

Kardiovaskuläre Prävention: Neue Technologien, neue Strategien ?

19. April 2024

Neue Strategien zur Präzisierung und Verbesserung der kardiovaskulären Prognose

Professor Dr. med. Oliver Weingärtner
Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin I
oliver.weingaertner@med.uni-jena.de



Conflict of Interest - Disclosure

Within the past 48 months, I have had a financial interest or affiliation with the organization(s) listed below.

Affiliation/Financial Relationship

Company

- | | |
|---|--|
| 1. Honoraria for lectures: | AMGEN, Berlin-Chemie, Novo Nordisk, Novartis, Amarin
Sanofi-Aventis, Fresenius, Hexal, Akcea Therapeutics,
Sobi, Daiichi-Sankyo. |
| 2. Honoraria for advisory board activities: | AMGEN, Sanofi-Aventis, Berlin-Chemie, Novartis, Hexal
Akcea Therapeutics, Amarin, Pfizer, Sobi, Daiichi-Sankyo |
| 3. Participation in clinical trials: | Germany on Target ("GoT"), Lipid-SnapShots, Determine
Cholesterol Metabolism ("DCM"), COBALT-Studie, Jena
auf Ziel ("JaZ"), German Inclisiran Network ("GIN"),
Victorion-Implement, Statin Intoleranz Register ("SIR"),
Horizon Outcomes, Care High. |
| 4. Research funding: | Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) |

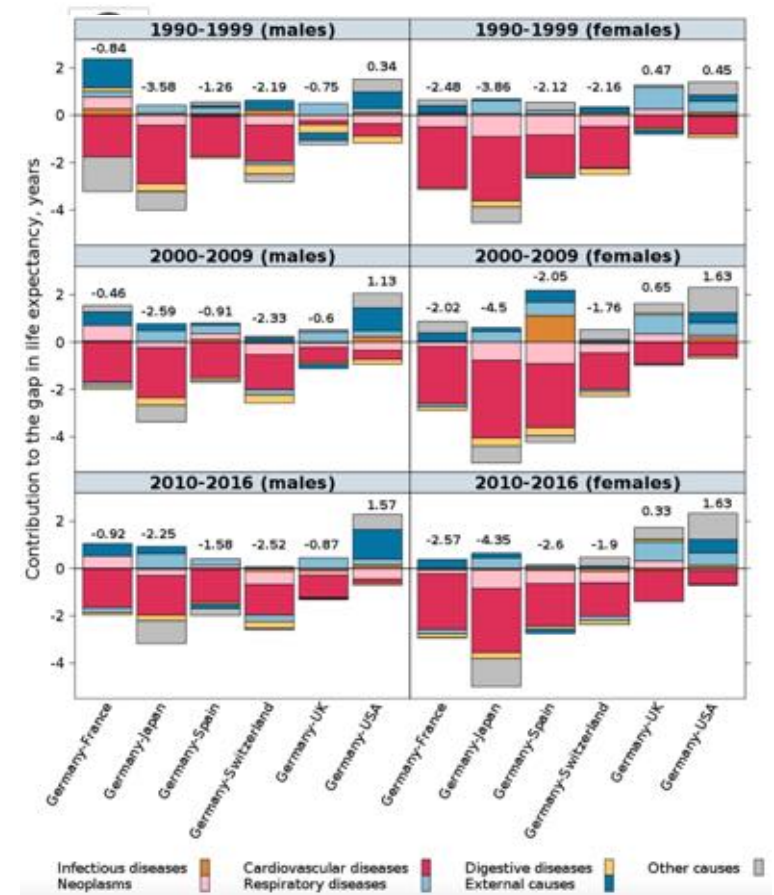
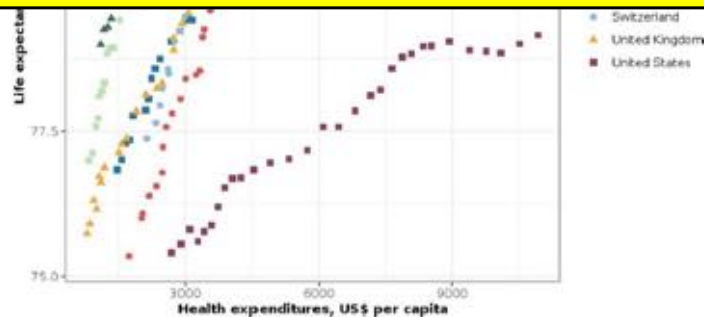
Ehrenamt: DGFF Vorsitz, DACH Vorstandsmitglied

Private Unterstützung: Medecins sans Frontieres

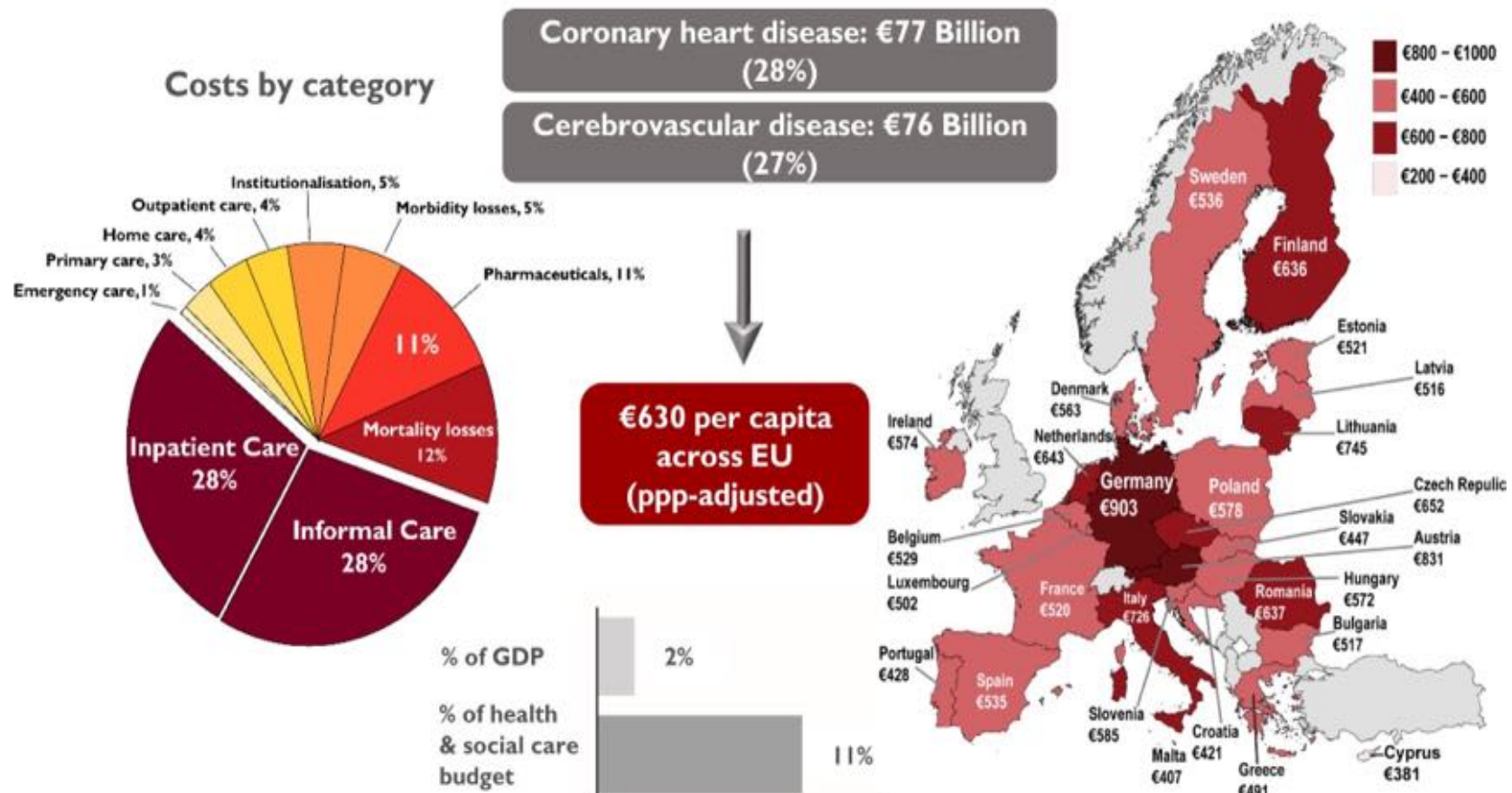
The underwhelming German life expectancy

Domantas Jasilionis¹ · Alyson A. van Raalte² · Sebastian Klüsener³ · Pavel Grigoriev⁴

... data suggests that the unfavourable pattern of cardiovascular mortality may be driven by underperforming primary care and disease prevention.



Economic burden of cardiovascular diseases (CVD) in 27 European Union countries is €282 Billion annually



Luengo-Fernandez R. et al. European Heart Journal, ehad583, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad583>



Prevention-centered health care in Germany – a nation in need to turn the tide

Stephan Baldus¹  · Karl Lauterbach^{2,3}

Received: 6 July 2023 / Accepted: 12 July 2023 / Published online: 31 July 2023
© The Author(s) 2023



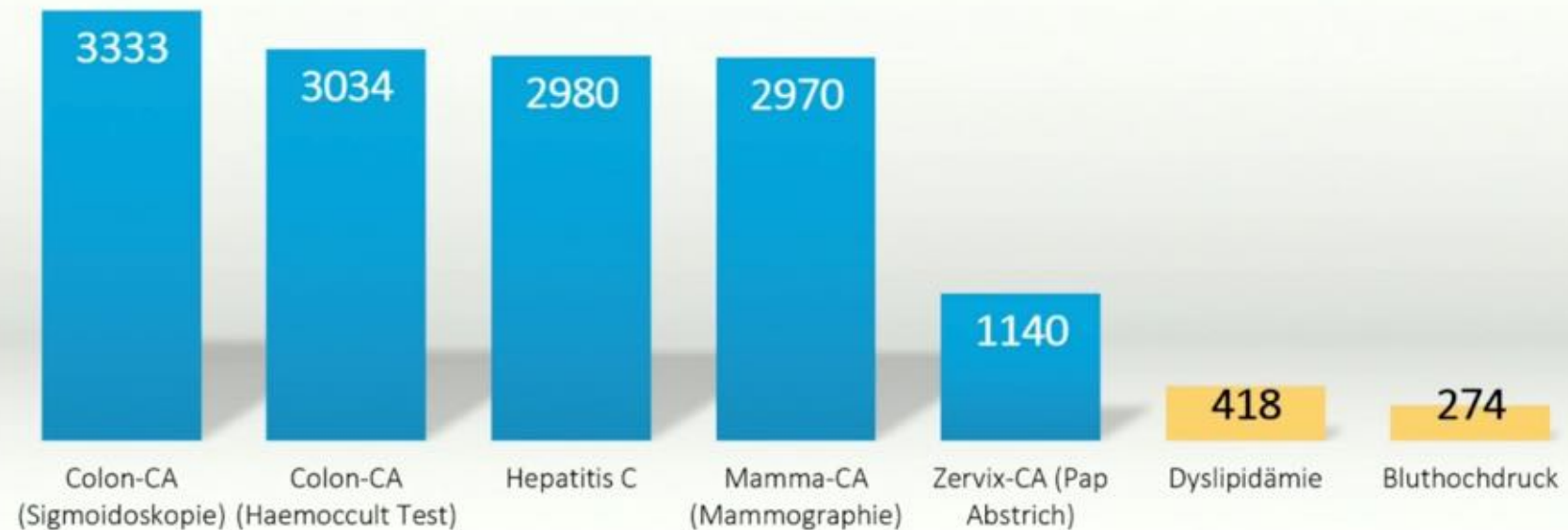
Impulspapier

Früherkennung und Versorgung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen

1. Verbesserung der Früherkennung bei Kindern und Jugendlichen
2. Verbesserung der Früherkennung bei Erwachsenen
3. Stärkung von Disease-Management-Programmen
4. Reduzierung des Nikotinkonsums

Kardiovaskuläres Screening – wäre hoch effektiv...

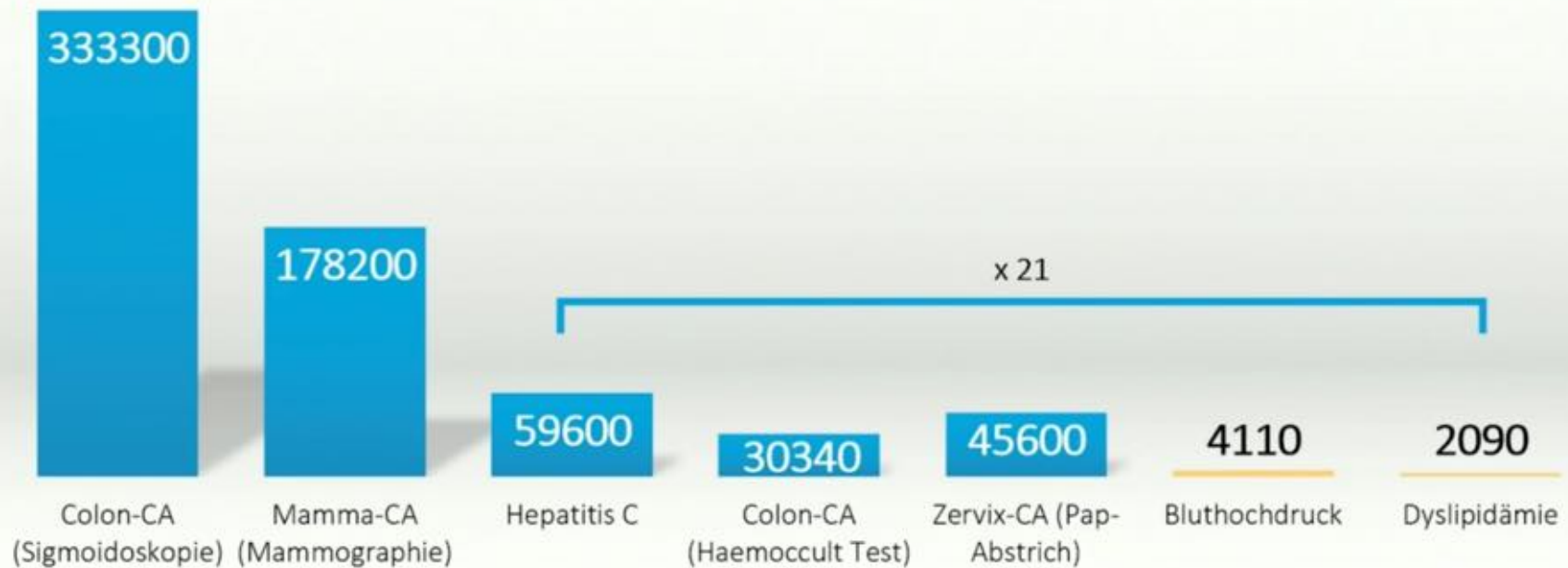
Number needed to screen (Verhinderung eines Todesfalls in 5-15 Jahren)



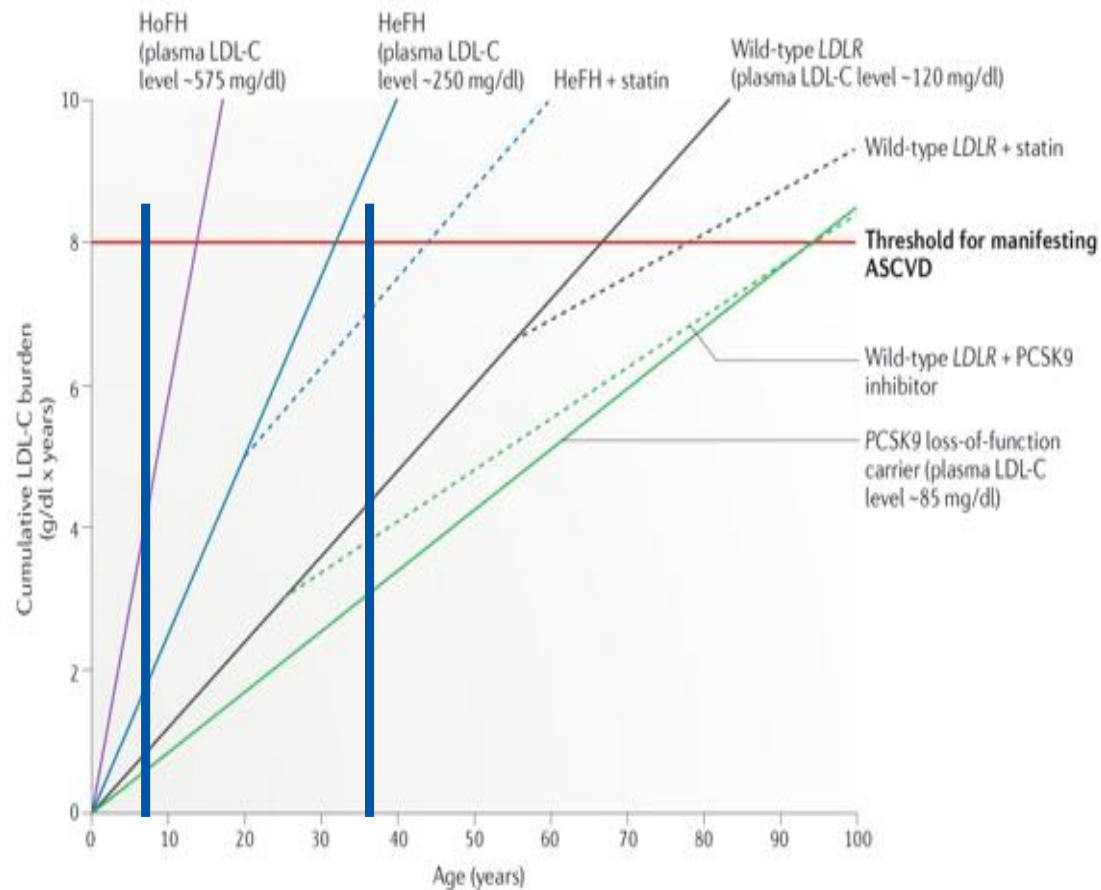
Rembold, BMJ 1998, Tang et al., BMJ 2015, Wolfram et al., J Hepatol 2015, Omland et al., J Hepatol 2009, Gates, Am J Phys 2001

... und effizient!

Screening-Kosten pro verhindertem Todesfall (€)



Rembold, BMJ 1998, Tang et al., BMJ 2015, Wolfram et al., J Hepatol 2015, Omland et al., J Hepatol 2009, Gates, Am J Phys



Check U9

Check 35

Langzeit-Risikoreduktion durch Statine

WOSCOP

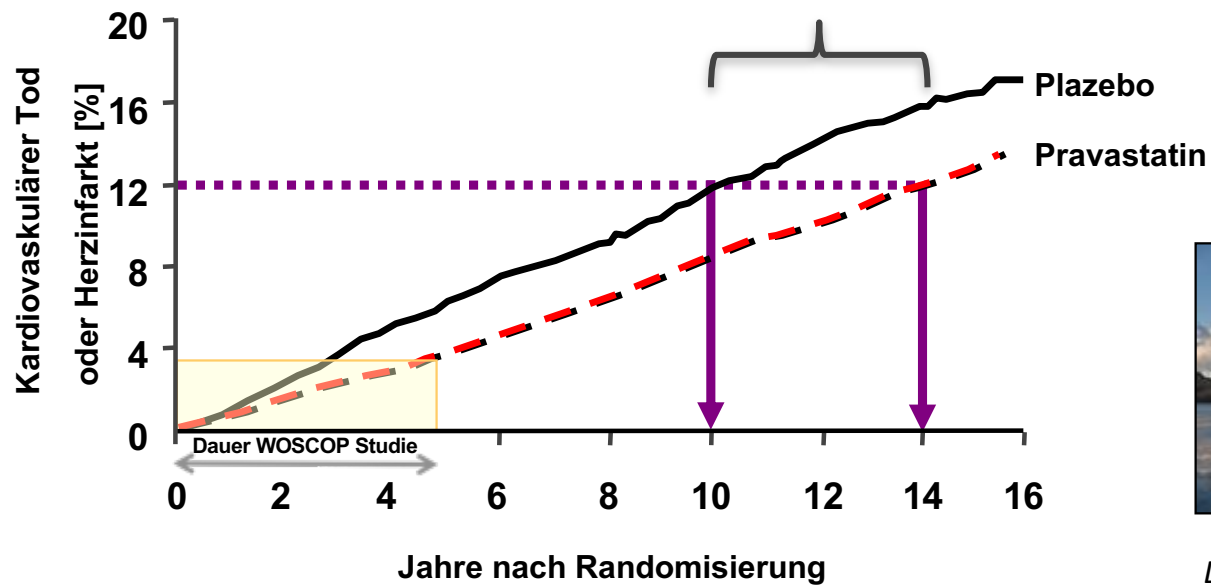
Risiko-Reduktion in der Statin-Gruppe:

40% während der Studie ($p < 0.001$)

18% nach Ende der Studie ($p = 0.02$)

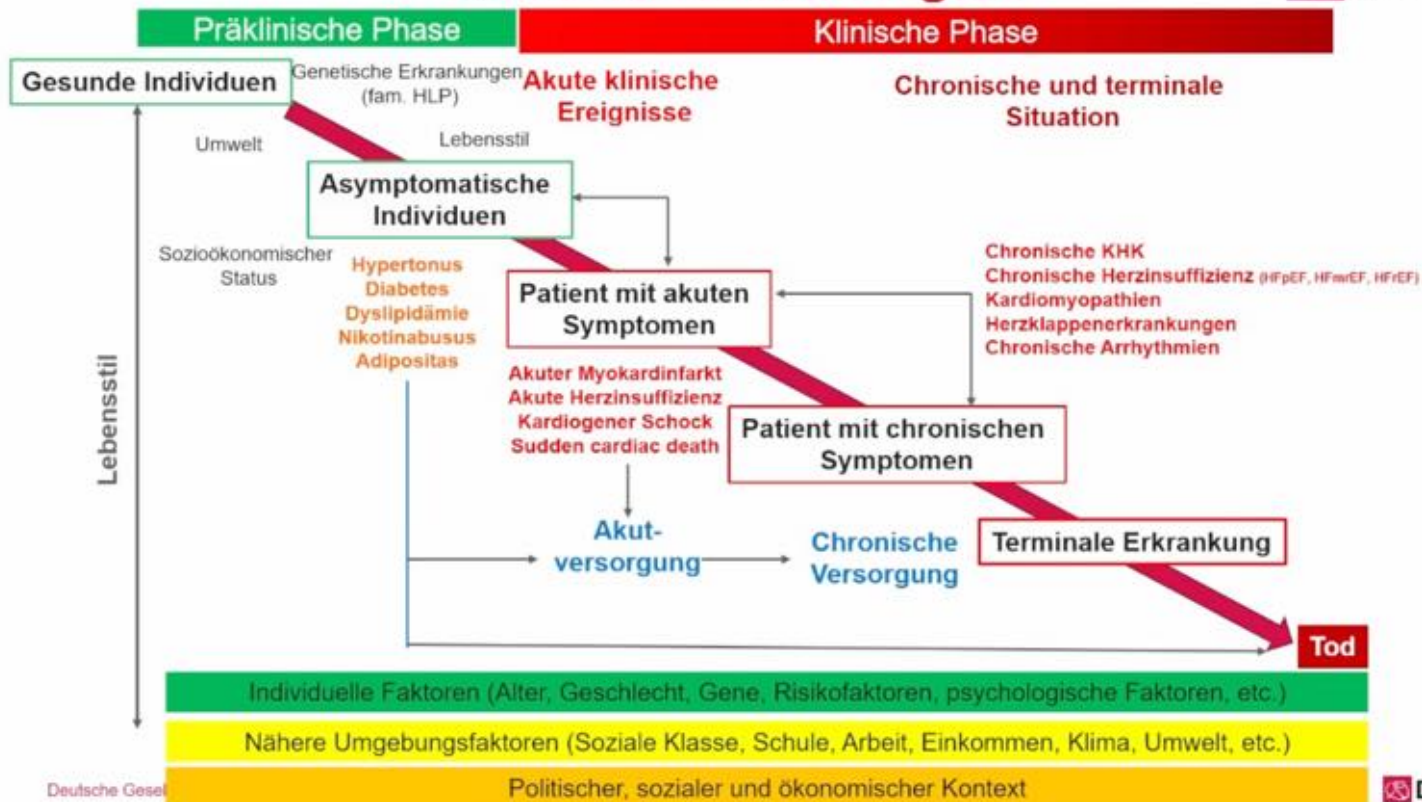
27% gesamt ($p < 0.001$)

4 gewonnene Ereignis-freie Lebensjahre

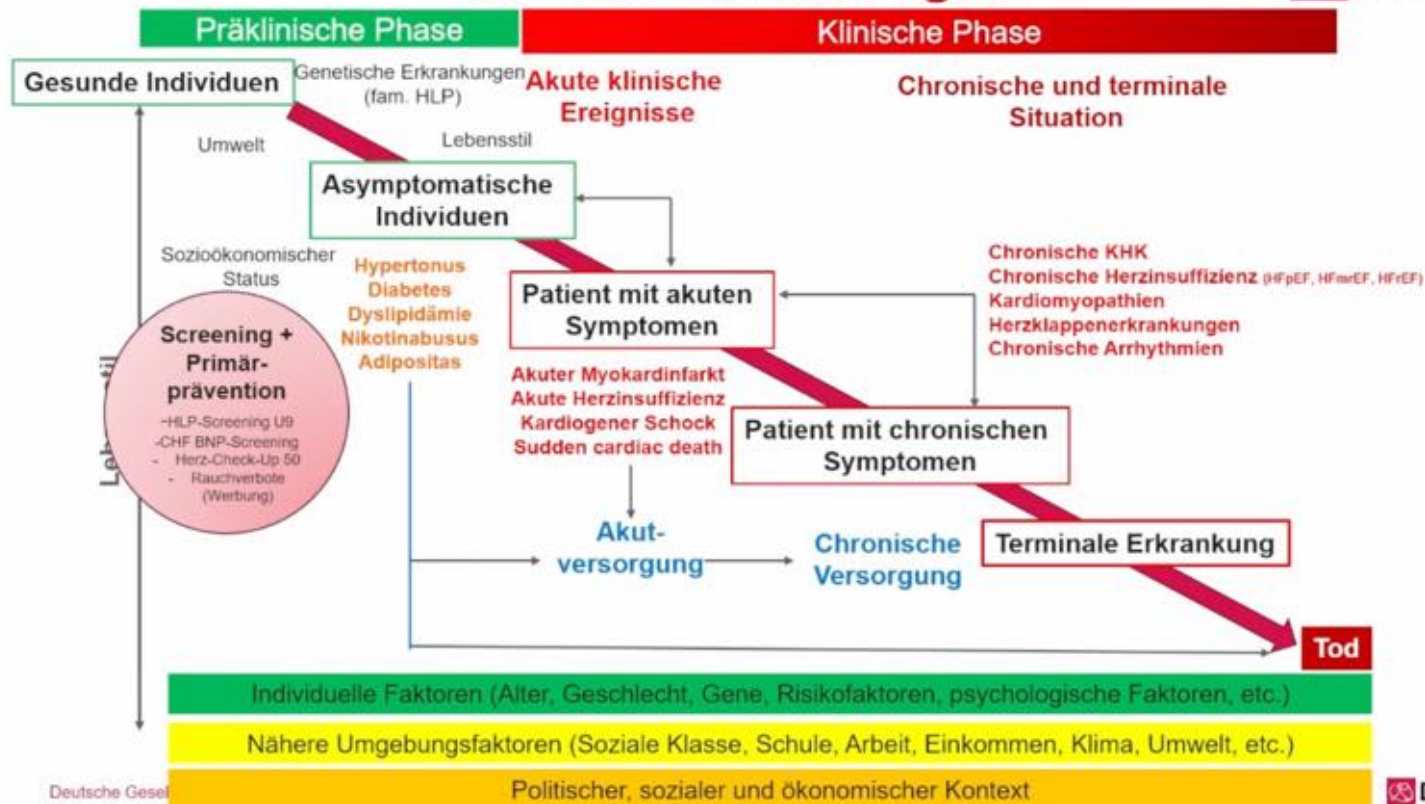


Laufs, Weintraub, Packard; EHJ 2013

Wo sind wir nicht gut?



