichtigung der HDL-Funktionalität zu erwarten.

Grenzen der lipidsenkenden Therapie bleiben die schlechte Therapie-Adhärenz der Patienten und die Tatsache, dass ein substantielles, residuelles kardiovaskuläres Risiko trotz Statintherapie bestehen bleibt.

Das residuelle Risiko bei Statinbehandlung

Obschon die verschiedenen Studien mit Statinen eine konsistente Senkung der kardiovaskulären Ereignisse gezeigt haben, bleibt ein beträchtliches residuelles Risiko in einem relativ grossen Prozentsatz von Patienten trotz Statintherapie bestehen. Zudem kann das Behandlungsziel für LDL-Cholesterin (1.8 mmol/l bei sehr hohem Risiko) nicht immer erreicht werden. Das residuelle Risiko ist durchschnittlich grösser als die tatsächliche Risikosenkung (5). Neben weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren, die von der Statinbehandlung nicht betroffen sind, hat sich gezeigt, dass ein erhöhter Wert von Lp(a) zum residuellen Risiko beiträgt. So wurde in der JUPITER-Studie (6) bei einem erreichten LDL-C Wert von 1.6 mmol/l unter 20 mg Rosuvastatin bei Patienten mit einem Lp(a) Wert > 50 mg/dl eine Inzidenzrate an kardiovaskulären Ereignissen von 1.20 vs 0.99 bei Patienten mit Lp(a) unter 10 mg/dl festgestellt (7). Lp(a) besteht zu einem Teil aus Apolipoprotein B und zum andern Teil aus Apo(a), welches eine Strukturhomologie zu Plasminogen aufweist, aber nicht in eine aktive enzymatische Form gespaltet werden kann. Es ist deshalb atherogen und potentiell auch thrombogen. Der in den Studien LIPD und JUPITER beobachtete Effekt von erhöhtem Lp(a) auf das Outcome unter Statintherapie unterstützt die unabhängige Rolle von Lp(a) als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse trotz optimaler Statintherapie und erklärt zumindest teilweise das residuelle Risiko bei Statintherapie.

In den klinischen Outcome-Studien und den Studien mit IVUS (intravascular ultrasound) wurden indessen LDL-Cholesterinwerte nur bis zu einem Wert von ungefähr 1.4 mmol/l (7) untersucht.

Die Inhibition von PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin Kexin Typ 9) erlaubt eine weitere Senkung von LDL-Cholesterin zusätzlich zu Statin und Ezetimibe (8). Zudem senken die PCSK9 Hemmer auch Lipoprotein Lp(a).

Familiäre Hypercholesterinämie (FH)

Alle bekannten genetischen Ursachen der autosomal dominanten Hypercholesterinämie beeinträchtigen die Aktivität des LDL-Rezeptors (LDL-R). Eine verminderte LDL-R-Aktivität führt zu geringerer Aufnahme von LDL-C in die Zelle und damit zu einem geringeren Abbau von LDL-C. Die Halbierung der LDL katabolen Rate führt zu einer Verdoppelung von Plasma LDL-C bei heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie. In 85–90% der Fälle von HeFH ist eine Mutation des LDL-R vorhanden. Davon sind 1000 Mutationen bekannt (9). In 0–12% der klinischen HeFH Fälle ist eine Mutation im Apo B-Gen vorhanden. Davon sind 3 Mutationen dokumentiert (10). Die häufigste Mutation ist Arg3500Gln. Eine Mutation im Gen von PCSK9 ist in 2–4% der klinischen Fälle von HeFH vorhanden, wobei nur Gain of Function-Mutationen eine Hypercholesterinämie verursachen (11).

Die familiäre Hypercholesterinämie ist in ihrer heterozygoten Form (HeFH) mit einer Prävalenz von ca 1:200 eine der häufigsten genetischen Stoffwechselstörungen. Sie geht klinisch mit einer prämaturen Atherosklerose einher, wobei das Ausmass und der Zeitpunkt der Erkrankung mit der Schwere des molekularen Defekts assoziiert sind (12).

