

# UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Universitäres Herz- und Gefäßzentrum

Klinik für Kardiologie

Prof. Dr. med. Stefan Blankenberg

Prof. Dr. med. Paulus Kirchhof

## **Lipidsenkende Medikation in einer KHK-Kohorte in Bezug auf die PCSK9i-Zielgruppe und Therapiekosten unter Berücksichtigung verschiedener Therapieempfehlungen der ESC**

### **Dissertation**

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Annika Marie Gräf  
aus Elmshorn

Hamburg 2023

**Angenommen von der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.04.2024**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der**

**Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jens Aberle**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Christoph Waldeyer**

## **Anmerkung der Autorin**

Die vorliegende Dissertation beruht auf zwei Studien, welche bereits wie folgt publiziert wurden:

- Blaum, C., Brunner, F. J., Goßling, A., Kröger, F., Bay, B., Lorenz, T., Graef, A., Zeller, T., Schnabel, R., Clemmensen, P., Westermann, D., Blankenberg, S., Seiffert, M. & Waldeyer, C. 2021. Target Populations and Treatment Cost for Bempedoic Acid and PCSK9 Inhibitors: A Simulation Study in a Contemporary CAD Cohort. *Clin Ther*, 43, 1583-1600.
- Blaum, C., Seiffert, M., Goßling, A., Kröger, F., Bay, B., Lorenz, T., Braetz, J., Graef, A., Zeller, T., Schnabel, R., Clemmensen, P., Westermann, D., Blankenberg, S., Brunner, F. J. & Waldeyer, C. 2021. The need for PCSK9 inhibitors and associated treatment costs according to the 2019 ESC dyslipidaemia guidelines vs. the risk-based allocation algorithm of the 2017 ESC consensus statement: a simulation study in a contemporary CAD cohort. *Eur J Prev Cardiol*, 28, 47-56.

## Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Atherosklerose .....	1
1.1.1	Epidemiologie .....	1
1.1.2	Risikofaktoren .....	2
1.1.3	Dyslipidämie .....	2
1.1.4	Pathogenese.....	5
1.1.5	Klinische Manifestation .....	8
1.1.6	Diagnostik.....	10
1.1.7	Prävention und Therapie.....	11
1.2	Dyslipidämie-Therapie.....	13
1.2.1	Therapieoptionen.....	13
1.2.2	Empfehlungen zur Therapie von Dyslipidämie .....	16
1.2.3	Probleme in der Dyslipidämie-Therapie .....	17
1.2.4	Kosten / Nutzen Analysen.....	19
1.3	Fragestellungen der Untersuchung.....	20
2	Material und Methoden .....	21
2.1	INTERCATH-Studie .....	21
2.1.1	Studienablauf.....	21
2.1.2	Datenerhebung .....	22
2.1.3	Biobanking.....	22
2.2	Datenerfassung für die vorliegende Untersuchung .....	23
2.2.1	Analyse der Blutwerte .....	23
2.2.2	Bestimmung der lipidsenkenden Medikation .....	23
2.2.3	Erfassen von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren .....	23
2.3	Datenauswertung .....	24
2.3.1	Therapieziele .....	24
2.3.2	Bewertung des kardiovaskulären Risikos.....	24
2.3.3	Titrationsalgorithmus.....	25
2.3.4	Statin-Intoleranz.....	27
2.3.5	Berechnung der Therapiekosten .....	28
2.3.6	Statistische Methoden.....	28
2.4	Material und Methoden der Zusatzuntersuchung.....	29
2.4.1	Datenerfassung für die Zusatzuntersuchung.....	29
2.4.2	Datenauswertung der Zusatzuntersuchung.....	29
3	Ergebnisse.....	31
3.1	Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	31

3.1.1 Schweregrad der atherosklerotischen Erkrankung .....	31
3.1.2 Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	31
3.1.3 Einnahme lipidsenkender Medikation .....	32
3.1.4 Laborparameter .....	32
3.2 Simulation: Steigerung der lipidsenkenden Medikation .....	33
3.2.1 Szenario 1 .....	33
3.2.2 Szenario 2 .....	33
3.2.3 Szenario 3 .....	33
3.3 Gesundheitsökonomische Aspekte .....	36
3.3.1 Gesamtkosten für PCSK9-Inhibitoren .....	36
3.3.2 Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis .....	37
3.4 Ergebnisse der Zusatzuntersuchung .....	39
3.4.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses .....	39
3.4.2 Simulationen .....	40
3.4.3 Gesundheitsökonomische Aspekte des Gebrauches von Bempedoinsäure .....	43
4 Diskussion .....	47
4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse .....	47
4.2 Einordnung der Ergebnisse .....	48
4.2.1 Vergleich zu vorangegangenen Studien .....	48
4.2.2 Verbesserungspotential der Versorgung ohne PCSK9-Inhibitoren .....	49
4.2.3 Bedarf an PCSK9-Inhibitoren und daraus entstehende Kosten .....	50
4.2.4 Kosten / Nutzen Analysen zu PCSK9-Inhibitoren .....	51
4.2.5 Einfluss von Bempedoinsäure auf den PCSK9-Inhibitorbedarf und assoziierte Kosten .....	53
4.2.6 Kosten / Nutzen Überlegungen zu Bempedoinsäure .....	55
4.3 Bedeutung der Ergebnisse .....	56
4.3.1 Lösungsansätze für die klinische Praxis .....	56
4.3.2 Implikationen für die Forschung .....	57
4.3.3 Neue Dyslipidämie-Therapieansätze .....	58
4.3.4 Stärken der Untersuchung .....	59
4.3.5 Limitationen der Untersuchung .....	60
5 Zusammenfassung .....	61
6 Literaturverzeichnis .....	63
7 Internetquellen .....	74
8 Danksagung .....	76
9 Lebenslauf .....	77
10 Eidesstattliche Erklärung .....	78

## **Arbeitshypothese**

Die Dyslipidämie Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) von 2019 empfiehlt, alle Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung, die mit der maximal tolerierten Dosierung eines Statins und Ezetimib nicht das Therapieziel einer LDL-C (Low Density Lipoproteine Cholesterin) Konzentration  $< 55$  mg/dl und einer relativen LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert erreichen, mit PCSK9-Inhibitoren (Proteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9 Inhibitoren) zu behandeln. Der hieraus resultierende Bedarf einer intensivierten lipidsenkenden Therapie ist unklar. Auf Grund der hohen Jahrestherapiekosten von PCSK9-Inhibitoren ist eine gesundheitsökonomische Betrachtung notwendig, um die Umsetzbarkeit der Leitlinie zu überprüfen. Der neuere Wirkstoff Bempedoinsäure könnte eine alternative Option darstellen, um die Behandlungsziele der Leitlinie zu geringeren Kosten zu erreichen.

## **Fragestellungen**

1. Wie groß ist der Anteil der Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK), welche einen PCSK9-Inhibitor bräuchten, um die Zielvorgaben der ESC-Leitlinien von 2016 und 2019 zu erfüllen?
2. Wie wirkt sich ein Verteilungs-Algorithmus, angelehnt an das ESC Consensus Statement von 2017, für die ausschließliche Gabe von PCSK9-Inhibitoren an Patienten mit besonders hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, basierend auf einem hohen residualen LDL-C und angiografischen / klinischen Risikofaktoren, auf den PCSK9-Inhibitorbedarf aus?
3. Welche gesundheitsökonomischen Folgen ergeben sich aus diesen Ergebnissen, insbesondere in Hinsicht auf die Therapiekosten?
4. Welchen Effekt hat eine zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure vor Initiation einer PCSK9-Inhibitortherapie auf den Anteil von Patienten, die eine solche Therapie benötigen würden und die entstehenden Kosten, insbesondere bei Patienten mit Statin-Intoleranz?

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine.....	S. 3
<b>Abbildung 2:</b>	Endotheliale Dysfunktion mit gesteigerter endothelialer Permeabilität und Hochregulierung von Adhäsionsmolekülen.....	S. 6
<b>Abbildung 3:</b>	Fatty Streak Entstehung durch subendotheliale Inflammation, LDL-C Oxidierung und Aufnahme in Makrophagen.....	S. 6
<b>Abbildung 4:</b>	Fortgeschrittene, komplizierte Läsion mit nekrotischem Kern und fibröser Kappe.....	S. 8
<b>Abbildung 5:</b>	Instabile Plaque mit Ruptur gefährdeter, verdünnter Kappe.....	S. 8
<b>Abbildung 6:</b>	Wirkprinzip der verschiedenen Dyslipidämie-Therapien.....	S. 14
<b>Abbildung 7:</b>	Titrationalgorithmus für die Szenarien 1 und 2.....	S. 26
<b>Abbildung 8:</b>	Titrationalgorithmus für Szenario 3.....	S. 26
<b>Abbildung 9:</b>	Titrationalgorithmus der Zusatzuntersuchung mit dem Einsatz von Bempedoinsäure.....	S. 30
<b>Abbildung 10:</b>	LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente beim Einschluss und in den verschiedenen Szenarien.....	S. 35
<b>Abbildung 11:</b>	LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente in der Kohorte der Zusatzuntersuchung beim Einschluss und nach Auftitrierung der lipidsenkenden Medikamente mit und ohne Bempedoinsäure unter Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate.....	S. 42
<b>Abbildung 12:</b>	LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente nach Auftitrierung der lipidsenkenden Medikamente mit und ohne Bempedoinsäure unter Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate.....	S. 43

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie.....	S. 21
<b>Tabelle 2:</b>	Mittelwert und Standardabweichung der prozentuellen LDL-C Reduktion durch verschiedene Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und den PCSK9-Inhibitor Evolocumab .....	S. 27
<b>Tabelle 3:</b>	Zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits bekannte atherosklerotische Erkrankungen.....	S. 31
<b>Tabelle 4:</b>	Verteilung von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation.....	S. 31
<b>Tabelle 5:</b>	Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten zum Zeitpunkt des Einschlusses .....	S. 32
<b>Tabelle 6:</b>	Laborparameter zum Zeitpunkt des Einschlusses.....	S. 32
<b>Tabelle 7:</b>	Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten simulierten Studienpopulation für die Einstufung als Hochrisikopatient .....	S. 34
<b>Tabelle 8:</b>	Erforderliche Medikation, um das Therapieziel in den verschiedenen Szenarien zu erreichen.....	S. 34
<b>Tabelle 9:</b>	Jährliche Behandlungskosten für Evolocumab / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung und durch die Therapie erreichte relative Risikoreduktion .....	S. 36
<b>Tabelle 10:</b>	Jährlich verhinderbare CVE (kardiovaskuläre Ereignisse) / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung für verschiedene kardiovaskuläre Ereignisraten in den drei Szenarien .....	S. 38
<b>Tabelle 11:</b>	Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Patientenkohorte der Zusatzuntersuchung.....	S. 39
<b>Tabelle 12:</b>	Erforderliche Medikation, um eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung $\geq 50\%$ mit und ohne Bempedoinsäure bei Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate zu erreichen.....	S. 40
<b>Tabelle 13:</b>	Erforderliche Medikation, um eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung $\geq 50\%$ mit und ohne Bempedoinsäure bei Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate zu erreichen.....	S. 41
<b>Tabelle 14:</b>	Jährliche Behandlungskosten für Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren pro 1.000.000 KHK-Patienten.....	S. 44
<b>Tabelle 15:</b>	Mittlere LDL-C Konzentration vor Initiierung einer Bempedoinsäure- oder PCSK9- Inhibitor-Therapie und mögliche relative Risikoreduktion	S. 45
<b>Tabelle 16:</b>	Jährlich verhinderbare kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) / 1.000.000 KHK-Patienten und Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis für die unterschiedlichen Szenarien und Subgruppen.....	S. 45

## Abkürzungsverzeichnis

AHA/ACC	American Heart Association / American College of Cardiology
ANGPTL3	Angiopoietin-like 3
AON	Antisense-Oligonukleotide
ASCVD	Atherosclerotic cardiovascular disease
ATP	Adenosintriphosphat
BA	Bempedoinsäure
CK	Kreatinkinase
CTA	Computertomographische Angiographie
CVE	Kardiovaskuläre Ereignisse
DESTATIS	Statistisches Bundesamt Deutschland
DSA	Digitale Subtraktions-Angiographie
eGFR	Geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate
EKG	Elektrokardiogramm
ESC	European Society of Cardiology
HbA1c	Hämoglobin A1c
HDL	High Density Lipoproteine
HIS	Hoch intensive Statin-Therapie
HMG-CoA- Reduktase	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase
ICER	Incremental cost effectiveness ratio
IDL	Intermediate Density Lipoproteine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzerkrankung
LAD	Left anterior descending coronary artery
LDL	Low Density Lipoproteine
LDL-C	Low Density Lipoproteine Cholesterin
MIS	Moderat intensive Statin-Therapie
MRA	Magnetresonanz-Angiographie
mRNA	Messenger Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPC1L1	Niemann-Pick C1-like Protein
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	Perkutane koronare Intervention
PCSK9	Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9
PCSK9i	Proproteinkonvertase Subtilisin / Kexin Typ 9 Inhibitor

REACH	Reduction of Artherothrombosis for Continued Health
RNA	Ribonukleinsäure
RRR	Relative Risiko Reduktion
SAMS	Statin associated muscle symptoms
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
SD	Standardabweichung
SMART2	Secondary Manifestations of Arterial Disease 2
QALY	Quality-adjusted Life Year gained
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VLDL	Very Low Density Lipoproteine
WHO	World Health Organisation

# 1 Einleitung

## 1.1 Atherosklerose

Atherosklerose bezeichnet einen entzündlichen Prozess in der Gefäßwand von Arterien, welcher eine chronische Verengung oder einen akuten Gefäßverschluss erkrankter Gefäße verursachen kann (Ross, 1999).

### 1.1.1 Epidemiologie

Kardiovaskuläre Krankheiten fassen eine Gruppe diverser Erkrankungen zusammen, welchen vielfältige Ursachen zu Grunde liegen können. Der größte Anteil dieser Erkrankungen ist entweder direkt, wie beispielsweise die koronare Herzkrankheit (KHK), die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder zerebrovaskuläre Erkrankungen, auf atherosklerotische Veränderungen der Gefäße zurückzuführen oder wird indirekt, wie beispielsweise die chronisch ischämische Herzinsuffizienz, durch diese verursacht (Rahman and Woollard, 2017). In dieser Arbeit geht es um atherosklerotische Krankheiten im engeren Sinne.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit die häufigste Todesursache. Jährlich sterben ca. 17,9 Millionen Menschen an den Folgen einer kardiovaskulären Erkrankung, 85% dieser Sterbefälle sind auf einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zurückzuführen (Internetquelle 1: WHO, 2022). Nach Angaben des statistischen Bundesamtes wurden 2020 34% der Todesfälle in Deutschland durch kardiovaskuläre Erkrankungen verursacht (Internetquelle 2: DESTATIS, 2022). Mit dem Alter steigt das Risiko für alle atherosklerotischen Erkrankungen überproportional an. 2016 lag die 12-Monats-Prävalenz einer KHK in der gesamten deutschen Bevölkerung bei 6% unter den Männern und 3,7% unter den Frauen. In der Altersgruppe über 75 Jahren lag die 12-Monats-Prävalenz einer KHK sogar bei 24% in der männlichen und bei 16% in der weiblichen Bevölkerung (Busch MA, 2017a). Die 12-Monats-Prävalenz im gleichen Zeitraum für einen Schlaganfall oder chronische Beschwerden in Folge eines Schlaganfalles lag bei Männern bei 1,5% und bei Frauen bei 1,7%. Auch das Risiko für Schlaganfälle steigt mit dem Alter überproportional. In der Altersgruppe über 75 Jahren lag die 12-Monats-Prävalenz eines Schlaganfalls oder chronischer Beschwerden in Folge eines Schlaganfalls bei 6% (Busch MA, 2017b).

In den westlichen Industrienationen konnten die Inzidenz und die Mortalität von KHK und Schlaganfällen in den letzten Jahrzehnten drastisch gesenkt werden (Herrington et al., 2016). Der Grund hierfür ist, dass sowohl die Primärprävention (also eine Reduktion der Risikofaktoren), als auch die Sekundärprävention (medikamentöse und invasive Therapien in der Behandlung akuter und chronischer Erkrankungen) verbessert wurden (Ford et al., 2007, Moran et al., 2014).