Wo sind wir nicht gut?



HERZINFARKT MIT 35?

„OHNE
MICH!“

**MACH DEN
VRONI-CHECK!**
DIREKT BEIM KINDER- & JUGENDARZT



Träume Leben. Gesund bleiben.



bvki • Service

DigitalMed
Bayern

getestet durch
Bundesgesundheitsministerium für
Gesundheit und Pflege

MYVRONI.DE

HERZINFARKT MIT 35?

„OHNE MICH!“

**MACH DEN
VRONI-CHECK!**
DIREKT BEIM KINDER- & JUGENDARZT



Träume Leben. Gesund bleiben.

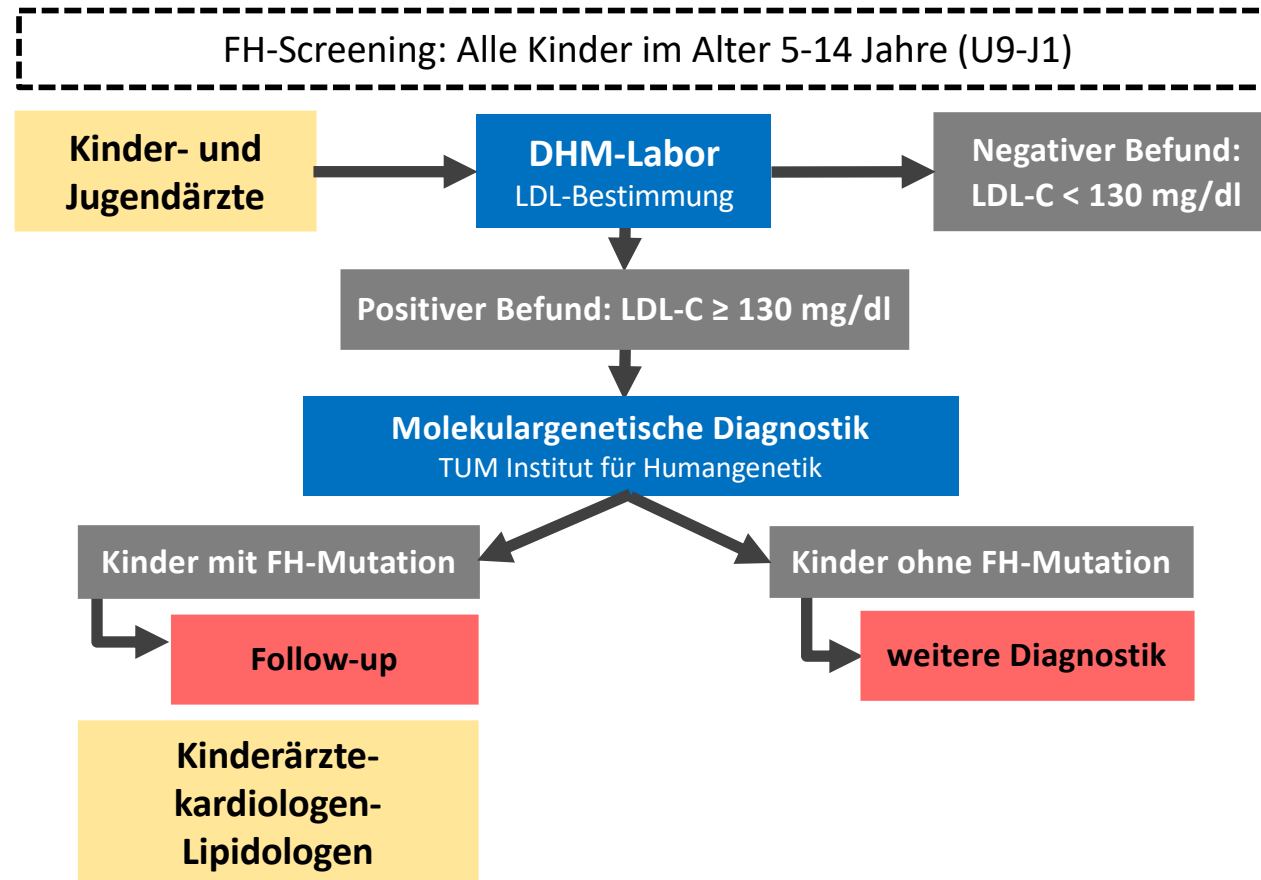


bvki • Service

DigitalMed
Bayern

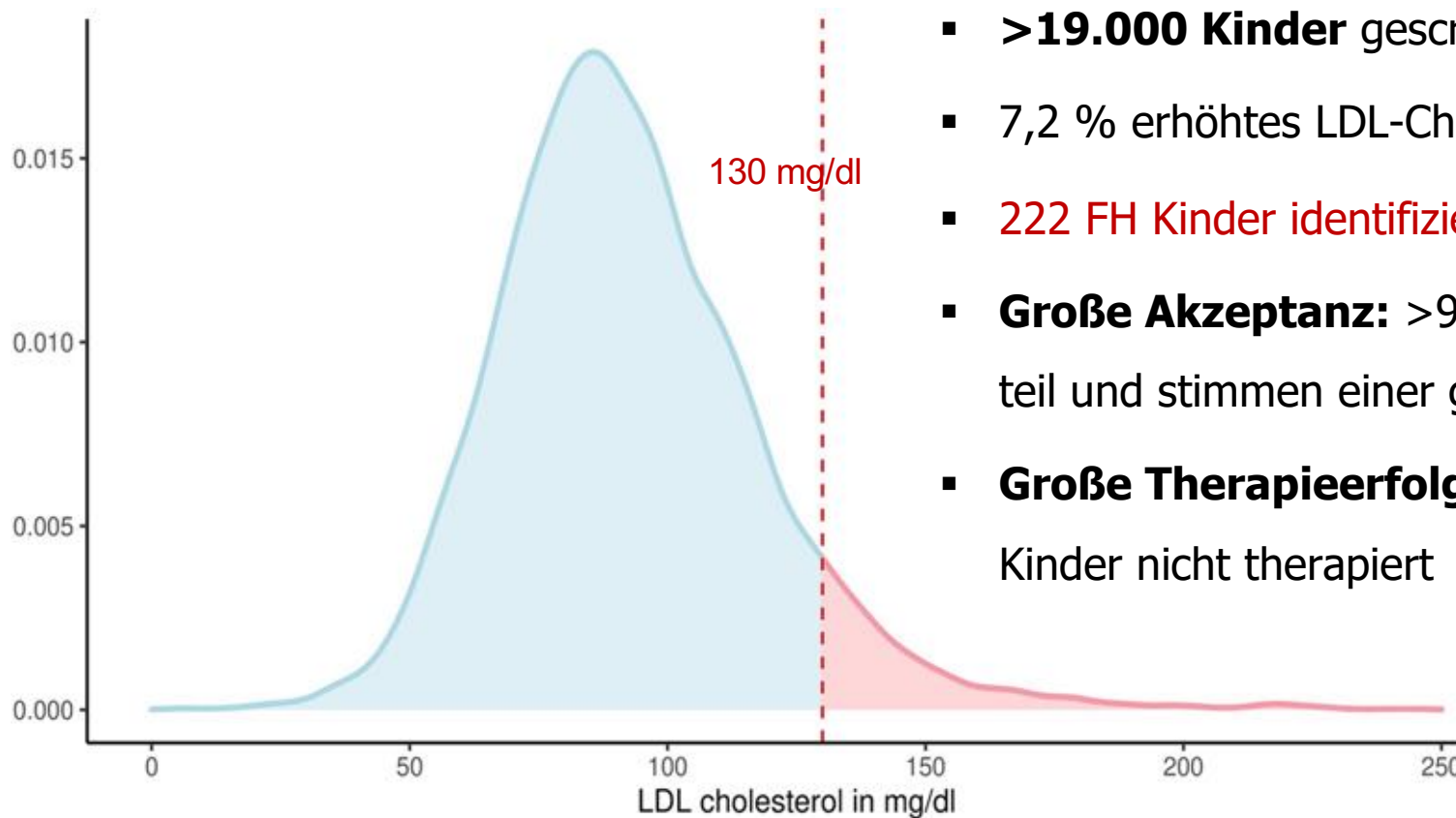
getestet durch
Bundesgesundheitsministerium für
Gesundheit und Pflege

MYVRONI.DE



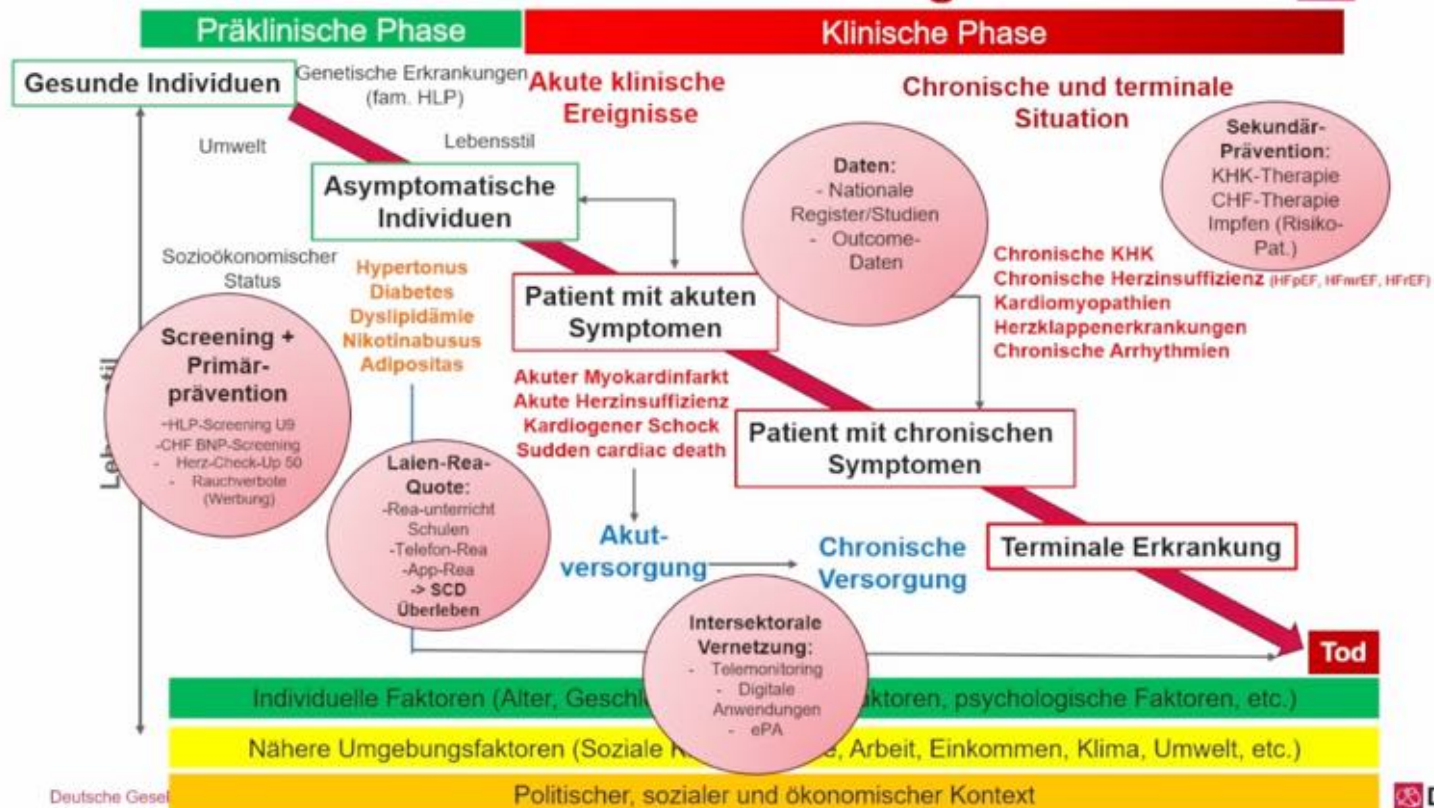
Vroni-Studienbüros: zentrale Organisation, Datenmanagement

Ergebnisse

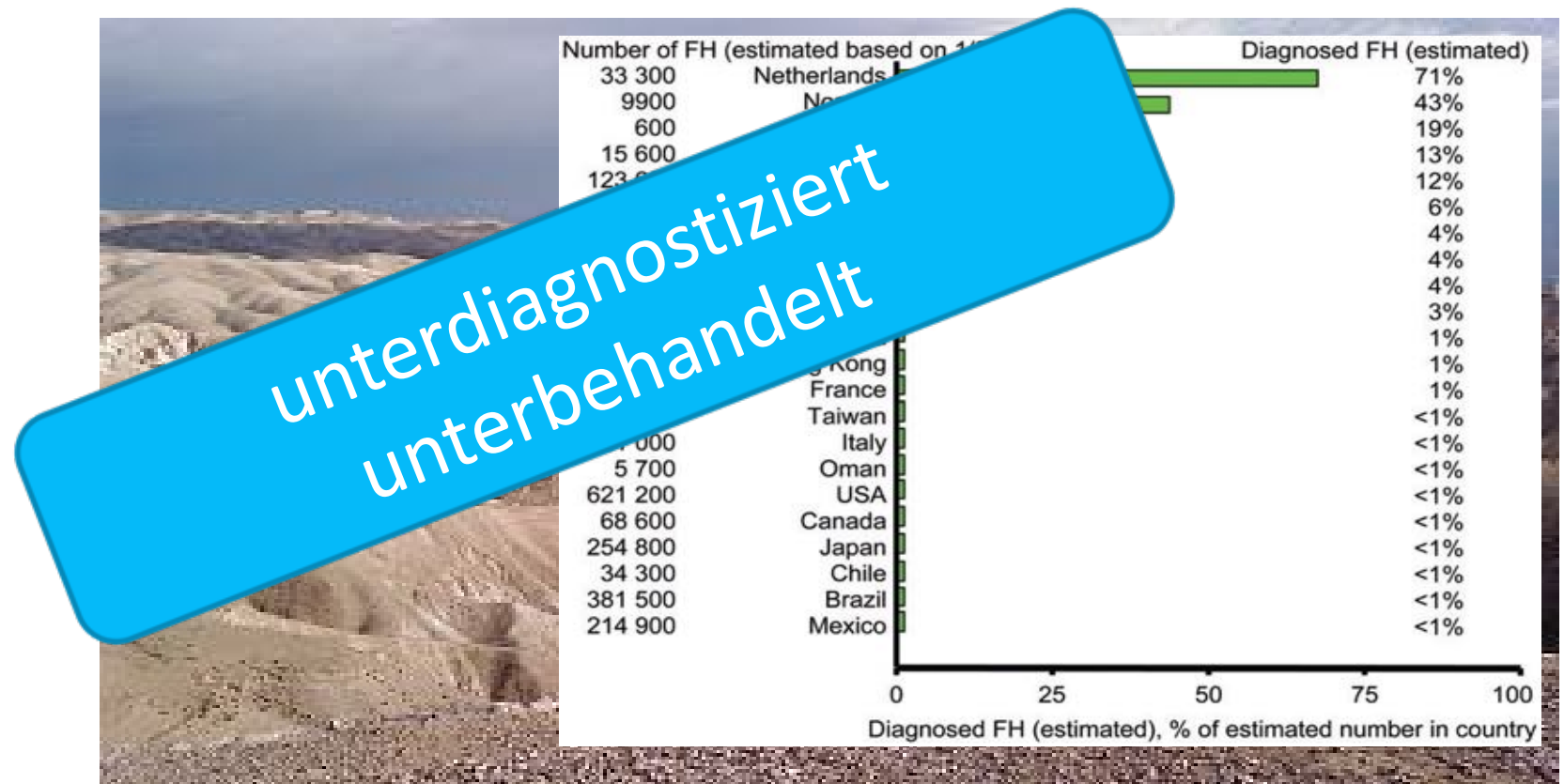


- **>19.000 Kinder** gescreent (♀ 49% | ♂ 51%)
- 7,2 % erhöhtes LDL-Cholesterin
- **222 FH Kinder identifiziert**
- **Große Akzeptanz:** >96% nehmen direkt an VRONI teil und stimmen einer gen. Diagnostik zu
- **Große Therapieerfolge:** weniger als 17% der FH-Kinder nicht therapiert

Wo sind wir nicht gut?



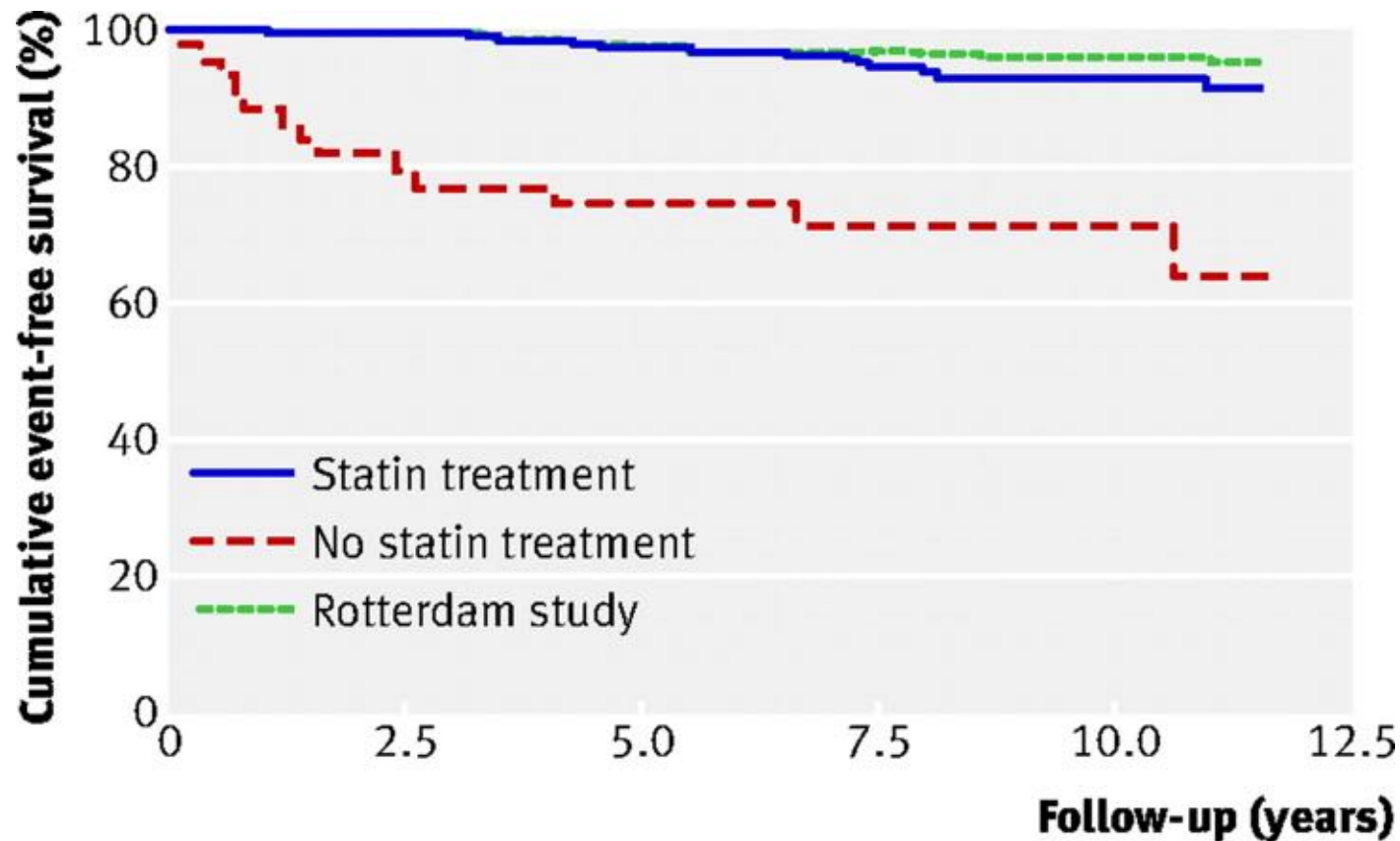
Familiäre Hypercholesterolämie in Europa



Eur Heart J. 2013 Dec;34(45):3478-90a. doi: 10.1093/eurheartj/eh273. Epub 2013 Aug 15.

Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit und ohne Statin

2146 Patienten mit FH, Simvastatin oder Atorvastatin, mittlerer Follow-up 8,5 Jahre



Versmissen J et al. BMJ 2008;337:bmj.a2423

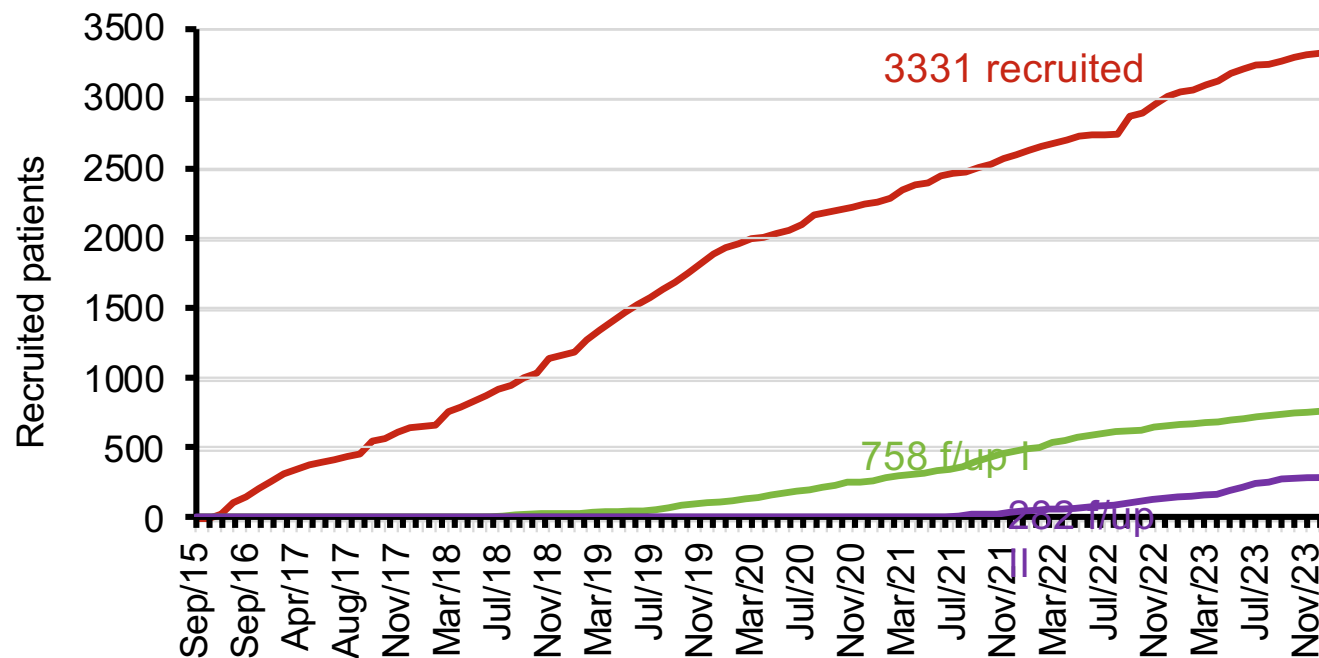
CareHigh: Patientenregister für Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland

Winfried März, Mannheim und Graz

CaRe High wurde unterstützt von Amgen und Sanofi
Care High wird aktuell unterstützt von Amgen, Novartis and Ultragenyx

CaRe High

Aktueller Stand (Stand: November 2023)



F/up, follow-up; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol
 Speaker's own data on file – **DO NOT copy or distribute**



Merkmale der Patienten

Baseline

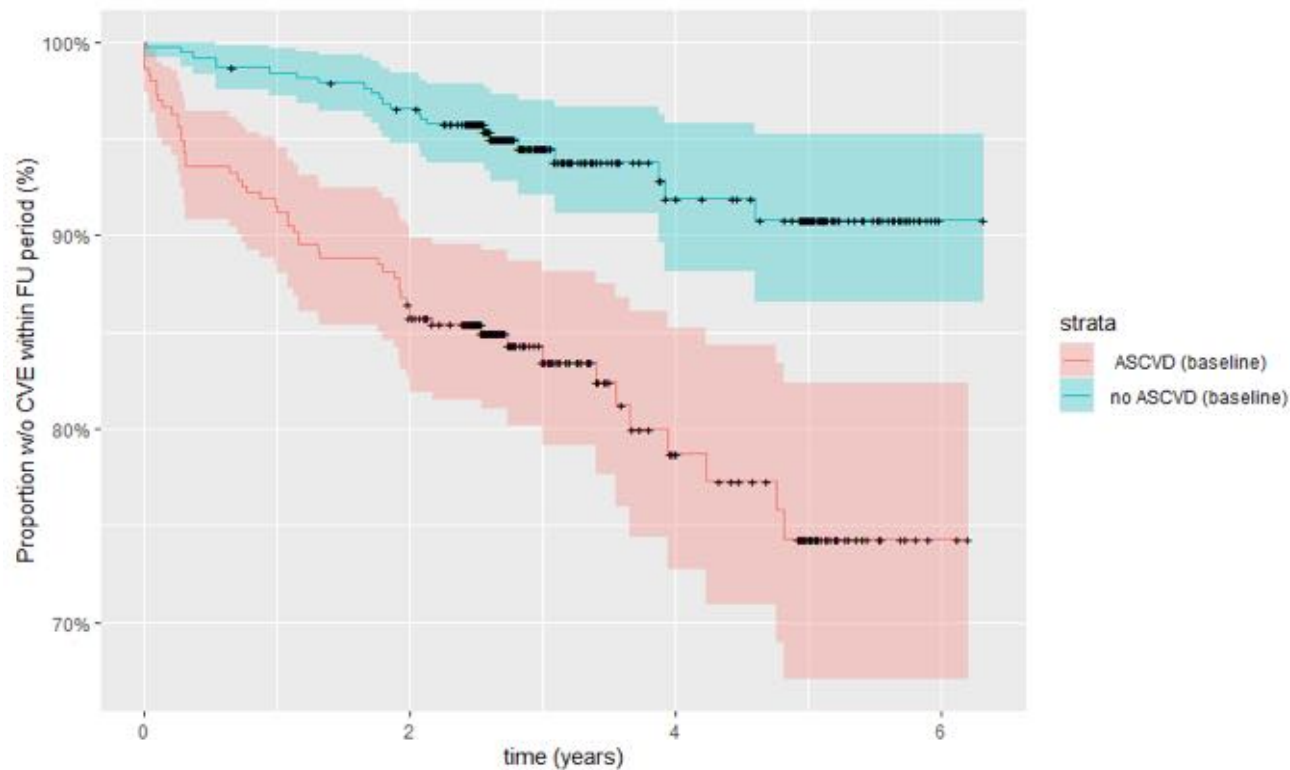
Data sets	1501 (female n=819; male n=682)
Mittleres Gesamtcholesterin (mit Behandlung) \pm SD	226 \pm 81 mg/dL
Mittelwert LDL-C \pm SD	151 \pm 73 mg/dL
Mittlerer LDL-C-Wert korrigiert für Behandlung \pm SD	278 \pm 147 mg/dL
Mittlerer BMI \pm SD	26.6 \pm 5 kg/m ²
Durchschnittliches Alter bei Einschluß \pm SD	54 \pm 14 years
Wenigstens ein weiterer Risikofaktor*	531 (35.4%)
Mittleres Alter bei der Erstdiagnose \pm SD	40 \pm 14 years
Genetik verfügbar, n	297
Genetisch bestätigte FH, n	150

*BMI >30 kg/m², diabetes mellitus (type 1/2) or hypertension

BMI, body mass index, FH, familial hypercholesterolaemia; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; SD, standard deviation

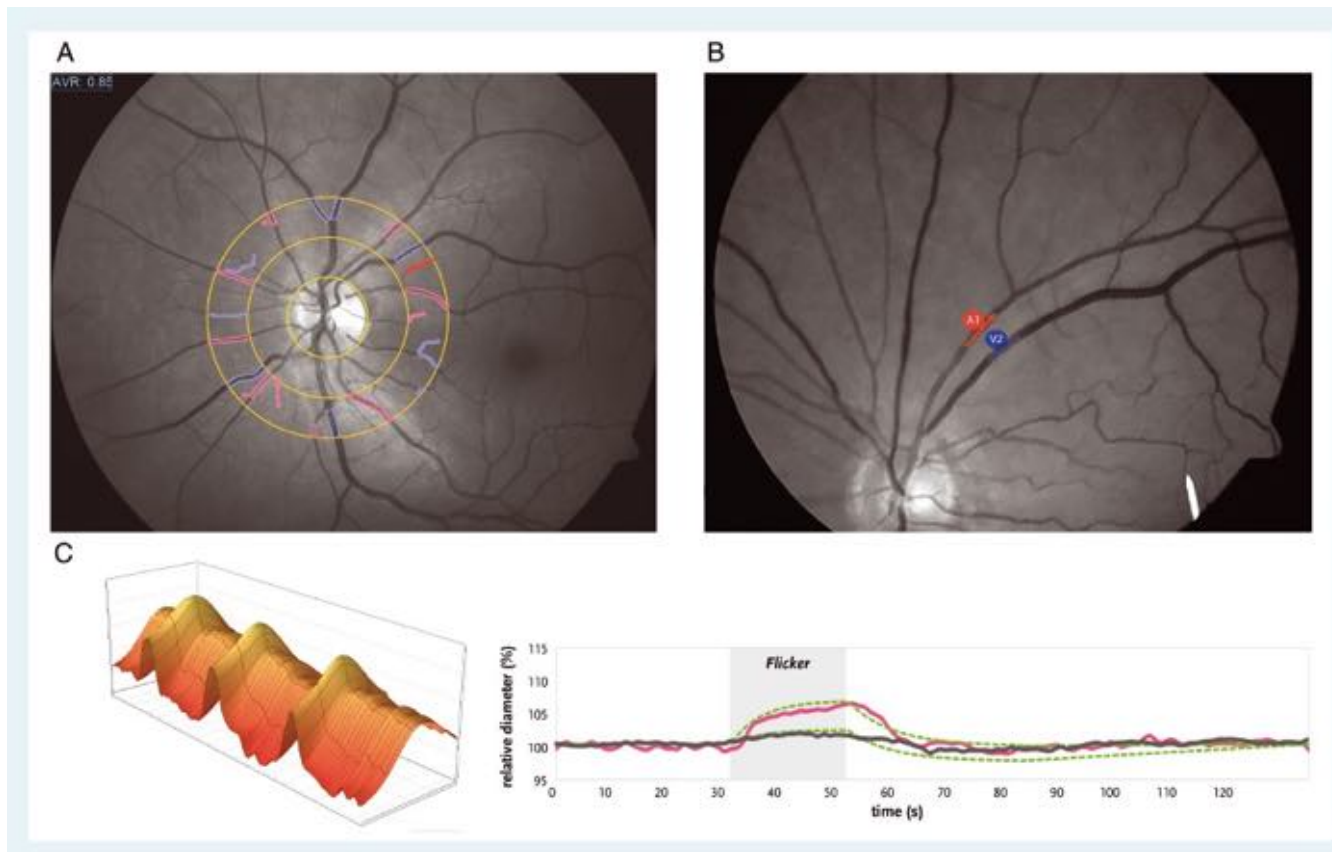
März W *et al. Atheroscler Plus* 2023;53:6–15

Hot off the press: Ereignisse

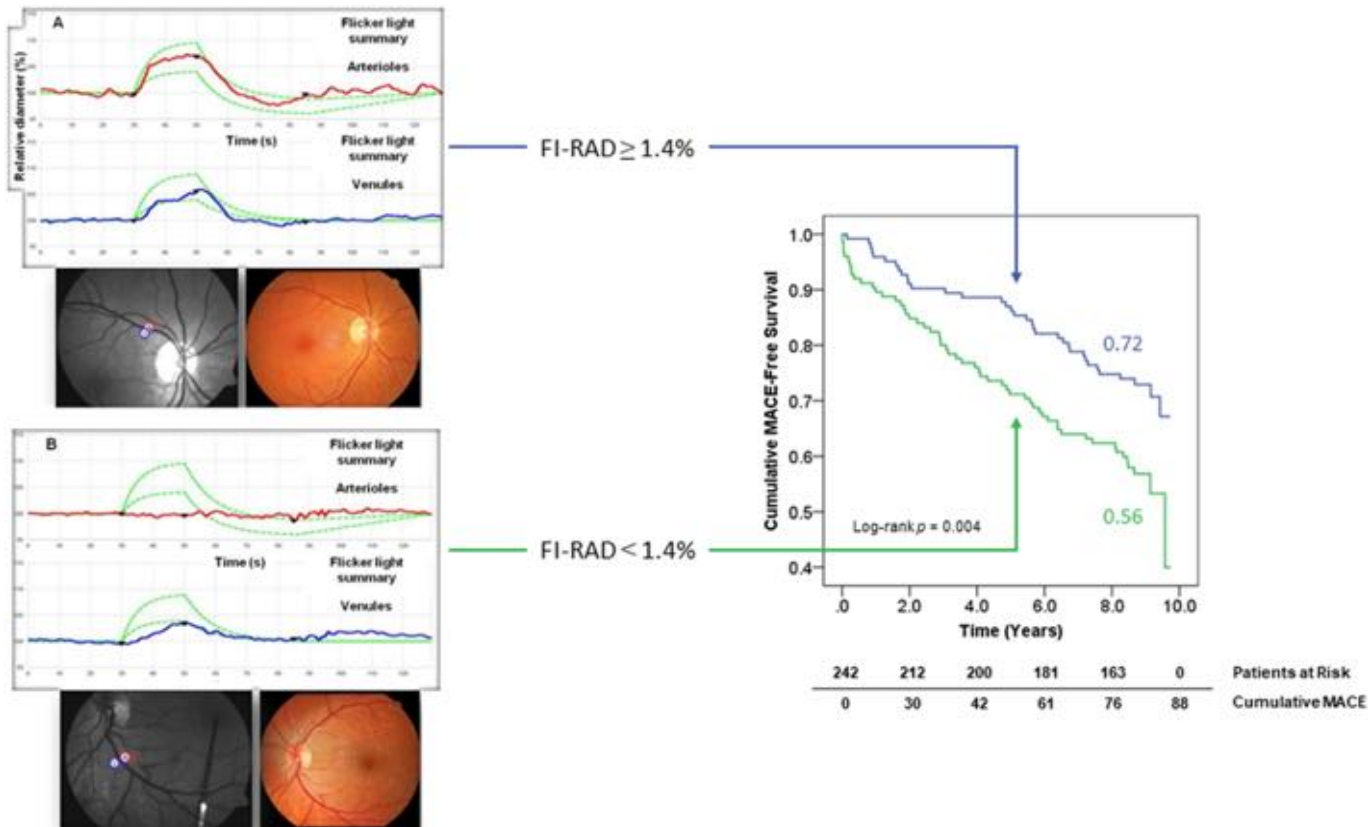


Die retinale Gefäßanalyse

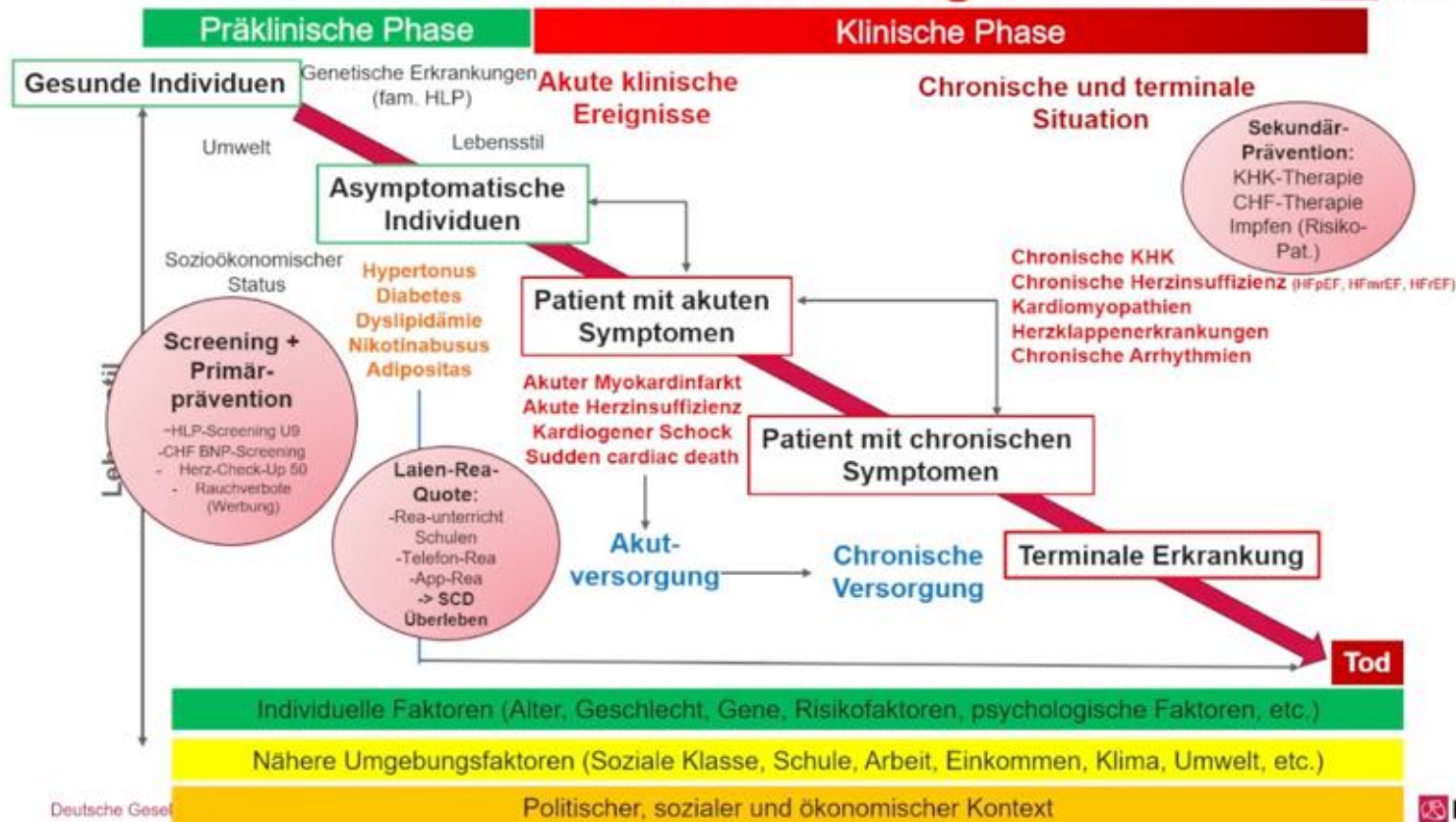
Statische und dynamische Gefäßanalyse



Eingeschränkte retinale mikrovaskuläre Funktion Ist mit kardiovaskulären Ereignissen assoziiert



Wo sind wir nicht gut?



Kontroverse zwischen DEGAM und ESC/EAS

	Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) ¹	ESC/EAS-Leitlinie ²
“fire & forget”	✓	✗
“treat to target”	✓ <ul style="list-style-type: none"> LDL-C Zielwert von <70 mg/dL keine Lp(a)-Testung empfohlen 	✓ <ul style="list-style-type: none"> LDL-C Reduktion um ≥50% von Baseline und LDL-C Zielwert von <55 mg/dL (<1,4 mmol/L) Lp(a)-Testung mindestens einmal im Leben empfohlen, um Patient*innen mit sehr hohen Lp(a) Spiegeln von >180 mg/dL (>430 nmol/L) zu identifizieren

➔ Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) hat die ESC/EAS-Leitlinie zum Management von Dyslipidämien anerkannt.

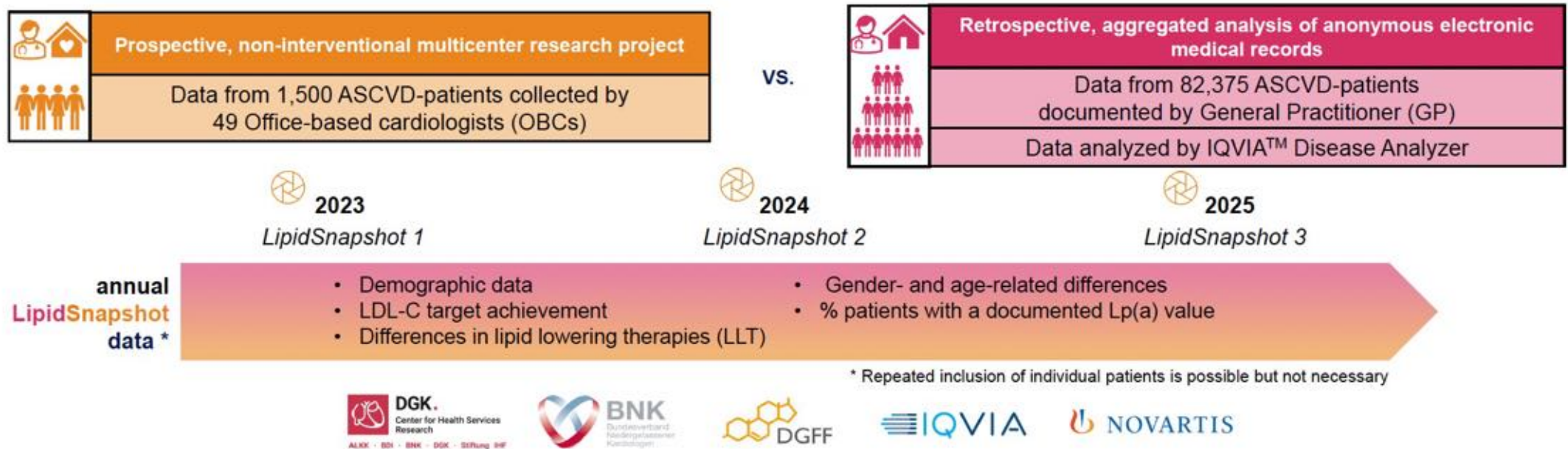
1. Nationale Versorgungsleitlinie (NVL) Chronische KHK, Version 6

2. 2019 (ESC/EAS) guidelines for the management of dyslipidemia || François Mach et al. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>

Lipid ShapShot



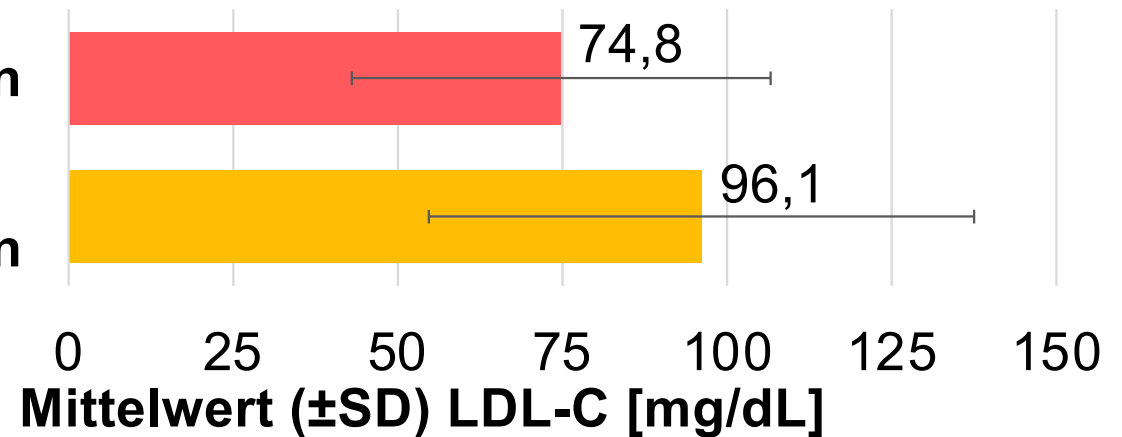
Figure 1. Study design of LipidSnapshot



LDL-Cholesterin bei ASCVD-Patienten

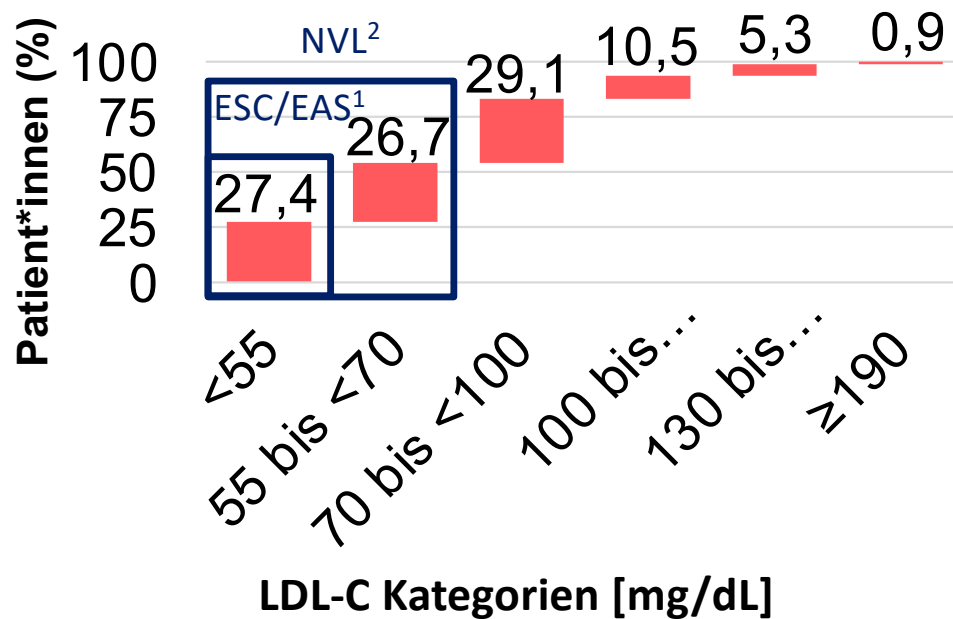
niedergelassene Kardiolog*innen

Allgemein-
mediziner*innen

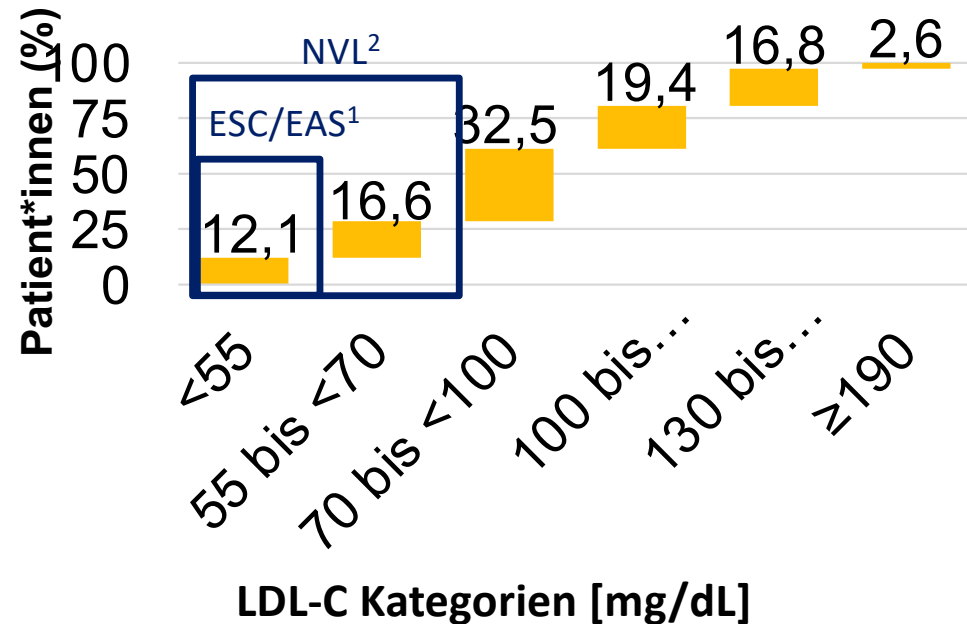


LDL-Cholesterin Kategorien bei ASCVD-Patienten

Niedergelassene Kardiologen



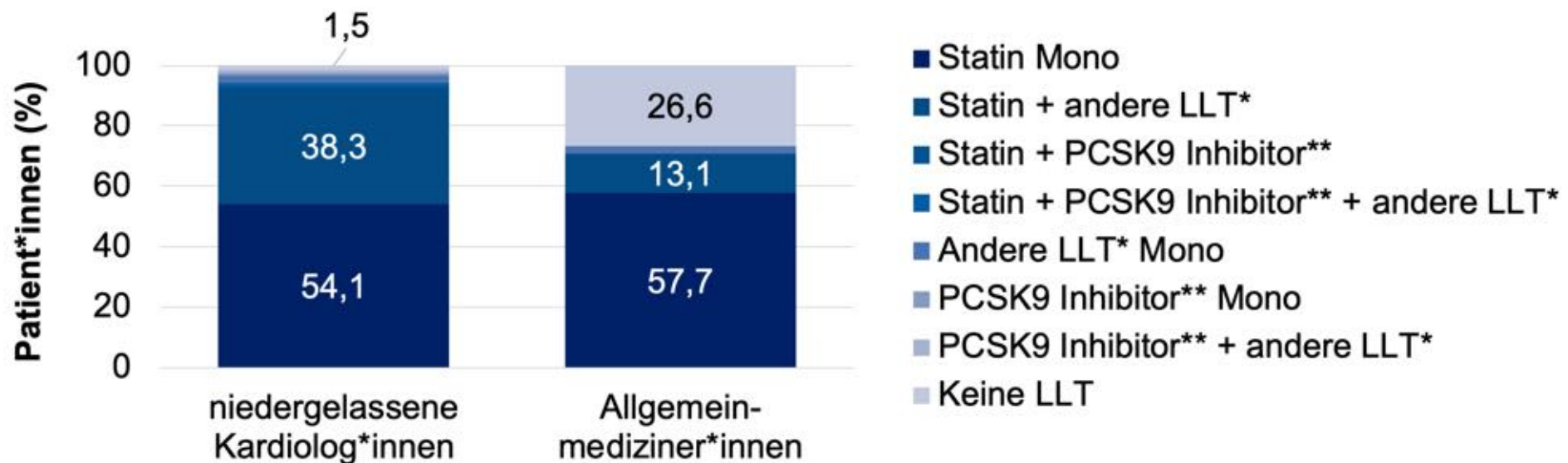
Allgemeinmediziner



Ergebnisse

Unterschiede bei der Wahl der lipidsenkenden Behandlung (LLT)