Man schätzt, dass in der Schweiz nur 13% aller Fälle familiärer Hypercholesterinämie erfasst werden (13), wobei die Diagnose oft erst im Anschluss an einen Herzinfarkt gestellt wird. Eine frühe und richtige Diagnostik ist aber für den weiteren Verlauf entscheidend, da die Belastung mit hohen LDL-Cholesterinwerten bereits bei Geburt beginnt (Anzahl Cholesteringramm-Jahre) und atherosklerotische Komplikationen entsprechend früher eintreten können. Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie haben bei gleichem LDL-C Wert ein ca. 3 mal höheres kardiovaskuläres Risiko als entsprechende Probanden ohne familiäre Belastung (14). Der AGLA-PROCAM Score und der ESC Score sind bei der familiären Form einer Hypercholesterinämie nicht anwendbar. Meistens haben diese Patienten, besonders in jungen Jahren ein niedriges Risiko nach Score-Berechnung. Sie weisen aber ein hohes Risiko auf, weil ihre Belastung mit erhöhten Werten lebenslang dauert. Aus diesem Grund gilt nicht nur, dass je tiefer das LDL-Cholesterin gesenkt wird, desto besser, sondern auch je früher die Therapie einsetzt, desto besser.

Die Kriterien für die Diagnostik der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie gemäss den Dutch Lipid Clinics sind in der Tabelle 1 wiedergegeben.

TAB. 1 **Kriterien für die Diagnose der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie Dutch Lipid Clinics Network**

	Kriterien	Score
Familien-anamnese	Verwandter 1. Grades mit vorzeitiger KHK[1] und/ oder Verwandter 1. Grades mit LDL-C ≥5 mmol/l	1
	Verwandter 1. Grades mit Sehnenxanthomen und/oder Arcus lipoides corneae und/oder Kinder <18 J. mit LDL-C >95. Perzentile nach Alter, Geschlecht und Land	2
Persönliche Anamnese	Vorzeitige KHK[1]	2
	Vorzeitige cerebrale/periphere Gefässkrankheit[1]	1
Körperliche Untersu-chung	Sehnenxanthome	6
	Arcus lipoides corneae unter 45 J.	4
LDL-C (mmol/l)	>8.5	8
	6.5–8.4	5
	5.0–6.4	3
	4.0–4.9	1
Genetische Tests	Nachweis kausaler Mutationen für LDLR, APOB oder PCSK9	8
Total	**Summe der Punktwerte**	
Bewertung	• Definitive FH • Wahrscheiniche FH • Möglche FH • Keine Diagnose	>8 6–8 3–5 <3

[1] Mann <55 J.; Frau <60 J.

Inhibition von PCSK9 – ein neues Prinzip zur LDL-Cholesterinsenkung

Trotz der starken LDL-Cholesterinsenkung durch hochwirksame Statine und ihrer Kombination mit Ezetimibe erreichen nicht alle Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie die empfohlenen Zielwerte für LDL-Cholesterin bei hohem oder sehr hohem Risiko. Die Entdeckung von Loss of Function Varianten des PCSK9 Gens und ihre Auswirkung auf die LDL-Cholesterinwerte (15, 16) haben zur Entwicklung von Medikamenten geführt, die auf der Inhibition von PCSK9 beruhen.

PCSK9 reguliert den LDL-Cholesterinspiegel indem es an den LDL-Rezeptor bindet und mit ihm zusammen von der Leberzelle aufgenommen wird. PCSK9-gebundene LDL-Rezeptoren werden in der Leber abgebaut, wodurch die Anzahl LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche reduziert wird, dies geht mit einer höheren LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma einher. LDL-Rezeptoren, die nicht