### **1.1.2 Risikofaktoren**

Die Entstehung und das Fortschreiten von atherosklerotischen Läsionen werden durch eine Vielzahl von Risikofaktoren begünstigt. Die wichtigsten vier Risikofaktoren werden auch als konventionelle Risikofaktoren bezeichnet. Diese sind die Dyslipidämie, der Diabetes mellitus, die arterielle Hypertonie und das Rauchen und können alle entweder durch medikamentöse Intervention oder eine Veränderung des Lebensstils beeinflusst werden. Allerdings konnten klinische Studien zeigen, dass ca. 50% der Patienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung keinen dieser Risikofaktoren aufweisen (Fernández-Friera et al., 2017, Khot et al., 2003). Weitere modifizierbare Risikofaktoren sind ein westlicher Ernährungsstil, Bewegungsmangel und Adipositas. Alter, männliches Geschlecht und genetische Prädisposition sind die wichtigsten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für die Atherosklerose (Joseph et al., 2017).

### **1.1.3 Dyslipidämie**

Im Folgenden wird das Krankheitsbild der Dyslipidämie näher beschrieben, da dieses der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor für das Entstehen und Fortschreiten atherosklerotischer Läsionen ist (Yusuf et al., 2004).

Die Lipide, welche im Blut zirkulieren, werden in so genannten Lipoproteinen transportiert. Diese unterscheiden sich in Größe, Dichte, Struktur und Funktion (Horn, 2009). Als Dyslipidämie bezeichnet man die Verschiebung der verschiedenen Lipoproteinfraktionen im Blut. Diese kann alimentär, primär (genetisch) oder sekundär (durch Erkrankungen oder Medikamente) verursacht werden (Löffler et al., 2007). Am häufigsten ist eine Erhöhung der Lipoproteine, welche Cholesterin und Triglyceride in die Peripherie transportieren. Laut WHO lag die Prävalenz einer Hypercholesterinämie (definiert als Gesamt-Cholesterin  $> 5 \text{ mmol/l}$ , das entspricht  $> 195 \text{ mg/dl}$ ) 2008 weltweit bei 39% (Internetquelle 3: WHO, 2022). In Deutschland hatten nach Erhebungen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) zwischen 2008 und 2011 sogar ca. 65% der Bevölkerung im Alter von 18 bis 79 Jahren eine Dyslipidämie, welche in dieser Studie als Gesamtcholesterin  $\geq 190 \text{ mg/dl}$  oder als ärztliche Diagnose einer Fettstoffwechselstörung definiert wurde (Scheidt-Nave et al., 2013).

Die wichtigsten sechs Lipoproteine sind Chylomikronen, Very Low Density Lipoproteine (VLDL), Low Density Lipoproteine (LDL), Intermediate Density Lipoproteine (IDL), Lipoprotein (a) und High Density Lipoproteine (HDL). Die Fette, welche mit der Nahrung aufgenommen werden (hauptsächlich Triglyceride und Cholesterin), werden in Chylomikronen von den Enterozyten in die Lymphe abgegeben und gelangen über den Ductus thoracicus ins Blut. Vor allem die Muskulatur und das Fettgewebe nehmen

Triglyceride aus den Chylomikronen auf. Dadurch steigt der Cholesterinanteil der Chylomikronen und diese werden zu Chylomikronen-Remnants, welche von der Leber aufgenommen werden (Rassow et al., 2008).

Die Leber sezerniert VLDL, welches ebenfalls hauptsächlich Triglyceride und Cholesterin enthält, aber einen höheren Cholesterinanteil als Chylomikronen hat. Auch die Triglyceride aus VLDL werden von Zellen in der Peripherie aufgenommen, wodurch IDL entsteht. IDL wird zur Hälfte wieder von der Leber aufgenommen und der Rest wird in LDL umgewandelt. Bei der Umwandlung werden wieder Triglyceride abgegeben, sodass das entstehende LDL einen deutlich höheren Cholesterinanteil hat. Außerdem wird ein Großteil der Oberflächenproteine abgespalten (Löffler et al., 2007). LDL transportiert Cholesterin in das periphere Gewebe und verbleibt deutlich länger im Blut als die zuvor beschriebenen Lipoproteine. Damit stellt es insbesondere für Steroidhormon-produzierende Gewebe eine schnell verfügbare Cholesterin-Quelle dar. LDL kann, anders als die bisher beschriebenen Lipoproteine, nur im Ganzen mittels rezeptorvermittelter Endozytose von Zellen aufgenommen werden. Je nach IDL- und LDL- Konzentration im Blut, welche vom peripheren Cholesterinverbrauch abhängt, reguliert die Leber ihre endogene Cholesterinsynthese. Überschüssiges Cholesterin in der Peripherie wird mit Phospholipiden von HDL eingelagert und zurück zur Leber transportiert (Horn, 2009).

Der Stoffwechsel der Lipoproteine wird in Abbildung 1 dargestellt.

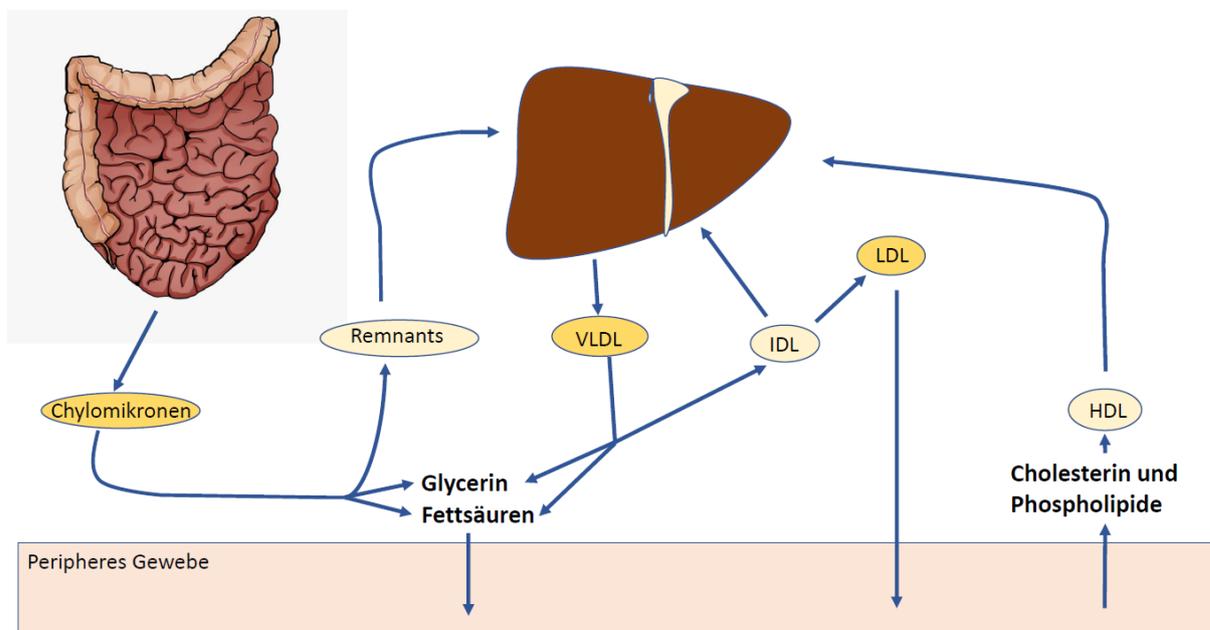


Abbildung 1: Überblick über den Stoffwechsel der Lipoproteine (modifiziert nach Rassow et al., 2008)

Der Körper hat nur zwei physiologische Möglichkeiten, Cholesterin auszuscheiden: über die Abschilferung von cholesterinhaltigen Darmzellen und über die Produktion von Gallensäure. Über beide Mechanismen kann nur eine geringe Menge abgegeben werden.

Wenn Cholesterin in übermäßigen Mengen mit der Nahrung aufgenommen wird, akkumuliert dieses folglich im Körper. Ein ungesunder Lebensstil, verbunden mit einer westlichen Ernährung, ist in den europäischen Industrienationen die häufigste Ursache für Dyslipidämie (Horn, 2009).

Auch genetische Erkrankungen können eine Dyslipidämie verursachen. Häufig ist die familiäre Hypercholesterinämie, welche autosomal dominant vererbt wird. Die Prävalenz liegt in Nordeuropa bei 0,2% (Austin et al., 2004). Menschen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie haben unbehandelt Gesamtcholesterin-Konzentrationen zwischen 8 und 15 mmol/l (310 - 580 mg/dl) im Blut. Menschen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie haben unbehandelt sogar Gesamtcholesterin-Konzentrationen zwischen 12 und 30 mmol/l (460 - 1160 mg/dl). Diese entwickeln schon sehr früh im Leben schwere atherosklerotische Läsionen und versterben ohne Therapie schon in der Jugend an deren Folgen. Die homozygote Form der familiären Hypercholesterinämie ist aber eine sehr seltene Erkrankung und betrifft nur einen von 1.000.000 Menschen (Nordestgaard et al., 2013).

Am häufigsten wird eine familiäre Hypercholesterinämie durch eine Loss-of-Function-Mutation im LDL-Rezeptorgen verursacht. Die mutierten dysfunktionalen LDL-Rezeptoren haben eine geringere Affinität zu zirkulierendem LDL als normale LDL-Rezeptoren. Andere Mutationen im LDL-Rezeptorgen führen dazu, dass dieses schwächer exprimiert wird, sodass sich weniger LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche befinden. Eine weitere Ursache für familiäre Hypercholesterinämie sind Apolipoprotein B100-Mutationen. Apolipoprotein B100 ist ein Oberflächenprotein, welches außer HDL alle bisher beschriebenen Lipoproteine enthalten und das an den LDL-Rezeptor bindet. Auch diese Mutation führt in der Regel zu einer geringeren Affinität zwischen LDL-Rezeptor und zirkulierendem LDL. Alle drei Mutationen führen zu Hypercholesterinämie, da sie eine reduzierte Cholesterinaufnahme aus dem Blut in die Zellen bewirken (Wiegman et al., 2015).

Eine weitere wichtige Mutation, welche zu einer familiären Hypercholesterinämie führt, ist im PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Typ 9) -Gen zu finden. PCSK9 ist ein Plasmaprotein und wird hauptsächlich von der Leber sezerniert. Wenn ein LDL-Partikel mittels Endozytose aufgenommen wird, wird dieses zusammen mit dem LDL-Rezeptor internalisiert. Der Rezeptor wird anschließend recycelt und zurück an die Zelloberfläche transportiert (Lagace, 2014). Ist PCSK9 an einen LDL-Rezeptor gebunden, wird jedoch dessen lysosomaler Abbau initiiert. Eine hohe PCSK9-Konzentration im Plasma (beispielsweise durch eine Gain-of-Function-Mutation) bewirkt also eine höhere LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration im Blut, da die Anzahl der LDL-Rezeptoren reduziert

wird. Eine geringe PCSK9-Plasmakonzentration (beispielsweise durch eine Loss-of-Function-Mutation) führt hingegen zu einer größeren Anzahl an LDL-Rezeptoren auf den Zellen und somit zu einer geringeren LDL-C Konzentration im Blut (Warden et al., 2020).

Die absolute Exposition der Gefäße zu LDL-C korreliert direkt mit dem Risiko für eine atherosklerotische Erkrankung und schließt neben der Höhe der LDL-C Konzentration auch die zeitliche Dauer, über welche diese auf die Gefäße gewirkt hat, ein. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, welche schon früh im Leben hohe LDL-C Konzentrationen haben, ist das Risiko für atherosklerotische Erkrankungen dementsprechend sehr hoch. Allerdings besteht die Korrelation zwischen LDL-C Konzentration und Atherosklerose-Risiko auch bei normalen und geringen Konzentrationen (Ferenec et al., 2017).

#### **1.1.4 Pathogenese**

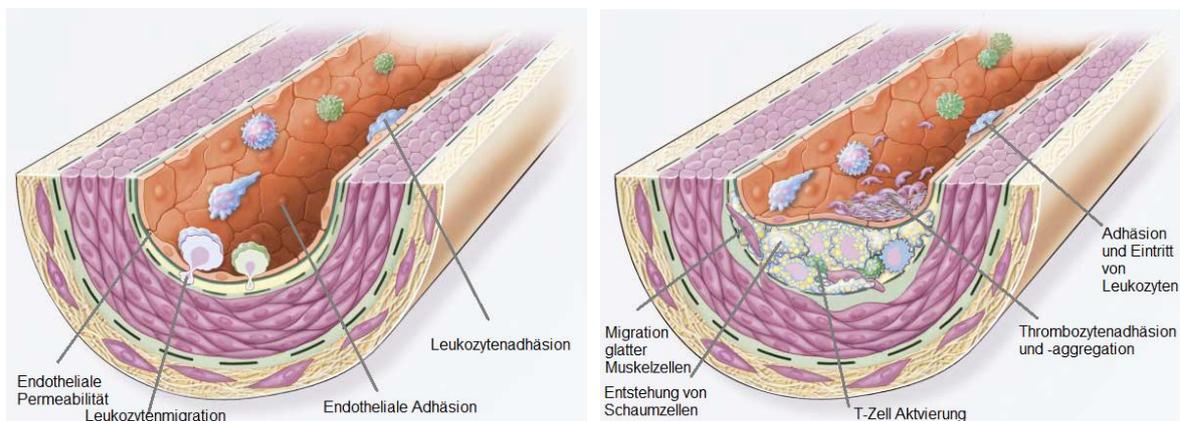
Auch in Menschen ohne die bereits beschriebenen Risikofaktoren beginnt die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen unabhängig von Geschlecht und Ethnizität bereits in der Jugend (Sternby et al., 1999). Über die folgenden Jahrzehnte schreitet die Atherosklerose langsam fort (Stary, 1990).

##### *Early Fatty Streak*

Die Entstehung atherosklerotischer Läsionen beginnt mit der Akkumulation von Lipiden in der Intima. Diese Lipidansammlung ist das Schlüsselereignis in der Entstehung von Atherosklerose und setzt eine Vielzahl weiterer Schritte in Gang, welche die Erkrankung vorantreiben (Ferenec et al., 2017). Allerdings ist an dieser Stelle zu betonen, dass Atherosklerose eine multifaktorielle Erkrankung ist, deren Pathophysiologie äußerst komplex und nicht vollständig verstanden ist. Daher erheben die nachfolgenden Erläuterungen keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern bieten vielmehr einen Überblick über die bisher erforschten Prozesse.

Der LDL-C Influx in die Gefäßwand hängt hauptsächlich von der LDL-C Konzentration im Blut und der endothelialen Permeabilität ab (Nielsen, 1996) und kann aktiv vom Endothel gesteuert werden. Verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Adipositas und Rauchen) entfalten ihre atherogene Wirkung unter anderem darüber, dass sie die normale Funktion des Endothels stören. Das resultierende dysfunktionale Endothel ist wesentlich durchlässiger für LDL-C (Mundi et al., 2018). Laut der Response-to-Retention Hypothese akkumuliert LDL-C in der Gefäßwand, wenn es durch ionische Interaktionen zwischen Apolipoprotein B100 und Matrixproteinen der Gefäßwand gebunden wird. In der Folge wird weniger LDL-C aus der Gefäßwand wieder ins Blut abgegeben als eintritt und die Lipide akkumulieren in der Gefäßwand (Williams and Tabas, 1995).

LDL-C, welches sich in der Gefäßwand sammelt, wird im weiteren Verlauf von den Endothelzellen modifiziert und oxidiert (Steinberg and Witztum, 2010). Das veränderte LDL-C initiiert eine Abwehrreaktion des Endothels. Die in Folge der Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und Chemotaxis in die Gefäßwand migrierenden Leukozyten induzieren eine Entzündung. Dieser Vorgang wird in Abbildung 2 und Abbildung 3 veranschaulicht. Unter den Leukozyten sind Monozyten, welche im subendothelialen Raum zu Makrophagen werden, und Granulozyten. Die Granulozyten sezernieren reaktive Sauerstoffspezies und Myeloperoxidasen, wodurch das LDL-C vollständig oxidiert wird (Manduteanu and Simionescu, 2012).



