

# WISSEN AKTUELL

AGLA Update Meeting 2017, Bern

## State of the Art und Fortschritte im Bereich Lipide und Atherosklerose

Am 11.1. fand das traditionelle AGLA Update Meeting am Inselspital in Bern statt. Der Vormittag galt vor allem der Grundlagenwissenschaft und der klinischen Forschung, während am Nachmittag klinisch tätige Spezialisten und Allgemeininternisten aus dem Spital und der Praxis und Hausärzte Neues aus den Gebieten der Atherosklerose-Prävention, der Lipidologie und der Kardiologie präsentierten in 2 Keynote Lectures, 4 Hauptvorträgen, 5 Freien Mitteilungen und einer Poster-Session.

Neben den Präsentationen wurde der AGLA Swiss Lipid Research Award (Sponsor Amgen) an **Dr. med. Matthias Philip Nägele**, Zürich für die Arbeit *Retinal vessel analysis in dyslipidemia: The eye, a window to the body's microcirculation* vergeben und der Award für Clinical Excellence in Lipidology «Walter Riesen» Award (Sponsor Sanofi-Aventis) an **Dr. med. Martin F. Reiner**, Baden, Zürich für seine Arbeit *Omega 3 fatty acids predict recurrent venous thromboembolism or total mortality in elderly patients with acute thromboembolism*.

### Darm-Mikrobiota und Stoffwechsel-Homöostase

Das Übergewicht ist eine Folge eines positiven Energieausgleichs zwischen Nahrungsaufnahme und Energieverbrauchs, so **Prof. Mirko Trajkovski**, Genf. Dabei spielt die Zunahme des braunen Fettgewebes eine wichtige Rolle. Die Aktivierung von braunem Fettgewebe, dem primären Organ für die Wärmeproduktion, hat zumindest bei Mäusen positive Effekte auf Adipositas, Insulinresistenz und Hyperlipidämie, während die Akkumulation von weissem Fettgewebe schädliche Auswirkungen auf die Stoffwechsel-Gesundheit hat. Kälteexposition aktiviert das braune Fettgewebe, wobei dieses Gewebe seine enorme Fähigkeit zur Wärmeerzeugung durch die Anwesenheit des Uncoupling Protein 1 bzw. UCP1 genannt, welches ausschliesslich in braunem Fettgewebe vorkommt, erlangt. Bei Abwesenheit von UCP-1 und einer Diät mit hohem Fettgehalt nimmt das Körpergewicht wesentlich stärker zu als in Gegenwart von UCP-1. Die Kälteexposition verändert auch die Zusammensetzung der Mikrobiota.



Prof. M. Trajkovski

Kalorische Restriktion (CR) verzögert das Auftreten altersassoziierter Erkrankungen und verbessert die Stoffwechselgesundheit. Sie stimuliert die Entwicklung von funktionellem beigefarbenem Fett im subkutanen und viszeralen Fettgewebe und trägt zu einer Verringerung der weissen Fett- und Adipozytengrösse bei mageren C57BL / 6- und BALB / c-Mäusen bei Raumtemperatur oder Temperaturneutralität und bei adipösen Leptin-defizienten Mäusen bei. Diese metabolischen Veränderungen werden durch erhöhte Eosinophileninfiltration, Zytokinsignalisierung vom Typ 2 und M2-Makrophagenpolarisation im Fett von CR-Tieren vermittelt. Die Darm-Mikrobiota fördert die durch kalorische Restriktion induzierten metabolischen Verbesserungen und die Vermehrung des braunen Fettgewebes.

### SAPALDIA – Luftverschmutzung und Verkehrslärm, Risikofaktoren für kardiometabolische Erkrankungen

SAPALDIA (Swiss study on Air Pollution And Lung Disease in Adults) ist eine Kohortenstudie mit 9651 Teilnehmern in 8 Bevölkerungsgruppen mit einem Follow-up von 25 Jahren. Sie wurde konzipiert, um den Einfluss der Luftverschmutzung auf die Gesundheit der Atemwege und des Herzkreislaufsystems zu untersuchen.