Anteil an ASCVD-Patienten nach Wahl der LLT

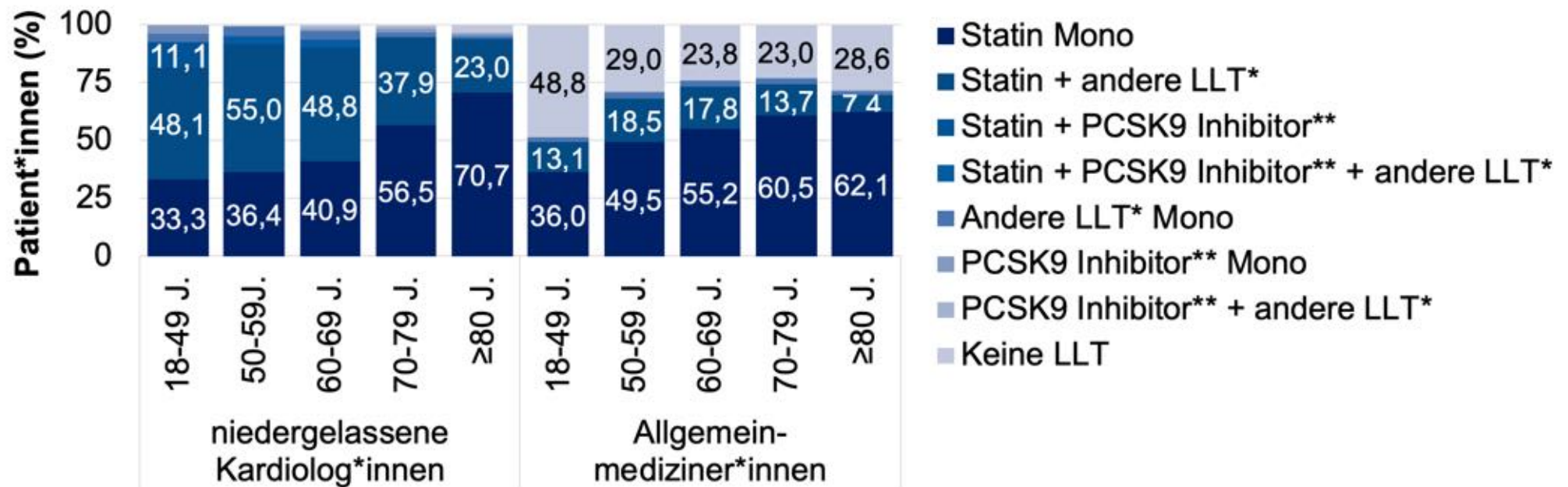


- ASCVD-Patienten, die durch Allgemeinmediziner betreut werden, erhielten häufiger keine LLT
- Durch niedergelassene Kardiolog*innen betreute ASCVD-Patient*innen erhielten häufiger Statine plus andere LLTs

Ergebnisse

Altersspezifische Unterschiede bei der Wahl der LLT

Wahl des LLTs nach Alter



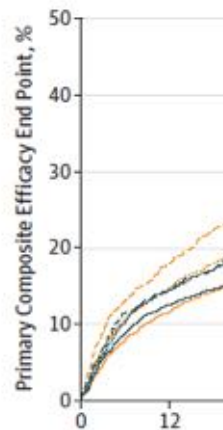
- **Unabhängig von der betreuenden Fachrichtung erhalten ältere Patienten häufiger eine Statin-Monotherapie.**

Simvastatin/ezetimib vs. Placebo nach akutem Koronarereignis nach Alter

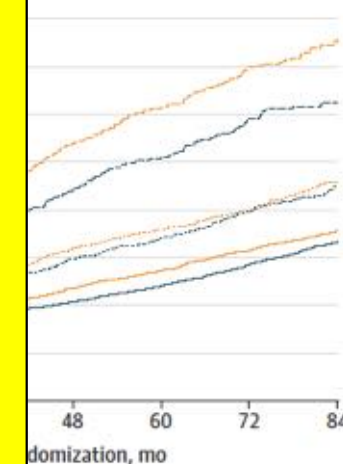
18144 mittleres

(15,4 %) > 75 Jahre

A Primary composite efficacy end point, %



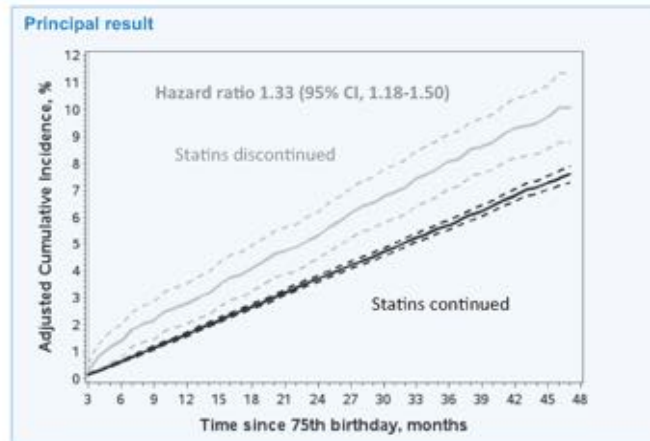
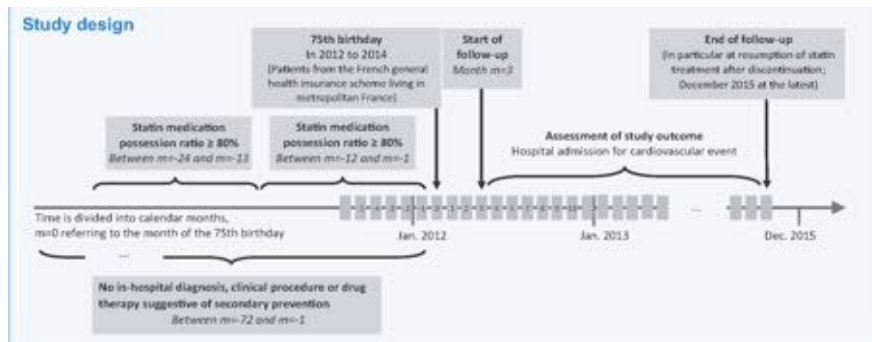
> 75 Jahre
NNT 11
< 75 Jahre
NNT 125



Primärprävention – bei über 75 Jährigen

Absetzen einer Statin Therapie erhöht die kardiovaskuläre Mortalität

120.173 Individuen; Follow-up 2,4 Jahre, 17.204 (14,4 %) Statin abgesetzt,
5396 (4,5 %) CV-Ereignisse



German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life

Table 3 In-hospital mortality

	2005			2007			2009			P
	STEMI	NSTEMI	Total	STEMI	NSTEMI	Total	STEMI	NSTEMI	Total	
Number of cases, n	101 423	103 598	205 021	90 585	120 574	211 159	78 113	124 996	203 109	
Death, n (%)	11 396 (11.2)	11 378 (11.0)	22 774 (11.1)	10 744 (11.9)	11 935 (9.9)	22 679 (10.7)	9 498 (12.2)	12 362 (9.9)	21 860 (10.8)	<0.0001
Men, n (%)	5934 (8.9)	5796 (9.4)	11 730 (9.2)	5801 (9.6)	6179 (8.5)	11 980 (9.0)	5259 (9.9)	6671 (8.7)	11 930 (9.2)	<0.0001
Women, n (%)	5462 (15.6)	5582 (13.3)	11 044 (14.4)	4943 (16.5)	5755 (12.0)	10 698 (13.8)	4239 (16.9)	5691 (11.7)	9930 (13.5)	<0.0001
Age ≥ 75	6767 (21.2)	7964 (16.8)	14 731 (18.5)	6312 (22.5)	8399 (15.0)	14 711 (17.5)	5451 (22.9)	8711 (14.9)	14 162 (17.2)	<0.0001
Hypertension, n (%)	4266 (7.0)	4242 (6.3)	8508 (6.6)	4088 (7.5)	4819 (6.0)	8907 (6.6)	3627 (7.5)	5546 (6.4)	9173 (6.8)	<0.005
DM type 2, n (%)	3189 (13.6)	3264 (10.5)	6453 (11.8)	2996 (14.3)	3649 (9.8)	6645 (11.4)	2463 (13.8)	3836 (9.8)	6299 (11.1)	STEMI 0.1086; NSTEMI <0.005
LVF, n (%)	4131 (16.6)	4138 (14.8)	8269 (15.6)	4074 (16.9)	5095 (14.0)	9169 (15.2)	3702 (16.8)	5623 (13.8)	9325 (14.9)	STEMI 0.7596; NSTEMI <0.005
CKD, n (%)	957 (25.0)	1162 (16.9)	2119 (19.8)	1086 (22.7)	1780 (14.2)	2866 (16.6)	1476 (20.5)	2772 (13.3)	4248 (15.1)	<0.0001
CA, n (%)	3967 (6.5)	1674 (3.5)	5641 (5.2)	4420 (7.4)	2113 (3.5)	6533 (5.4)	4819 (8.4)	2774 (4.0)	7593 (6.0)	<0.0001
PCI, n (%)	3323 (6.3)	982 (3.2)	4305 (5.2)	3873 (7.2)	1297 (3.2)	5170 (5.5)	4236 (8.1)	1752 (3.8)	5988 (6.1)	<0.0001
CABG, n (%)	492 (10.9)	387 (7.9)	879 (9.4)	460 (11.5)	452 (7.2)	912 (8.9)	387 (11.6)	541 (7.5)	928 (8.8)	STEMI 0.4892; NSTEMI 0.3073

In-hospital mortality is displayed as total number of deaths and percentages related to the respective type of AMI and year. In-hospital mortality among sub-groups is annually displayed as absolute number of deaths and deaths per registered cases of the respective sub-group. P-values were calculated for trend over time for STEMI and NSTEMI ($P < 0.01$ was considered significant).

DM, diabetes mellitus; LVF, left ventricular failure; CKD, chronic kidney disease; CA, coronary angiography; PCI, percutaneous coronary intervention; CABG, coronary artery bypass graft.

German nationwide data on current trends and management of acute myocardial infarction: discrepancies between trials and real-life

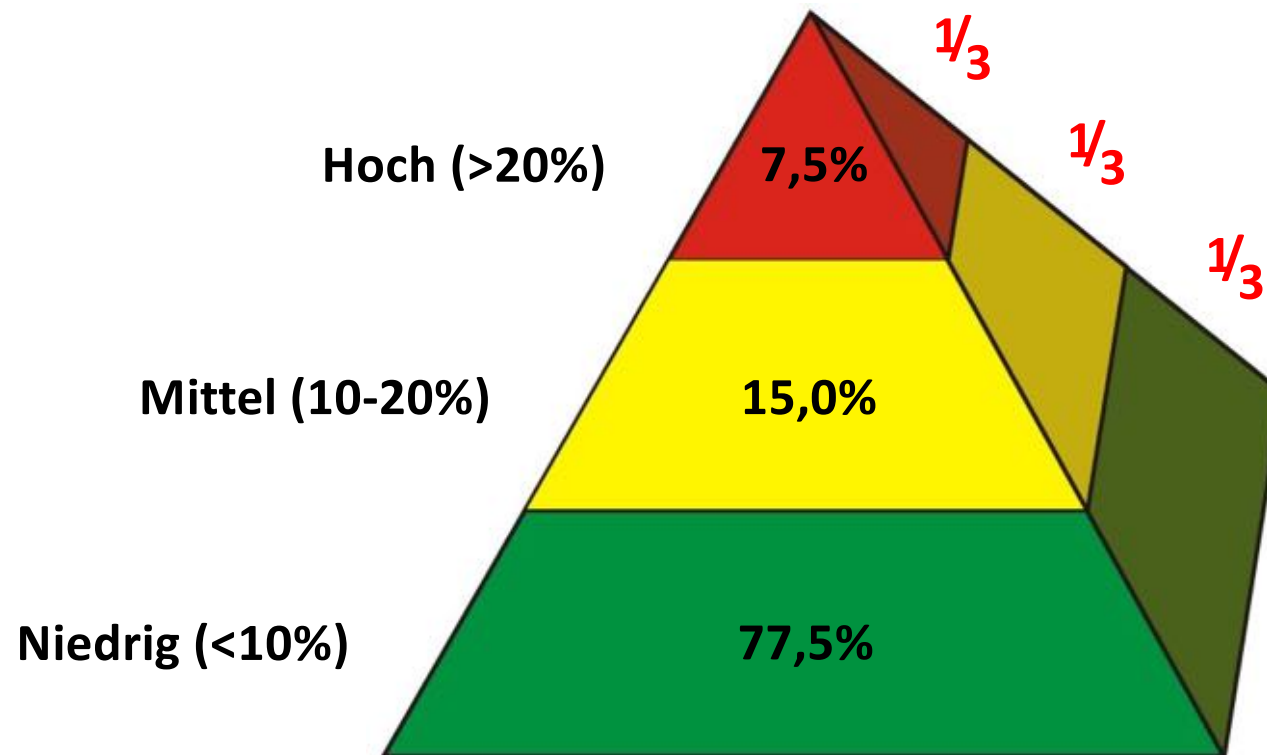
Table 2 In-hospital treatment

	2005			2007			2009			P
	STEMI	NSTEMI	Total	STEMI	NSTEMI	Total	STEMI	NSTEMI	Total	
Number of cases, n (% of all in the respective year)	101 423 (49.5)	103 598 (50.5)	205 021	90 585 (42.9)	120 574 (57.1)	211 159	78 113 (38.5)	124 996 (61.5)	203 109	
HLoS (days)	9.09	9.37	9.23	8.68	9.01	8.87	8.49	8.76	8.66	
HLoS in CA	8.88	8.67	8.79	8.72	8.56	8.64	8.61	8.43	8.51	<0.0001
HLoS in PCI	8.53	7.69	8.23	8.52	7.78	8.20	8.49	7.78	8.16	<0.0001
Total costs, €	No data available			535 078 162	643 037 303	1 178 114 465	501 230 272	702 217 189	1 203 447 461	
CA, n (%)	61 088 (60.2)	47 335 (45.7)	108 423 (52.9)	59 882 (66.1)	60 505 (50.2)	120 387 (57.0)	57 086 (73.1)	68 798 (55.0)	125 884 (62.0)	<0.0001
PCI, n (%)	52 979 (52.2)	30 296 (29.2)	83 275 (40.6)	53 828 (59.4)	40 329 (33.4)	94 157 (44.6)	51 998 (66.6)	45 700 (36.6)	97 698 (48.1)	<0.0001
PCI (% of CA)	(86.7)	(64.0)	(76.8)	(89.9)	(66.7)	(78.2)	(91.1)	(66.4)	(77.6)	
BM stent, n (% of PCI)	42 244 (79.7)	22 125 (73.0)	64 369 (77.3)	42 322 (78.6)	28 559 (70.8)	70 881 (75.3)	36 317 (69.8)	27 803 (60.8)	64 120 (65.6)	<0.0001
DE stent, n (% of PCI)	7923 (15.0)	6161 (20.3)	14 084 (16.9)	9111 (16.9)	9628 (23.9)	18 739 (19.9)	13 589 (26.1)	15 502 (33.9)	29 091 (29.8)	<0.0001
Thrombolysis, n (%)	3959 (3.9)	597 (0.6)	4556 (2.2)	2497 (2.8)	666 (0.6)	3163 (1.5)	1550 (2.0)	659 (0.5)	2209 (1.1)	STEMI <0.0001; NSTEMI 0.2865
GpIIb/IIIa, n (%)	No data available			No data available			19 360 (24.8)	9583 (7.7)	28 943 (14.3)	
Bivalirudin, n (%)	No data available			No data available			562 (0.7)	457 (0.4)	1019 (0.5)	
CABG, n (%)	4531 (4.5)	4871 (4.7)	9402 (4.6)	3995 (4.4)	6301 (5.2)	10 296 (4.9)	3327 (4.3)	7174 (5.7)	10 501 (5.2)	STEMI 0.0944; NSTEMI <0.0001

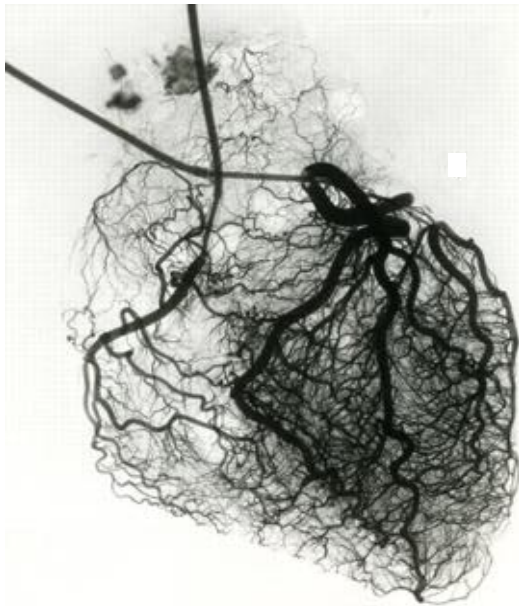
Quantity numbers, hospital length of stay, and costing data are displayed annually for STEMI, NSTEMI, and total AMI. Sub-groups are given as total number of cases and percentages related to the respective type of AMI and year. P-values were calculated for trend over time for STEMI and NSTEMI ($P < 0.01$ was considered significant).

HLoS, hospital length of stay; CA, coronary angiography; PCI, percutaneous coronary intervention; BM-stent, bare-metal stent; DE-stent, drug-eluting stent; GpIIb/IIIa, glycoprotein IIb/IIIa inhibitors; CABG, coronary artery bypass graft.

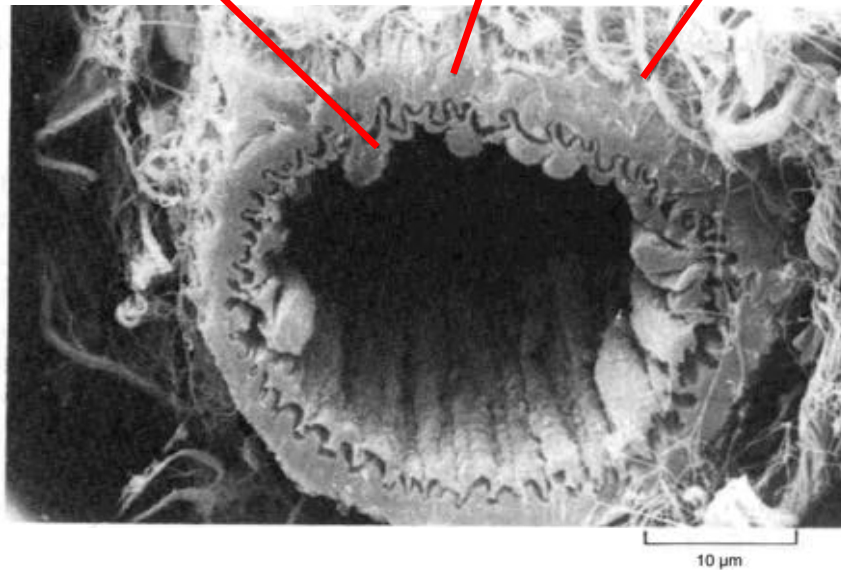
Risikopyramide



Endothelzellen beim Erwachsenen: ~ 10 Billionen
~ 1 kg
~ 4.000 – 7.000 m²



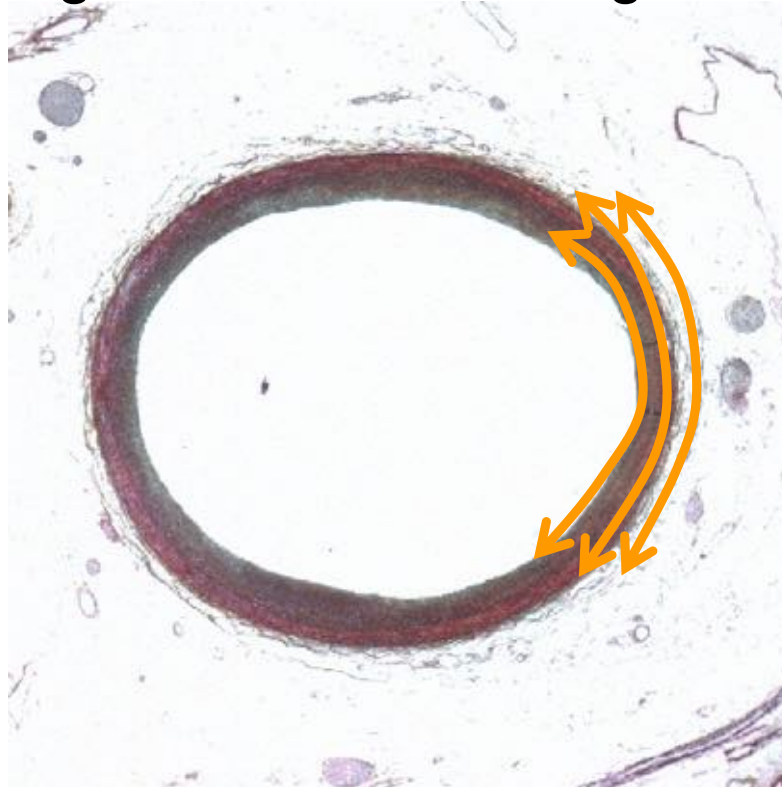
Endothelzelle Glatte Muskelzelle Adventitia



Berry, C. et al. Eur Heart J 2007 28:278-291

Pathologische Präparate

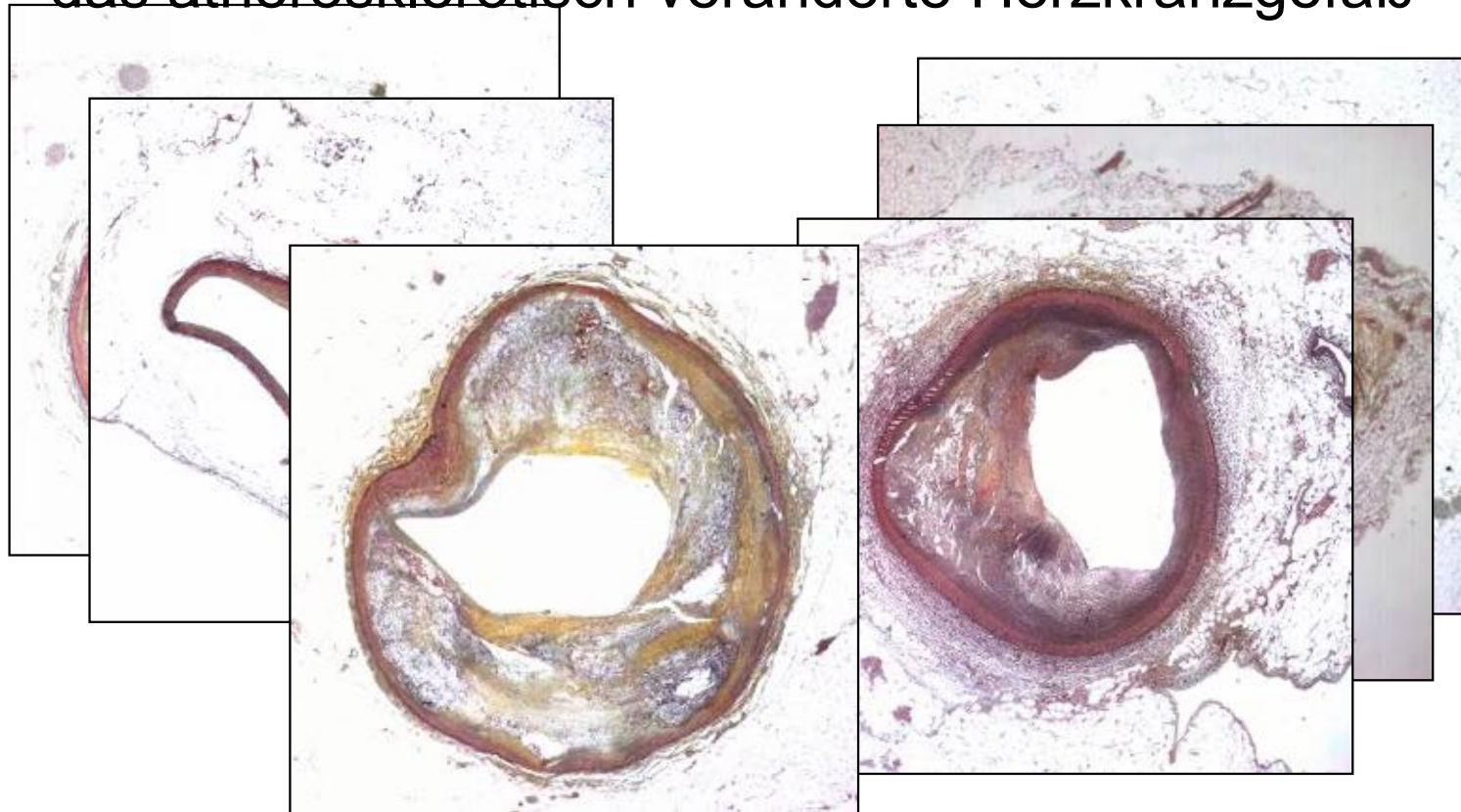
das gesunde Herzkranzgefäß



Virmani R. et al. Circulation 2006; 312: 1345-61.