TAB. 2 **Klinische Studien mit Evolocumab**

Studie	Design	LDL-C-Senkung (%)
Mendel-2	**Monotherapie** vs Ezetimibe bei hypercholesterinämischen Patienten	–38 bis –40
Rutherford-2	**Monotherapie** bei heterozygoter FH, 140 mg q2w oder 420 mg q4w	–60 bis –66
LAPLACE-2	**Kombination** mit moderater oder hoch-intensiver Statintherapie	–63 bis –75
Descartes	**Langzeit** Wirksamkeit und Sicherheit. Atorvastatin 80 mg plus Ezetimibe	–49 bis –62
GAUSS	**Statinintoleranz**	–37 bis –39
TESLA	**Homozygote FH**	–31
OSLER-1, OSLER-2	Patienten von 12 Phase 2 und 3 Studien mit Evolocumab	–61 CVD HR 0.47

an PCSK9 gebunden sind, werden dagegen erneut auf die Zelloberfläche befördert und können so bis zu 150 Mal recyclieren. Dadurch stehen mehr LDL-Rezeptoren zur Verfügung und es wird mehr LDL-Cholesterin von diesen Rezeptoren aufgenommen und abgebaut, wodurch die LDL-Cholesterinkonzentration im Plasma abnimmt.

Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) und ihre Wirkung

Seit der Entdeckung von Loss of Function Mutationen im PCSK9-Gen ist nicht viel mehr als ein Jahrzehnt vergangen bis zwei Medikamente, die auf dieser Beobachtung basieren auf den Markt kamen: die 100% humanen monoklonalen Antikörper gegen PCSK9 Alirocumab (Sanofi/Regeneron) und Evolocumab (Amgen). Die Weiterentwicklung eines weiteren nicht voll humanen monoklonalen Antikörpers gegen PCSK9, Bococizumab, wurde wegen unerwünschter Nebenwirkungen gestoppt.

TAB. 3 Klinische Studien mit Alirocumab

Studie	Design	LDL-C-Senkung (%)
ODYSSEY Mono	Alirocumab vs Ezetimibe bei Hypercholesterinämie mit moderatem kardiovaskulärem Risiko	–32
ODYSSEY Combo I	On Top von max. tolerierter Statintherapie ± Lipidsenker	–46
ODYSSEY Combo II	Vergleich mit Ezetimibe on Top von Statinen	–30
ODYSSEY FH I and FH II	Heterozygote FH	–51 bis –58
ODYSSEY Long Term	Kombination mit Statinen	–62
ODYSSEY Alternative	Statinintoleranz	–30
ODYSSEY schwere FH	Schwere heterozygote FH	–39
ODYSSEY Options I and II	Vergleich verschiedener Strategien für weitere Senkung von LDL-C bei Hochrisiko-Patienten, die das Ziel nicht erreicht haben	

Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) wurden an verschiedenen Populationen als Add on Therapie zusätzlich zu Statin oder Statin plus Ezetimibe und als Monotherapie untersucht (Tab. 2 und Tab 3.).

Die verschiedenen Studien mit Repatha® ergaben eine Senkung von LDL-Cholesterin bis zu 75%. Repatha zeigte bei heterozygoter und homozygoter FH eine Senkung des LDL-Cholesterins von über 60% bzw bis zu 31%. Dazu muss allerdings festgehalten werden, dass es bei Patienten mit homozygoter FH ohne jegliche Restaktivität der LDL-Rezeptoren auch mit PCSK9 Inhibitoren zu keiner LDL-Senkung kommt.

Auch unter Praluent® wurde eine Senkung in Kombination mit Statinen von über 60% beobachtet. Praluent® zeigte bei heterozygoter FH ebenfalls eine LDL-Senkung in der Grössenordnung von 60%.

PCSK9-Inhibitoren senken neben LDL-C auch den unabhängigen Risikofaktor Lp(a) um bis zu 30%.

Klinische Outcomes mit PCSK9 Inhibitoren

Das Ziel der Behandlung mit Statinen oder PCSK9 Inhibitoren oder der Kombination der beiden ist selbstverständlich nicht die alleinige Senkung des LDL-Cholesterins, sondern vielmehr die Senkung klinischer Ereignisse. Dies wird in gross angelegten Studien untersucht (Tab. 4).