Die Umwelteinflüsse sind in Bezug auf Schweregrad, Art der Krankheit und Dauer sehr unterschiedlich. Integrierte Massnahmen zur Gesundheit der Bevölkerung, wie etwa die Umweltbelastung durch Krankheiten, sind nützlich für die Festlegung von Prioritäten in der Umweltpolitik und -forschung. So zeigte der Bericht über die Belastung von Krankheiten in europäischen Ländern, dass die Luftverschmutzung für mehr Todesfälle verantwortlich ist als beispielsweise das Rauchen oder die Erkrankung an AIDS, Malaria und Tuberkulose, betonte Frau **Prof. Dr. Nicole Probst-Hensch**, Basel. Umgebungslärm und Luftverschmutzung übertreffen alle anderen Umweltrisikofaktoren kollektiv und tragen zu über 75% der mit bekannten Umweltrisikofaktoren verbundenen Krankheits- und Invaliditätsbelastung bei. Ähnlich wie bei herkömmlichen kardiovaskulären Risikofaktoren gibt es zahlreiche Hinweise darauf, dass diese Umweltgifte



Prof. N. Probst-Hensch

zu geringgradiger Entzündung, oxidativem Stress, vaskulärer Dysfunktion und einem Ungleichgewicht des autonomen Nervensystems führen und dadurch die Entwicklung von Krankheiten wie Bluthochdruck und Diabetes fördern. Einerseits beeinflusst die chronische Ausschüttung von Stresshormonen den Insulinstoffwechsel. Andererseits ist bekannt, dass Schlafprobleme langfristig den Metabolismus negativ beeinflussen, so die Referentin. Die komplexe und teilweise unbekannte Interaktion mit zugrunde liegenden genetischen und anderen Faktoren, die modulierende Anfälligkeit und Reaktion auf Umweltbelastungen erschwert den Prozess des Abgrenzens und Verstehens von Umweltgefahren. Um solchen Schwierigkeiten zu begegnen, wurde das Konzept des Exposoms vorgeschlagen. Exposom wird als Gesamtheit aller Umwelteinflüsse und den damit verbundenen biologischen Reaktionen verwendet, denen ein Mensch in seinem gesamten Leben ausgesetzt ist. Im Allgemeinen zählen hierzu alle Einflüsse, die nicht durch den genetischen Einfluss auf den Körper bedingt sind. Insbesondere wirken sich Tabak, ungesunde Ernährung, Stress und zu wenig Schlaf, aber auch weitere Faktoren wie Medikamente negativ auf das Exposom aus.

### Familiäre Hypercholesterinämie: wann daran denken und wann behandeln?

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) wird unterschätzt, ist unterdiagnostiziert und unterbehandelt, stellte Frau **Dr. med. Nathalie Brun**, Genf fest. Die Prävalenz ist 1/250–1/300, nur 13%



Dr. N. Brun

der Patienten werden in der Schweiz diagnostiziert, oft erst nach dem ersten Infarkt. Der Zielwert für LDL-Cholesterin wird nicht erreicht. Die diagnostischen klinischen Kriterien beim Erwachsenen sind ein Arcus corneae und tendinöse Xanthome sowie die Kriterien des Dutch Lipid Clinic Network zur Diagnose der heterozygoten FH. Bei Kindern sind die Kriterien der Dutch Lipid Clinics nicht anwendbar. Hier ist ein LDL-Cholesterinwert von  $>5$  mmol/l nach Ausschluss einer sekundären Form und nach Durchführung einer fettarmen Diät oder ein LDL-Cholesterin von  $>4$  mmol/l und eine verfrühte koronare Herzkrankheit und/oder eine Hypercholesterinämie bei einem Elternteil oder ein Wert von 3.5 mmol/l und eine Mutation im LDL-Gen bei einem der Eltern für das Vorhandensein einer FH sehr wahrscheinlich. Die molekulare Diagnostik ist der Goldstandard, wird aber von den Krankenkassen nicht vergütet.