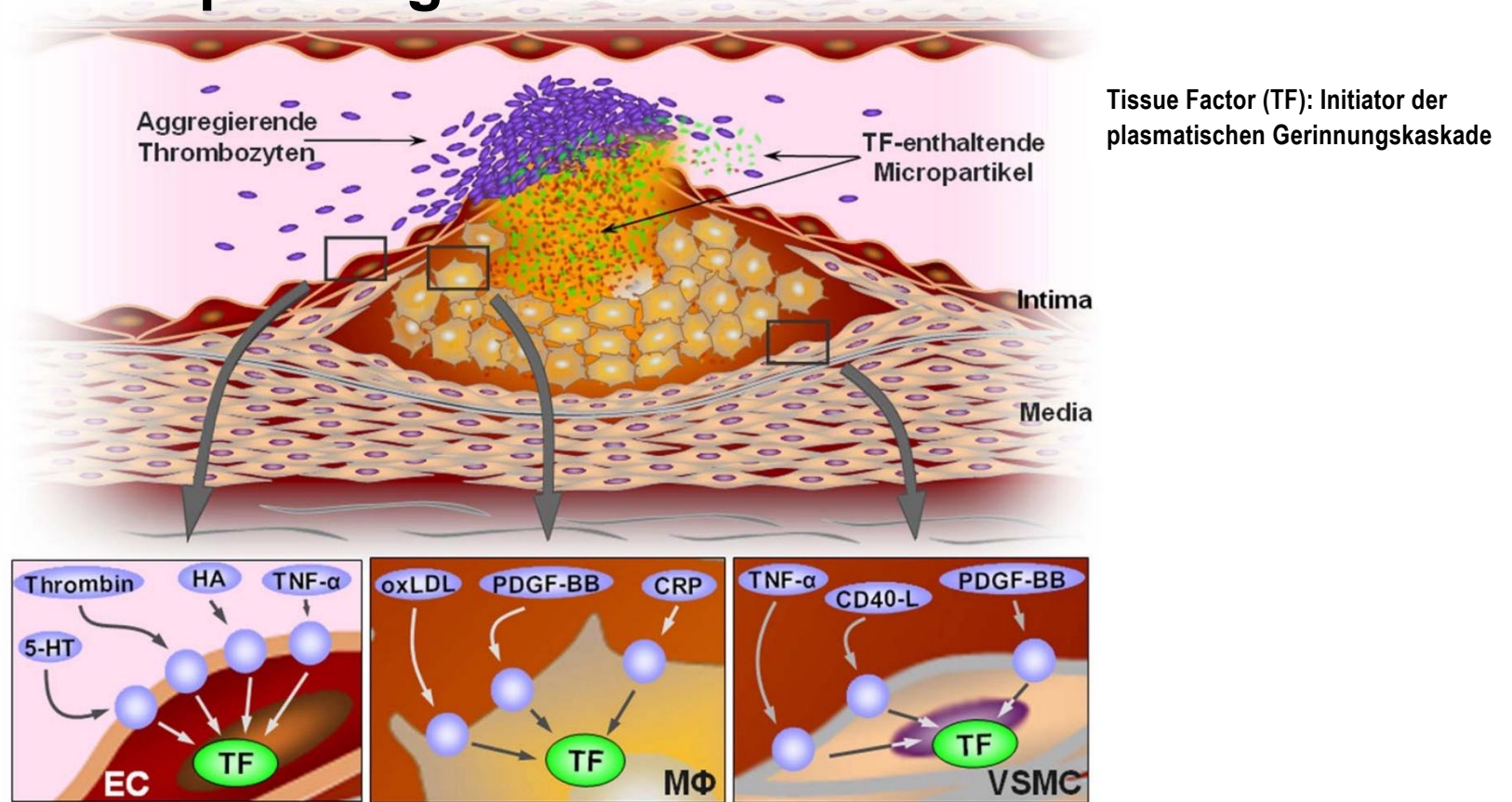
Pathologische Präparate

das atherosklerotisch veränderte Herzkranzgefäß



Virmani R. et al. Circulation 2006; 312: 1345-61.

Plaqueruptur führt zur Freisetzung des hochgradig prokoagulatorischen Inhalts



Steffel, J; Lüscher, T F (2010) in Hämostaseologie : Grundlagen, Diagnostik und Therapie.

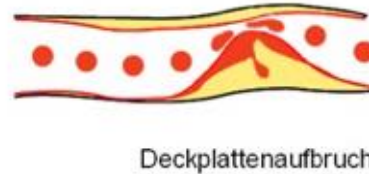
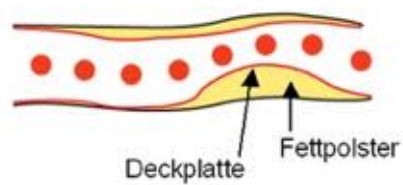
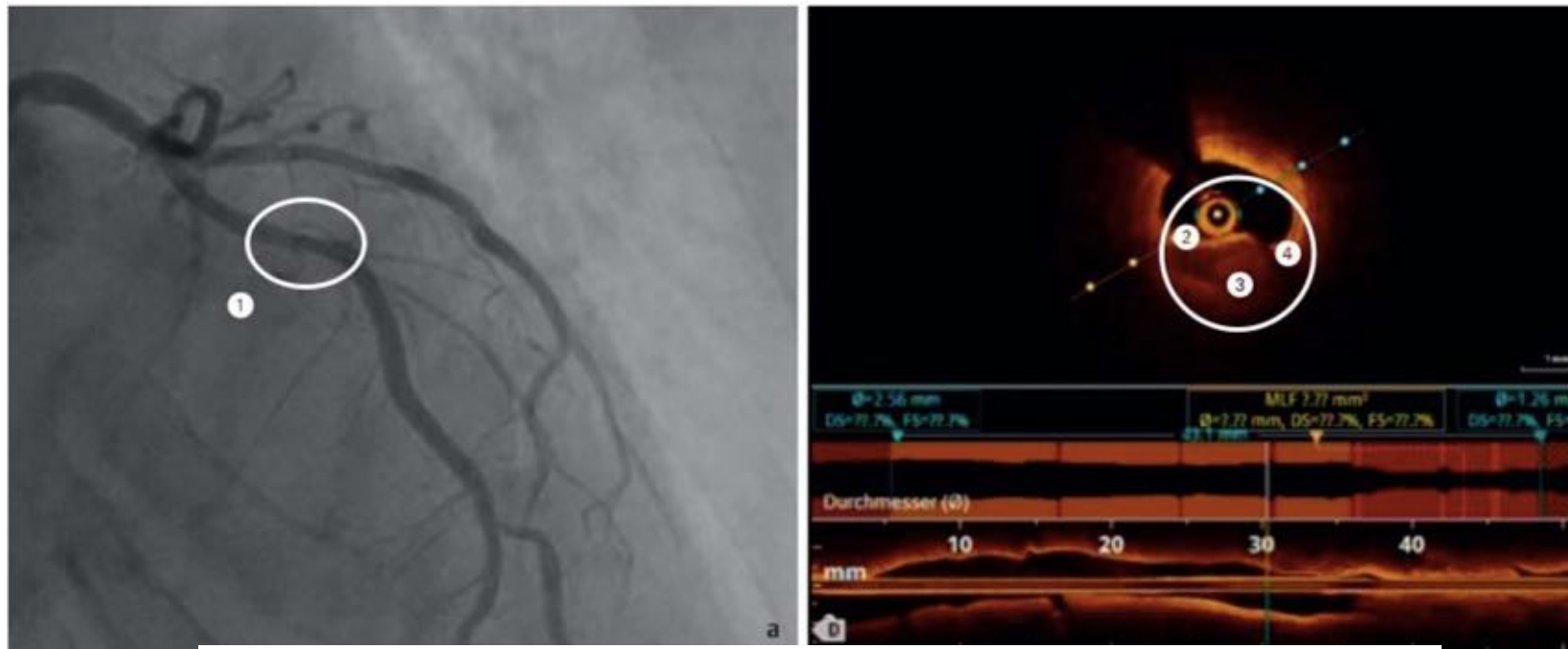
Patientin

Alter: 87 Jahre
Geschlecht: weiblich
Größe: 168cm
Gewicht: 64 kg
Familienanamnese: leer
Nichtraucher
Blutdruck: 120/70 mmHg

Gesamtcholesterin: 250 mg/dl
LDL: 186 mg/dl
HDL: 40 mg/dl
TG: 120 mg/dl
Nüchtern Glucose 75 mg/dl

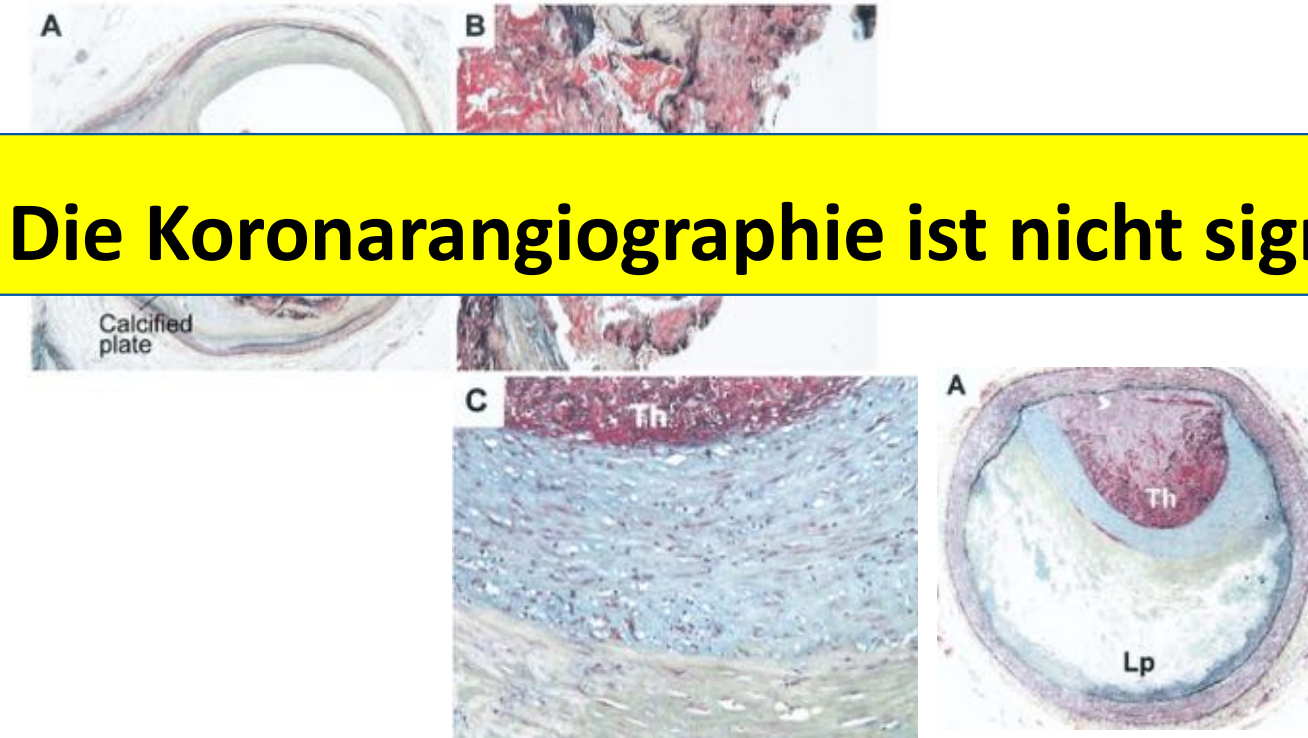


ST-Hebungsinfarkt der Vorderwand



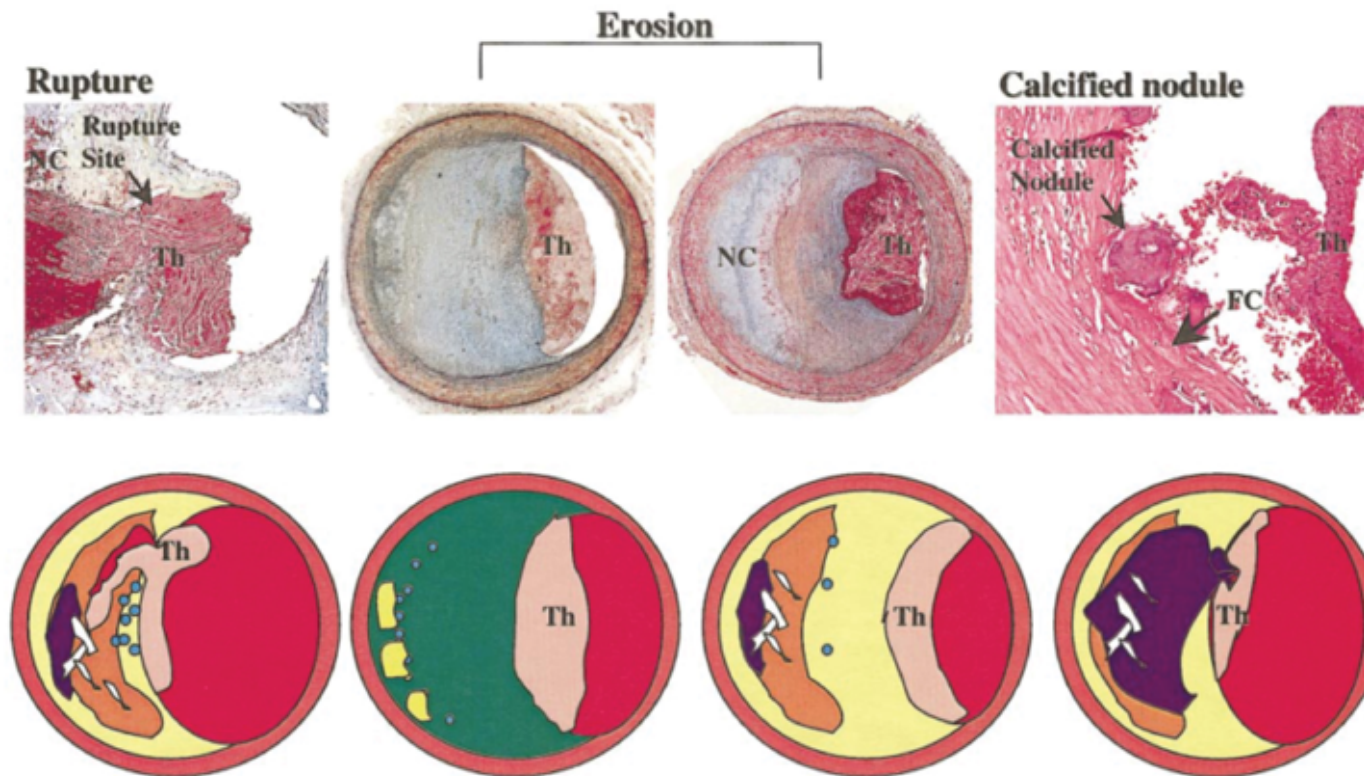
Pathology of the vulnerable Plaque

Zwei Drittel aller Myokardinfarkte liegen atherosklerotische Plaques < 50 % zugrunde



Die Koronarangiographie ist nicht signifikant

Konzept: Plaqueruptur – Plaque Erosion



The Erosion study



European Heart Journal (2017) 38, 792–800
doi:10.1093/eurheartj/ehw385

FASTTRACK CLINICAL RESEARCH
ESC Hot Line

Acute coronary syndromes

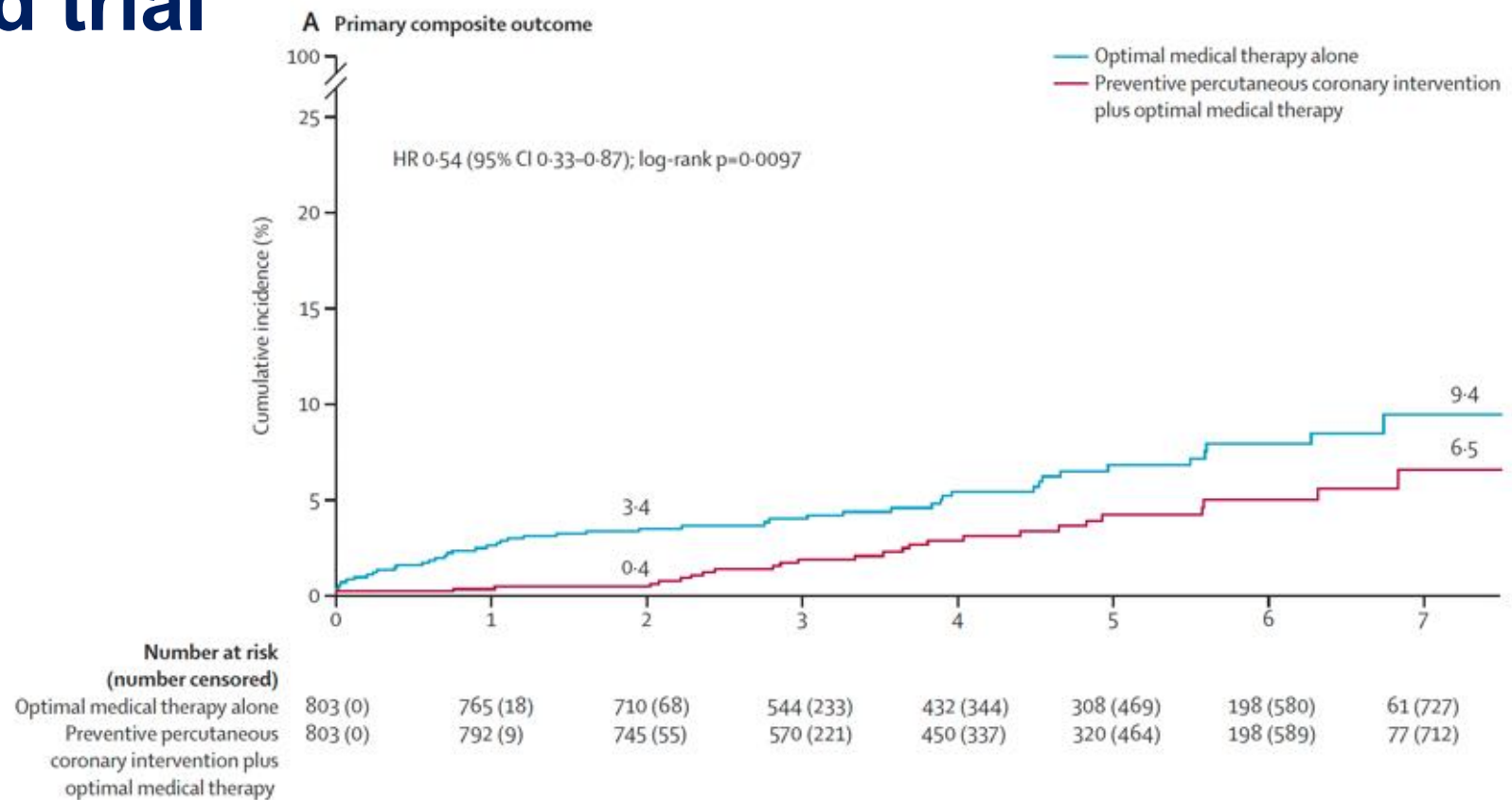
Effective anti-thrombotic therapy without stenting: intravascular optical coherence tomography-based management in plaque erosion (the EROSION study)

Haibo Jia^{1†}, Jiannan Dai^{2†}, Jingbo Hou^{1†}, Lei Xing³, Lijia Ma¹, Huimin Liu¹, Maoen Xu¹, Yuan Yao¹, Sining Hu¹, Erika Yamamoto², Hang Lee³, Shaosong Zhang¹, Bo Yu^{1*}, and Ik-Kyung Jang^{2*}

¹Department of Cardiology, The 2nd Affiliated Hospital of Harbin Medical University, The Key Laboratory of Myocardial Ischemia, Chinese Ministry of Education, 156 Xuefu Road, Nangang District, Harbin, Heilongjiang 150086, P.R. China; ²Cardiology Division, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 15 Fruit St., Q3B 805, Boston, MA 02114, USA; and ³Biostatistics Center, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, 55 Fruit St, Suite 540, Boston, MA 02114, USA

Received 23 June 2016; revised 27 July 2016; accepted 1 August 2016; online published ahead of print 30 August 2016
See page 801 for the editorial comment on this article (doi: 10.1093/eurheartj/ehw385)

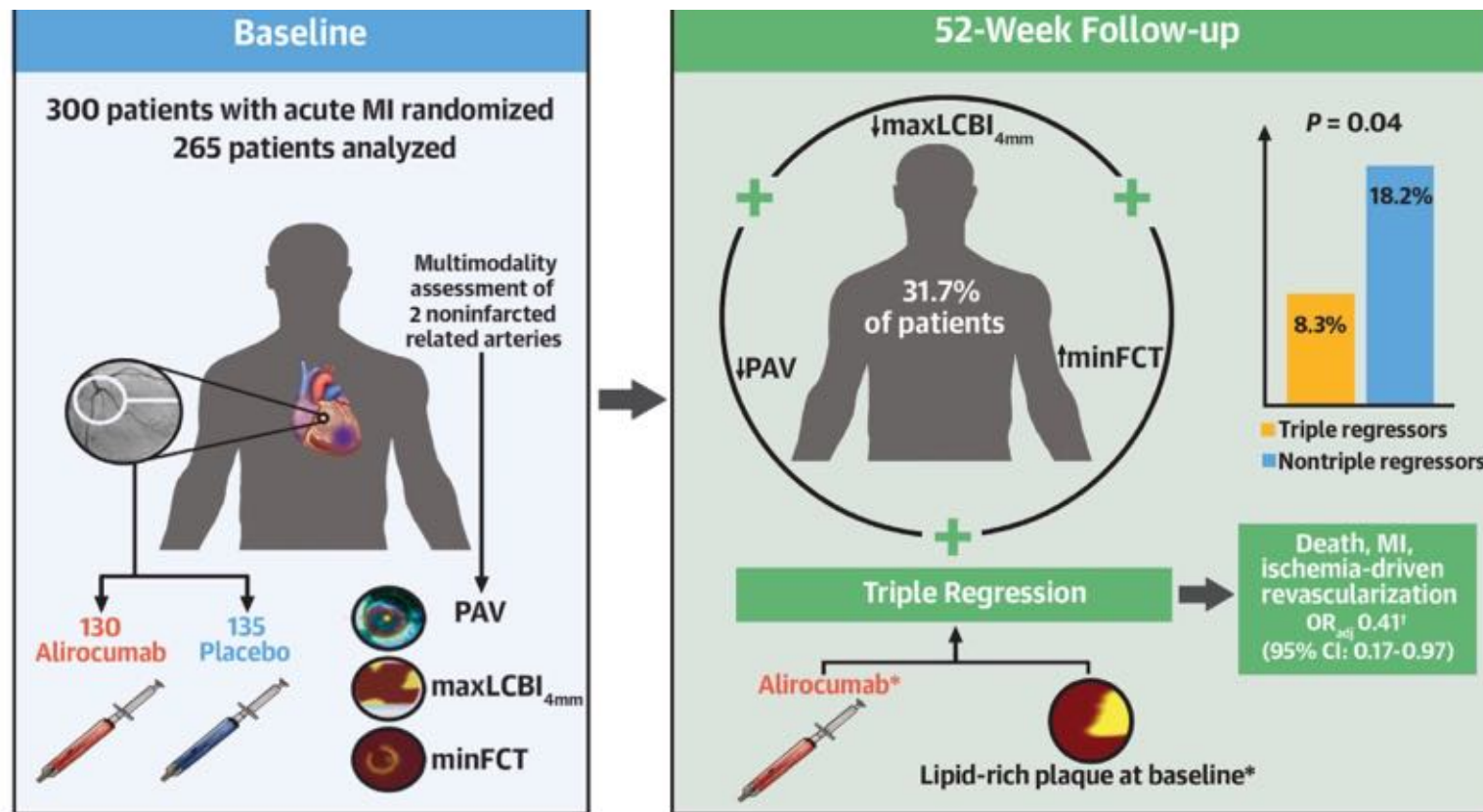
(PREVENT): a multicentre, open-label, randomised controlled trial



Park S.J. et al. The Lancet published online April 8, 2024 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00413-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00413-6).