**Abbildung 2 (links): Endotheliale Dysfunktion mit gesteigerter endothelialer Permeabilität und Hochregulation von Adhäsionsmolekülen und Abbildung 3 (rechts): Fatty Streak Entstehung durch subendotheliale Inflammation, LDL-C Oxidierung und Aufnahme in Makrophagen (modifiziert nach Ross, 1999)**

Das oxidierte LDL-C wird von Makrophagen aufgenommen. Es ist schon lange bekannt, dass oxidiertes LDL-C deutlich schneller von Makrophagen aufgenommen wird als nicht oxidiertes LDL-C, da es an andere Oberflächenstrukturen bindet (Goldstein et al., 1979, Henriksen et al., 1981). Die Rezeptoren, über welche Makrophagen oxidiertes LDL-C aufnehmen, gehören zur Familie der Scavenger-Rezeptoren und werden durch extrazelluläres oxidiertes LDL-C hochreguliert (Yoshida et al., 1998). Da die intrazelluläre Cholesterinkonzentration keinen Einfluss auf die Expression der Scavenger-Rezeptoren hat, nehmen die Makrophagen oxidiertes LDL-C unkontrolliert auf, wenn im extrazellulären Raum viel davon vorhanden ist. Das Cholesterin akkumuliert in den Makrophagen, sodass ein Lipidtropfen im Zytoplasma entsteht (Yu et al., 2013). Diese mit veresterten Lipiden überladenen Makrophagen werden als Schaumzellen bezeichnet. Die Schaumzellen treiben die Bildung atherosklerotischer Läsionen weiter voran (Chistiakov et al., 2016). Diese Prozesse sind in Abbildung 3 enthalten. Die Ansammlung von Lipiden und Schaumzellen ist in diesem Stadium makroskopisch als gelber Fleck oder Streifen in der Gefäßwand sichtbar. Dieser wird als Fatty Streak bezeichnet und ist vollständig reversibel, wenn die bestehenden Risikofaktoren durch medikamentöse Intervention oder eine

Änderung des Lebensstils reduziert werden. HDL kann das Cholesterin aus der Gefäßwand und aus den Schaumzellen aufnehmen und zur Leber transportieren (Feig et al., 2016).

Obwohl die wichtigsten bekannten Risikofaktoren für das Entstehen und Fortschreiten von Atherosklerose systemisch wirken, finden die beschriebenen Prozesse fokal statt und die Ausprägung von atherosklerotischen Läsionen kann in einem Körper von vollkommener Unberührtheit einiger Arterien zu großen atherosklerotischen Läsionen in anderen Arterien variieren. Ursächlich hierfür sind zum Einen die heterogenen Proteoglykane, welche in der arteriellen Wand an verschiedenen Stellen unterschiedlich stark exprimiert werden und ungleich stark mit Apolipoprotein B100 interagieren. Zum Anderen variiert der Scherstress, dem die verschiedenen Arteriensegmente ausgesetzt sind. Insbesondere turbulenter und oszillierender Fluss fördern die Entstehung und das Fortschreiten atherosklerotischer Läsionen, sodass vor allem an Gabelungen und Krümmungen von Arterien häufig atherosklerotische Läsionen entstehen (Chatzizisis et al., 2007, Malek et al., 1999).

#### *Early Fibroatheroma*

Ohne Intervention schreiten die krankhaften Prozesse in der Gefäßwand fort. Im weiteren Verlauf akkumuliert immer mehr Cholesterin in der Gefäßwand, welches die Makrophagen nicht mehr aufnehmen können, sodass große extrazelluläre Lipidansammlungen entstehen. Weitere Lipide werden aus Schaumzellen freigesetzt, welche zu Grunde gehen. Wenn die Lipidansammlungen so groß sind, dass die Zellen der Gefäßwand verdrängt werden, sind die Veränderungen irreversibel und man spricht von Atherosklerose (Insull, 2009).

Das oxidierte LDL-C initiiert darüber hinaus einen Umbau der Intima. Glatte Muskelzellen proliferieren, migrieren aus der Media in die Intima (Jackson and Reidy, 1993, Kohno et al., 1998) und sezernieren hier verstärkt Kollagen, womit sie eine fibröse Kappe über den Lipidansammlungen bilden (Jimi et al., 1995). Außerdem werden in Anwesenheit von oxidiertem LDL-C andere Proteoglykane gebildet und Endothelzellen sezernieren vermehrt Matrixmetalloproteinasen, welche die extrazelluläre Matrix abbauen, sodass auch deren Zusammensetzung verändert wird (Chang et al., 2000, Rajavashisth et al., 1999). Unter der fibrösen Kappe entsteht nachfolgend ein nekrotischer Kern, da oxidiertes LDL-C die Apoptose von Endothelzellen bewirken kann (Sata and Walsh, 1998) und zytotoxisch auf Makrophagen wirkt (Marchant et al., 1995). Dieser Kern besteht aus extrazellulären Lipiden, Cholesterinkristallen und nekrotischen Zelltrümmern und kann das arterielle Lumen in unterschiedlichem Ausmaß ausfüllen (Virmani et al., 2000). Die Struktur der Intima wird vollkommen zerstört. Diese Prozesse werden in Abbildung 4 dargestellt und finden bereits im jungen Erwachsenenalter statt (Insull, 2009).

## Advancing Atheroma

Da viele der beschriebenen Prozesse das Fortschreiten der Krankheit beschleunigen, entsteht ein *Circulus vitiosus*. Durch die Entzündungsreaktion werden beispielsweise Enzyme von Makrophagen sezerniert, welche die LDL-C-Retention verstärken (Hakala et al., 2001, Manduteanu and Simionescu, 2012) und Schaumzellen sezernieren Enzyme, welche die Apoptose glatter Muskelzellen bewirken und die extrazelluläre Matrix abbauen. Dadurch vergrößert sich der nekrotische Kern und die Struktur der Intima wird zunehmend zerstört (Hulsmans and Holvoet, 2010). Im weiteren Verlauf kann es außerdem dazu kommen, dass die arterielle Wand mit undichten *Vasa vasorum* infiltriert wird. Die Mikroblutungen aus diesen verstärken die Fibrotisierung (Mulligan-Kehoe, 2010). Außerdem wird in machen Fällen die fiböse Kappe verdünnt, wodurch eine Plaque besonders rupturgefährdet ist. Eine solche Plaque wird in Abbildung 5 gezeigt. Die Prozesse, welche dazu führen, dass die fibröse Kappe verdünnt wird, sind allerdings noch weitgehend unbekannt (Virmani et al., 2000).

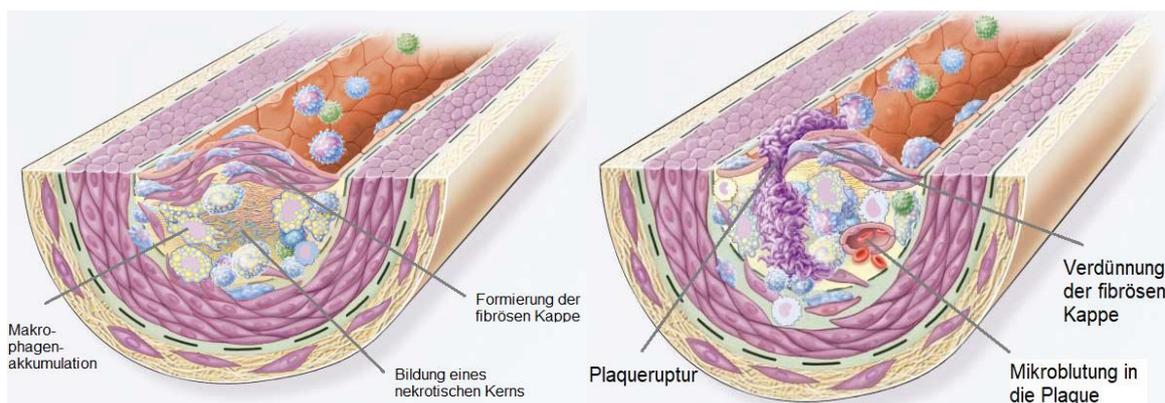


Abbildung 4 (links): Fortgeschrittene, komplizierte Läsion mit nekrotischem Kern und fibröser Kappe und Abbildung 5 (rechts): Instabile Plaque mit Ruptur gefährdeter, verdünnter Kappe (modifiziert nach Ross, 1999)

### 1.1.5 Klinische Manifestation

Fortgeschrittene Läsionen können durch eine Verengung des Lumens oder eine Destabilisierung der Plaque klinisch auffällig werden und zum Tod führen. Laut WHO haben die koronare Herzkrankheit und zerebrovaskuläre Krankheiten in den letzten Jahren 27% aller Todesfälle weltweit verursacht (Internetquelle 4: WHO, 2022). Im Folgenden werden typische Manifestationen atherosklerotischer Erkrankungen dargestellt.

Wenn Plaques so groß werden, dass der Blutfluss deutlich reduziert wird, fällt dies zunächst bei Belastung auf, da der gesteigerte Sauerstoffbedarf des Gewebes, welches von der betroffenen Arterie versorgt wird, nicht mehr gedeckt werden kann und es ischämisch wird. Wenn beispielsweise die Gefäße der Extremitäten (in der Regel der Beine) verengt sind, haben die Patienten typischerweise beim Gehen Schmerzen, welche wieder vergehen,

wenn sie stehen bleiben. Diese Symptomatik ist typisch für pAVK und wird als Claudicatio intermittens bezeichnet (Criqui and Aboyans, 2015).

Auch verengte Herzkranzgefäße werden zunächst bei Belastung symptomatisch, da der koronare Blutfluss nicht adäquat gesteigert werden kann. Die myokardiale Ischämie äußert sich als ein Druckgefühl in der Brust, welches als Angina Pectoris bezeichnet wird, oder Luftnot. Wenn diese nur bei Belastung auftritt und nach deren Beendigung wieder sistiert oder durch Vasodilatoren wie Nitrate gelindert werden kann, wird sie als stabile Angina Pectoris bezeichnet (Rousan et al., 2017). Das zugrunde liegende Krankheitsbild wurde lange stabile koronare Herzerkrankung genannt. Dieser Begriff wurde in den letzten Jahren allerdings durch das chronische Koronarsyndrom ersetzt, da die Erkrankung progredient verläuft und auch Patienten mit einer „stabilen koronaren Herzerkrankung“ ein relevant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben. Die Bezeichnung dieses Zustandes als stabil war daher irreführend (Fox et al., 2020, Knuuti et al., 2019).

Durch eine Ruptur oder Erosion können fortgeschrittene Plaques, wie die in Abbildung 5 dargestellte, thrombotische Auflagerungen verursachen. Bei einer Plaqueruptur wird die fibröse Kappe beschädigt, sodass der nekrotische Kern der Plaque mit dem Lumen des Gefäßes kommuniziert, wodurch die Gerinnungskaskade ausgelöst wird. Wenn der entstehende Thrombus nicht das gesamte Lumen verlegt und nur eine Mikrothrombose entsteht, können Plaques auch klinisch stumm rupturieren und unbemerkt wieder verheilen (Mann and Davies, 1999). Bei Plaqueerosion bleibt die fibröse Kappe intakt, aber das Endothel wird abgelöst. Das Blut hat Kontakt zur freigelegten Intima und die Gerinnungskaskade wird wie bei der Plaqueruptur gestartet (Farb et al., 1996). Die entstehenden thrombotischen Auflagerungen sind akut lebensbedrohlich, wenn sie große koronare oder cerebrale Arterien verschließen. Aber auch an anderen Manifestationsorten können sie zu gefährlichen und unbehandelt letal verlaufenden Erkrankungen führen.

Wenn die koronare Durchblutung den Sauerstoffbedarf des Herzens nicht mehr decken kann und Kardiomyozyten zu Grunde gehen, spricht man von einem Herzinfarkt. Klassische Symptome sind Schmerzen in der Brust, welche gegebenenfalls in die Arme oder den Kiefer ausstrahlen, Übelkeit, Dyspnoe, Diaphoresis oder Synkopen. Die Symptome und ihre Ausprägung variieren stark und manche Herzinfarkte verlaufen vollkommen symptomlos (Thygesen et al., 2007). Schlaganfälle sind hingegen die gefährlichste Komplikation von Plaques in hirnversorgenden Gefäßen. Die Symptome eines Schlaganfalles treten plötzlich auf und umfassen Sprachstörungen, einseitige Parästhesie und Schwäche, Kopfschmerzen und Schwindel. Die Symptome variieren auch bei Schlaganfällen stark, abhängig von der Größe und Lokalisation des ischämischen Areals (Yew and Cheng, 2015).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die oben beschriebenen Pathophysiologie der Atherosklerose für diverse degenerative Erkrankungen des gesamten vaskulären Systems verantwortlich ist und daher bedeutendes Thema von klinischer Forschung, Diagnostik und Intervention ist.

### **1.1.6 Diagnostik**

Besteht der Verdacht auf eine atherosklerotische Erkrankung, sollten in der Anamnese vor allem die in Abschnitt 1.1.2 genannten Risikofaktoren und die in Abschnitt 1.1.5 erwähnten Symptome erfragt werden. Die weiterführenden diagnostischen Methoden hängen davon ab, was für Symptome bestehen und welche Arterien betroffen sind. Hierbei sollte jedoch immer bedacht werden, dass Atherosklerose eine systemische Erkrankung ist und beispielsweise bei einer pAVK in der Regel auch die Herzkranzgefäße atherosklerotisch verändert sind. Daher ist auch die Lebenserwartung von Patienten mit kritischer Extremitätenischämie, welche man isoliert nicht als lebensbedrohlich einstufen würde, stark reduziert (Iida et al., 2015, Soga et al., 2014).

Bei Verdacht auf pAVK sollten in der klinischen Untersuchung alle Pulse getastet und Carotiden und Femoralarterien sorgfältig auf Strömungsgeräusche auskultiert werden (Aboyans et al., 2018). Außerdem sollte der Knöchel-Arm-Index (Quotient aus dem Blutdruck am Unterschenkel und am Oberarm) berechnet werden. Werte  $< 0,9$  und  $> 1,4$  sind pathologisch und deuten auf eine atherosklerotische Verengung, beziehungsweise Verkalkung, der Bein- und Oberarmgefäße hin. Mittels einer Duplexsonographie können der Schweregrad, die Lokalisation und die Ausdehnung der Läsionen genauer untersucht werden. Andere nicht-invasive Methoden, um die Gefäße darzustellen sind die computertomographische Angiographie (CTA) und die Magnetresonanztomographie (MRA). Diese haben in den letzten Jahren die invasive digitale Subtraktions-Angiographie (DSA) weitestgehend ersetzt (Aboyans et al., 2018).

Auch bei der Untersuchung zerebrovaskulärer Erkrankungen haben die nicht-invasiven Methoden (Duplexsonographie, CTA, MRA und kontrastverstärktes MRA) invasive Katheter-Untersuchungen weitgehend abgelöst (DeLaPaz, 2007). Wenn der Verdacht auf einen Schlaganfall besteht, sollte zunächst untersucht werden, ob die neurologischen Ausfälle eine andere Ursache (beispielsweise Hypoglykämie oder einen Krampfanfall) haben, welche sofort behandelt werden muss. Ist dies nicht der Fall, sollte möglichst schnell eine CTA oder MRA der Hirngefäße veranlasst werden, um zum einen eine mögliche Blutung auszuschließen und zum anderen die Perfusion der hirnversorgenden Gefäße zu überprüfen (Yew and Cheng, 2015).

Besteht der Verdacht auf eine KHK, sollte zunächst ein Elektrokardiogramm (EKG) geschrieben werden, eine Echokardiographie erfolgen und Blut abgenommen werden. Das weitere Vorgehen hängt davon ab, wie wahrscheinlich eine KHK, je nach Alter, Geschlecht und geäußelter Beschwerdesymptomatik erscheint. Ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine KHK vorliegt, eher gering, sollte eine koronare CTA durchgeführt werden. Wenn die Wahrscheinlichkeit für eine KHK höher ist, sollte eine genauere Ischämie-Diagnostik (beispielsweise Stress-Myokardszintigraphie, kardiales Stress-MRT, Stress-Echokardiographie) durchgeführt werden. Bei einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für eine KHK oder dem Nachweis einer KHK durch eine andere diagnostische Methode, sollten die Herzkranzgefäße mit einer Koronarangiographie untersucht werden (Knuuti et al., 2019).

### **1.1.7 Prävention und Therapie**

Die Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bezeichnet eine Reihe koordinierter Aktionen, welche auf die gesamte Bevölkerung abzielen oder auf individueller Ebene wirken, mit dem Ziel, kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Folgen möglichst stark zu reduzieren (Piepoli et al., 2016). Bei der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen müssen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention voneinander unterschieden werden. Primärpräventive Maßnahmen haben das Ziel, Patienten mit einem hohen Risiko für eine kardiovaskuläre Krankheit zu identifizieren und deren Risiko möglichst weit zu reduzieren. Sie werden ergriffen, bevor der Patient erkrankt ist (Coccheri, 2017). Dabei sollte geprüft werden, welche der in Abschnitt 1.1.2 genannten Risikofaktoren von dem Patienten erfüllt werden, damit diesen entgegengesteuert werden kann. Die eine Säule der primären Prävention umfasst Veränderungen des Lebensstils, wie beispielsweise gesündere Ernährung, mehr Sport, Nikotinkarenz und Gewichtsverlust bei adipösen Patienten. Die zweite Säule wird von Medikamenten gebildet, da eine reine Änderung des Lebensstils in der Regel nicht ausreicht, um arterielle Hypertonie, Dyslipidämie und Diabetes mellitus hinreichend zu behandeln und das Risiko, welches durch diese entsteht, ausreichend zu reduzieren (Piepoli et al., 2016).