Das kardiovaskuläre Risiko ist bei FH grösser als bei gleichem LDL-Cholesterinwert bei Personen ohne FH und eine koronare Herzkrankheit tritt bei Mutationsträgern ungefähr 13 Jahre früher auf als bei Personen ohne Mutation. FH wird autosomal kodominant übertragen. Der Phänotyp wird bereits bei Geburt exprimiert. Die Schwere der Erkrankung hängt von der übertragenen Mutation und von den Interaktionen zwischen den Genen und der Umwelt ab. Es existiert eine starke interindividuelle und intrafamiliale Variation, so die Referentin. Die kumulative LDL-Cholesterin-Last (Mittelwert  $\times$  Alter) nimmt doppelt so rasch zu bei Kindern mit FH als bei ihren Geschwistern. Die homozygote Form der Hypercholesterinämie tritt dagegen mit einer Frequenz von ca. 1:500 000 auf. Kardiovaskuläre Komplikationen sind aber schon in der zweiten Dekade zu erwarten. Homozygote FH sollte einem spezialisierten Zentrum zugeführt werden. Vermehrt

daran denken! FH ist eine der häufigsten autosomalen genetischen Krankheiten, das kardiovaskuläre Risiko ist 3- bis 16mal höher als in der Allgemeinbevölkerung. Der Klinische Score der Dutch Lipid Clinics und eine frühe Behandlung sowie ein Kaskadenscreening sollten durchgeführt werden.

Zum gleichen Thema stellte **Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi**, Bern den Fall einer 18-jährigen Frau vor, deren Vater mit 65 Jahren



Prof. N. Rodondi

einen Herzinfarkt im Rahmen einer schweren Rauchsucht erlitten hatte. Sie hat mit Ausnahme eines Gesamtcholesterins von 7.7 mmol/l keine weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren. Sie ist sportlich, hat aber bei der Einnahme verschiedener Statine schwere Muskelschmerzen, die sportliche Aktivitäten behindern. Was soll unternommen werden?

Der Referent erinnert an die Ursachen von Dyslipidämien und erwähnt, dass genetische Anomalien in 1–2% der Bevölkerung vorkommen und dass kardiovaskuläre Risikoscores in diesen Fällen falsche Resultate ergeben. Er erwähnt die US-Empfehlungen, die eine intensive Statintherapie empfehlen, um das LDL-Cholesterin um  $\geq 50\%$  zu senken, bei Herz-Kreislauf-Krankheit im Alter  $<76$  Jahren, LDL  $>4.9$  mmol/l ohne sekundäre Ursachen, Diabetes im Alter von 40–75 Jahren mit anderen Komplikationen oder Risikofaktoren, 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Erkrankung  $>7.5\%$  im Alter von 40–75 Jahren nach einem neuen Score basierend auf der US-Bevölkerung. Die AGLA unterstützt diese amerikanischen Empfehlungen nicht, da sie zu unspezifisch und zu aggressiv sind.

Für FH wird in den Guidelines ein LDL-Cholesterinwert von 4.9 mmol/l als Cut-off verwendet. Die Berechnung von Sensitivität und Spezifität eines Cut-off-Werts von  $\geq 4.9$  mmol/l ergibt eine Sensitivität von 54% und eine Spezifität von 82%, einen negativen Vorhersagewert von 99.7% bei einem positiven Vorhersagewert von nur 2.5%. Der Dutch Lipid Score ergibt einen negativen Vorhersagewert von 99.8% und einen positiven Vorhersagewert von 2.5%. Die klinischen Kriterien wurden bereits von der Vorrednerin erwähnt. Die offenen Fragen bei FH mit schwacher Evidenz sind: In welchem Alter eine Therapie beginnen? Ab 8 Jahren (ESC) oder ab 12 Jahren (US)? Wie tief soll der LDL-Zielwert sein? Sollen bei den meisten PCSK9-Hemmer eingesetzt werden? Die Wirksamkeit von Statinen bei FH ergibt einen signifikanten Nutzen gegenüber den unbehandelten Teilnehmern der Rotterdam-Studie (Patienten ohne FH), jedoch keinen signifikanten Unterschied gegenüber unbehandelten Patienten mit FH, so der Referent. Träger mit LDL-Rezeptor- oder Apo B-Mutationen erleiden im Durchschnitt 13 und 9 Jahre früher einen Myokardinfarkt als Nicht-Träger. Eine spanische Kohortenstudie bei 2404 Patienten mit FH ergibt ein 10-Jahres-Risiko von 12% für eine 20-jährige Frau mit einem LDL-Cholesterinwert von 3.4 mmol/l, für einen 70-jährigen Mann 29%. Eine Möglichkeit der Behandlung bei Statinunverträglichkeit, wie sie bei den genannten Patienten vorliegt, ist der Einsatz eines PCSK9-Hemmers. Der Referent präsentiert die Resultate der FOURIER-Studie mit Evolocumab und die Limitation für den Einsatz der PCSK9-Hemmer.