PACMAN-AMI Trail

Triple regression in patients with acute myocardial infarctions treated with high-intensity lipid-lowering therapy



Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose

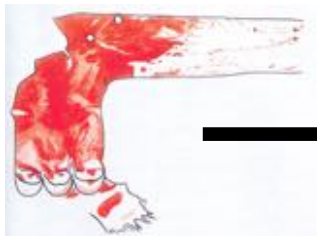


N. Anitschkow 1885-1964

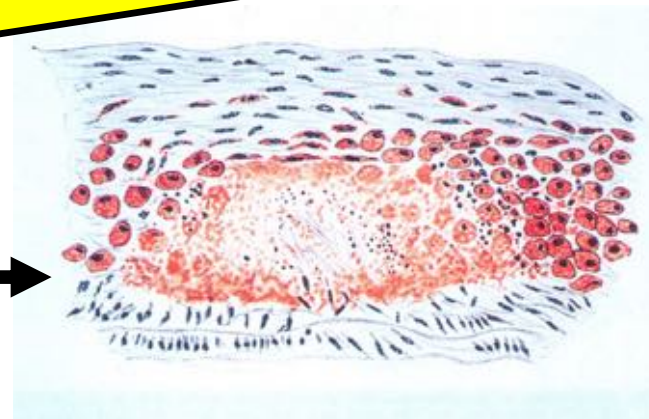


Cholesterin ist „per se“ atherogen

„Die sog. diätetische Form der Kaninchenatherosklerose wird augenscheinlich durch das sich in den Nahrungs-



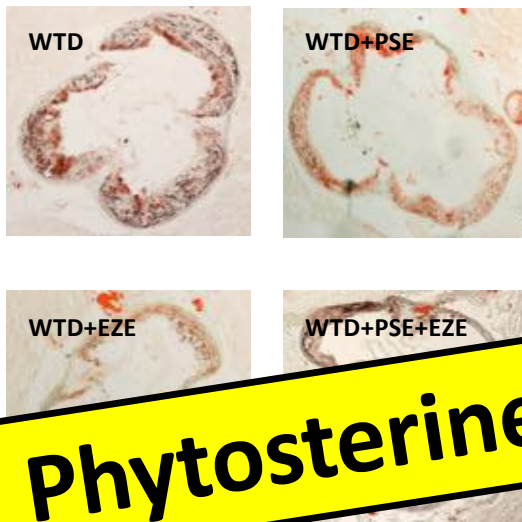
Kaninchen-Aorta, 61 Eigelb



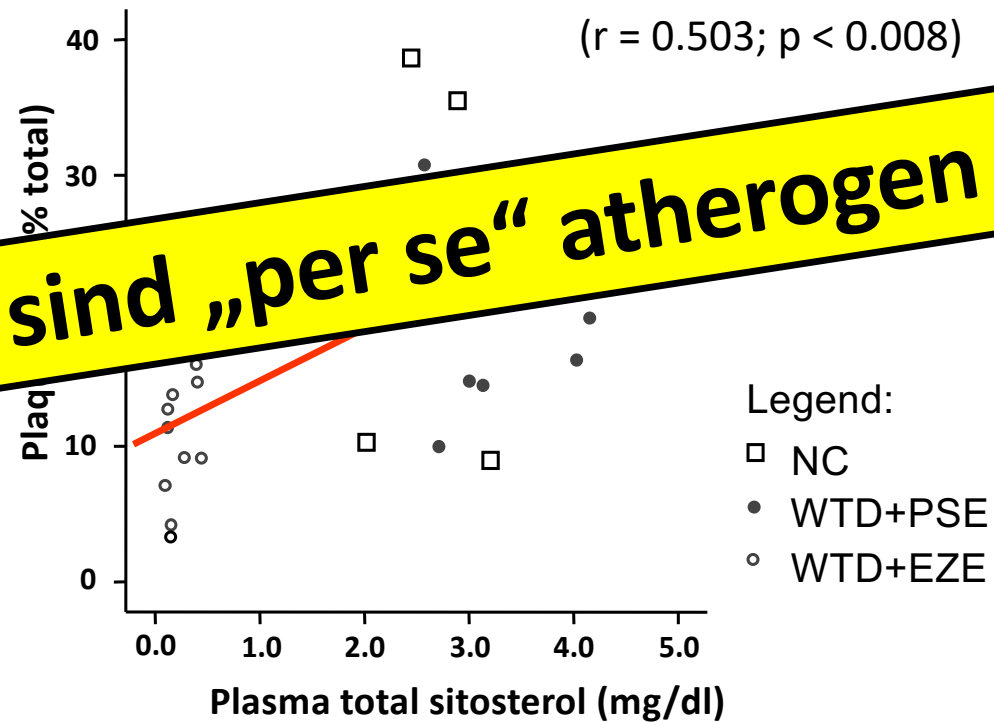
*Anitschkow N, 1933 in Arteriosclerosis,
zitiert in D. Steinberg, The Cholesterol Wars, 2007, AP Elsevier*

Phytosterine korrelieren mit Atherosklerose

apoE^{-/-}-Mäuse (n= 80)

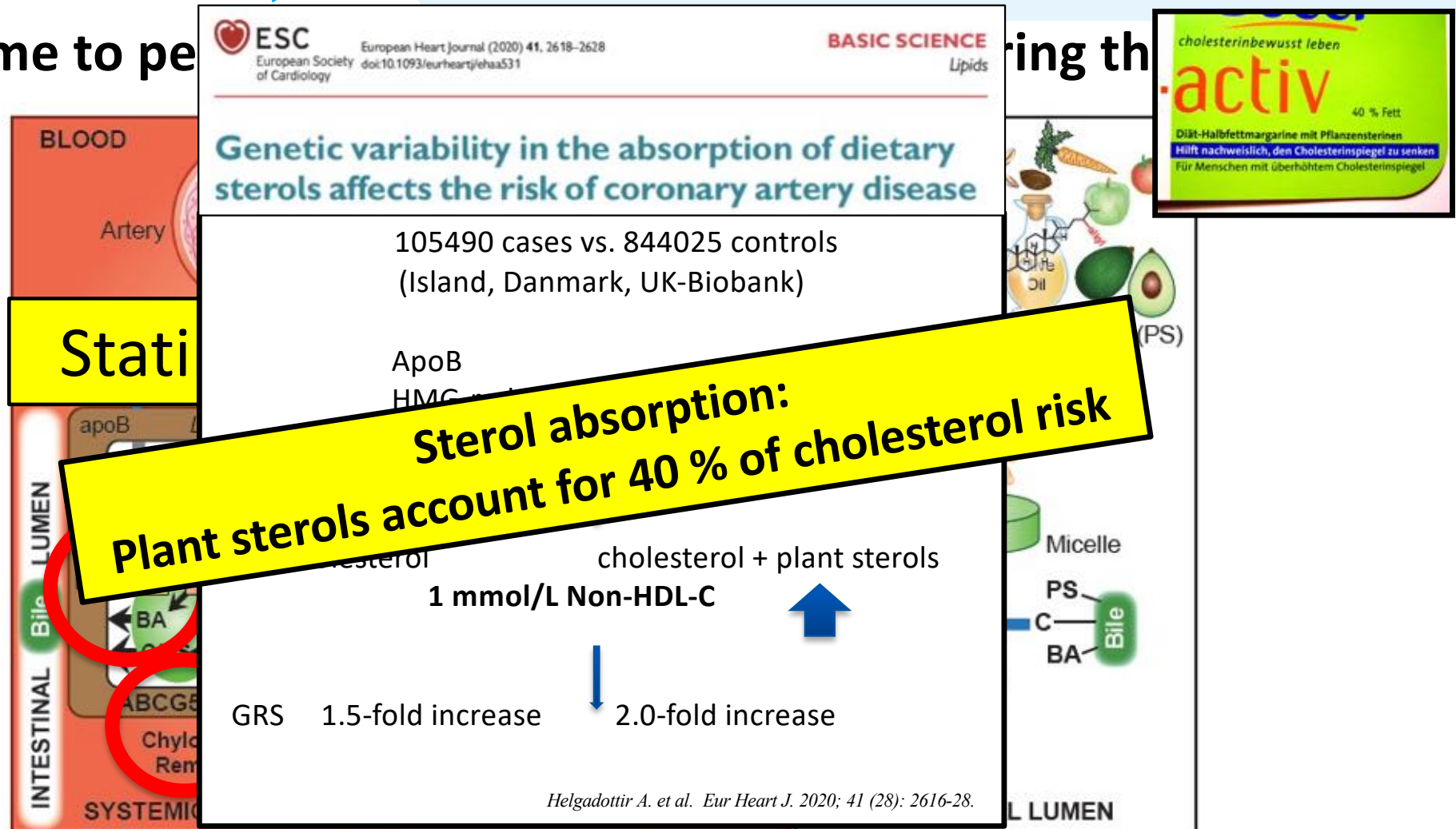


Phytosterine sind „per se“ atherogen



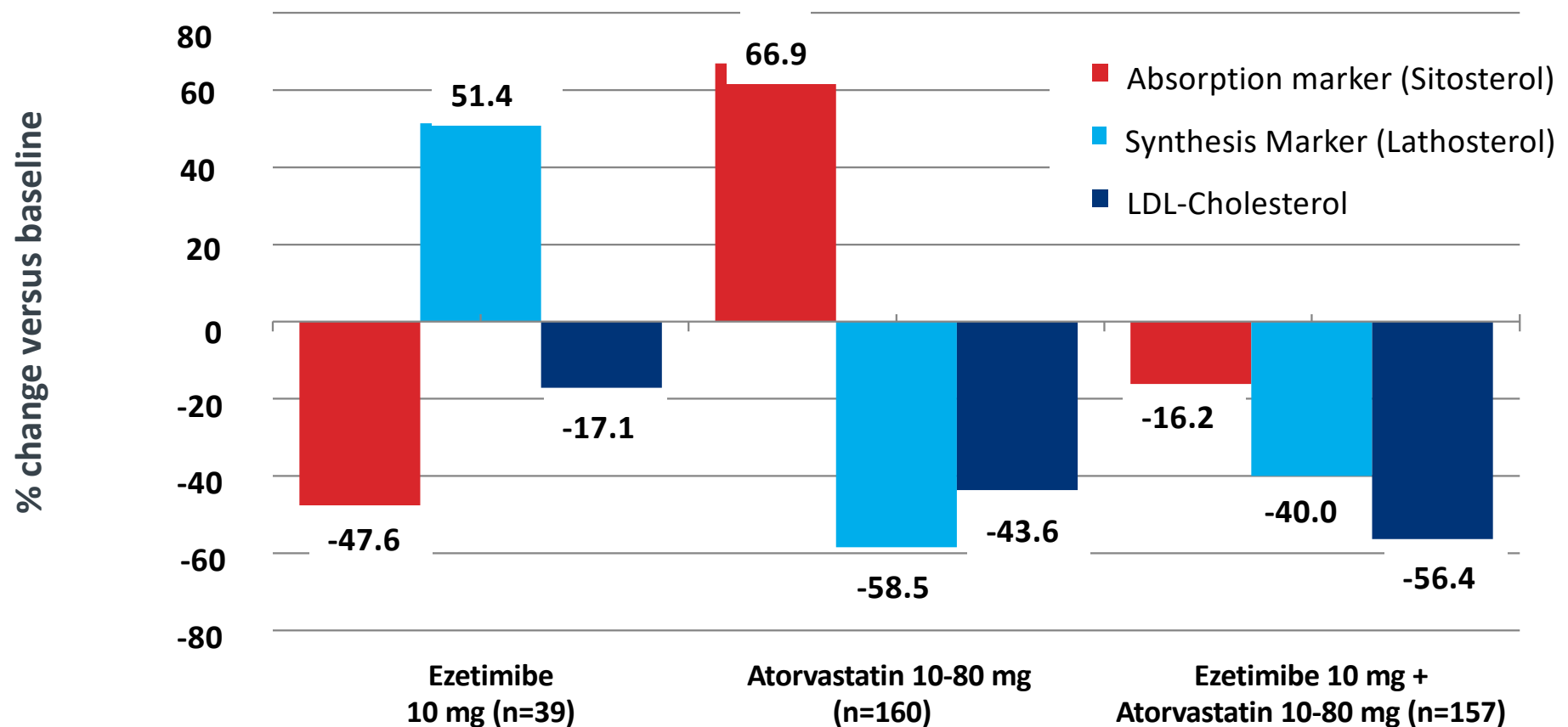
It's time to pe

ring th

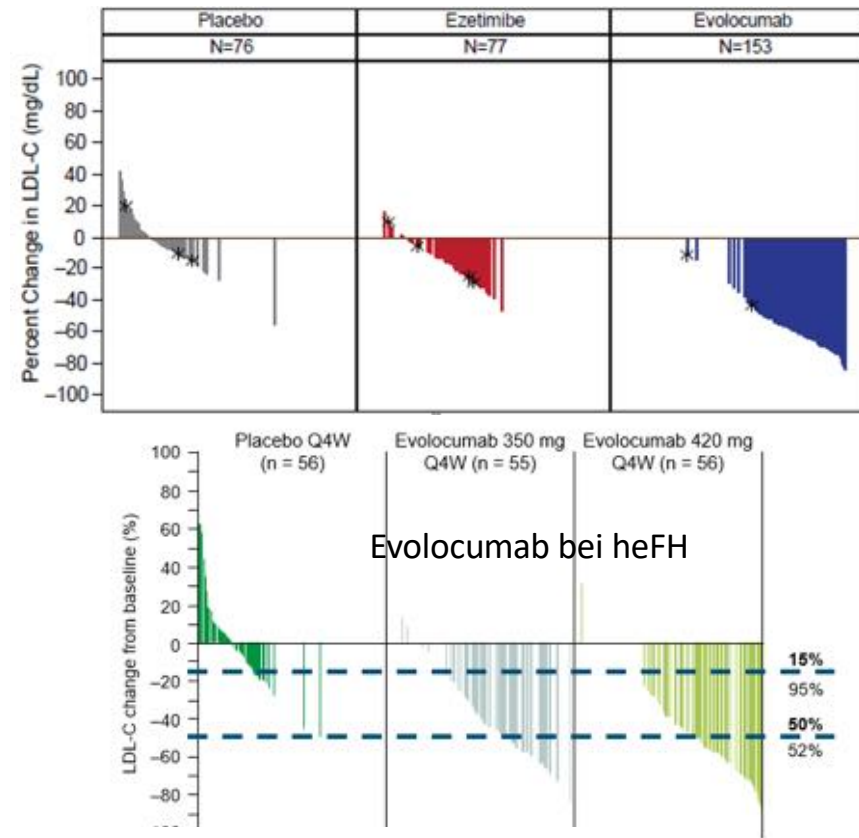
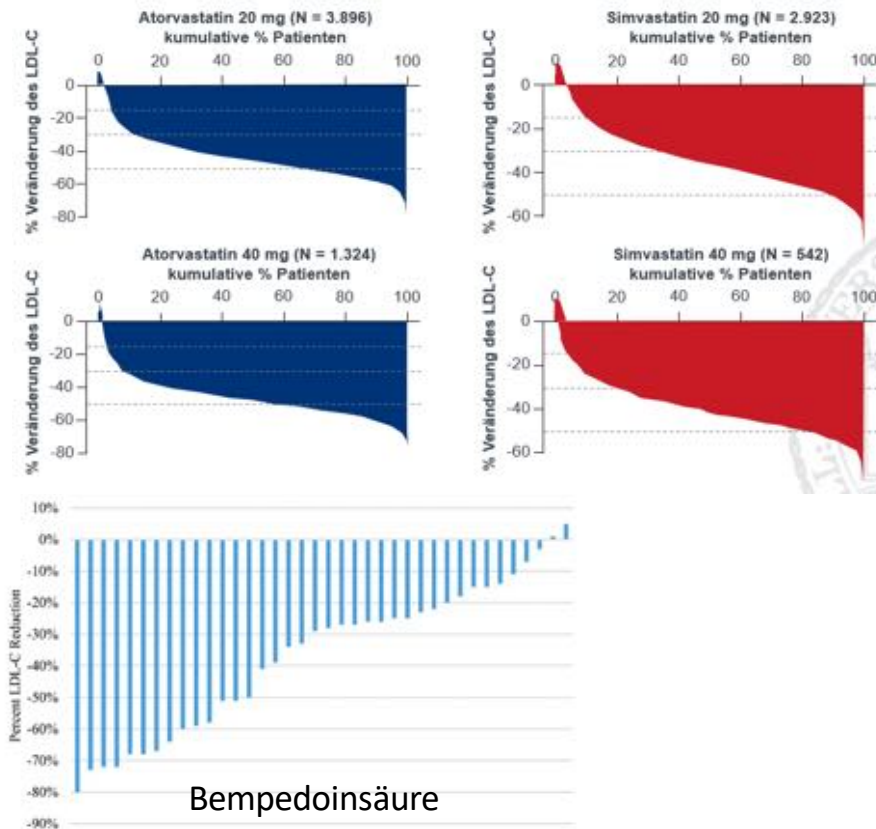


Weingärtner O., Patel S.B., Lütjohann D. Eur Heart J. 2020; 41 (28): 2629-31.

Ezetimib und Statine: Einfluß auf Marker der Cholesterinhomöostase



Variabilität der LDL-C-Absenkung unter Lipidsenkern



Koren M. J. et al. J Am Coll Cardiol 2014;63:2531–40.

Waren B.A. et al. J Clin Lipidol. 2022; 16: 94-103.

Karlson BW et al. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. 2016 Oct;2(4):212-7

Raal FJ, et al. Circulation. 2012;126:2408-2417

High interindividual variability in LDL-cholesterol reductions after inclisiran administration in a real-world multicenter setting in Germany



14 lipid clinics across Germany



153 patients
-median age 63 y.o.
-43.1% females



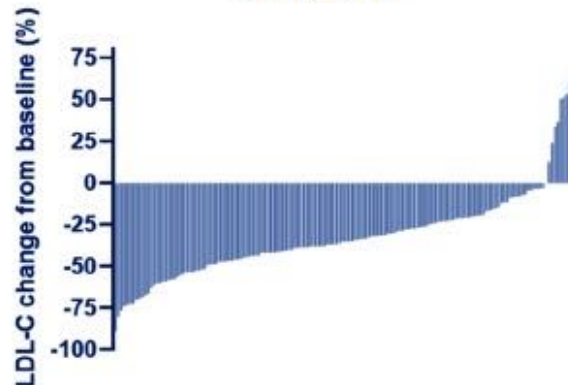
PCSK9 siRNA
inclisiran



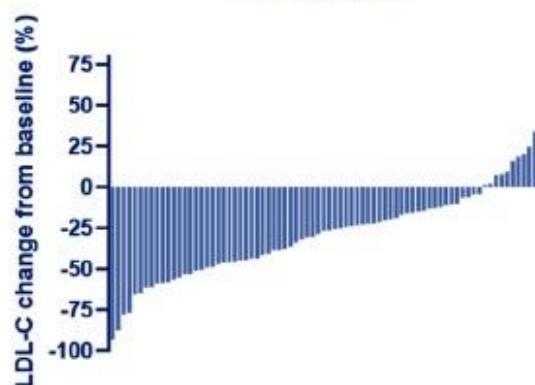
Retrospective
evaluation of individual
LDL-C changes/
Safety profile

Key findings

3 months



9 months



High interindividual variability in LDL-C reductions at 3 and 9 months after inclisiran administration



Concomitant statin treatment:
more pronounced LDL-C reduction
(-42.2% vs. -31.9%)



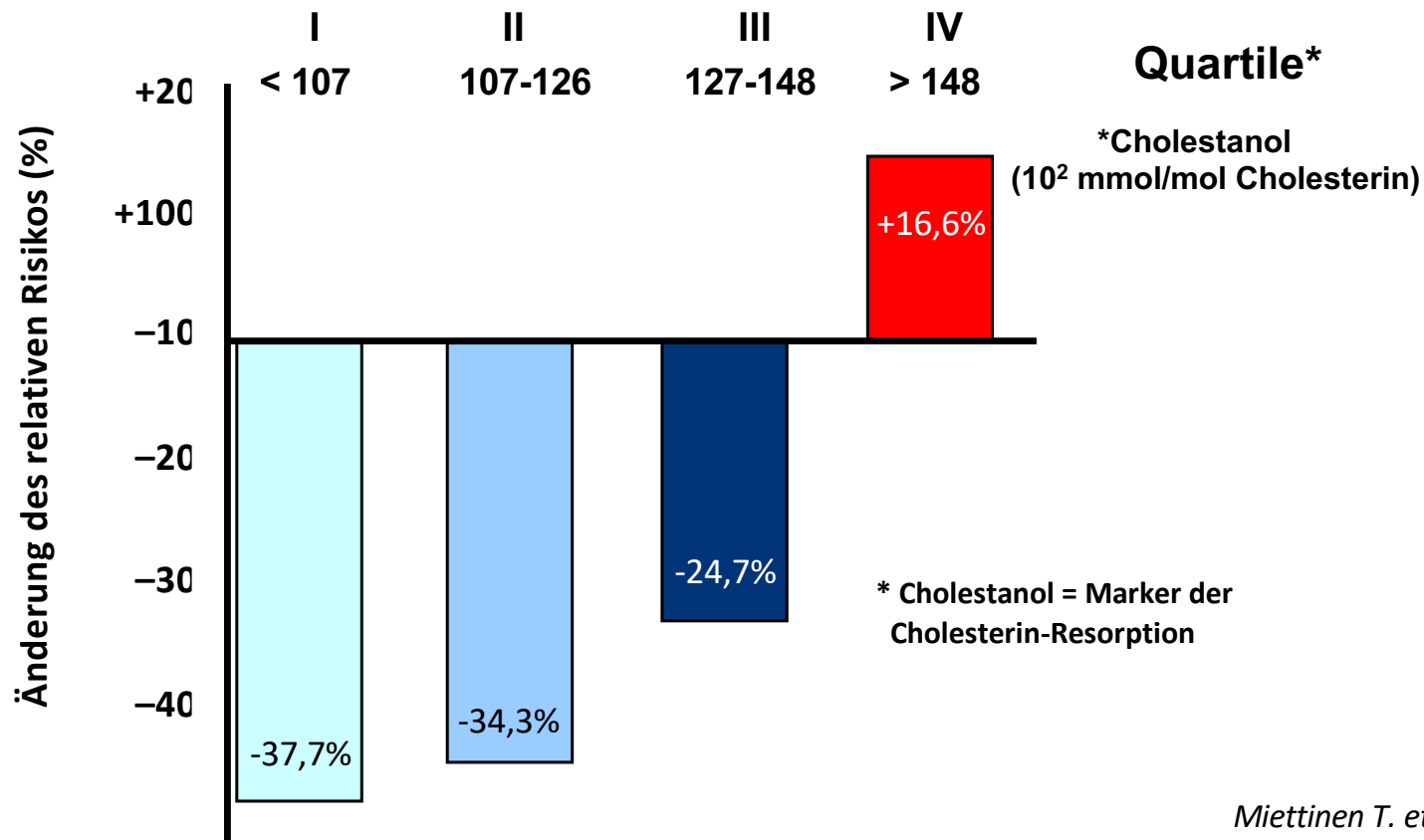
PCSK9-mAb pre-treatment:
less pronounced LDL-C reduction
(-23.6% vs. -41.1%)



Side effects in 5.9% patients:

- muscle pain
- injection site reactions
- dizziness

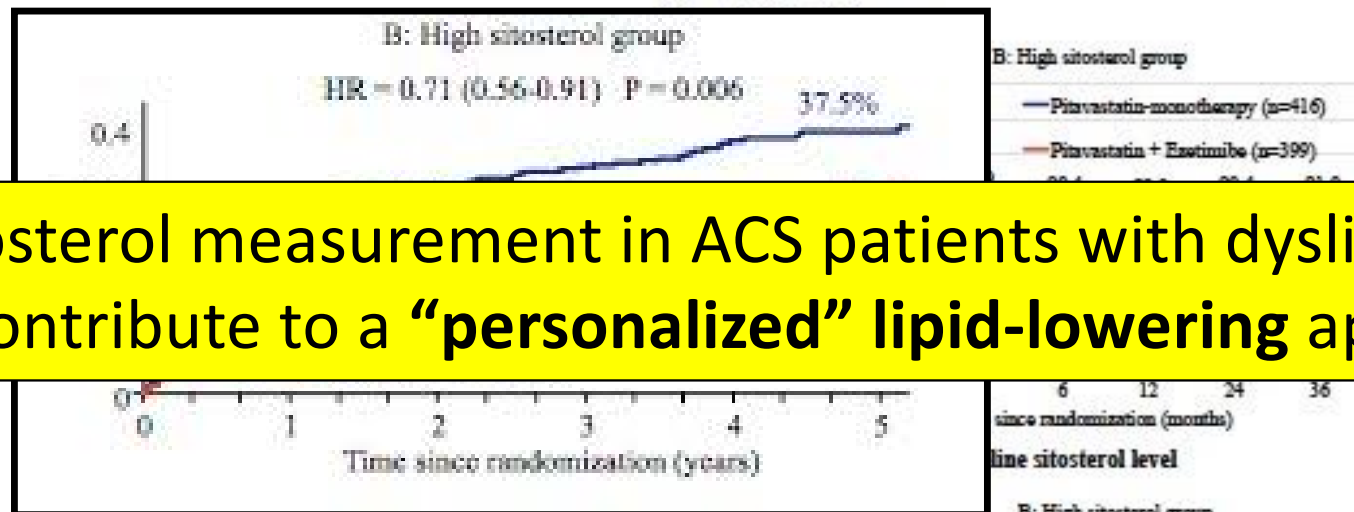
4S-Studie: 'Hyper-absorbers' sind durch erhöhte kardiovaskuläre Mortalität charakterisiert



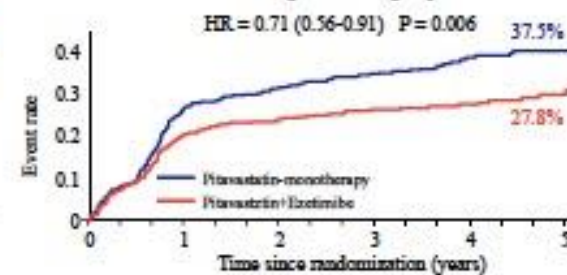
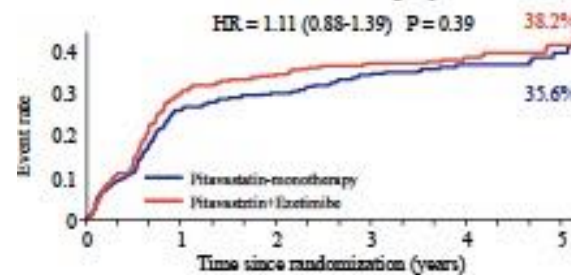
Miettinen T. et al., BMJ 1998; 316: 1127.

HIJ-Proper-Studie

1734 Patienten im akuten Koronarsyndrom, Pitavastatin vs. Pitavastatin+Ezetimibe,
Follow-up: 3,8 Jahre; Endpunkt: Gesamtmortalität, MI, Schlaganfall, IAP, Revaskularisation



... sitosterol measurement in ACS patients with dyslipidemia might contribute to a **“personalized”** lipid-lowering approach ...





