

Update Lipidtherapie

7. Jahrestagung DGCG
Hamburg 7.-9.10.2004

M. Gogol Coppenbrügge

Atherosklerose

➤ **Chronisch-inflammatorischer Prozess**

➤ **Plaqueruptur**

1. Endotheliale Blockade
2. Aggressive LDL-Chol.-Senkung
3. Inhibition der LDL-Oxidation
4. Inhibition entzündl. Zytokine
5. Thrombozytenfunktionshemmung

Metanalyse Statine in RCTs

- 182 primäre Abstracts bzw. Originalarbeiten
- 29 bezüglich der Nutzung von Statinen selektiert , fünf erfüllten die Kriterien :
- die **Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)**
[Simvastatin, Sek.präv.]
- die **West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS)**
[Pravastatin, Prim.präv]
- die **Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE)**
[Pravastatin, Sek.präv.]
- die **Long-term Intervention With Pravastatin in Ischaemic Disease Trial (LIPID)** [Pravastatin, Sek.präv.]
- die **Airforce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS)** [Lovastatin, Prim.präv.]
- **30.817 Patienten eingeschlossen / mittlere Follow up-Zeit von 5,4 a / mittleres Alter 59 a (WOSCOP: Ausschluss Frauen + Alter > 65a)**

Statine bei alten Menschen ?

- CSE-Hemmer werden häufig genutzt
- Alle gut validierten, prospektiven RCT's mit signifikanter Überlegenheit bei
- **Männern, (Frauen), Weisse Rasse, Alter ca. 60 ± 10 a, selektierte Studienpopulation (wenig RF)**

- Bisher unzureichende Datenbasis bei
- Patienten > 75 a generell ?
- Patienten > 75 a mit Multimorbidität, insbes. Dementiellen Syndromen und Frailty-Syndrom ?

Limitationen im Alter / bei Frauen

- 47 RCTs 1990-2001
- 38 Sek.präv. oder Sek. + Primärpräev.
- 8 (17 %) Ausschluss von Frauen
- 18,6 (11,8-30) % Frauenanteil
- 14 berichten geschlechtskorrelierte Ergebnisse
- 31 (66 %) mit Altersausschluss (Median 70 a)
- 13 (28 %) Einschlussalteranteil = 65 a mitgeteilt
- Nur 11 berichten alterskorrelierten Ergebnisse

NCEP Adult Treatment Panel III Guidelines I

Hochrisikopatienten

- Bekannte Cardiovasculäre Erkrankung plus
- Diabetes mellitus oder
- Schwere / nicht beherrschte RF (z.B. weiteres Rauchen) oder
- Metabolisches Syndrom oder
- Akute Koronarsyndrome (Angina, AMI)

SM Grundy et al – Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227-239

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143

NCEP Adult Treatment Panel III Guidelines II

- Very High Risk (< 70 mg/dl)
- High Risk (< 100 mg/dl)
- Moderately High Risk (2 o. >2 RF) (< 130 mg/dl)
- Lower Risk (0-1 RF) (< 160 mg/dl)
 - **KHK:** MI, Angina, Koronarienprozedur
 - **Risikoäquivalente Krankheiten:** pAVK, Aortenaneurysma, Carotisstenose, TIA, Diabetes
 - **Risikofaktor:** Nikotin, Hypertonie, HDL < 40, positive Familienanamnese, Alter (Männer > 45 a, Frauen > 55 a)

SM Grundy et al – Implications of recent clinical trial for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. Circulation 2004;110:227-239

National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002;106:3143

Cardiovascular Health Study

- 1250 F + 664 M
- 71 ± 5 a bei Eintritt
- Follow-up 7,3 a
- Keine kardiovaskuläre Erkrankungen

| | <u>(adj. HR)</u> | <u>CV events</u> | <u>All-Cause Mort.</u> | <u>CV Mort.</u> |
|----------------|------------------|------------------|------------------------|-----------------|
| Keine Therapie | | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| Statin | | 0,44 (p 0,001) | 0,56 (p 0,01) | 0,54 (p 0,08) |
| No-Statin | | 0,68 (p 0,14) | 0,43 (p 0,02) | 0,50 (p 0,18) |