Das Ziel von Sekundärprävention ist es, Patienten zu identifizieren, welche bereits eine kardiovaskuläre Erkrankung haben. Durch die frühe Intervention wird das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamt und die Lebensqualität der Patienten länger erhalten. Da auch in der Sekundärprävention die Risikofaktoren reduziert werden sollen, sind die empfohlenen Maßnahmen im Wesentlichen die gleichen wie in der Primärprävention. Diese Maßnahmen sind deutlich günstiger als die Behandlung kardiovaskulärer Ereignisse, sodass nicht nur die Patienten von effektiven sekundärpräventiven Maßnahmen profitieren, sondern diese auch aus gesundheitsökonomischer Sicht vorteilhaft sind (Karunathilake and Ganegoda,

2018). Bei Patienten mit besonders hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis werden außerdem Thrombozytenaggregationshemmer empfohlen (Aboyans et al., 2018).

Als Tertiärprävention werden die Maßnahmen bezeichnet, welche nach einem kardiovaskulären Ereignis ergriffen werden, um das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu senken und die Symptome der Belastungsischämie zu reduzieren. Auch nach der Manifestation der Krankheit sind Veränderungen des Lebensstils sinnvoll, da diese das Risiko für weitere kardiovaskuläre Ereignisse signifikant verringern können. So ist beispielsweise das relative Mortalitätsrisiko von Rauchern mit chronischem Koronarsyndrom, die aufgehört haben, 36% niedriger als das von denen, die weiterhin rauchen (Critchley and Capewell, 2003). Die pharmakologische Therapie zielt ebenfalls darauf ab, weitere kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Hierzu zählen Antihypertensiva, antidiabetische Medikationen, lipidsenkende Medikamente und Antithrombotika. Ergänzend kann bei Angina Pectoris Beschwerden eine symptomatische Therapie mit Antianginosa erfolgen (Knuuti et al., 2019).

Wenn eine atherosklerotische Läsion so groß ist, dass das nachfolgende Gewebe nicht mehr ausreichend mit Sauerstoff versorgt werden kann und die Erkrankung daher mit Symptomen einhergeht, sollte eine ausreichende Blutversorgung wiederhergestellt werden. Bei einem chronischen Koronarsyndrom kann die Revaskularisation durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) oder eine Bypass-Operation erfolgen. Da bei einem akuten Herzinfarkt die Blutversorgung möglichst schnell wiederhergestellt werden muss, sollte nach Möglichkeit eine PCI durchgeführt werden. Bei einigen Patienten ist jedoch eine Notfall-Bypass-Operation nötig. Diese ist allerdings mit einem deutlich höherem Risiko für Komplikationen verbunden als eine elektiv durchgeführte Operation (Neumann et al., 2018).

Auch bei einer fortgeschrittenen pAVK sind die üblichen Therapieoptionen eine endovaskuläre Angioplastie oder eine Bypass-Operation. Wie bei der myokardialen Revaskularisation muss für jeden Patienten individuell mit Berücksichtigung des allgemeinen Gesundheitszustandes, des Operationsrisikos und der Ausbreitung der atherosklerotischen Läsionen entschieden werden, welche Therapieoption zu bevorzugen ist. Wenn eine Revaskularisation zu spät erfolgt, könnte das periphere Gewebe der betroffenen Extremität bereits nekrotisch sein. In diesem Fall muss das gesamte nekrotische Gewebe entfernt und eine Teilamputation der betroffenen Extremität durchgeführt werden. Auch wenn eine Revaskularisation nicht möglich ist, ist eine Amputation des ischämischen Gewebes unausweichlich (Aboyans et al., 2018).

Da 13% der Schlaganfälle auf eine intrakranielle Blutung zurückgeführt werden, müssen die Hirngefäße in der Schlaganfalldiagnostik möglichst schnell dargestellt werden (Go et

al., 2014). Bei einem thrombotischen Verschluss eines zerebralen Gefäßes war eine systemische Thrombolyse lange die Therapie der Wahl, welche bei einer intrakraniellen Blutung fatale Folgen hätte (Hacke, 2008). In den letzten Jahren hat sich jedoch die mechanische Thrombektomie in der Therapie von Verschlüssen großer Arterien durchgesetzt (Turc et al., 2019). Liegt eine relevante Carotisstenose vor, sollte diese entweder mittels Endarteriektomie oder mit einem Stent behandelt werden, um daraus resultierende Schlaganfälle zu verhindern (Kleindorfer et al., 2021).

## **1.2 Dyslipidämie-Therapie**

In den folgenden Abschnitten wird die Therapie der Dyslipidämie genauer beschrieben, da diese das Kernthema dieser Arbeit bildet. Die LDL-C Konzentration im Blut korreliert sowohl im normalen als auch erhöhtem Bereich sehr stark mit dem Risiko, eine atherosklerotische Erkrankung zu entwickeln (FERENCE et al., 2017).

### **1.2.1 Therapieoptionen**

Von allen Lipoproteinen ist LDL mit seiner atherogenen Wirkung mit Abstand am besten erforscht und die meisten Dyslipidämie-Medikamente zielen darauf ab, die LDL-C Konzentration zu senken. Allerdings sollte nicht vergessen werden, dass grundsätzlich alle Lipoproteine, welche Apolipoprotein B100 enthalten, atherogen wirken (Su et al., 2019).

Klinische Studien konnten zeigen, dass eine LDL-C Konzentrationssenkung von 1 mmol/l (ca. 39 mg/dl) das Risiko für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis über einen Behandlungszeitraum von fünf Jahren um durchschnittlich 22% pro Jahr senkt. Diese relative Risikoreduktion scheint unabhängig vom LDL-C Ausgangswert zu sein. Das bedeutet, dass auch Patienten mit normalen LDL-C Konzentrationen, jedoch einem aus anderen Gründen erhöhtem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, von einer LDL-C senkenden Medikation profitieren. Außerdem kann das relative Risiko durch eine weitere LDL-C Konzentrationssenkung noch stärker reduziert werden. Eine LDL-C Reduktion von 2 mmol/l (ca. 78 mg/dl) kann das relative Risiko um ca. 40% und eine Reduktion um 3 mmol/l (ca. 117 mg/dl) sogar um ca. 50% senken (Baigent et al., 2010).

Einen wichtigen Anteil der lipidmodifizierenden Therapie bilden Veränderungen des Lebensstils. Diese wirken sich außerdem auch positiv auf andere kardiovaskuläre Risikofaktoren aus. Die ESC (European Society of Cardiology) empfiehlt mindestens 30 Minuten moderate körperliche Aktivität täglich, Gewichtsabnahme bei adipösen Patienten, nur moderaten Alkoholkonsum, Nikotinkarenz und eine Ernährungsumstellung. Bei der Ernährung sollten vor allem trans-Fettsäuren vermieden und die Aufnahme von gesättigten Fettsäuren reduziert werden. Als Hauptquelle für Fette werden einfach ungesättigte Fettsäuren empfohlen. Die durch Veränderungen des Lebensstils erreichbare LDL-C

Reduktion ist jedoch gering. So bewirkt eine Gewichtsreduktion von 10 kg bei adipösen Patienten beispielsweise nur eine LDL-C Reduktion von durchschnittlich 0,2 mmol/l (8 mg/dl) und der durch regelmäßige Bewegung erzielbare Effekt ist noch geringer (Mach et al., 2020). Zur effektiven Senkung der LDL-C Konzentration sind daher Medikamente notwendig.

Die meisten heute etablierten Therapien von Dyslipidämie haben das Ziel, die LDL-C Konzentration zu senken. Medikamente, welche die Konzentration anderer Lipoproteine modifizieren, haben sich teils als nicht wirksam erwiesen oder befinden sich noch in Erforschung, sodass sie im klinischen Alltag bisher nicht etabliert sind. Abbildung 6 fasst die Wirkweise der wichtigsten Medikamente zusammen, welche im Folgenden kurz vorgestellt werden.

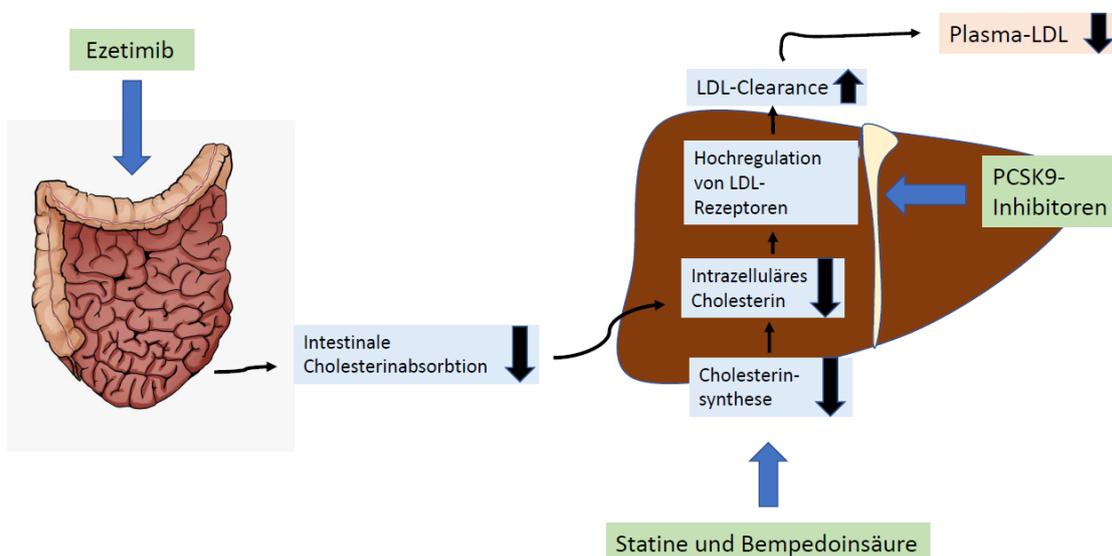


Abbildung 6: Wirkprinzip der verschiedenen Dyslipidämie-Therapien (modifiziert und ergänzt nach Ference et al., 2017)

Statine sind die Medikamente, welche am häufigsten bei Dyslipidämie verschrieben werden. Obwohl fast alle Körperzellen in der Lage sind, Cholesterin zu synthetisieren, findet die Cholesterin-Biosynthese hauptsächlich in der Leber statt. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase), welche ein Schlüsselenzym der Cholesterin-Biosynthese ist. Dadurch synthetisiert die Leber weniger Cholesterin, sodass die intrazelluläre Cholesterin-Konzentration sinkt. In der Folge werden die LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche hochreguliert und die Leber nimmt vermehrt LDL und andere Apolipoprotein B-haltige Lipoproteine aus dem Blut auf (Wadhwa et al., 2016). Abhängig von dem verwendeten Statin und der Dosierung kann die LDL-C Konzentration im Blut um mehr als 50% gesenkt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 2.3.3). Die erreichte LDL-C Reduktion variiert allerdings stark zwischen verschiedenen Patienten (Boekholdt et al., 2014, Ridker et al., 2016). Da Statine schon sehr lange auf dem Markt sind, existieren

bereits viele Outcome-Studien, die nachweisen konnten, dass Statine nicht nur die LDL-C Konzentration, sondern auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren.

Allerdings liegt bei etwa 10% der Patienten eine Statin-Intoleranz vor. Diese ist als die Unfähigkeit definiert, eine Statin-Therapie in der Intensität zu tolerieren, die gemessen am Krankheitsstand notwendig wäre, um das individuelle LDL-C Therapieziel zu erreichen (Bytyçi et al., 2022, Newman et al., 2019). Meist beruht die Intoleranz auf einer Myopathie, welche für die Patienten nicht akzeptable Muskelschmerzen und Verspannungen, welche als SAMS (statin associated muscle symptoms) bezeichnet werden, verursacht. Sie kann aber auch mit einer massiven Erhöhung der CK im Blut einhergehen (Alonso et al., 2019). In sehr seltenen Fällen kann es zu einer Rhabdomyolyse mit Muskelnekrose und Myoglobinurie kommen, welche im Rahmen eines Crush-Syndroms ein akutes Nierenversagen auslösen und im schlimmsten Fall zum Tod führen kann (Stroes et al., 2015).

Wenn Statine nicht ausreichen, um die angestrebte LDL-C Reduktion zu erreichen, kann Ezetimib hinzugefügt werden. Ezetimib hemmt die Cholesterinabsorption, indem es selektiv den Steroltransporter NPC1L1 (Niemann-Pick C1-like Protein 1) im Bürstensaum des Jejunums inhibiert. Da nun weniger Cholesterin zur Leber gelangt, werden die hepatischen LDL-Rezeptoren hochreguliert (Phan et al., 2012). Ezetimib kann die LDL-C Konzentration im Blut über die bestehende Statintherapie hinaus um bis zu 22% senken (Bays et al., 2008). Die IMPROVE-IT Studie konnte außerdem zeigen, dass die Einnahme von Ezetimib auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (Cannon et al., 2015). Bei Patienten mit Statin-Intoleranz wird Ezetimib bisher häufig als Monotherapie verwendet.

Vor einigen Jahren sind mit PCSK9-Inhibitoren und Bempedoinsäure noch zwei weitere Medikamentenklassen zugelassen worden. PCSK9-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, welche PCSK9 im Blut binden, sodass weniger PCSK9 zirkuliert, LDL-Rezeptoren bindet und deren Abbau initiiert (Rosenson et al., 2018). Dadurch steigt die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und die LDL-C Konzentration im Blut wird um bis zu 60% gesenkt. Auch für PCSK9-Inhibitoren gibt es bereits Outcome-Studien (ODYSSEY und FOURIER), die gezeigt haben, dass diese das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse senken (Sabatine et al., 2017, Schwartz et al., 2018). Da Statine die PCSK9-Konzentration im Blut erhöhen, sind PCSK9-Inhibitoren in der Kombination mit Statinen besonders effektiv (Nozue, 2017). PCSK9-Inhibitoren sind jedoch sehr teuer. Zum Zeitpunkt der Berechnungen, die dieser Arbeit zu Grunde liegen, betragen die Jahrestherapiekosten von PCSK9-Inhibitoren 6049 € (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020).

Der weitere neue Wirkstoff Bempedoinsäure hemmt das Enzym ATP-Citrat-Lyase, ein Enzym in der Cholesterin-Biosynthese, welches oberhalb der HMG-CoA-Reduktase agiert. Bempedoinsäure wirkt also im gleichen Stoffwechselweg wie Statine und senkt die LDL-C Konzentration bei mit Statinen vorbehandelten Patienten um ca. 18% und bei nicht vorbehandelten Patienten um ca. 24% (Banach et al., 2020). Eine Outcome-Studie zu Bempedoinsäure (CLEAR) konnte zeigen, dass die Therapie von Statin intoleranten Patienten mit Bempedoinsäure auch das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert (Nissen et al., 2023). Ein wichtiger Unterschied zu Statinen ist jedoch, dass Bempedoinsäure zunächst aktiviert werden muss. Da die Aktivierung fast ausschließlich in der Leber stattfindet, wirkt die Bempedoinsäure (anders als Statine) leberspezifisch. Dies ist wahrscheinlich ursächlich dafür, dass Bempedoinsäure keine nennenswerten muskulären Symptome verursacht (Ray et al., 2019). Weil Bempedoinsäure erst im März 2020 zugelassen wurde, wurde Bempedoinsäure nicht in der ESC-Leitlinie von 2019 berücksichtigt, auf welche sich diese Arbeit hauptsächlich bezieht.

### **1.2.2 Empfehlungen zur Therapie von Dyslipidämie**

Die ESC hat im August 2019 eine Leitlinie zur Therapie der Dyslipidämie veröffentlicht. In dieser wird im Vergleich zu der vorherigen Leitlinie von 2016 eine striktere Lipidsenkung empfohlen, welche durch eine deutlich intensivere lipidsenkende Therapie erreicht werden soll. Die Grundlage hierfür bilden verschiedene Metaanalysen, welche die erreichbare Reduktion kardiovaskulärer Krankheiten durch den Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten demonstriert haben und zeigen konnten, dass eine intensivere LDL-C Reduktion eine stärkere kardiovaskuläre Risikoreduktion bewirkt (Baigent et al., 2010, Mihaylova et al., 2012, Silverman et al., 2016). Klinische Studien haben außerdem das enorme LDL-C senkende Potential und die Sicherheit von PCSK9-Inhibitoren erwiesen (Sabatine et al., 2017, Schwartz et al., 2018).