Die Schlussfolgerungen des Referenten waren: Familiäre Dyslipidämie nicht verpassen! Alle Risikoscores sind falsch, bei Verdacht: spezifische Diagnose und Behandlung.

LDL > 4.9 mmol/l: 7% der Erwachsenen, aber < 2% weisen eine genetisch bestätigte FH auf. Als offene Fragen blieben: In welchem Alter mit der Therapie beginnen? 8. Lebensjahr (ESC), 12. Lebensjahr (US) oder später, je nach individuellem Risiko? Wie tief soll der LDL-Zielwert sein? Individuelle Entscheidung?

### Abklärung der subklinischen Atherosklerose

Zum Thema «Pro und Contra Abklärung der subklinischen Atherosklerose» debattierten **Dr. med. David Nanchen**, Lausanne und **Dr. med. Michel Romanens**, Olten. Dr. Nanchen begann mit dem Contra. Die Scores identifizieren nicht alle Patienten, die einen Infarkt machen werden. Unter 3848 Patienten, die mit akutem Koronarsyndrom eingeliefert wurden, hatten 31% ein niedriges Risiko, 32% ein intermediäres und 37% ein hohes



Dr. D. Nanchen

10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gemäss AGLA/PROCAM Score. Mit Sonographie der arteriellen Gefässe (Doppler-Ultraschall) lässt sich die Dicke der Intima und Media und das Vorhandensein von Plaques oder Stenosen ermitteln, des Weiteren kann der Calciumscore bestimmt werden. Viele Personen mittleren Alters haben Atherosklerose, obschon sie ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren sind. LDL-C ist sogar bei den gegenwärtig als normal angesehenen Konzentrationen unabhängig mit dem Vorhandensein und dem Ausmass der frühen systemischen Atherosklerose in Abwesenheit von kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert. Diese Ergebnisse unterstützen eine wirksamere LDL-C-Senkung für die Primärprävention sogar bei Individuen, die herkömmlicherweise als optimal betrachtet werden, wie sich in der PESA-Studie (Progression der frühen subklinischen Atherosklerose) zeigte. Der Zusatz des Calciumscores erhöht die Diskriminierung nur wenig (MESA-Studie). Das vaskuläre Imaging erlaubt zudem die Bestimmung der Vulnerabilität einer Plaque nicht. Die schwere Karotisstenose (> 70%) hat eine Prävalenz von 0.5–1% ab dem 80. Altersjahr. Das Risiko für einen Hirnschlag aufgrund einer Karotisstenose beträgt 0.5% pro Jahr. Die Endarteriektomie weist ein erhöhtes Risiko für Komplikationen auf und die Senkung des Hirnschlagrisikos ist gering. Die Wirksamkeit von Aspirin ist nicht klar gezeigt worden, so der Referent. Das USPSTF 2014 empfiehlt den Nachweis der Karotisstenose nicht. Die Risiken des Nachweises können den Nutzen übersteigen, zudem scheint der Calciumscore nicht kosteneffektiv zu sein. Der Nutzen des Screenings zur Motivation der Patienten zu einem gesunden Verhalten ist gering. Der Karotisultraschall hilft den Patienten nicht beim Aufhören zu rauchen. Die Empfehlung in den Guidelines für den Calciumscore entsprechen einem IIb/B-Niveau. Die meisten Patienten möchten aber über einen Behandlungsweg informiert werden inkl. Alternativrouten. Der Referent zeigt einen Algorithmus zur subklinischen Atherosklerose: Wen und wann behandeln? Bei niedrigem Risiko nicht-medikamentöse Massnahmen in erster Linie, bei hohem Risiko in erster Linie medikamentöse Massnahmen. Bei intermediärem Risiko Entscheidungsteilung für Nachweis mit dem Patienten, bei negativem Test in erster Linie nicht medikamentöse Massnahmen, bei positivem Test in erster Linie medikamentöse Massnahmen.