Heart Protection Study HPS

- 20.536 Pat.,
- 40-80 a, 24 % > 70 a
- 40 mg Simvastatin vs. Placebo
- LDL = 132 mg%
- Follow-up 5 a
- Ges.Mortalität ? 13 % (p=0.0003)
- Non-fatal MI, Koronarer Tod + Stroke ? 25 % (p<0,0001)
- Keine Unterschiede i.d. Ergebnissen bei Diabetes, Frauen, Alten (> 70a)
- Placebogruppe : 17 % Statine

PROSPER I

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

- 2.804 M., 3.000 F.
- 75,3 ± 3,4 a
- Follow-up 3,2 a
- RF für cardiovaskuläre Erkrankungen
- 40 mg Pravastatin vs. Placebo
- Prim. EP: KHK Tod, n-fatal MI, fatal o. n-fatal Stroke

PROSPER II

Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

- Kombin. Prim. EP ? 15 % (p=0,014)
- KHK Tod ? 24 % (p=0,043)
- N-fatal MI ?
- New cancer ?

- Effekte **NICHT** bei Frauen
- Effekte bei HDL < 1,11 mmol/l und **KEIN** Diabetes
- Primärprävention **NS**
- Sekundärprävention TIA/Stroke **NS**

ALLHAT-LLT

Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial

- 10.355 Pat., 48 % Frauen
- $66 \pm 7,6$ a
- LDL mäßig ? (129 ± 21 mg%)
- BMI 29 ± 6
- Hypertonie + 1 kardiovaskulärer RF
- 40 mg Pravastatin vs. Placebo
- Kein Vorteil, da 30 % Statine in der Pl.gr.
- LDL-Senkung 17 vs. 8 %

ASCOT-LLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm I

- 10.305 Pat., 63 ± 8,5 a, 19 % Frauen, 95 % weiss, Ges.Chol. = 242 mg%
- Hypertonie + 3 weitere kardiovaskul. RF
- Follow-up 3,3 a
- Prim. EP: n-fatal MI + fatal KHK
- **Signifikanz:** Prim. EP (p 0,0005)
- **Sek. EP:** alle CV-Ereignisse + Prozeduren, alle Koronarereignisse, Stroke
- **Tert. EP:** Chronische KHK

ASCOT-LLA

Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm II

Sek. / Tert. EP n.s.

- Gesamtmortalität
- Kardiovaskul. Mortalität
- Herzinsuffizienz
- Stummer MI
- Instabile AP
- pAVK
- Diabetes-Entwicklung
- Niereninsuff.-Entwicklung

Subgruppenanalyse n.s.

- Diabetes
- LVH
- Frauen
- Vorbesteh. Gefäßerkrankungen
- Niereninsuffizienz
- Metabol. Syndrom
- Alter = 60 a

PROVE-IT

Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy

- Akutes Koronarsyndrom
- 4.162 Pat., 58 ± 11 a, 78 % Männer, 90 % Weisse, LDL 106, HDL 39 mg%
- Follow-up 24 (18-36) Monate
- 40 mg Pravastatin vs. 80 mg Atorvastatin
- Atorv. ? 16 % LDL ($p < 0,005$)
- **NS:** > 65a, Diabetes, vorh. Statintherapie, LDL < 125, HDL </> 40

REVERSAL

Reversal of Atherosclerosis with Aggressive Lipid Lowering Trial

- Symptomatische KHK
- Angiographie = 20 % Stenose
- LDL 125-210 mg%
- 654 Pat. (56 ± 9 a, BMI 30,5, 72 % M, 87-90 % weiss)
- 18 Monate Laufzeit
- 80 mg Atorvastin vs. 40 mg Pravastatin
- KH-Progression Atorv. < Pravast. (p 0,02)
- LDL 79 vs. 110 (p < 0,001)
- Klinik: keine Unterschiede
- 25 % lost to follow-up