Nach der Leitlinie von 2016 sollte bei der Behandlung von Patienten mit einer bekannten atherosklerotischen Erkrankung eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl und eine LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert angestrebt werden. Wurde dieses Ziel mit der maximal tolerierten Dosis von Statinen in Kombination mit Ezetimib nicht erreicht, war der Gebrauch von PCSK9-Inhibitoren lediglich eine IIB-Empfehlung (Catapano et al., 2016). Eine IIB-Empfehlung bedeutet, dass eine Therapieoption erwogen werden kann, ihre Wirksamkeit aber nicht sicher erwiesen ist.

2017 hat die ESC als Reaktion zu ersten randomisierten klinischen Studien über die Wirksamkeit und Sicherheit von PCSK9-Inhibitoren ein Consensus Statement zu deren Gebrauch bei Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen im klinischen Alltag veröffentlicht. In dieser Stellungnahme wurden PCSK9-Inhibitoren für eine bestimmte

Gruppe von Patienten mit einem besonders hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse empfohlen. Zu dieser Gruppe gehören Patienten, die trotz maximal tolerierbarer Statin-Therapie in Kombination mit Ezetimib entweder eine LDL-C Konzentration  $> 140$  mg/dl oder eine LDL-C Konzentration  $> 100$  mg/dl mit weiteren Risikofaktoren aufwiesen. Als weitere Risikofaktoren nennt die ESC familiäre Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus mit Endorganschäden, inadäquat eingestellte arterielle Hypertonie, eine stark ausgeprägte koronare Herzerkrankung mit Beteiligung aller drei Koronararterien, beziehungsweise mit prognostisch ungünstiger Beteiligung des linken Hauptstammens oder der proximalen LAD (Left anterior descending coronary artery), atherosklerotische Erkrankungen in mehreren Gefäßbetten und ein schnelles Fortschreiten der atherosklerotischen Erkrankungen (Landmesser et al., 2018).

In der Leitlinie der ESC von 2019 wurde das LDL-C Therapieziel von Patienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung auf  $< 55$  mg/dl gesenkt. Das zusätzliche Therapieziel einer LDL-C Reduktion um  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert wurde beibehalten. Außerdem wurde der Gebrauch von PCSK9-Inhibitoren bei Patienten, welche das Therapieziel mit Statinen und Ezetimib nicht erreichen, zu einer IA-Empfehlung hochgestuft (Mach et al., 2020). Therapien mit IA-Empfehlung sind eindeutig indiziert und beruhen auf dem höchsten Grad der Evidenz, da die Wirksamkeit in verschiedenen randomisierten klinischen Studien und Metaanalysen gezeigt werden konnte.

### **1.2.3 Probleme in der Dyslipidämie-Therapie**

Bereits das moderatere Therapieziel einer LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl für Patienten mit manifester Atherosklerose wurde in der EU 2017/2018 nur von ca. 39% dieser Patienten erreicht. Das verschärfte Therapieziel einer LDL-C Konzentration von  $< 55$  mg/dl wurde zu dieser Zeit nur von ca. 18% der Patienten erreicht (Ray et al., 2020). Die Empfehlung, eine LDL-C Konzentration  $< 55$  mg/dl in allen Patienten mit einer manifesten atherosklerotischen Erkrankung anzustreben, ist daher sehr ambitioniert. Um dieses Ziel zu erreichen, würde vermutlich ein erheblicher Anteil der Patienten PCSK9-Inhibitoren benötigen. Nach Berechnungen von Cannon et al. würden 14% der Patienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung einen PCSK9-Inhibitor benötigen, um eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl zu erreichen (Cannon et al., 2017). Diese Berechnungen haben allerdings vorausgesetzt, dass alle Patienten Statine vertragen. Neuere Berechnungen, welche verschiedene Raten von Statin-Intoleranz berücksichtigten, ergaben, dass bis zu 20% der Patienten PCSK9-Inhibitoren benötigen würden, um dieses Behandlungsziel zu erreichen (Cannon et al., 2019).

Als Reaktion auf die aktuelle Leitlinie zur Therapie von Dyslipidämie wurde bereits anhand eines schwedischen Registers mit Herzinfarktpatienten ermittelt, wie groß der Bedarf an

PCSK9-Inhibitoren wäre, wenn diese Patienten eine LDL-C Konzentration  $< 55$  mg/dl und eine Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert erreichen sollen. Nach diesen Berechnungen würden 51% von Patienten nach einem Herzinfarkt PCSK9-Inhibitoren benötigen, um die Therapieziele der Leitlinie zu erfüllen (Allahyari et al., 2020). Die Berechnungen von Cannon et al. und Allahyari et al. zeigen, dass ein erheblicher Anteil der Patienten PCSK9-Inhibitoren benötigen würde, wenn die empfohlenen Therapieziele erreicht werden sollen. Insbesondere für Patienten mit Statin-Intoleranz wäre das neue Therapieziel fast ausschließlich mit Hinzunahme eines PCSK9-Inhibitors möglich, da eine Ezetimib-Monotherapie die LDL-C Konzentration nur um ca. 17% senkt (Dujovne et al., 2002). Berechnungen zum Bedarf an PCSK9-Inhibitoren in Patienten mit chronischem Koronarsyndrom lagen zum Zeitpunkt der Durchführung der hier vorgestellten Arbeit nicht vor.

Zum Zeitpunkt der Berechnungen für diese Arbeit betragen die Jahrestherapiekosten von PCSK9-Inhibitoren 6049 € (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020), während Statine und Ezetimib wesentlich günstiger waren (Atorvastatin 40 mg/d kostete 81,61 € im Jahr und Ezetimib 10 mg/d 165,60 € jährlich). Diese Preise haben sich bis zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit nicht nennenswert verändert (Internetquelle 6: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, 2023). Der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in einem derartigen Maßstab würde höchstwahrscheinlich die wirtschaftliche Kapazität des Gesundheitssystems sprengen. Eine Teillösung könnte der neuere Wirkstoff Bempedoinsäure darstellen. Die Jahrestherapiekosten einer Kombinationstablette aus Ezetimib und Bempedoinsäure betragen zum Zeitpunkt der Berechnungen 1722,50 € (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020). Durch eine erhebliche Preissenkung für die Kombinationstablette sind deren Jahrestherapiekosten allerdings bis Anfang 2022 auf ca. 970€ gesunken (Internetquelle 6: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, 2023). Daher sind die in dieser Arbeit dargestellten gesundheitsökonomischen Überlegungen zum Einsatz von Bempedoinsäure bereits teilweise überholt.

Die oben genannten Studien von Cannon et al. und Allahyari et al. beziehen ihre Daten aus nationalen Registern und können daher auf große Datenmengen zurückgreifen. Allerdings fehlen beiden Studien detaillierte Patientencharakteristika, welche nötig wären, um den Bedarf an PCSK9-Inhibitoren mit einem individuellen, risikobasierten Entscheidungsalgorithmus, wie in dem Consensus Statement der ESC von 2017 (Landmesser et al., 2018) vorgeschlagen, zu simulieren. Ein solcher auf individuellem kardiovaskulärem Risiko und Höhe des residualen LDL-C unter bestehender lipidsenkender Therapie basierender Allokationsalgorithmus für PCSK9-Inhibitoren ist jedoch die

realistischste Möglichkeit, eine adäquate lipidsenkende Therapie für atherosklerotische Hochrisikopatienten mit gesundheitsökonomischen Einschränkungen zu vereinbaren.

#### **1.2.4 Kosten / Nutzen Analysen**

Obwohl diese Arbeit keine vollständige Kosten / Nutzen Analyse enthält, werden diese im Folgenden kurz vorgestellt, da sie am besten geeignet sind, den Wert einer medizinischen Intervention zu messen. Diese Analysen haben das Ziel zu quantifizieren, wie hoch die Kosten der Intervention im Verhältnis zu ihrem Nutzen sind. Der Nutzen einer Intervention wird anhand von patientenbezogenen Endpunkten wie Mortalität, Morbidität und Lebensqualität erfasst. Zur Quantifizierung des Nutzens ist das QALY (Quality-adjusted Life Year gained), welches diese Endpunkte zusammenfasst, international am weitesten verbreitet. Ein QALY entspricht einem Lebensjahr, welches in vollkommener Gesundheit verbracht wurde. Ein Lebensjahr, welches unter gesundheitsbezogenen Einschränkungen der Lebensqualität gelebt wurde, entspricht einem Wert zwischen 0 und 1. Je gravierender die Belastung durch die Krankheit ist, desto geringer ist der Wert. Auch das Versterben innerhalb des betrachteten Jahres reduziert den Wert des QALY. Für eine Kosten / Nutzen Analyse werden die Gesamtkosten einer Intervention auf den Gesamtnutzen der Intervention bezogen. Hierfür ist die ICER (incremental cost effectiveness ratio) international am geläufigsten. Diese wird durch den Quotienten der Kosten einer Intervention und den durch die Intervention gewonnenen Nutzen berechnet. Wird der Nutzen der Intervention mit QALYs quantifiziert, wird die ICER mit Kosten / QALY angegeben (Internetquelle 7: IQWiG, 2022).

Anhand der ICER können dann Grenzzonen definiert werden. Alle Interventionen, welche unterhalb von dieser Grenzzone liegen, werden als besonders kosteneffektiv betrachtet, während Interventionen, welche innerhalb der Zone liegen, als mäßig kosteneffektiv gelten. Diese Grenzzonen werden von den einzelnen Ländern definiert und unterscheiden sich stark voneinander. In den USA liegt die Grenzzone beispielsweise zwischen 50.000 und 150.000 \$ / QALY. Also werden alle Interventionen mit einer ICER < 50.000 \$ / QALY als hochwertig und alle Interventionen mit einer ICER in der Grenzzone als mittelmäßig wertvoll bewertet (Grundy et al., 2019). Das National Institute for Health and Care Excellence (NICE) hat für Großbritannien eine Grenzzone zwischen 20.000 und 30.000 £ / QALY definiert (Internetquelle 8: NICE, 2022). In Deutschland wird die Kosteneffektivität von Interventionen vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Dieses verwendet keine festgelegten Grenzwerte, sondern eine diagrammatisch erstellte Effizienzgrenze, auf welcher die ICER der untersuchten Intervention mit anderen, für diese Indikation schon etablierten, Interventionen verglichen wird (Internetquelle 7: IQWiG, 2022).

### 1.3 Fragestellungen der Untersuchung

Aus den in Abschnitt 1.2.3 dargestellten Problemen in der Dyslipidämie-Therapie ergibt sich die Implikation, eine bessere Versorgungslage anzustreben. Es sind insbesondere Untersuchungen nötig, um die Umsetzbarkeit der verschiedenen ESC-Empfehlungen (Catapano et al., 2016, Landmesser et al., 2018, Mach et al., 2020) und die daraus resultierenden Kosten abschätzen zu können. Daher wurden mit Daten aus einer aktuellen und möglichst präzise charakterisierten Kohorte von Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung verschiedene Simulationen durchgeführt.

Diese Arbeit hat das Ziel folgende Fragestellungen zu untersuchen:

1. Wie groß ist der Anteil der Patienten, welche einen PCSK9-Inhibitor bräuchten, um die Zielvorgaben der ESC-Leitlinien von 2016 und 2019 zu erfüllen?
2. Wie wirkt sich ein Verteilungs-Algorithmus, angelehnt an das ESC Consensus Statement von 2017, für die ausschließliche Gabe von PCSK9-Inhibitoren an Patienten mit besonders hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis, basierend auf einem hohen residualen LDL-C und angiografischen / klinischen Risikofaktoren, auf den PCSK9-Inhibitorbedarf aus?
3. Welche gesundheitsökonomischen Folgen ergeben sich aus diesen Ergebnissen, insbesondere in Hinsicht auf die Therapiekosten?
4. Welchen Effekt hat eine zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure vor Initiation einer PCSK9-Inhibitortherapie auf den Anteil von Patienten, die eine solche Therapie benötigen würden und die entstehenden Kosten, insbesondere bei Patienten mit Statin-Intoleranz?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 INTERCATH-Studie

Die „Klinische Kohortenstudie mit Etablierung einer allgemeinen Biobank“ ist eine prospektive, klinische Beobachtungsstudie, welche seit 2013 am Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) Patienten einschließt und sich in mehrere Substudien gliedert. In den unterschiedlichen Substudien werden verschiedene kardiovaskuläre Krankheitsbilder untersucht. Eine dieser Substudien ist die INTERCATH-Studie (INTERCATH: Identifizierung von Risikofaktoren für das Entstehen und Voranschreiten der koronaren Herzkrankheit). Das Studienprotokoll von INTERCATH wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg zugelassen (PV4303). In die Studie wurden von Januar 2015 bis Juni 2020 insgesamt 2858 Patienten mit vermuteter oder bekannter KHK eingeschlossen, welche am UHZ eine Koronarangiographie erhalten haben.

#### 2.1.1 Studienablauf

Für den Studieneinschluss wurden Patienten gescreent, welche im Beobachtungszeitraum eine Koronarangiographie im UHZ erhalten haben. Nach Überprüfen der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 1) und schriftlicher Einwilligung der Patienten konnte ein Studieneinschluss erfolgen.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Vollständige Koronarangiographie</li><li>- Alter &gt; 18 Jahre</li><li>- Einwilligungsfähigkeit (nach den Richtlinien der Guten Epidemiologischen Praxis)</li><li>- Unterschriebene Einwilligungserklärung</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sprachbarriere</li><li>- Chronische Infektionskrankheiten</li><li>- Multiresistente Keime</li><li>- Lebensbedrohliche Arrhythmien, kardiogener Schock oder hämodynamische Instabilität</li><li>- Hämoglobin &lt; 7,5 g/dl</li></ul>

*Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der INTERCATH-Studie*

Anschließend wurde den Patienten Blut für die Biobank abgenommen und weitere gesundheitsbezogene Informationen wurden mit einem standardisierten Fragebogen erhoben. Die Koronarangiographien wurden von erfahrenen interventionellen Kardiologen mit zwei Koronar-Scores (Gensini (Gensini, 1983) und SYNTAX (Sianos et al., 2005)) bewertet. Da dieses Scoring nach erfolgter Bypass-Operation nicht erfolgen kann, konnte für Bypass-Patienten kein Scoring durchgeführt werden.

### **2.1.2 Datenerhebung**

Mit einem standardisierten Fragebogen wurden unter anderem Lebensstilfaktoren (Ernährung, Sport, Rauchen und Alkoholkonsum), Vorerkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, pAVK, Herzklappenerkrankungen und Herzrhythmusstörungen), erfolgte kardiovaskuläre Ereignisse (Schlaganfall, Myokardinfarkt), die Symptomlast und das aktuelle Gesundheitsbefinden, sowie die Medikation bei Aufnahme in das Krankenhaus erfasst. Der Fragebogen wurde mit den Patienten gemeinsam ausgefüllt. Da viele Patienten die medizinischen Fragen nicht beantworten konnten, wurde außerdem die digitale Krankenakte der Patienten zur Vervollständigung der Daten genutzt.

Neben dem Blut, welches für die Biobank gewonnen wurde, wurde außerdem Blut abgenommen, welches im Zentrallabor des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) untersucht wurde. In diesem Blut wurden folgende Werte bestimmt: Natrium, Kalium, Kreatinin, Harnstoff, Erythrozyten, Leukozyten, Hämoglobin (Hb), Thrombozyten, Kreatinkinase (CK), muscle brain type Creatinkinase (CK-MB), Natriuretisches Peptid Typ B (NT-proBNP), hochsensitives Troponin T und/oder hochsensitives Troponin I, C-reaktives Protein (CRP), hochsensitives CRP (hsCRP), HbA1c, Glucose, Gesamtcholesterin, Triglyceride, HDL-Cholesterin und LDL-Cholesterin.