Zur Detektion einer subklinischen Atherosklerose: Diagnostische Diskriminierung, geeignete Kalibrierung, AGLA/ESC-Score-Übereinstimmung, Fortschritte bei der Berechnung gesunder

Lebensjahre: Linearität zwischen gesunden Jahren und Risiko?, Compression oder Expansion und Fortschritte in der Risikokommunikation waren die Themen von **Dr. med. Michel Romanens**. Zur Detektion des Risikos mit Hilfe von Risikofaktoren bemerkte



Dr. M. Romanens

der Referent: Der AGLA/PROCAM Score weist eine reduzierte Diskriminierung für fortgeschrittene Atherosklerose gegenüber dem Framingham Score auf, bei Frauen ergibt sich eine geringe Sensitivität bei einer Schwelle von 10%. Die Übereinstimmung von AGLA und ESC Score ist schwach, die Übereinstimmung im Hinblick auf die Indikation zur Statinbehandlung mit dem ESC Score ist nur gering.

Fortschritte in den Berechnungen der gesunden Lebensjahre: Das Risk Compression Paradox. Zwischen niedrigem und sehr niedrigem Risiko besteht eine exponentielle Zunahme der gesunden Jahre. Eine Compression der Morbidität kann nur erreicht werden, wenn das Risiko sehr niedrig ist. Sehr niedriges Risiko kann nur erreicht werden, wenn alle Hauptrisikofaktoren günstig sind und es auch bleiben. Es besteht die Notwendigkeit, Präventionsanstrengungen zu verbessern und damit früher im Leben zu beginnen, so der Referent. Das Atherosklerose-Imaging mit Karotisultraschall entdeckt das kardiovaskuläre Risiko bei Niedrig-Risiko-Personen, so definiert durch Risikocharts. Atherosklerose-Tracking sollte Teil eines umfassenden Managementmodells zur kardiovaskulären und Gesamtmorbidität sein. Der Gewinn an berechneten Jahren eines gesunden Lebens scheint ein attraktives Kommunikationsinstrument in der Primärversorgung zu sein. Seien wir in der Medizin smart und optimistisch anstatt smarter und pessimistisch! Lasst uns auf wirtschaftliche Irrtümer achten und mehr an «return of investment» denken. Krankhafte Arterien sollten früh behandelt werden, um eine Dysfunktion wegen später Behandlung zu vermeiden, betonte der Referent abschliessend. Während Dr. Nanchen feststellte, dass die Tatsache einer Behandlung aus einem gesunden einen kranken Menschen macht, votierte Dr. Romanens dafür, dass niedriges Risiko noch niedriger gesenkt werden sollte.

### Wann Lp(a) bestimmen?

Als Vignette stellte **Dr. med. Georg Ehret**, Genf, eine 32-jährige Frau ohne relevante medizinische Vorgeschichte vor. Sie erleidet einen STEMI bei Eingefäss koronarer Herzkrankheit. Sie weist keine bekannten Risikofaktoren auf, ausser einem BMI von 33.7 kg/m<sup>2</sup>. Mit Rosuvastatin 40 mg/Ezetimibe 10 mg hat sie einen LDL-Wert von 2, mit Rosuvastatin 20 mg/Ezetimibe 10 mg von 5 mmol/l und mit Rosuvastatin plus Evolocumab 1x pro 2 Wochen einen LDL-Wert unter 2 mmol/l. Sie hat 4 Kinder im Alter von 1, 8, 9 und 11 Jahren. Die Mutter hat ein LDL-C von 5.8 mmol/l, die 11-jährige Tochter eines von 7.0 mmol/l, die 9-jährige Tochter eines von 2.8 mmol/l, die 8-jährige Tochter eines von 6.2 mmol/l. Der 18 Monate alte Sohn wird nicht untersucht (entspricht den Guidelines).