Mit dem GLAGOV Trial wurde die Wirkung von Evolocumab auf die Progression der koronaren Atherosklerose bei 968 Patienten unter Statintherapie in einer multizentrischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie mit IVUS (intravaskulärem Ultraschall) untersucht (17). Die Studie dauerte 76 Wochen. Evolocumab in einer monatlichen Dosierung von 420 mg induzierte eine Plaqueregression in einem höheren Prozentsatz von Patienten als Placebo. Beinahe zwei Drittel der Patienten wiesen eine Plaque-Regression unter Repatha® on Top einer optimalen Statin-Therapie auf.

Alirocumab und Evolocumab hatten in einer post hoc Analyse eine signifikante Reduktion klinischer Ereignisse gezeigt (18). Allerdings hatten die dafür berücksichtigten Studien nicht kardiovaskuläre Ereignisse als klinisches Outcome. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden vielmehr als unerwünschte Nebenwirkungen registriert.

Die mit grosser Spannung erwartete kardiovaskuläre Outcome Studie FOURIER (19) konnte erstmals belegen, dass die zusätzliche

TAB. 4 Klinische Outcome Studien mit Alirocumab, Evolocumab und Bococizumab

	Alirocumab	Evolocumab	Bococizumab
Sponsor	Sanofi-Regeneron	Amgen	Pfizer
Studie	ODYSSEY Outcomes	FOURIER	Spire 1 / SPIRE 2
Sample Grösse	23 500	27 500	12 000 / 6300
Patienten	4–6 Wochen post ACS	MI, Stroke, PAVK	Hochrisiko-KHK
Statin	Standard lipidsenkende Therapie	Atorvastatin > 20mg/d	
LDL-C (mg/dl) Baseline	> 70	> 70	70–99 / > 100
PCSK9-Dosierung	2w	2w–4w	2w
Endpunkt	KHK-Tod, MI, ischämischer Schlaganfall, Hosp. wegen instabiler Angina	KHK Tod, MI, Stroke, Hosp. wegen instabiler Angina, Revaskularisierung	KHK Tod, MI
Studienende	2018	2017	Studien abgebrochen

Senkung von LDL-Cholesterin mit Evolocumab, die über die, mit der aktuell besten Therapie möglichen LDL-Senkung hinausgeht, zu einer weiteren Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen führte, inklusive Herzinfarkten, Schlaganfällen und koronarer Revaskularisierung. In FOURIER senkte Repatha zusätzlich zu einer optimalen Statintherapie LDL-Cholesterin um 59% (im Median von 2.38 auf 0.78 mmol/l). Die harten schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisse (sekundärer Endpunkt), ein Komposit aus Herzinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod, wurden statistisch signifikant um 20% gesenkt ($p < 0.001$). Die relative Risikoreduktion im primären Endpunkt, zusammengesetzt aus Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, koronarer Revaskularisierung, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod betrug 15% ($p < 0.001$). Die kardiovaskuläre Mortalität und die Gesamtmortalität wurden allerdings nicht signifikant beeinflusst.

Dazu muss festgehalten werden, dass die Studiendauer zu kurz war, um Mortalitätsreduktion zu zeigen. Zudem wurde auch in jüngeren Statinstudien die Mortalität nicht gesenkt (im Gegensatz zu frühen Statin-Studien). Eine mögliche Ursache ist aber auch die heute sehr effektive Behandlung des Herzinfarktes, sodass weniger Personen daran sterben. In der SPIRE-1 Outcome Studie mit 16 817 Patienten mit einem LDL-Cholesterin < 1.8 mmol/l wurde nach 7 Monaten kein Unterschied im primären Endpunkt zusammengesetzt aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Hirnschlag, Hospitalisierung wegen instabiler Angina, die eine Revaskularisierung bedingte oder kardiovaskulärem Tod, beobachtet. In SPIRE-2 jedoch mit 10 621 Patienten und einem LDL-C > 2.6 mmol/wurde nach 12 Monaten eine 21% Reduktion des primären Endpunkts registriert. Unerwünschte Effekte wurden in Fourier in der Evolocumabgruppe nicht häufiger beobachtet als in der Vergleichsgruppe. Dabei ist vor allem wichtig, dass keine kognitiven Verschlechterungen im Vergleich zur Kontrollgruppe auftraten.

Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Interessenskonflikt: Advisory Boards und Referentenhonorare von Amgen, MSD und Sanofi-Aventis.

Literatur am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- Auch neue Studien zur Senkung von LDL-Cholesterin bestätigen, dass je tiefer das LDL-Cholesterin gesenkt wird, desto besser die Ergebnisse
- Die familiäre Hypercholesterinämie stellt ein besonderes Problem dar, indem die Patienten in den verschiedenen Scores zum kardiovaskulären Risiko ein tiefes Risiko aufweisen, aber aufgrund der lebenslangen Belastung mit LDL-Cholesterin frühzeitig klinische Ereignisse erleiden
- Für die familiäre Hypercholesterinämie gilt daher je früher behandelt, desto besser
- Mit der Entdeckung von Loss of Function Mutationen im Gen von PCSK9 wurde eine neue Ära von Medikamenten eingeleitet, die vielversprechende Resultate nicht nur in Bezug auf eine sehr wirkungsvolle LDL-Cholesterinsenkung, sondern auch auf klinische Outcomes ergeben
- Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) sind in der Schweiz von Swissmedic zugelassen
- Die prospektive klinische Endpunktstudie FOURIER zeigte eine signifikante Risikoreduktion sowohl im primären als auch im sekundären Endpunkt

Literatur:

1. Chou R et al. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults. Evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 2016;316:2008-2024
2. Cannon CP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015;372:2387-2397
3. Cholesterol Treatment Trial (CTT) Collaboratio, Baigent C et al. Efficacy of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170'000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670-1681
4. Voight BF et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction : a mendelian randomisation study. Lancet 2012;380:572-580
5. Zambon A. Residual cardiovascualr risk in secondary prevention. Intern Emerg Med 2011;suppl 1:61-8
6. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. N Engl J Med. 2008;359:2195-207
7. IMPROVE-IT
8. Gupta S. Development of proprotein convertase subtilisin/kexin typen 9 inhibitors and the clinical potential of monoclonal antibodies in the management of lipid disorders. Vasc Health Risk Manag 2016;12:421-433
9. Leigh SE et al Update and analysis oft he University College London low density lipoprotein receptor familial hypercholesterolemia data base. Ann Hum Genet 2008;72:485-498
10. Tybjaerg-Hansen A et al. Association of mutations in the apolipoprotein B gene with hypercholesterolemia and the risk of ischemic heart disease. N Engl J Med 1998 ;338 :1577-1584
11. Alves AC et al. Characterization of the first PCSK9 gain of function homozygote. JACC 2015 ;66 :2152-2158
12. Besseling J et al. Severe heterozygous familial hypercholesterolemia and risk of cardiovascular disease: A study of a cohort of 14'000 mutation carriers. Atherosclerosis 2014;233:219-223
13. Nordestgaard BG et al. Familial hypercholesterolemia is underdiagnosed and undertreated in the general population : guidance for clinicians to prevent coronary heart disease. Eur Heart J 2013;34: 3478-3490
14. Khera AV et al. Diagnostic yiela and clinical utility of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. J Am Coll Cardiol 2016 ; 67:2578-2589
15. Abifadel M et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemiea. Nature genetics 2003;34:154-156
16. Chen JC et al Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. New Engl J Med 2006;354:1264-1272
17. Nicholls SJ et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients. The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016;316 : 2373-2384
18. Navarese P et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia: a systemic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2015;163:40-51
19. Sabatine MS, et al; FOURIER Steering Committee and InvestigatorsEvolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 Mar 17. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. [Epub ahead of print]