### **2.1.3 Biobanking**

Für den Aufbau der Biobank wurde den Patienten vor der Koronarangiographie EDTA-, Serum-, Citrat- und PAXgene™-Blut abgenommen. Das Blut in den EDTA-, Serum- und Citrat-Monovetten wurde innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der Entnahme bei 3000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert und anschließend bis zur weiteren Verarbeitung bei 4 °C gekühlt. Die PAXgene™-Monovette wurde währenddessen bei Raumtemperatur gelagert. Die weitere Verarbeitung erfolgte stets am selben Tag in einem Bio-II-Labor. Da in Bio-II-Laboren nicht mit Blut von Patienten, welche positiv auf chronische durch Blut übertragbare Erkrankungen getestet wurden, gearbeitet werden darf, konnten diese Patienten nicht eingeschlossen werden.

Das EDTA- und Citrat-Plasma, sowie das Serum wurden im Labor in 300 µl Tubes pipettiert und anschließend bei -80 °C eingefroren. Von jedem Patienten wurden 8,4 ml EDTA-Plasma, 7,2 ml Serum und 3,6 ml Citrat-Plasma eingefroren. Wenn ausreichend EDTA-Plasma übrig war, wurde zusätzlich 1 ml EDTA-Plasma (ebenfalls bei -80 °C) eingefroren. Die übrigen Blutbestandteile in den EDTA-Monovetten wurden in den Monovetten bei -20 °C eingefroren. Die PAXgene™-Monovette wurde nach mindestens 2 Stunden Inkubationszeit zunächst ebenfalls bei -20 °C eingefroren. Nach 24 bis 72 Stunden wurde diese dann in einen -80 °C Gefrierschrank umgelagert.

## **2.2 Datenerfassung für die vorliegende Untersuchung**

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Daten von Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen aus der INTERCATH-Kohorte genutzt, welche bis Oktober 2019 eingeschlossen wurden. Aus 2666 Patienten wurden alle Patienten, welche eine KHK, pAVK oder in der Vorgeschichte einen Schlaganfall hatten, eingeschlossen. Dies waren N = 2056. Ausschlusskriterien waren fehlende Cholesterinwerte, unklare Angaben zur beim Einschluss eingenommenen lipidsenkenden Medikation, ein akuter Myokardinfarkt und dialysepflichtiges Nierenversagen. Nach Berücksichtigung der Ausschlusskriterien umfasste die Studienpopulation N = 1780 Patienten.

### **2.2.1 Analyse der Blutwerte**

Allen Patienten wurde bei Studieneinschluss Blut abgenommen. Im Zentrallabor des UKE wurden aus diesem Blut nach standardisierten Untersuchungsmethoden unter anderem Nierenfunktionsparameter, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin und HbA1c bestimmt. LDL-Cholesterin wurde nicht direkt gemessen, sondern nach der Friedewald-Formel ( $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - \text{Triglyceride} / 5$ ) berechnet. Für Patienten, bei welchen die Friedewald-Formel auf Grund einer Hypertriglyceridämie nicht angewendet werden konnte, wurde das LDL-Cholesterin wie folgt berechnet:  $\text{LDL-Cholesterin} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-Cholesterin} - 30 \text{ mg/dl}$ .

### **2.2.2 Bestimmung der lipidsenkenden Medikation**

Die genaue lipidsenkende Medikation (mit Wirkstoff und Dosierung), welche die Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses einnahmen, wurde in dem standardisierten Fragebogen erfasst. Wurde diese Medikation in den letzten 7 Tagen vor Einschluss umgestellt, wurde die letzte vorherige Medikation verwendet. Die Stärke der Statin-Medikation wurde in moderate Intensität und hohe Intensität unterteilt. Hoch intensive Statin-Medikation wurde als Rosuvastatin  $\geq 20 \text{ mg/d}$  oder Atorvastatin  $\geq 40 \text{ mg/d}$  definiert. Alle anderen Statin-Medikationen wurden als moderat intensiv definiert.

### **2.2.3 Erfassen von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren**

Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren wurden ebenfalls in dem standardisierten Fragebogen dokumentiert. Bei jedem Patienten, der antihypertensive Medikamente einnahm oder eine arterielle Hypertonie als Diagnose in seiner digitalen Krankenakte vermerkt hatte, wurde arterielle Hypertonie als Komorbidität vermerkt. Diabetes mellitus wurde als Komorbidität notiert, wenn ein Patient orale Antidiabetika einnahm, Insulin spritzte, einen HbA1c  $> 6,5\%$  hatte oder in der digitalen Krankenakte Diabetes mellitus als Diagnose eingetragen war.

## **2.3 Datenauswertung**

Die Auswertung der Daten erfolgte mit einer Monte-Carlo-Simulation, welche einen Titrationsalgorithmus der lipidsenkenden Medikamente enthielt. Es wurden drei verschiedene Behandlungsziele definiert. Um diese zu erreichen, wurde sukzessive die Statin-Medikation maximiert, dann Ezetimib und zuletzt ein PCSK9-Inhibitor hinzugefügt, bis das Behandlungsziel erreicht wurde. Der Algorithmus berücksichtigte sowohl partielle als auch komplette Statin-Intoleranz, welche in Abschnitt 2.3.4 näher beschrieben werden.

### **2.3.1 Therapieziele**

Die drei definierten Therapieziele basieren auf verschiedenen Empfehlungen der ESC. Im ersten Szenario sollte ein LDL-Cholesterinwert  $< 55$  mg/dl und eine LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert erreicht werden. Dieses Szenario richtet sich nach der aktuellen ESC-Leitlinie zur Therapie von Dyslipidämie von 2019 (Mach et al., 2020). Für das zweite Szenario wurde der LDL-C Zielwert als  $< 70$  mg/dl definiert. Auch hier wurde zusätzlich eine LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert angestrebt. Dies orientiert sich an der vorherigen Dyslipidämie-Leitlinie der ESC von 2016 (Catapano et al., 2016). Im dritten Szenario wurde der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren auf Patienten, welche nach höchstmöglicher Dosierung von Statinen und Hinzunahme von Ezetimib weiterhin hohe LDL-C Konzentrationen im Blut und außerdem weitere kardiovaskulären Risikofaktoren hatten (siehe Abschnitt 2.3.2), beschränkt. Die Grundlage für dieses Szenario bildet das ESC Consensus Statement zum Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in der klinischen Praxis von 2017 (Landmesser et al., 2018).

### **2.3.2 Bewertung des kardiovaskulären Risikos**

Die Patienten mussten im dritten Szenario bestimmte Kriterien erfüllen, damit ihr Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis als besonders hoch eingestuft wurde und sie somit für einen PCSK9-Inhibitor in Frage kamen. Die Kriterien für eine Einstufung als Hochrisikopatient waren eine LDL-C Konzentration im Blut nach höchstmöglicher Dosierung von Statinen und Hinzunahme von Ezetimib  $> 140$  mg/dl oder  $> 100$  mg/dl mit mindestens einem der folgenden klinischen oder angiographischen Risikofaktoren:

- Diabetes mellitus und aktives Fumatorium
- Diabetes mellitus und systolischer Blutdruck zum Zeitpunkt des Einschlusses  $\geq 160$  mmHg
- Diabetes mellitus und chronisches Nierenversagen (eGFR  $< 60$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>)
- KHK und pAVK
- koronare 3-Gefäßerkrankung

- relevante Stenose des linken Hauptstammes ( $\geq 50\%$  Stenose)
- relevante Stenose der proximalen LAD ( $\geq 50\%$  Stenose)
- schnelles Fortschreiten der KHK (wiederholte Vorstellung mit akutem Koronarsyndrom oder ungeplante koronare Intervention innerhalb von 5 Jahren nach dem Indexereignis)

Wie in Abschnitt 2.3.1 dargestellt, wurde diese Risikoeinschätzung nach den Empfehlungen des Consensus Statements der ESC von 2017 (Landmesser et al., 2018) für den Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in der klinischen Praxis ausgearbeitet.

### **2.3.3 Titrationsalgorithmus**

Das verwendete Monte-Carlo-Simulationsmodell wurde an das von Cannon et al. 2017 entwickelte Modell angelehnt. Eine Monte-Carlo-Simulation ist eine Methode, um Ergebnisse in bestimmten Szenarien zu schätzen. In diesem Fall wurde die Methode verwendet, um das individuelle variable Ansprechen auf eine lipidsenkende Medikation abzubilden. Hierfür wurde die Simulation von jedem Patienten mehrfach durchlaufen. Bei jedem Durchlauf wurde die LDL-C senkende Effektivität der verwendeten Medikation aus einer  $\beta$ -Wahrscheinlichkeitsverteilung zufällig ausgewählt. Als Grundlage für die  $\beta$ -Wahrscheinlichkeitsverteilung dienten Effektivitätsdaten für das ausgewählte Medikament aus klinischen Studien (siehe Tabelle 2). Die Simulation wurde pro Szenario von allen Patienten 1000-mal durchlaufen. Dadurch wurde eine simulierte Studienpopulation von 1.780.000 Patienten erzeugt. Bei jedem Durchlauf wurde dokumentiert, wie viele Patienten die Zielwerte erreichten und welche Medikation dazu nötig war.

Hierfür wurden im ersten Schritt die LDL-C Werte der Patienten, welche beim Einschluss bereits eine lipidsenkende Medikation einnahmen, auf den Ausgangswert zurückgerechnet. Die genaue Effektstärke der verwendeten lipidsenkenden Medikation wurde ebenfalls für alle Patienten mittels  $\beta$ -Wahrscheinlichkeitsverteilung bestimmt. Für Patienten, die zum Zeitpunkt des Einschlusses keine lipidsenkenden Medikamente einnahmen, wurde ihr LDL-C Wert zu diesem Zeitpunkt verwendet. Mit diesen Ausgangswerten wurde der Titrationsalgorithmus gestartet. Abbildung 7 stellt den Algorithmus für die ersten beiden Szenarien und Abbildung 8 für Szenario 3 (siehe 2.3.1) dar. Zunächst wurden Statine bis zur maximal tolerierbaren Dosis (Atorvastatin 80 mg/d) angesetzt. Konnte der Zielwert damit nicht erreicht werden, wurde im nächsten Schritt Ezetimib (10 mg/d), gefolgt von dem PCSK9-Inhibitor Evolocumab (140 mg zweiwöchig oder 420 mg monatlich), hinzugefügt. In Szenario 3 wurden PCSK9-Inhibitoren nur in einer Hochrisikogruppe (siehe Abschnitt 2.3.2) angesetzt.

Dadurch, dass die lipidsenkende Wirkung der angesetzten Medikamente für jeden Patienten in jedem Schritt der Therapieintensivierung individuell und zufällig ausgewählt wurde, durchlief jeder Patient den Algorithmus entlang eines einzigartigen Therapiepfads.

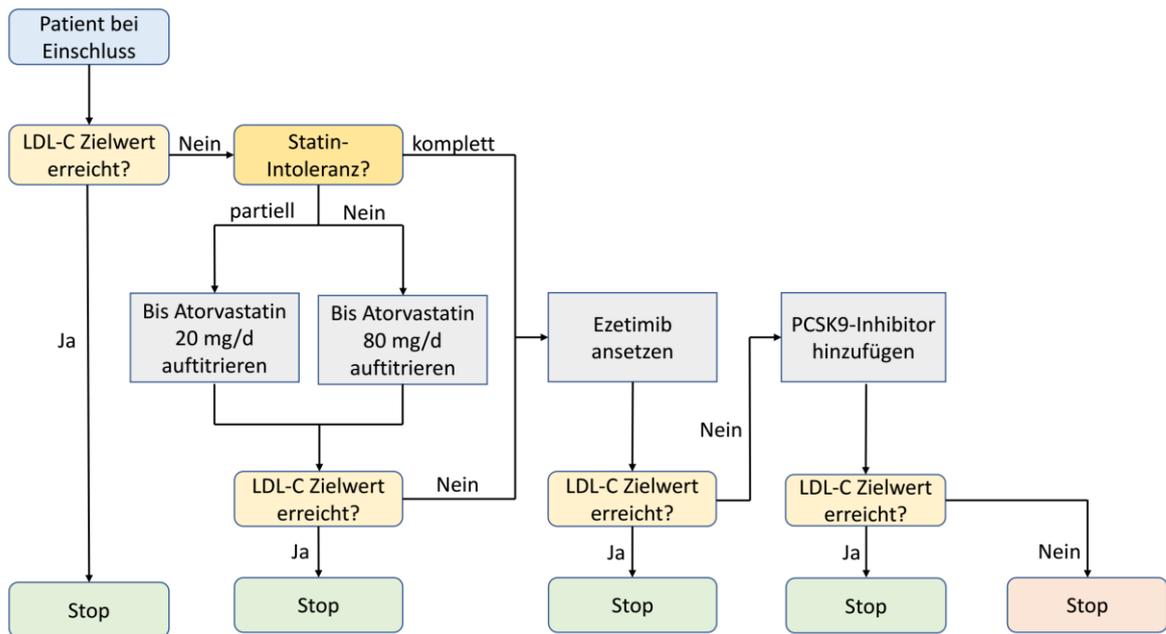


Abbildung 7: Titrationsalgorithmus für die Szenarien 1 und 2 (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

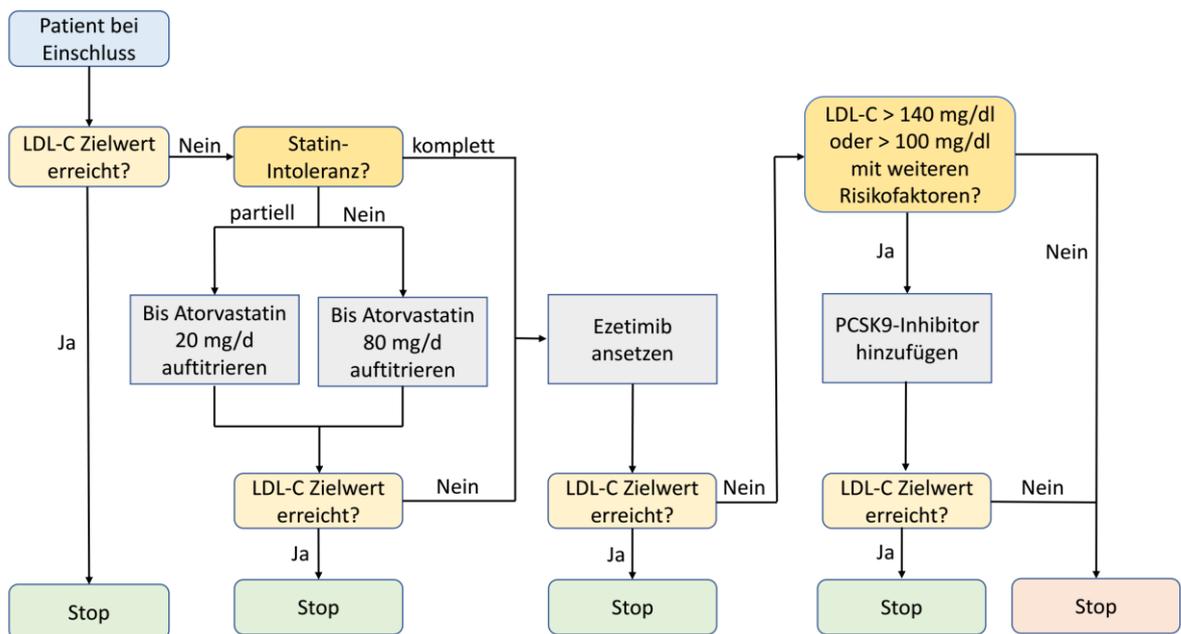


Abbildung 8: Titrationsalgorithmus für Szenario 3 (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

Medikament	Dosierung	Mittelwert	SD
Atorvastatin	10 mg	35,5%	10,6%
	20 mg	41,4%	13,5%
	40 mg	46,2%	12,5%
	80 mg	50,2%	13,8%
Fluvastatin	20 mg	17,0%	8,0%
	40 mg	23,0%	10,0%
	80 mg	26,0%	9,0%
Lovastatin	10 mg	21,0%	10,1%
	20 mg	24,0%	11,0%
	40 mg	30,0%	11,0%
	60 mg	34,5%	11,7%
Pravastatin	10 mg	20,0%	11,0%
	20 mg	24,0%	11,0%
	40 mg	30,0%	13,0%
	80 mg	33,0%	11,2%
Rosuvastatin	5 mg	38,8%	13,2%
	10 mg	44,1%	12,5%
	20 mg	49,5%	13,3%
	40 mg	54,7%	12,9%
Simvastatin	5 mg	23,0%	11,0%
	10 mg	27,4%	13,7%
	20 mg	33,0%	10,4%
	40 mg	38,9%	14,0%
	80 mg	45,0%	11,7%
Ezetimib	10 mg	22,7% <sup>a</sup>	16,5%
	10 mg	17,2% <sup>b</sup>	18,9%
Bempedoinsäure	180 mg	17,8% <sup>c</sup>	14,3%
	180 mg	24,5% <sup>d</sup>	27,4%
Evolocumab	140 mg (zweiwöchig) /420 mg (monatlich)	59,0%	0,8%

*Tabelle 2: Mittelwert und Standardabweichung (SD) der prozentuellen LDL-C Reduktion durch verschiedene Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und den PCSK9-Inhibitor Evolocumab (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)*

*Daten aus verschiedenen klinischen Studien (Banach et al., 2020, Bradford et al., 1991, Cannon et al., 2015, Cannon et al., 2017, Descamps et al., 2015, Dujovne et al., 2002, Koren et al., 2019, Law et al., 2003, Nicholls et al., 2010, Sabatine et al., 2017, Ward et al., 2007), modifiziert und ergänzt nach der bereits 2017 von Cannon et al. präsentierten und validierten Tabelle, Effekte im Vergleich zu Placebo*

*a: Zusätzliche LDL-C Reduktion durch Ezetimib bei bereits bestehender Statintherapie*

*b: LDL-C Reduktion bei Ezetimib-Monotherapie*

*c: Zusätzliche LDL-C Reduktion durch Bempedoinsäure bei bereits bestehender Statintherapie*

*d: LDL-C Reduktion bei Bempedoinsäure-Monotherapie*

### **2.3.4 Statin-Intoleranz**

Der Titrationsalgorithmus berücksichtigte Statin-Intoleranzen. Als partielle Statin-Intoleranz wurde die Unfähigkeit, eine hoch intensive Statintherapie zu tolerieren, definiert. Bei kompletter Statin-Intoleranz war keine Statin-Therapie möglich. 10% der Patienten im Algorithmus wurde eine partielle und 2% der Patienten eine komplette Statin-Intoleranz zugeteilt. Dies wurde in Anlehnung an aktuelle Metaanalysen und Studien zu der Häufigkeit von Statin-Intoleranzen festgelegt (Bytyçi et al., 2022, Collins et al., 2016, Newman et al., 2019, Zhang et al., 2017).