Dr. G. Ehret

LDL-Cholesterin ist ein exzellenter, kausaler Marker für kardiovaskuläres Risiko. Je länger LDL tiefer ist, desto besser, so der Referent. Kann die kardiovaskuläre Risikovorhersage verbessert werden? Alternativen zu LDL-Cholesterin sind non HDL-

Cholesterin oder Apo B, die in etwa 10–20% der Bevölkerung bessere Resultate ergeben. Ein zusätzlicher Risikofaktor ist Lp(a). Lp(a) weist eine schiefe Verteilung auf. Kofaktoren, die die Lp(a)-Konzentration beeinflussen sind das Apo (a) Gen (bis zu 90%), der LDL-Rezeptor (2- bis 3-fach), MODY (HNF-4a) (3.3-fach), akute Phase (bis zu 2-fach), Nierenkrankheit (3-fache Zunahme), Leberkrankheit (bis 90% Senkung), Alkohol (bis zu 20–57% Senkung). Die Evidenz für die Bedeutung von Lp(a) bei der Atherosklerose stammt aus der Physiologie des Beitrags von Lp(a) zur KHK, der Assoziation zwischen Lp(a) und kardiovaskulären atherothrombotischen Outcomes, der kausalen Rolle von Lp(a) bei kardiovaskulären Ereignissen und der Assoziation von Lp(a) mit der Aortenklappenkalzifizierung, so der Referent. Das Kringle IV von Lp(a) zeigt eine strukturelle Verwandtschaft mit der Fibrin-bindenden Domäne von Plasminogen und interferiert daher mit der Fibrinolyse. Lp(a) fördert die Schaumzellenbildung von Makrophagen via einen hochaffinen Rezeptor (VLDL-Rezeptor). In einer Metaanalyse über 36 prospektive Studien mit 126 634 Teilnehmern (1.3 Personenjahre Follow-up) wurde eine Assoziation zwischen Lp(a) und atherothrombotischen Outcomes gezeigt.

Lp(a) ist mit komplexen koronaren Läsionen und mit plötzlichem Herztod assoziiert, wie eine Studie mit 266 Patienten mit einem Lp(a)-Wert  $\geq 300$  mg/l ergab, die eine 62%-Zunahme des plötzlichen Herztods zeigten. Zwei Single-Nukleotidpolymorphismen im LPA-Gen erklären 36% der Gesamtvarianz von Plasma Lp(a)-Werten und beide Varianten waren eng und signifikant assoziiert mit einem erhöhten Risiko für KHK.

Die Behandlung erhöhter Lp(a)-Werte ist unbefriedigend. Statine und Fibrate haben keinen Effekt. Estrogensatztherapie gibt eine Senkung von ca. 50%, Nicotinsäure ein von ca. 40%, PCSK9-Hemmer ca. 25% und Antisense Oligonucleotide zwischen 40 und 80% (noch nicht auf dem Markt).

Wann soll Lp(a) bestimmt werden? – Grad C (US)

Patienten mit kardiovaskulärer Krankheit ohne andere identifizierbare und behandelbare Risikofaktoren. Patienten mit wiederkehrenden kardiovaskulären Ereignissen trotz adäquater Risikofaktorenbehandlung. Patienten mit einer starken Familienanamnese für koronare Herzkrankheit und ohne andere Dyslipidämie

Wann soll Lp(a) bestimmt werden? – Grad C (EU)

Alle Personen mit intermediärem oder hohem Risiko für kardiovaskuläre Krankheit, die eine verfrühte KHK aufweisen, mit FH, einer Familienanamnese für verfrühte KHK und/oder erhöhtem Lp(a), wiederholter KHK trotz Statinbehandlung,  $\geq 3\%$  10-Jahres-Risiko für tödliche KHK entsprechend ESC-Guidelines und  $\geq 10\%$  10-Jahres-Risiko für tödliche oder nicht-tödliche KHK gemäss US-Guidelines.

Behandlungsentscheide basierend auf erhöhten Lp(a) Werten – Grad C

A) LDL-agressiver behandeln (weil das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist)

B) Nicotinsäure?