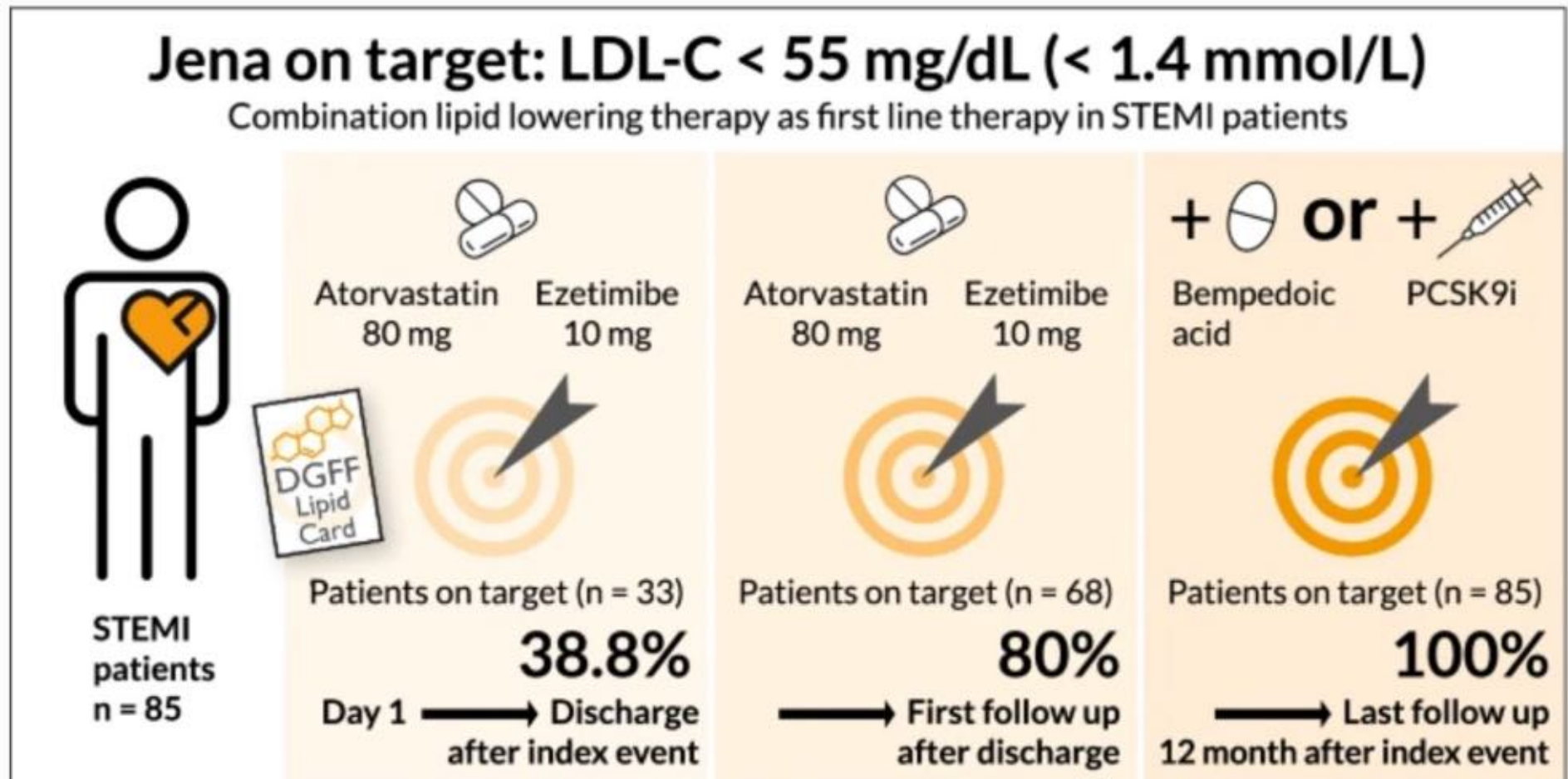
Eine Initiative der DGFF (Lipid-Liga) e.V.

Jena auf Ziel - „JaZ“

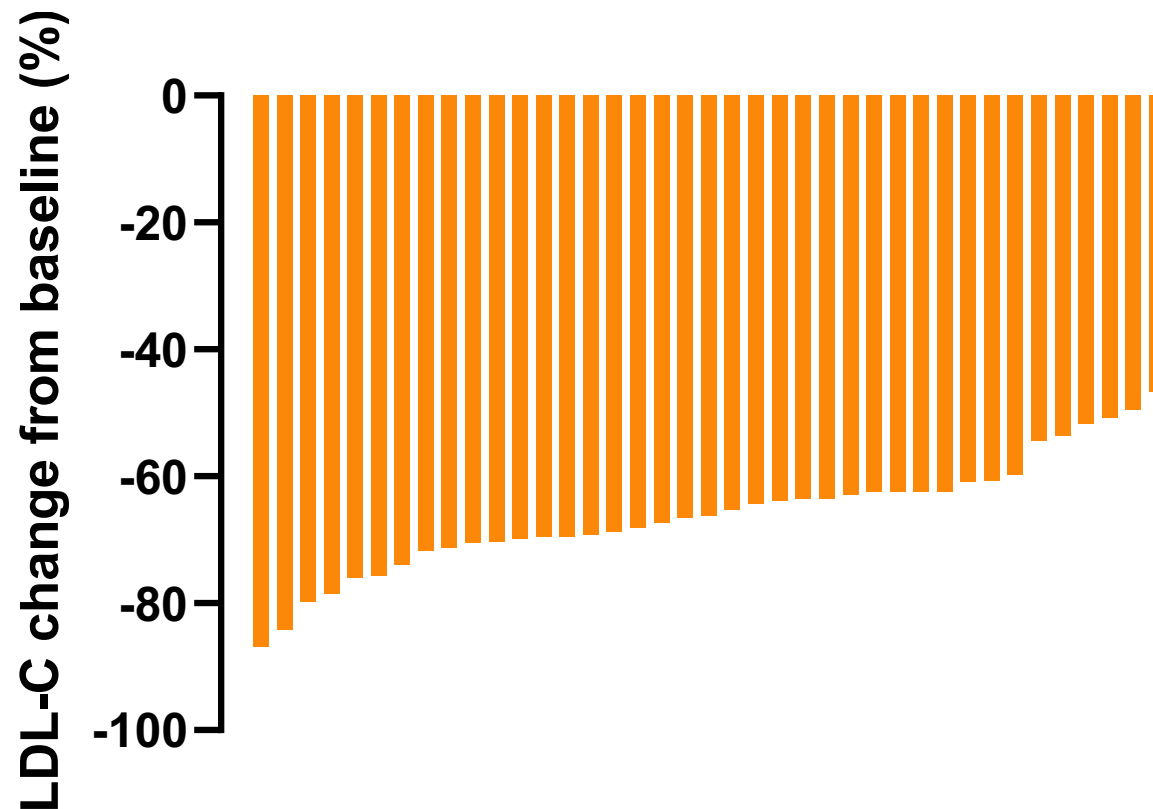
Diagnosen: Voranfrage - 3-Gefäß-Koronar-Krankung
- 2. M. PICA/Nicht der LAD/RD, 3. Gefäß-Koronar-Krankung
- Diabetes, vor 11. J., (Diät)
- Isolierte Hypertonie
Datum: 26.02.21

Risikofaktoren	Ziele	Datum			
		08.03.21	04.12.21	08.03.21	
LDL-Cholesterin	LDL < 55 mg/dl bzw. < 1,4 mmol/l	3,87	1,83	1,52	1,13
HDL-Cholesterin	Frauen > 40 mg/dl bzw. 1,0 mmol/l Männer > 40 mg/dl bzw. 1,0 mmol/l	1,23	1,05	1,32	1,09
Triglyceride	< 150 mg/dl bzw. 1,7 mmol/l	1,83	1,20	1,03	0,82
LDL-Cholesterin	LDL-Cholesterin erreicht an Labor (bestimmen lassen)	1,83	1,20	1,03	0,82
Blutdruck	< 140/90 mmHg	145/95 mmHg	145/95 mmHg	130/85 mmHg	120/85 mmHg
Diabetes	HbA1c < 7 % ohne Hypoglykämie	6,2	-	-	-
Lebensstil	1) Kardiokondition 2) 3-5 Mal/Woche 30 Min. moderates bis intensives Ausdauertraining 3) Gewichtsreduktion < 5 % (bei Übergewicht) bzw. kein Übergewicht Optional 2 mal „Ja“	30 p.H guter	-	-	-

26.02.21 (Vom Arztgeplottet) KVC: Dpik-62



Variabilität der LDL-C-Absenkung unter Kombinationstherapie Atorvastatin 80 mg und Ezetimib 10 mg



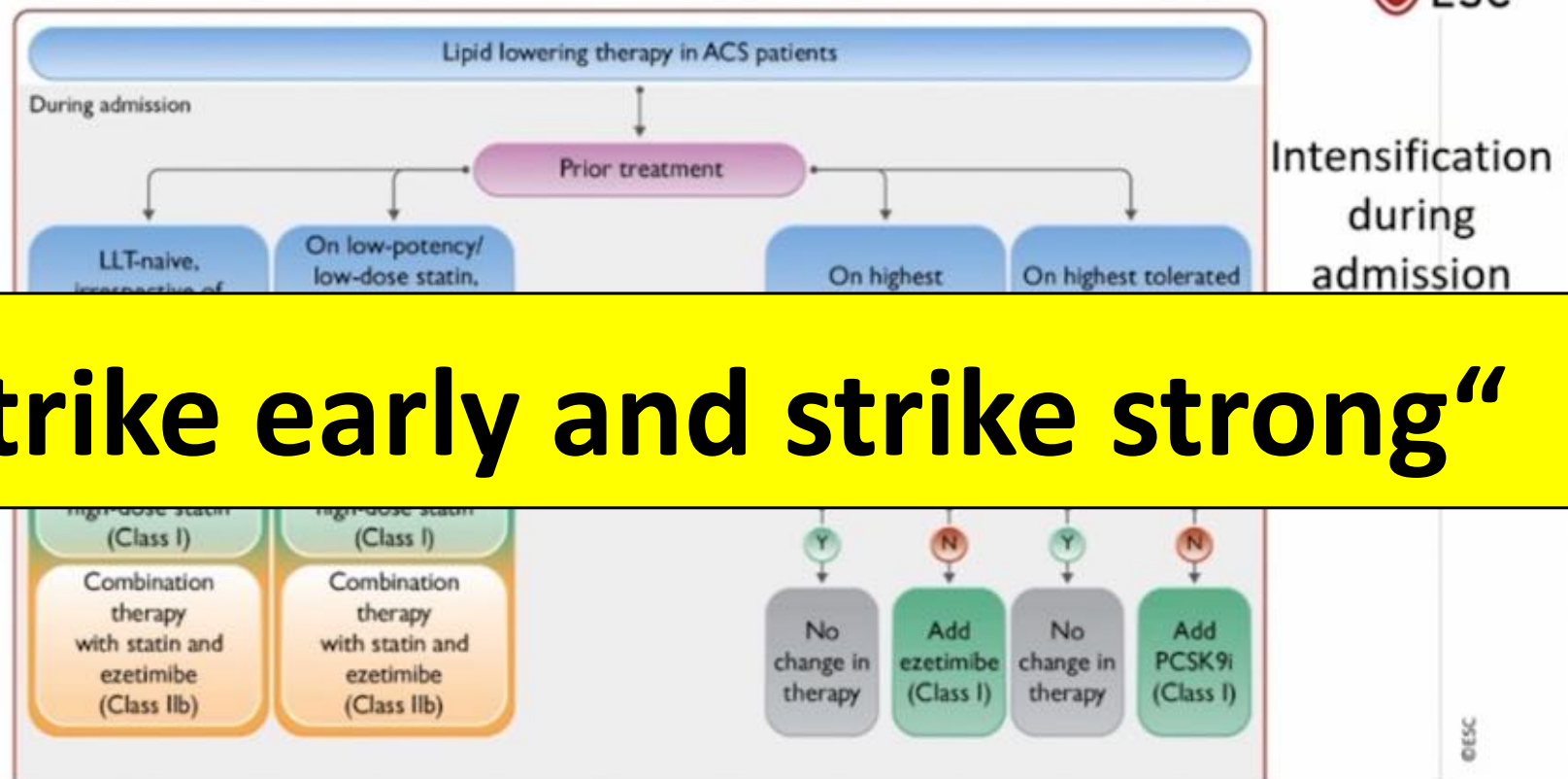


Seit 2020 gingen 36 Städte und Regionen mit Auftaktveranstaltungen „auf Ziel“ ...



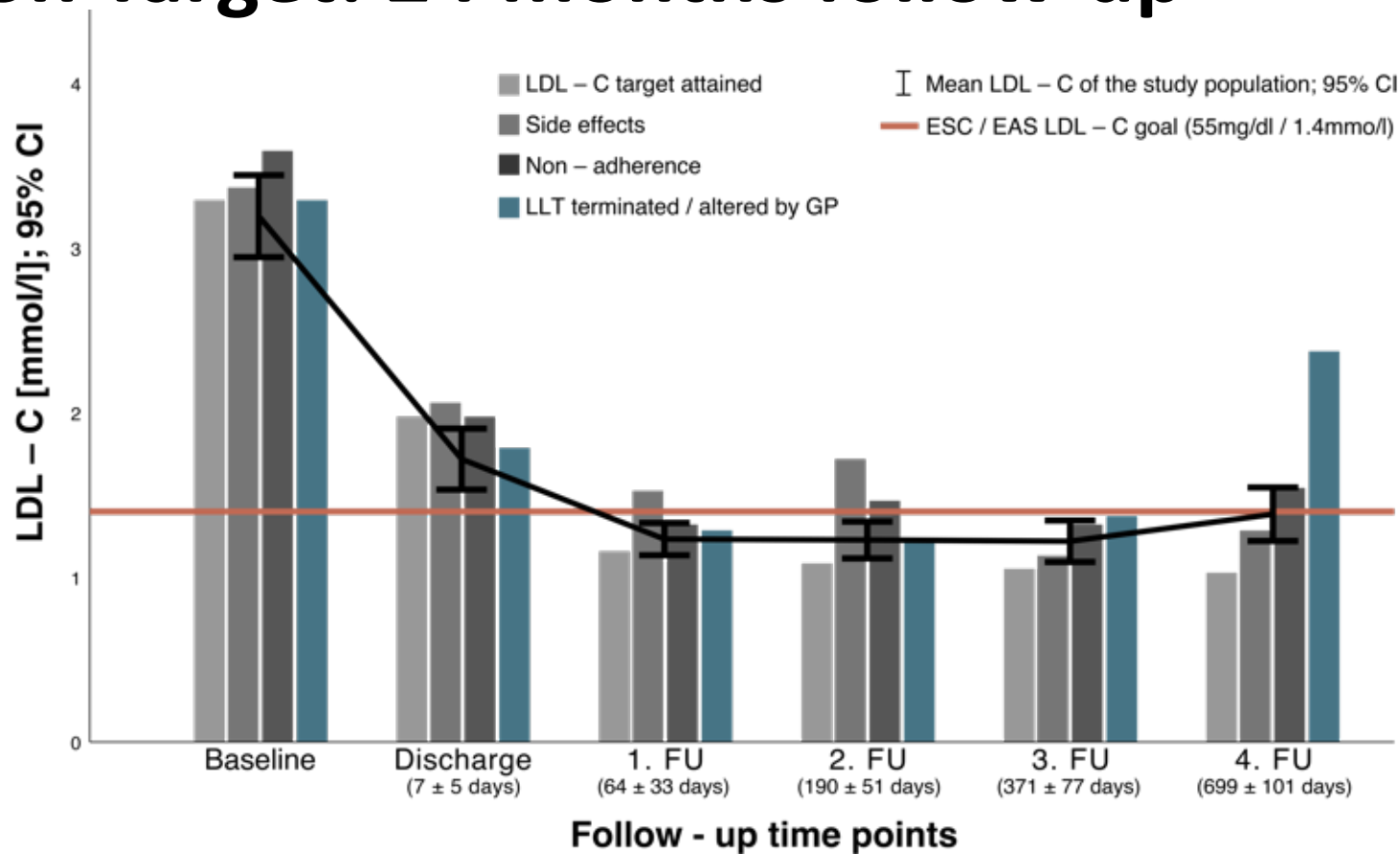
Stand 08.03.2024

Lipid lowering stepwise approach



„Strike early and strike strong“

Jena on Target: 24 months follow-up



Therapieoptionen auf dem deutschen Markt

Wirksubstanz	Mechanismus	TG [%]	Chol [%]	LDL [%]	HDL [%]	Abbau	Kosten [€/a]
Statine	Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese	6-28↓ z.T. ↑	16-46↓	21-63↓	2-16↑	CYP2C9: Fluva, Rosuva CYP3A4: Atorva, Lova, Simva	80-120
Ezetimib	Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption durch Rezeptorblockade	8↓	13↓	19↓	3↑	Glukuronidkonjugation und Ausscheidung über die Galle	120
Harze	Hemmung der intestinalen Gallensäurerückresorption	10	7-10↓	15-18↓	3↑	werden nicht resorbiert	730-2.300
PCSK9 Ab	Hemmung PCSK9 Protein LDLR Recycling	6-23↓	23-44↓	38-72↓	4-9↑	Abbau durch Proteinasen/Peptidasen	5.225 - 5745
PCSK9 siRNA	Hemmung PCSK9 Synthese LDLR Recycling	7-13↓	30-33↓	38-51↓	5-6↑	Abbau durch Nukleasen	7.875/5.250
Bempedoinsäure	Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese Leber spezifisch	2↑	9-15↓	15-25↓	4↓	UGT2B7 Glukuronidkonjugation und Ausscheidung über die Galle	970-1.070
ANGPTL3 Ab	diverse Mechanismen Inhibitor von Lipasen	FH 35-66↓	FH 38-59↓	FH 33-65↓	13-24↓	Abbau durch Proteinasen/Peptidasen	7.000/Ampulle > 250.000
Fibrate	PPARα Aktivierung Lipolyse u. Apo-A Synthese	40-70↓	20-40↓	20-35↓	10-30↑	Renale Elimination	120-220
Omega-3-säure-Ethylester (EPA/DHA)	Hemmung der TG-Synthese in der Leber gesteigerte β-Oxidation	45↓	15↓	10↑	13↑	Einbau in Lipoproteine/Membrane β-Oxidation	700
Volanesorsen	Hemmung apoCIII Synthese Lipolyse und Remnant Aufnahme	50-80↓	40-70↓	>100↑	50↑	Abbau durch Nukleasen	507.000
Apherese	Mechanische Entfernung von Lipoproteinen	>60↓	>60↓	>60↓	15-20↓	-	50.000

DGFF (Lipid-Liga) e. V.

Jena on Target: 24 months follow-up

overall hospital days: 631 days; hospital costs total: 802.185 €; cost per patient: 9550 +/-5670 €

LDL-C baseline: 3.2+/-1.2 mmol/L, LDL-C after 24 months: 1.4+/-0.7 mmol

Lipid-lowering therapy (24 months):

statins: 94 %

ezetimibe: 88 %

bempedoic acid: 17.3 %

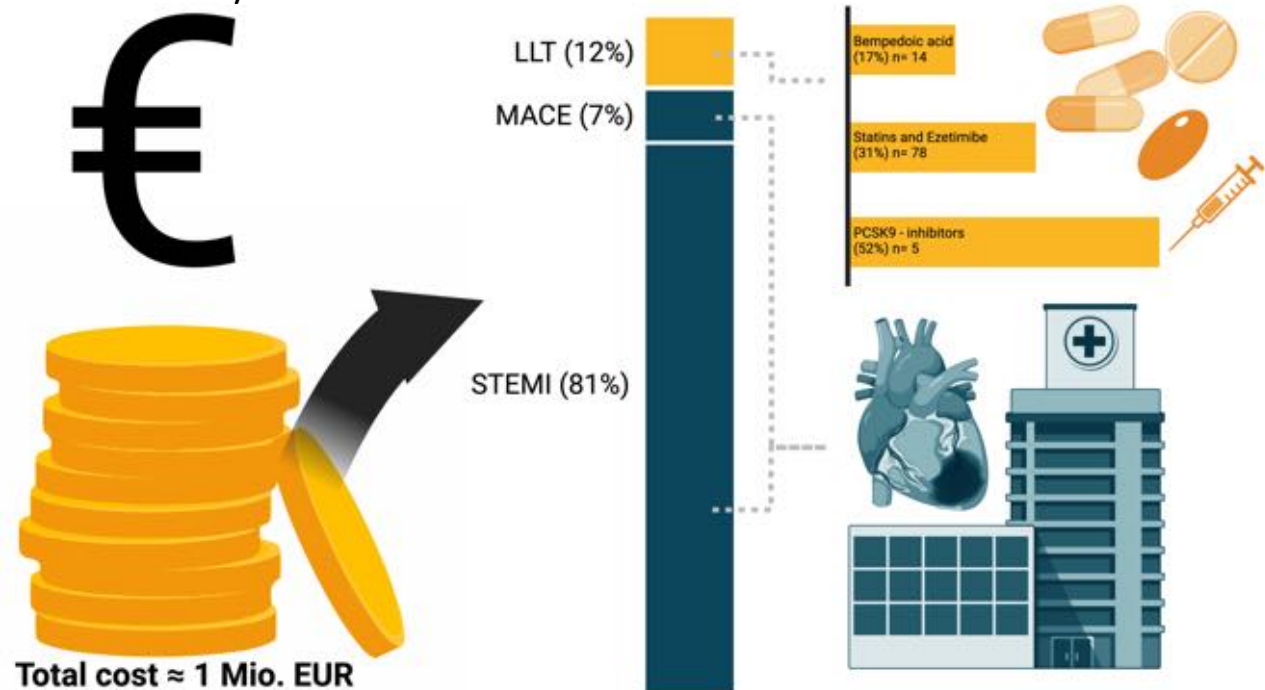
PCSK9 inhibitors: 6.2 %

Costs LLT:

statin/ezetimibe: 35.495 € (417 +/- 100,50 €)

bempedoic acid: 19.984 € (1.492 +/- 481 €)

PCSK9I: 59.308 € (11.891 +/- 1.536 €)

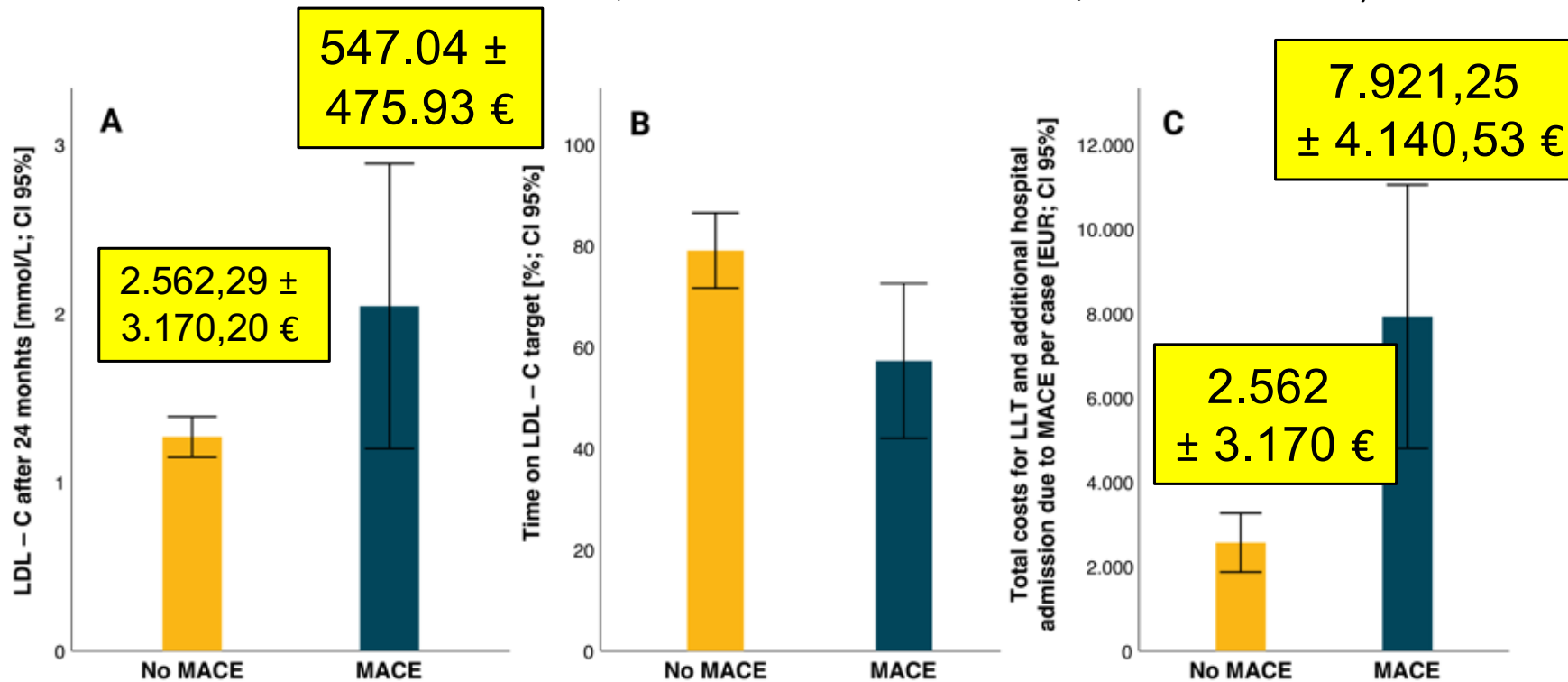


Jena on Target: 24 months follow-up

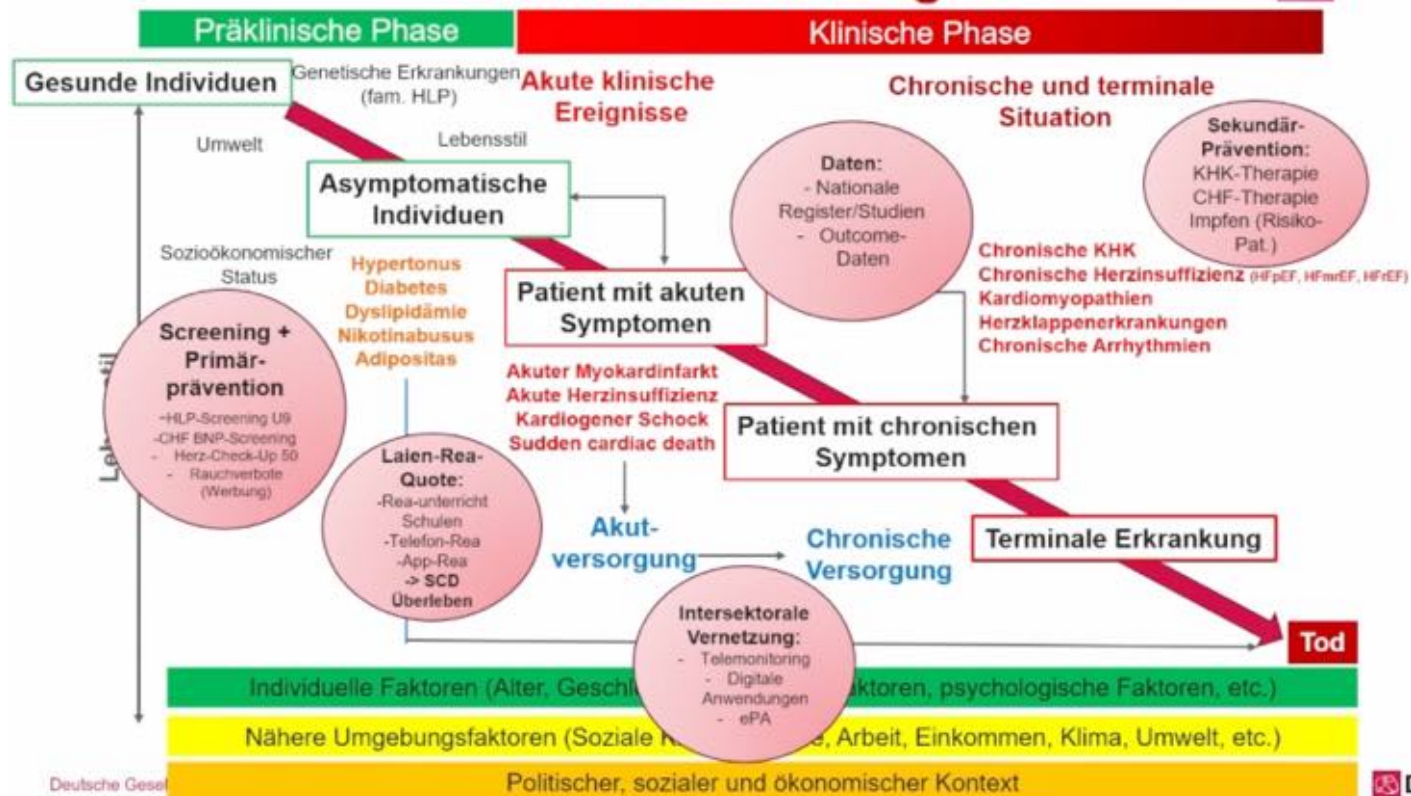
During follow-up 4 patients died of non cardiac causes

10 MACE occurred (non-fatal ischemic cardiovascular events, admission for heart failure, non-fatal stroke).

Cost for MACE:
73.411 €



Wo sind wir nicht gut?