Aus der Subgruppe der Patienten, welche beim Einschluss ein Statin moderater Intensität oder kein Statin einnahmen, wurden zufällig Patienten ausgewählt, denen eine partielle Statin-Intoleranz zugeteilt wurde. Sie wurden zunächst bis Atorvastatin 20 mg/d hochtitriert und bei Nichterreichen des Therapieziels wurde dann Ezetimib und anschließend ein PCSK9-Inhibitor hinzugefügt. Die Patienten, welchen eine komplette Statin-Intoleranz zugeteilt wurde, wurden zufällig aus der Subgruppe der Patienten, die beim Einschluss gar keine Statine einnahmen, ausgewählt. Allen Patienten, welche beim Einschluss nur Ezetimib als lipidsenkendes Medikament einnahmen, wurde eine komplette Statin-Intoleranz zugeteilt. Diese Patienten erhielten direkt Ezetimib und im Anschluss PCSK9-Inhibitoren.

Nach diesen Regeln wurden partielle und komplette Statin-Intoleranz bei jedem Durchlauf der Monte-Carlo-Simulation neu verteilt.

### **2.3.5 Berechnung der Therapiekosten**

Im weiteren Verlauf wurden verschiedene Berechnungen durchgeführt, um Kosten und Nutzen, welche durch den Gebrauch von PCSK9-Inhibitoren entstehen würden, zu quantifizieren. Die relative Risikoreduktion, welche durch PCSK9-Inhibitoren in der jeweiligen Zielgruppe der drei Szenarien erreicht werden könnte, wurde, basierend auf der residualen LDL-C Konzentration, unter der Annahme einer durchschnittlichen LDL-C Reduktion von 59% durch PCSK9-Inhibitoren (Sabatine et al., 2017) und einer Senkung des relativen Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis um 22% pro LDL-C Reduktion von 38,7 mg/dl, das entspricht 1 mmol/l, (Baigent et al., 2010) berechnet. Anschließend wurden die mögliche absolute Risikoreduktion und die Anzahl der vermeidbaren kardiovaskulären Ereignisse für jährliche Ereignisraten von 2 bis 8% berechnet. Unter der Annahme jährlicher Therapiekosten von 6049 € (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020) pro mit PCSK9-Inhibitor behandeltem Patienten wurden die jährlichen Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis und die jährlichen Therapiekosten für 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung berechnet.

### **2.3.6 Statistische Methoden**

Um diese Ergebnisse zu veranschaulichen, wurden Säulendiagramme und Histogramme verwendet. Die statistischen Tests wurden mit R Version 3.5.2 (2018-12-20) berechnet. Des Weiteren wurden kontinuierliche Variablen als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung oder als Mittelwert (25. Perzentile, 75. Perzentile) dargestellt. Binäre Variablen wurden hingegen mit absoluten Zahlen und Prozentangaben beschrieben.

## **2.4 Material und Methoden der Zusatzuntersuchung**

Zusätzlich zu den bereits beschriebenen Analysen wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt, welche den Effekt der zusätzlichen Gabe von Bempedoinsäure vor Initiation einer PCSK9-Inhibitortherapie untersuchte. Da die für diese Untersuchung verwendeten Methoden in einigen Punkten von der oben beschriebenen Methodik abweichen, werden die Besonderheiten im Folgenden beschrieben.

### **2.4.1 Datenerfassung für die Zusatzuntersuchung**

In die Zusatzuntersuchung wurden aus den 2858 Patienten, welche im gesamten Erhebungszeitraum in die INTERCATH-Studie eingeschlossen wurden, alle mit einer angiographisch dokumentierten KHK aufgenommen. Dies waren N = 2007, von welchen 85 wegen dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, fehlender LDL-C Werte oder unklarer lipidsenkender Medikation ausgeschlossen werden mussten. Dementsprechend umfasst die Studienpopulation der Zusatzuntersuchung N = 1922 Patienten.

Die Analyse der Blutwerte, die Bestimmung der lipidsenkenden Medikation und das Erfassen der Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren erfolgte wie in den Abschnitten 2.2.1, 2.2.2 und 2.2.3 beschrieben.

### **2.4.2 Datenauswertung der Zusatzuntersuchung**

Die weiteren Analysen der Zusatzuntersuchung erfolgten mit einigen Ausnahmen wie in Abschnitt 2.3 beschrieben. Mittels einer Monte-Carlo-Simulation, welche ebenfalls 1000 mal von allen Patienten durchlaufen wurde und die ebenfalls einen Titrationsalgorithmus enthielt, wurde eine simulierte Patientenkohorte von 1.922.000 Patienten erzeugt. Die Zusatzuntersuchung hatte das Ziel zu untersuchen, welchen Einfluss der Einsatz von Bempedoinsäure auf die PCSK9-Inhibitor-Zielgruppe und die entstehenden Kosten hätte. Alle Behandlungsziele in der Zusatzuntersuchung entsprechen den Zielen von Szenario 1 (alle Patienten sollen eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl, sowie eine relative LDL-C Konzentrationssenkung  $\geq 50\%$  erreichen). Der erste Algorithmus der Zusatzuntersuchung entsprach dem in Szenario 1 der Hauptuntersuchung verwendeten Algorithmus (siehe Abbildung 7). Der einzige Unterschied zur Hauptuntersuchung wurde durch die leicht verschiedenen Patientenkohorten, welche diesen Algorithmus durchlaufen, gebildet. Diese Simulation wurde zur besseren Beurteilbarkeit des Effektes von Bempedoinsäure in diese Arbeit aufgenommen. In einer weiteren Simulation wurde im Algorithmus nach maximaler Dosierung von Statinen und Ezetimib zunächst Bempedoinsäure (180 mg/d) hinzugenommen. Erst anschließend wurde bei Nichterreichen des Therapieziels ein PCSK9-Inhibitor angesetzt (siehe Abbildung 9).

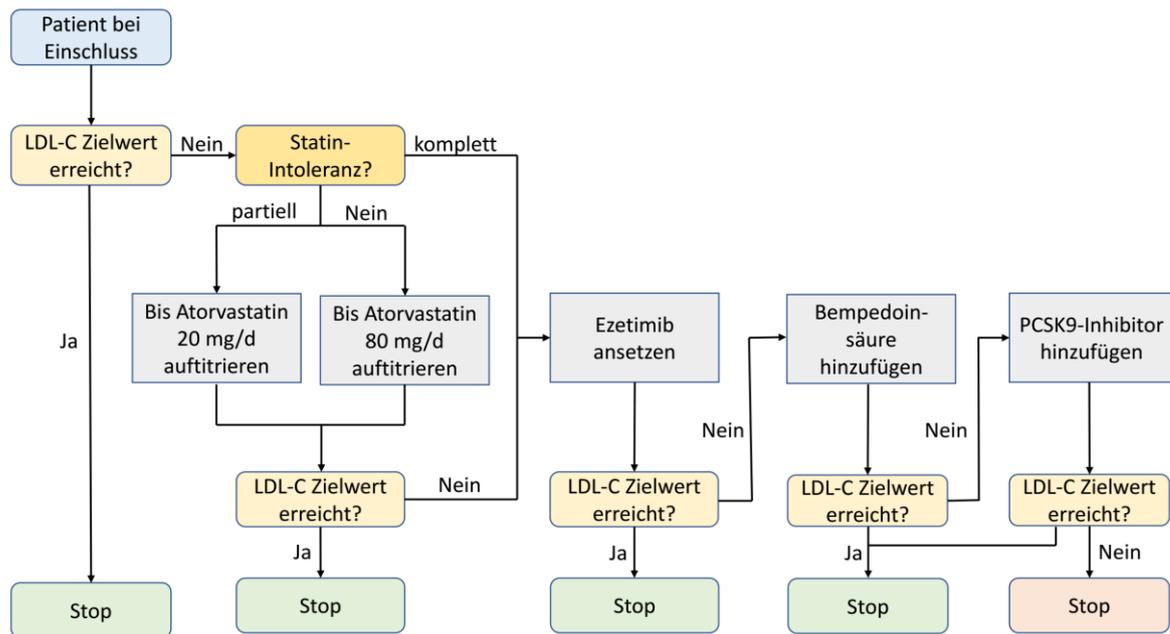


Abbildung 9: Titrationsalgorithmus der Zusatzuntersuchung mit dem Einsatz von Bempedoinsäure (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)

Auch in der Zusatzuntersuchung wurde Statin-Intoleranz berücksichtigt. Beide Algorithmen wurden einmal mit moderater Statin-Intoleranz-Rate (moderate Statin-Intoleranz bei 10% und komplette Statin-Intoleranz bei 2% der Patienten) und einmal mit hoher Statin-Intoleranz-Rate (komplette Statin-Intoleranz bei 12% der Patienten) durchgerechnet. Patienten mit partieller Statin-Intoleranz wurden zufällig aus der Subgruppe der Patienten, die beim Einschluss keine, eine moderate Statintherapie oder eine Ezetimib-Monotherapie erhielten, ausgewählt. Aus der Subgruppe der Patienten, welche beim Einschluss kein Statin einnahmen oder eine Ezetimib-Monotherapie erhielten, wurden zufällig die Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz ausgewählt. Die Statin-Intoleranzen wurden bei jedem Durchlauf des Algorithmus neu verteilt. Patienten mit partieller Statin-Intoleranz wurden bis Atorvastatin 20 mg/d auftitriert, während die Therapie von Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz direkt mit Ezetimib gestartet wurde (siehe Abbildungen 7 und 9).

Für die Berechnung der Behandlungskosten wurden die gleichen Annahmen, die bereits in Abschnitt 2.3.5 beschrieben wurden, vorausgesetzt. Zusätzlich wurden jährliche Behandlungskosten von 1551 € für Bempedoinsäure (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020) und eine LDL-C Konzentrationssenkung von 17,8% bei bereits mit Statinen vorbehandelten Patienten und von 24,5% bei Patienten, die noch keine Statine einnahmen, festgelegt (Banach et al., 2020). Auf diesen Grundlagen wurden die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis für kardiovaskuläre Ereignisraten von 3 und 7% berechnet.

Die verwendeten statistischen Methoden entsprachen den bereits in Abschnitt 2.3.6 beschriebenen statistischen Methoden.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses

In der Studienpopulation von insgesamt 1780 Patienten waren 74,9% (N = 1334) männlich. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Einschlusses durchschnittlich  $69,5 \pm 10,7$  Jahre alt.

#### 3.1.1 Schweregrad der atherosklerotischen Erkrankung

Alle Patienten in der Studienpopulation hatten eine chronische atherosklerotische Erkrankung. Der größte Teil davon (97,4%) hatte eine KHK. Zum Zeitpunkt des Einschlusses war bei 71,8% der Patienten bereits eine atherosklerotische Erkrankung bekannt, wobei die KHK mit 64,5% der Patienten die häufigste vorbekannte Erkrankung war. 12,4% der Patienten haben vor dem Einschluss bereits einen Schlaganfall erlitten und bei 11,9% der Patienten war eine pAVK bekannt. Die Verteilung der atherosklerotischen Vorerkrankungen ist in Tabelle 3 zusammengefasst.

<b>Atherosklerotische Erkrankung</b>	<b>Gesamt (N = 1780)</b>
Atherosklerotische Erkrankung bekannt (%)	1242 (71,8)
KHK bekannt (%)	1104 (64,5)
PCI vor Einschluss erfolgt (%)	703 (65,3)
Stattgehabter Myokardinfarkt (%)	467 (26,9)
Erfolgte koronare Bypassoperation (%)	235 (13,4)
pAVK bekannt (%)	206 (11,9)
Stattgehabter Schlaganfall (%)	216 (12,4)

Tabelle 3: Zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits bekannte atherosklerotische Erkrankungen; Mehrfachnennungen möglich, Abweichungen der Prozentzahlen wegen fehlender Daten (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

#### 3.1.2 Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Bei Studieneinschluss wurde bei 92,6% der Patienten eine arterielle Hypertonie und bei 31,1% der Patienten ein Diabetes mellitus als Diagnose vermerkt. Insgesamt haben 43,9% der Patienten früher geraucht oder rauchten zum Zeitpunkt des Einschlusses. Tabelle 4 stellt die Häufigkeit von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation dar.

<b>Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>Gesamt (N = 1780)</b>
Diabetes mellitus (%)	549 (31,1)
Arterielle Hypertonie (%)	1646 (92,6)
Ehemaliges Fumatorium (%)	286 (16,7)
Bestehendes Fumatorium (%)	466 (27,2)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (24,1, 30,5)

Tabelle 4: Verteilung von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren in der Studienpopulation; Mehrfachnennungen möglich, Abweichungen der Prozentzahlen wegen fehlender Daten, Angabe des Body Mass Index als Median (25., 75. Perzentile), (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

### 3.1.3 Einnahme lipidsenkender Medikation

Bei Einschluss nahmen 61,3% der Patienten lipidsenkende Medikamente ein. In der Subgruppe der Patienten, bei welchen zu diesem Zeitpunkt bereits eine atherosklerotische Erkrankung bekannt war, wurde ein größerer Anteil der Patienten (75,1%) mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt.

Von den Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie erhielten die meisten (91,8%) eine Statin-Monotherapie. Nur 6,7% der Patienten nahmen Statine in Kombination mit Ezetimib ein. 83,6% der Patienten nahmen ein Statin in moderater Intensität und 14,9% in hoher Intensität ein. 1,5% der Patienten erhielten eine Ezetimib-Monotherapie. Die genaue Verteilung der eingenommen lipidsenkenden Medikamente wird in Tabelle 5 aufgelistet.

Lipidsenkende Medikation	Gesamt (N = 1780)
Einnahme lipidsenkender Medikamente (%)	1091 (61,3)
Statin- Monotherapie (%)	1002 (56,3)
Statin und Ezetimib (%)	73 (4,1)
Ezetimib- Monotherapie (%)	16 (0,9)
Hoch intensives Statin (%)	163 (9,2)
Moderat intensives Statin (%)	912 (51,2)
Ezetimib (%)	89 (5,0)

*Tabelle 5: Einnahme von lipidsenkenden Medikamenten in der gesamten Kohorte zum Zeitpunkt des Einschlusses; Mehrfachnennungen enthalten (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)*

### 3.1.4 Laborparameter

Zum Zeitpunkt des Einschlusses lag die durchschnittliche LDL-C Konzentration bei 85 mg/dl (Interquartilsabstand: 65 - 114 mg/dl). Aus der gesamten Studienpopulation hatten 15,1% der Patienten einen LDL-C Wert < 55 mg/dl und 31,5% einen LDL-C Wert < 70 mg/dl. Unter den Patienten, bei welchen bereits eine atherosklerotische Erkrankung bekannt war, wurden diese Ziele von einem etwas größeren Anteil der Patienten erreicht (18% hatten eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und 37,7% < 70 mg/dl). Die verschiedenen gemittelten Laborparameter werden in Tabelle 6 aufgelistet.