Zusammenfassend hält der Referent fest:

Die Bestimmung von Lp(a) in ausgewählten Patienten kann dazu beitragen, das kardiovaskuläre Risiko zu verfeinern. Die Lp(a)-Bestimmung ist aber nicht bei allen Patienten indiziert. Es gibt keine Studienevidenz, die eine klinische Aktion basierend auf

erhöhten Lp(a)-Werten rechtfertigt, ein aggressives LDL-Management ist hingegen gerechtfertigt (Grad 2C).

## Welche Patienten sollten PCSK9-Inhibitoren erhalten?

**Prof. Dr. med. Christian Müller**, Basel, stellte zunächst 3 Patienten vor. Ein erster Patient 66 Jahre alt mit CAD: 2012 PCI RCA, 2015 AMI, VF, CPR, PCI LAD +RCA, hat sich gut erholt (Kognition und LVEF). Seine Risikofaktoren sind Diabetes mellitus, Hypertonie, Hypercholesterinämie. 2016 NSTEMI, PCI RCA, Rd. LDL-C 2.9 mmol/l unter Diät, + Atorvastatin 80 mg + Ezetimibe 10 mg. Kostengutsprache für PCSK9-Inhibitor von Krankenkasse abgelehnt.



Prof. Ch. Müller

Bei einem zweiten Patienten nach PCI, RCA mit den Risikofaktoren Hypercholesterinämie (LDL-C trotz Diät, Atorvastatin 40 mg plus Ezetimibe 10 mg) und Übergewicht wird die Kostenübernahme durch die Krankenkasse ebenfalls abgelehnt. Die Gabe eines PCSK9-Inhibitors wird von der Krankenkasse auch bei einem weiteren Patienten mit NSTEMI, 3-Gefässkrankheit, ACB und familiärer Hypercholesterinämie (LDL-Cholesterin 3.44 mmol/l trotz Diät, Atorvastatin 80 mg und Ezetimibe 10 mg) abgelehnt.

Der normale Ablauf bei der Zulassung ist, dass der medizinische Nutzen durch eine Zulassungsstudie (Phase III) bewiesen wird (bei PCSK9-Hemmern erfüllt), dass die Kosten durch die Krankenkassen übernommen werden. Dies bedeutet für die Patienten eine optimale medizinische Versorgung, für die Ärzte eine Behandlungsfreiheit ohne administrativen Aufwand, für die Pharmaindustrie die Planungssicherheit.

Die Limitatio zeigt eine Ungleichheit zwischen Swissmedic und BAG in Bezug auf die Zulassung von PCSK9-Inhibitoren. Die Indikation gemäss Swissmedic ist CAD/PAVK/FH mit LDL-Cholesterin nicht im Ziel ( $> 1.8$  mmol/l) trotz optimaler Therapie. Die Indikation gemäss BAG lautet: CAD/PAVK/FH und LDL-Cholesterin  $> 3.5$  mmol/l (2.6 mmol/l) trotz optimaler Therapie. Dies stellt einen bedeutsamen Eingriff in die Behandlungsfreiheit dar. Diskrepanz zwischen «was ist medizinisch sinnvoll» und «was wird von der Kasse bezahlt». Dies ist in der Schweiz selten (erstmalig in der Kardiologie), es ist aber häufig in anderen weniger gut finanzierten Gesundheitssystemen (z. B. NOACs in Osteuropa).

Wie kam es dazu? In den Jahren 2014–2016 herrschten sehr hohe Erwartungen an klinischer Wirksamkeit (NEJM 2015 CV-Mortalität um 50% gesenkt in der OSLR-Studie mit Evolocumab), Gewinnpotential für Pharma. PCSK9-Inhibitoren sind sehr teuer ( $> 7000.-$  CHF/Jahr. Die FOURIER-Studie ergab «nur» 20% Morbiditätssenkung und keine Mortalitätsreduktion. ODYSSEY OUTCOMES-Studie mit Praluent?

Wieviel ist dieser Behandlungseffekt wert? gab der Referent zu bedenken. Wesentliche neue Erkenntnisse werden aus den Resultaten der ODYSSEY OUTCOMES-Studie, die im März am ACC vorgestellt werden, hervorgehen.

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Quelle: AGLA Update Meeting: State of the Art and Progress on Lipids and Atherosclerosis, Bern 11.1. 2018