Eine Initiative der DGFF (Lipid-Liga) e.V.

.... wird digital

Deutschland auf Ziel

Echtzeit-Benchmarking der LDL-C Zielwerterreichung

STEMI/NSTEMI-Patienten

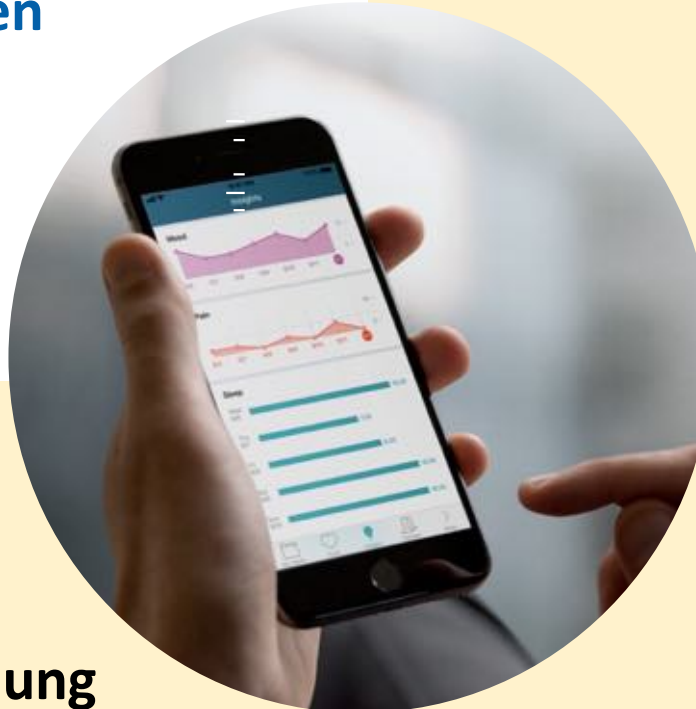

APP
n=150


Standard Care
n=150



Zielsetzung

LDL-C Zielwerterreichung



Digitales Benchmarking

- ✓ Echtzeit-Vergleich von LDL-C mit der jeweiligen Kohorte oder innerhalb einer Region
- ✓ Grafische Darstellung der LDL-C Zielwerterreichung jedes Patienten innerhalb eines Studienzentrums
- ✓ Echtzeitanalysen zur Beschleunigung der Datenverbreitung



Long-Term Evolocumab in Elderly Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease An Analysis from FOURIER and FOURIER-OLE



Samer Al Said¹, Michelle L O'Donoghue¹, Xinhui Ran¹, Sabina A. Murphy¹, Jose H. Flores-Arredondo², Bei Wang², Marc S. Sabatine¹, Robert P. Giugliano¹

¹TIMI Study Group, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA; ²Clinical Development, Amgen Inc., USA

Figure 1: PEP and SEP during FOURIER & FOURIER OLE stratified by age

Fig 1A: Primary endpoint

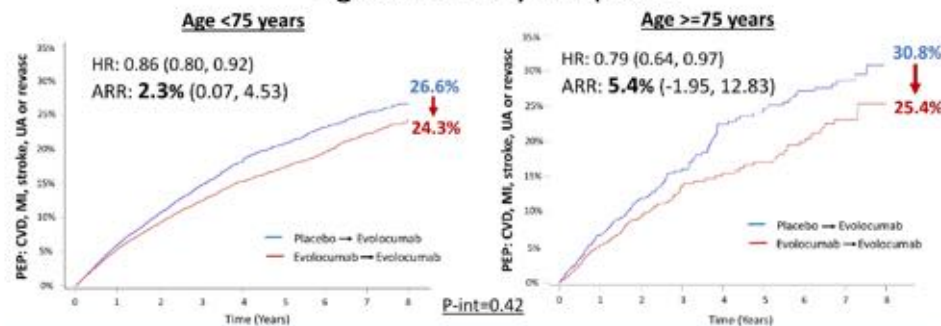
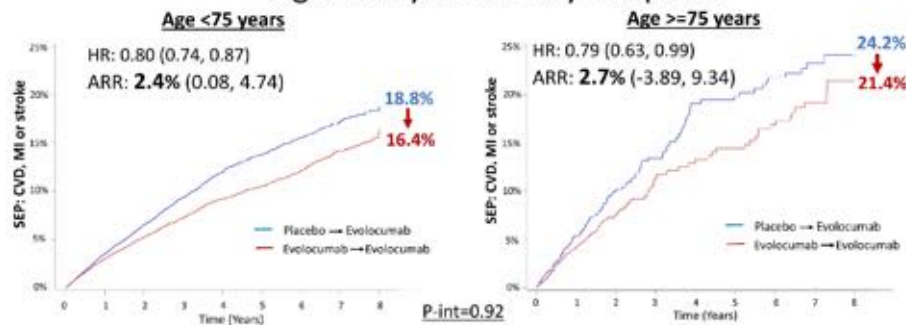
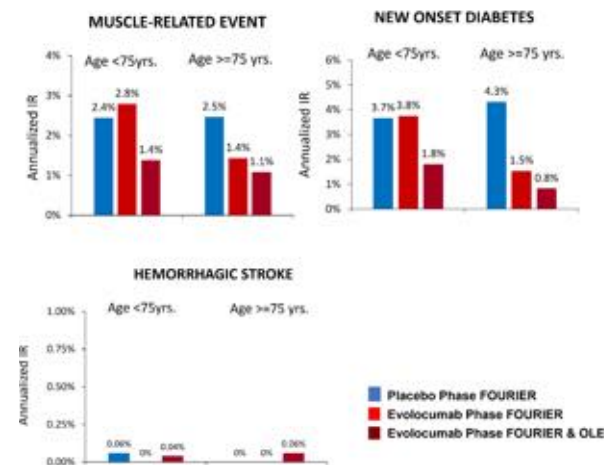


Fig 1B: Key secondary endpoint



RESULTS

Figure 2: Long-Term Safety during FOURIER & FOURIER OLE stratified by age



CONCLUSIONS

Elderly patients with ASCVD derive similar to greater CV benefit compared to younger patients with early initiation of Evolocumab up to 8.6 years with no significant safety concerns. These findings may be helpful in guiding future US recommendations.

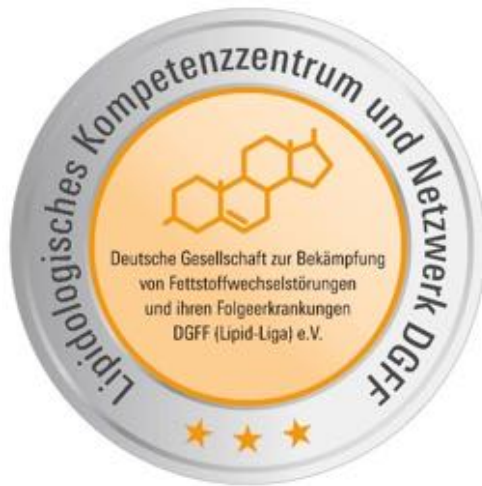
上医医未病之病
中医医将病之病
下医医已病之病

~ 黃帝內經 ~

**Superior doctors prevent the disease.
Mediocre doctors treat the disease before evident.
Inferior doctors treat the full blown disease.**

- Huang Dee: Nai-Ching (2600 B.C. 1st Chinese Medical Text.)

Herzlichen Dank



Professor Dr. med. Oliver Weingärtner

Oberarzt interventionelle Kardiologie und Angiologie

Facharzt für Innere Medizin, internistische Intensivmedizin, Kardiologie, Angiologie, Lipidologie (DGFF®)

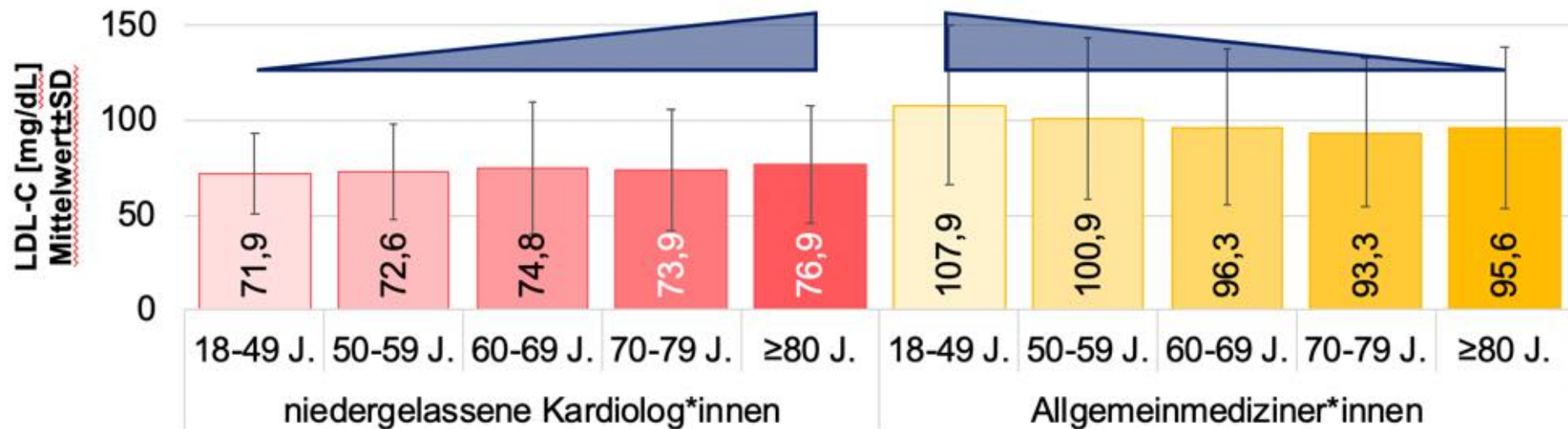
Weiterbildungsermächtigter für das Fach Angiologie

Universitätsklinikum Jena
Klinik für Innere Medizin I
Am Klinikum 1, 07747 Jena
Tel.: 03641-9324521

Ergebnisse

Altersspezifische Unterschiede beim LDL- C Wert

Mittlere LDL- C Werte nach Alter



- Ältere, durch niedergelassene Kardiolog*innen betreute ASCVD-Patient*innen zeigen tendenziell höhere mittlere LDL-C Werte als junge ASCVD-Patient*innen.
- Bei ASCVD-Patient*innen, die durch Allgemeinmediziner*innen betreut werden, ist dies eher der umgekehrte Fall.

„Germany on Target“ 10 University Hospital Study Centers



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



SANOFI



DGFF
Wissen was zählt
Für Herz und Gefäße
Deutsche Gesellschaft
zur Bekämpfung von
Fettstoffwechselstörungen
und ihren Folgeerkrankungen
DGFF (Lipid-Liga) e.V.



Chemie-N
an E. Charpent

für die maßgebliche Entwicklung
einer Methode

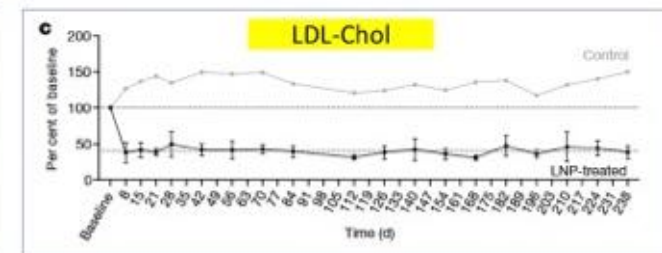
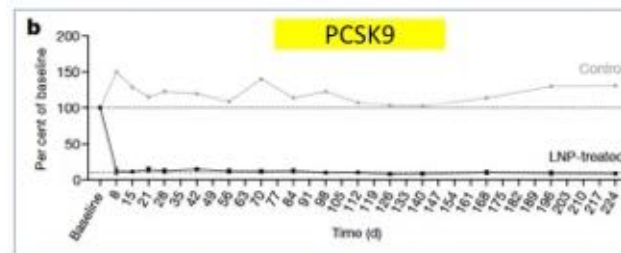


Article

In vivo CRISPR base editing of *PCSK9* durably lowers cholesterol in primates



Long-term effects of adenine base editing of *PCSK9* in cynomolgus monkeys



Musunuru K et al. Nature. 2021 May;593(7859):429-434



VERVE-101: CRISPR-Based Gene Editing Therapy Shows Promise in Reducing LDL-C and PCSK9 Levels in Patients With HeFH

Nov 12, 2023

ACC News Story

     Print

Font Size AAA

A single infusion of a CRISPR-based gene editing therapy significantly reduced LDL-C and PCSK9 levels in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH), based on findings from the VERVE-101 trial presented Nov. 12 at [AHA 2023](#). In presenting the findings, **Andrew Bellinger, MD, PhD**, said they provide the first proof-of-concept for in vivo DNA base editing in humans.

The ongoing, first-in-human study enrolled 10 patients (8 men/2 women, mean age 54 years) from the UK or New Zealand, all of whom had HeFH and an average LDL-C of 201 mg/dL. Most study participants had pre-existing severe coronary artery disease and had undergone prior coronary revascularization. Roughly half of participants had experienced at least one myocardial infarction. Nearly all were on statin therapy, and none were taking PCSK9 inhibitors while enrolled in the study.

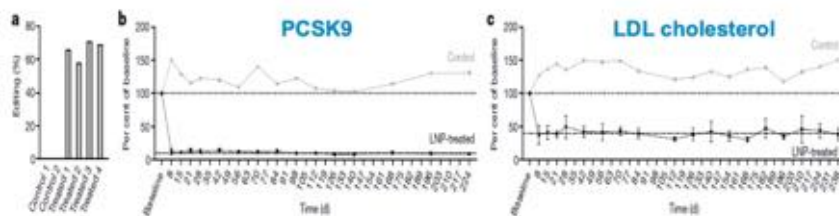
All patients received a single intravenous infusion of VERVE-101, with the first cohort (n=3) receiving a low dose of 0.1 mg/kg and other cohorts receiving escalating doses, after consultation with an independent safety monitoring board. The highest dose received was 0.6 mg/kg.

Overall findings showed that three patients receiving the highest two VERVE-101 doses (0.45 mg/kg and 0.6 mg) saw the greatest reductions in LDL-C and PCSK9 protein levels. The two patients in the 0.45 mg/kg group saw reductions in LDL-C by 39% and 48%, respectively, and in PCSK9 by 47% and 59%. The one patient in the 0.6 group experienced a reduction in LDL-C of 55% and in PCSK9 of 84%. Bellinger noted that the LDL change has been durable up to six months so far, with follow-up ongoing.

"Instead of daily pills or intermittent injections over decades to lower bad cholesterol, this study reveals the potential for a new treatment option – a single-course therapy that may lead to deep LDL-C lowering for decades," Bellinger said.

CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates

Single infusion, in vivo delivery of a CRISPR adenine base editor by lipid nanoparticles in living cynomolgus monkeys -> precise single-nucleotide PCSK9 loss-of-function mutation



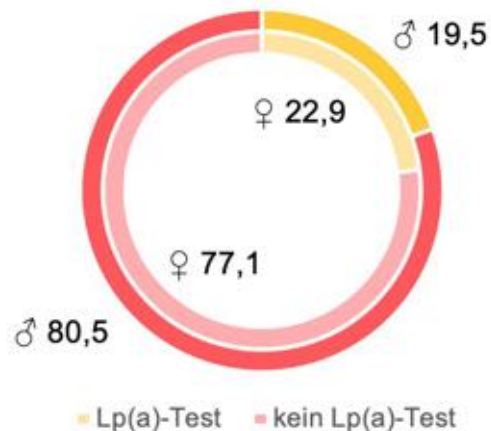
Cave: off target effects

Musunuru et al., Nature 2021;593(7859):429-34

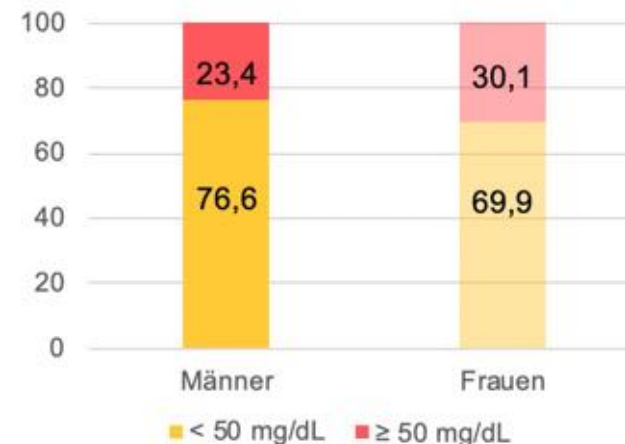
Ergebnisse

Geschlechtsspezifische Unterschiede in Bezug auf Lp(a)-Testung und Lp(a)-Spiegel bei Patienten niedergelassener Kardiologen

Anteil an Patient*innen mit Lp(a)-Test



Erreichen vordefinierter Lp(a)-Spiegel

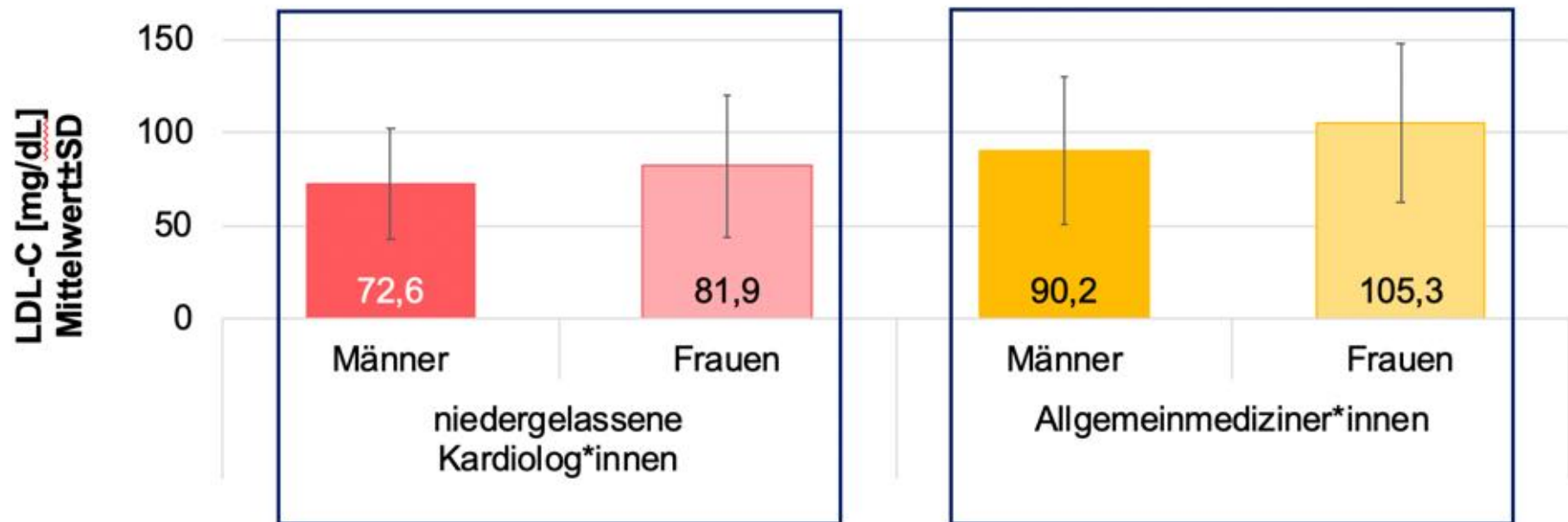


- Bei etwa knapp jedem fünften Mann bzw. gut jeder fünften Frau war ein Lp(a)-Wert dokumentiert
- Im Vergleich zu Männern zeigten mehr Frauen einen Lp(a)-Spiegel ≥ 50 mg/dL

Ergebnisse

Geschlechtsspezifische Unterschiede beim LDL- C Wert

Mittlere LDL- C Werte nach Geschlecht

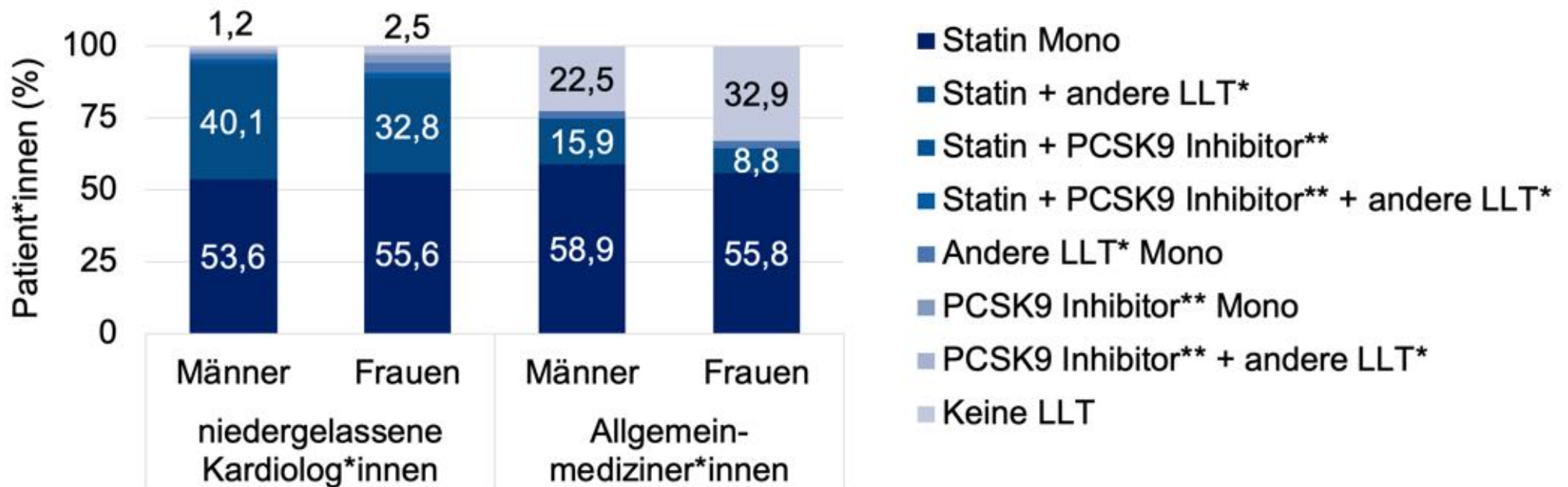


- Unabhängig von der betreuenden Fachrichtung erzielen Männer niedrigere mittlere LDL-C Werte.

Ergebnisse

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Wahl der LLT

Wahl der LLT nach Geschlecht



- Weibliche ASCVD-Patientinnen, die durch Allgemeinmediziner*innen betreut werden, erhalten häufiger keine LLT

Weingärtner O. et al. DGK 2024; <https://doi.org/10.1007/s00392-024-02406-5>.

Studienprogramm Gentherapie

Advancing a pipeline of single-course *in vivo* gene editing programs 

TARGET	INDICATION	TECHNOLOGY	DEVELOPMENT STATUS			RIGHTS
			Research	IND-enabling	Clinical	
PCSK9 (VERVE-101)	Heterozygous familial hypercholesterolemia	Base Editor				
	ASCVD					
PCSK9 (VERVE-102)	Heterozygous familial hypercholesterolemia	Base Editor				
	ASCVD					
ANGPTL3 (VERVE-201)	Homozygous familial hypercholesterolemia	Base Editor				
	Refractory Hypercholesterolemia					
LPA	ASCVD patients with high blood Lp(a)	Novel Editor				
Undisclosed	Undisclosed ASCVD	Base Editor				
Undisclosed	Undisclosed liver disease	Novel Editor				

Pathological phenotypes of LDL particles