CARDS

Collaborative Atorvastatin Diabetes Study

- 2.838 Pat., 32 % Frauen, 94 % Weisse
- 61 a ± 8 a, 12 % = 70 a, 38 % = 60 a
- Diabetesdauer 7,8 ± 6,3 a, HbA1c 7,8 ± 1,4, BMI 28,8 ± 3,5
- Keine kardiovask. Vorerkrankung, LDL < 4,4, TG < 6,8 mmol/l
- 10 mg Atorvastatin vs. Placebo
- Median follow-up 3,9 a
- Prim. EP: Akute Koronarerereignisse, Coronare Revaskularisation, Stroke (p < 0,001)
Nicht: Revaskularisation, Mortalität p = 0,059
- ALLHAT-LIT + ASCOT-LLA **negativ**
- HPS **positiv**

Statine im Alter > 80 a ?

PRO

- Statine sind effektiv + sicher
- Benefit für Hochrisikopatienten
- HDL ?
- CRP ?
- Manifeste kardiovaskuläre KH

CONTRA

- Nutzen > 65 a unsicher
- Cholesterin ausser bei KHK nicht assoziiert
- Nutzen > 80 a nicht belegt
- Risiken (Myositis, Rhabdomyolyse, Krebs)
- Behandlung im Einzelfall mit Pat. besprechen

NJ Stone – Are statins indicated for the primary prevention of coronary heart disease in octogenarians? Protagonist viewpoint.

Am J Geriatr Cardiol 2003;12:351-356

JM Foody, HM Krumholz – Are statins indicated for the primary prevention of CAD in octogenarians? Antagonist viewpoint.

AM J Geriatr Cardiol 2003;12:357—360

Observationsstudie

- 488 M + 922 F
- 81 ± 9 a
- LDL-Cholesterin > 125 mg%
- Follow-up 36 ± 21 Monate

| <u>Coronar events by age</u> | <u>New brain infarction</u> |
|------------------------------------|-----------------------------|
| 60 – 70 a: 36 vs 51 % (p 0,038) | 13 vs 28 % (p 0,005) |
| 71 – 80 a: 43 vs 75 % (p <0,0001) | 16 vs 33 % (p 0,0001) |
| 81 – 90 a: 49 vs 74 % (p <0,0001) | 14 vs 24 % (p 0,002) |
| 91 – 100 a: 56 vs 81 % (p <0,0004) | 14 vs 20 % (p 0,323) |

WS Aronow et al – Incidence of new coronary events in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. Am J Cardiol 2002;89:67-69

WS Aronow et al – Incidence of new atherothrombotic brain infarction in older persons with prior myocardial infarction and serum low-density lipoprotein cholesterol > 125 mg/dl treated with statins versus no lipid-lowering drug. J Gerontol 2002;57A:333-335

Ezetimibe

- Senkt allein und in Kombination mit Statinen Gesamt- + LDL-Cholesterin (ca. 25 / 17 %) + TG (ca. 15 %)
- Erhöht HDL-Chol. (+ 2 %)
- CRP ? ca. 10 %
- Studien in der Altersgruppe 55-65 a, bis 50 % Frauen, BMI > 28, 90 % Weisse

C Gagné et al – Efficacy and safety of Ezetimibe added to ongoing statin therapy for treatment of patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90:1084-1091

CA Dujovne et al – Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2002;90:1092-1097

T Feldmann et al – Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain national cholesterol education program adult treatment panel III low-density lipoprotein cholesterol goals. Am J Cardiol 2004;93, 1481-1486

CM Ballantyne et al – Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with simvastatin compared with atorvastatin in adults with Hypercholesterolemia. Am J Cardiol 2004;93:1487-1494

Statineffekte

➤ Reduktion von Frakturen ?

DC Bauer et al – Use of statins and fracture. Arch Intern Med 2004;164:146-152

➤ Reduktion von Demenz ?

BA Golom et al – Conceptual foundations of the UCSD statin study. Arch Intern Med 2004;164:153-162

HD Scott, K Laake – Statins for the prevention of Alzheimer´s disease (Cochrane Review).In: The Cochrane Library, Issue 3,2004

MP Mattson – Pathways towards and away from Alzheimer´s disease. Nature 2004;430:631-639

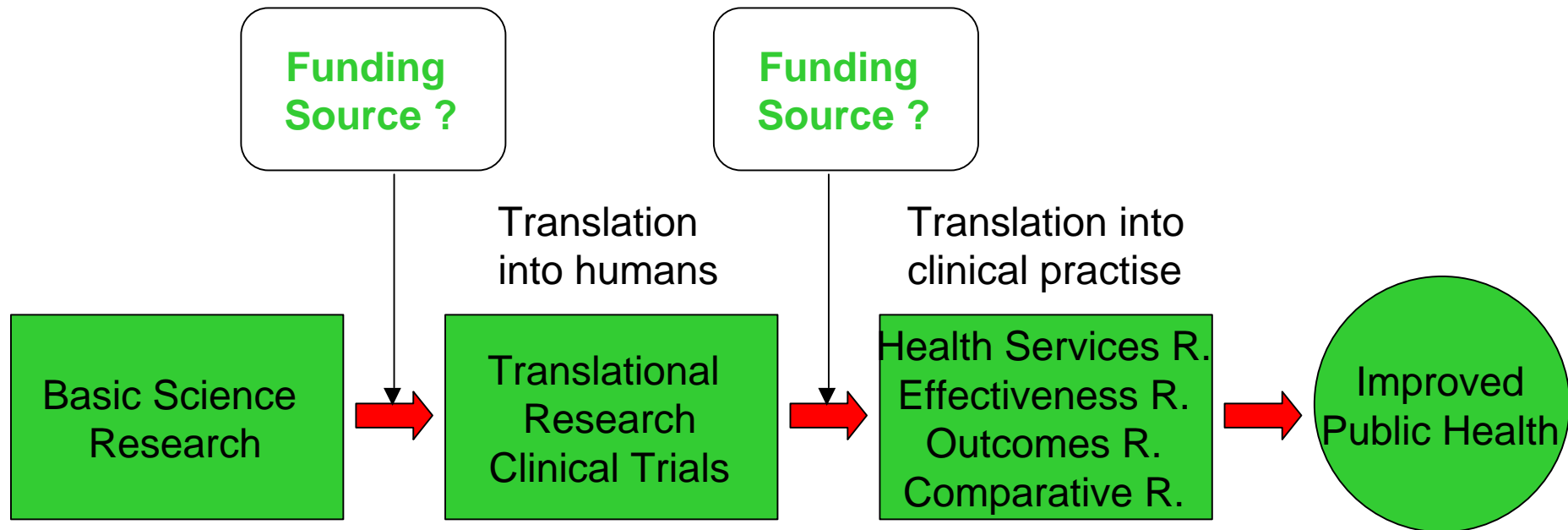
G Atzmon et al – Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. J Gerontol 2002;57A:M712-M715

➤ Reduktion von Stroke ?

B Manktelow, C Gillies, JF Potter – Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence (Cochrane Review).In: The Cochrane Library, Issue 3,2004

J-C Corvol et al – Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention. A meta-analysis of randomized trials. Arch Intern Med 2003;163:669-676

Quo vadis ?



Randomisierungsrate

HPS: von 63.603 Pat. → 20.536 (32 %)

PROSPER: von 23.770 Pat. → 5.804 (25 %)

ALLHAT-LLT: von 42.418 Pat. → 10.355 (25 %)

ASCOT-LLA: von 19.342 Pat. → 10.305 (52 %)

PROVE-IT: k.A.

REVERSAL: von 2.163 Pat. → 657 (30 %)

CARDS: von 4.053 Pat. → 2.841 (70 %)

Take Home Message

- Evidenz für KHK mit erhöhten LDL-Cholesterin bis 80 a
- Zielgrösse der LDL-Senkung unklar
- Evidenz für Stroke, Diabetes etc. unklar
- Im Einzelfall diskutieren
- Cave Multipharmakotherapie
- Evidenz einzelne Substanz vs. Klassenfekt unklar
- Evidenz für Kombinationstherapie im hohen Lebensalter unklar
- Evidenz bei Multimorbidität unklar
- Lifestyle-Intervention generell empfohlen