Laborparameter	Blutwert (25. Perzentile, 75. Perzentile)
Gesamtcholesterin (mg/dl)	159,0 (135,0, 193,0)
Non-HDL-Cholesterin (mg/dl)	111,00 (87,4, 143,6)
LDL-Cholesterin (mg/dl)	85,0 (65,0, 114,0)
HDL-Cholesterin (mg/dl)	45,0 (37,0, 56,0)
Hämoglobin (g/dl)	13,1 (11,8, 14,2)
Serumkreatinin (mg/dl)	1,00 (0,84, 1,23)
HbA1c (%)	5,7 (5,4, 6,3)

*Tabelle 6: Laborparameter zum Zeitpunkt des Einschlusses (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)*

## **3.2 Simulation: Steigerung der lipidsenkenden Medikation**

Mit der verwendeten Simulation wurde untersucht, welche lipidsenkenden Medikationen nötig wären, damit möglichst viele Patienten die verschiedenen Zielvorgaben in den drei unterschiedlichen Szenarien erfüllen. Die Ergebnisse der verschiedenen Szenarien werden im Folgenden dargestellt.

### **3.2.1 Szenario 1**

Die Zielvorgaben im ersten Szenario entsprechen der aktuellen Leitlinie zur Dyslipidämie-Therapie, welche die ESC 2019 veröffentlicht hat (Mach et al., 2020). Demnach sollen alle Patienten mit einer bestehenden atherosklerotischen Erkrankung eine LDL-C Konzentration  $< 55$  mg/dl, sowie eine Senkung der LDL-C Konzentration um  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes, erreichen. Nach unseren Berechnungen würden 30,3% der Patienten dieses Ziel mit einer Statin-Monotherapie erreichen. Weitere 27,7% würden die Zielvorgaben nach der Hinzunahme von Ezetimib erfüllen. 42,0% der Patienten bekämen gemäß Leitlinienempfehlung einen PCSK9-Inhibitor. Lediglich 2,1% der Patienten würden mit dieser Medikation das Therapieziel verfehlen. Die Verteilung der LDL-C Konzentration nach Durchlaufen des Algorithmus und die hierfür erforderlichen Medikamente werden in Tabelle 8 beschrieben und in Abbildung 10 und dargestellt.

### **3.2.2 Szenario 2**

Die Zielvorgaben für des zweite Szenario orientieren sich an der vorherigen Leitlinie der ESC zur Dyslipidämie-Therapie von 2016 (Catapano et al., 2016). Bei allen Patienten mit manifester Atherosklerose soll eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung um  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert angestrebt werden. Dieses Ziel könnte von einem etwas größeren Anteil der Patienten (38,6%) mit einer Statin-Monotherapie erreicht werden. Bei weiteren 29,5% der Patienten würde die Kombination von Ezetimib mit Statinen zum Erfüllen des Therapieziels führen. Verglichen mit Szenario 1 würde ein wesentlich geringerer Anteil der Patienten (nur 31,9%) einen PCSK9-Inhibitor erhalten und nur 0,9% würden insgesamt ihr Behandlungsziel verfehlen. Die Verteilung der angewendeten lipidsenkenden Medikamente wird in Tabelle 8 aufgelistet und in Abbildung 10 neben der hierunter erreichten LDL-C Verteilung dargestellt.

### **3.2.3 Szenario 3**

In Szenario 3 wird der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren auf die Patienten beschränkt, welche ein besonders hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis haben (siehe Abschnitt 2.3.2). Dies orientiert sich an dem Consensus Statement der ESC von 2017 zum Gebrauch von PCSK9-Inhibitoren im klinischen Alltag (Landmesser et al., 2018). Wie in Abschnitt 3.2.1 beschrieben, würden 58,0% der Patienten aus unserer Kohorte das Therapieziele einer

LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und einer relativen LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  ohne einen PCSK9-Inhibitor erreichen. Nur 5% der Patienten verfehlen das Therapieziel und erfüllen gleichzeitig die Merkmale, durch welche sie als Hochrisikopatient eingestuft werden, sodass sie Anspruch auf einen PCSK9-Inhibitor haben. In Tabelle 7 ist aufgeschlüsselt, wie viele Patienten nach dem Auftitrieren ihrer Basismedikation (bestehend aus Statinen und Ezetimib) aus welchem Grund als Hochrisikopatient klassifiziert werden.

<b>LDL-Cholesterin &gt; 140 mg/dl</b>	<b>32444 (1,82%)</b>
<b>LDL-Cholesterin &gt; 100 mg/dl + zusätzliche Risikofaktoren</b>	<b>55933 (3,14%)</b>
KHK + pAVK	2534 (0,14%)
Koronare 3-Gefäßerkrankung	27583 (1,55%)
Schnelles Fortschreiten der KHK	6032 (0,34%)
KHK + Diabetes mellitus + aktives Fumatorium	1351 (0,08%)
KHK + Diabetes mellitus + unkontrollierte Hypertonie	559 (0,03%)
KHK + Diabetes mellitus + chronisches Nierenversagen	9812 (0,55%)
<b>LDL-Cholesterin &gt; 100 mg/dl ohne Risikofaktoren</b>	<b>14708 (0,83%)</b>

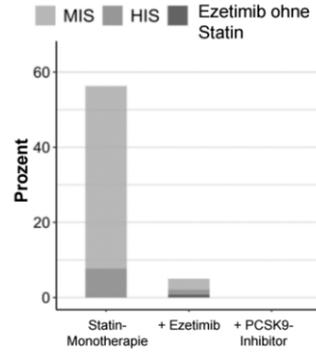
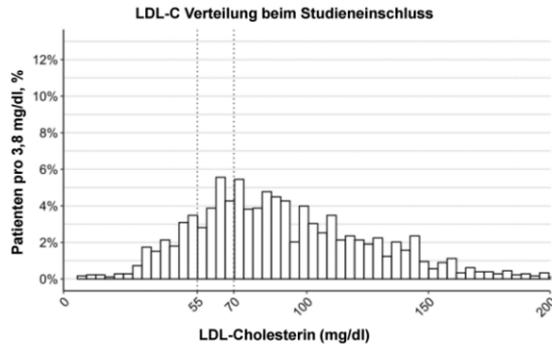
Tabelle 7: Verteilung der Risikofaktoren in der gesamten simulierten Studienpopulation (N = 1.780.000) für die Einstufung als Hochrisikopatient (siehe Abschnitt 2.3.2); Mehrfachnennungen möglich, Abweichungen der Prozentzahlen wegen fehlender Daten zu den Risikofaktoren bei N = 10.304 (0,58%) der Patienten der simulierten Kohorte (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

Durch die Gabe von PCSK9-Inhibitoren an diese Patienten steigt der Anteil der Patienten, welche das Behandlungsziel erreichen, nur marginal auf 60,9%. Die LDL-C Verteilung und die verwendete Medikation in Szenario 3 werden in Tabelle 8 und in Abbildung 10 gezeigt.

	<b>LDL-C Konzentration &lt; 55 mg/dl &amp; <math>\geq 50\%</math> Reduktion</b>	<b>LDL-C Konzentration &lt; 70 mg/dl &amp; <math>\geq 50\%</math> Reduktion</b>	<b>Medikation nach ESC Consensus Statement 2017</b>
Keine lipidsenkende Therapie	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)	0,0 (0; 0)
<b>Statin-Monotherapie</b>	<b>30,3 (28,5; 32,1)</b>	<b>38,6 (36,6; 40,7)</b>	<b>30,3 (28,5; 32,1)</b>
Moderate Intensität	3,3 (3,1; 3,5)	5,3 (5,0; 5,7)	3,3 (3,1; 3,5)
Hohe Intensität	27,0 (25,2; 28,8)	33,3 (31,1; 35,4)	27,0 (25,2; 28,8)
<b>Therapie mit Ezetimib</b>	<b>27,7 (26,1; 29,4)</b>	<b>29,5 (27,5; 31,4)</b>	<b>64,7 (63,1; 66,4)</b>
Ezetimib-Monotherapie	0,1 (0,1; 0,1)	0,1 (0,1; 0,2)	1,2 (1,1; 1,2)
Moderat intensives Statin und Ezetimib	3,3 (3,1; 3,5)	4,1 (3,8; 4,3)	7,8 (7,7; 8,0)
Hoch intensives Statin und Ezetimib	24,3 (22,7; 25,8)	25,3 (23,4; 27,1)	55,8 (54,1; 57,4)
<b>Therapie mit PCSK9-Inhibitor</b>	<b>42,0 (40,1; 43,9)</b>	<b>31,9 (29,9; 33,9)</b>	<b>5,0 (4,7; 5,3)</b>
Ezetimib und PCSK9-Inhibitor	1,9 (1,8; 1,9)	1,8 (1,8; 1,9)	0,8 (0,8; 0,8)
Moderat intensives Statin und Ezetimib und PCSK9-Inhibitor	5,1 (4,9; 5,3)	4,1 (3,8; 4,3)	0,6 (0,6; 0,6)
Hoch intensives Statin und Ezetimib und PCSK9-Inhibitor	35,0 (33,2; 36,9)	26,0 (24,1; 27,9)	3,6 (3,3; 3,8)
<b>Patienten im Therapieziel</b>	<b>97,9 (97,7; 98,0)</b>	<b>99,1 (99,1; 99,2)</b>	<b>60,9 (59,2; 62,7)</b>

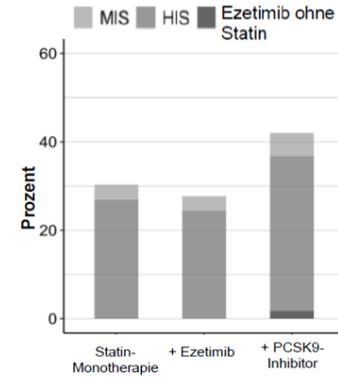
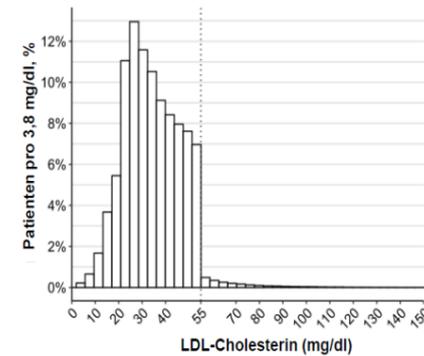
Tabelle 8: Erforderliche Medikation, um das Therapieziel in den verschiedenen Szenarien zu erreichen; Werte in Prozent angegeben (unteres; oberes 95% Konfidenzintervall), Differenzen zu 100% aufgrund von Rundung (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

**LDL-C  
Verteilung und  
Medikation  
beim  
Einschluss**



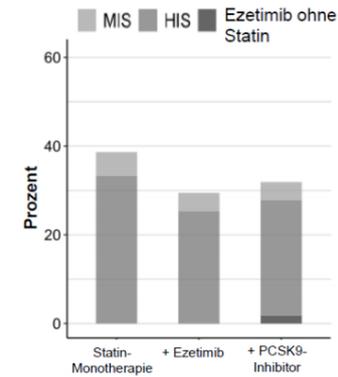
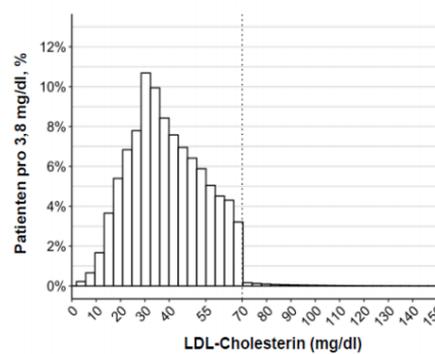
**Szenario 1**

Ziel: LDL-C < 55 mg/dl und ≥ 50% Reduktion



**Szenario 2**

Ziel: LDL-C < 70 mg/dl und ≥ 50% Reduktion



**Szenario 3**

ESC Consensus Statement 2017

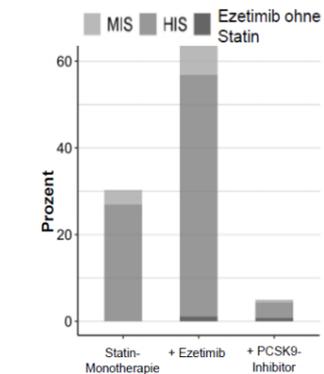
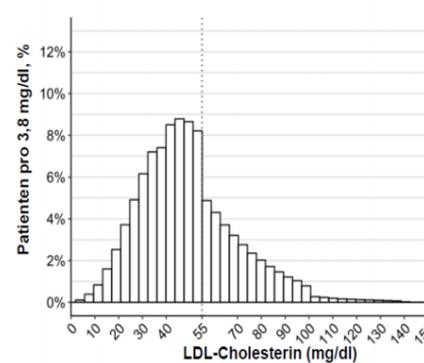


Abbildung 10: LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente beim Einschluss und in den verschiedenen Szenarien; beim Einschluss hatten < 1% der Patienten LDL-C Werte > 200 mg/dl und sind daher nicht abgebildet, Abweichungen zu 100% der lipidsenkenden Medikation beim Einschluss, da nicht alle Patienten Medikamente einnahmen, MIS = moderat intensive Statin-Therapie, HIS = hoch intensive Statin-Therapie (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)

### 3.3 Gesundheitsökonomische Aspekte

Im Folgenden wird beschrieben, welche gesundheitsökonomischen Belastungen durch den Gebrauch von PCSK9-Inhibitoren in den verschiedenen Szenarien entstehen würden.

#### 3.3.1 Gesamtkosten für PCSK9-Inhibitoren

Tabelle 9 stellt dar, wie viele von 1.000.000 Patienten mit einer atherosklerotischen Erkrankung in den drei Szenarien PCSK9-Inhibitoren bekämen, welche Behandlungskosten sich dadurch jährlich ergäben und wie sehr die behandelten Patienten gemessen an der erzielbaren relativen Risikoreduktion von einem PCSK9-Inhibitor profitieren würden.

Szenario	Anteil der Patienten mit PCSK9i (%)	Patienten mit PCSK9i / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung	Jährliche Behandlungskosten / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung (€)	Medianer LDL-C Wert vor PCSK9i (mg/dl)	Medianer LDL-C Wert unter PCSK9i (mg/dl)	Absolutes $\Delta$ LDL-C durch PCSK9i (mg/dl)	Mögliche RRR (%)
1: < 55 mg/dl & $\geq$ 50% Reduktion	42,0	420.000	2.540.580.000	67,7	27,8	39,9	22,7
2: < 70 mg/dl & $\geq$ 50% Reduktion	31,9	319.000	1.929.631.000	73,9	30,3	43,6	24,8
3: Einsatz von PCSK9i nur bei Hochrisikopatienten	5,0	50.000	302.450.000	125,8	51,6	74,2	42,2

*Tabelle 9: Jährliche Behandlungskosten für Evolocumab / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung und durch die Therapie erreichte relative Risikoreduktion; PCSK9i = PCSK9-Inhibitor, RRR = Reduktion des relativen Risikos (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)*

Diesen Berechnungen liegen folgende Annahmen zu Grunde:

- Behandlungskosten für Evolocumab: 6049 € pro Patienten im Jahr (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020)
- Durchschnittliche LDL-C Reduktion durch Evolocumab: 59% (Sabatine et al., 2017)
- Durchschnittliche Reduktion des relativen Risikos (RRR) für ein kardiovaskuläres Ereignis pro Jahr pro LDL-C Reduktion um 1 mmol/l (38,7 mg/dl): 22% (Baigent et al., 2010)

Im ersten Szenario würden die Therapiekosten für PCSK9-Inhibitoren jedes Jahr ca. 2,54 Milliarden € pro 1.000.000 Atherosklerose-Patienten betragen und mit einer zusätzlichen LDL-C Reduktion von durchschnittlich 39,9 mg/dl einhergehen. Daraus ergibt sich eine durchschnittliche relative Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis von 22,7%. Im zweiten Szenario lägen die jährlich durch PCSK9-Inhibitoren entstehenden

Kosten bei 1,93 Milliarden € pro 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung. Der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren würde die LDL-C Konzentration durchschnittlich um 43,6 mg/dl senken und das relative Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis der Patienten würde im Schnitt um 24,8% sinken. Da im dritten Szenario nur Patienten mit einem besonders hohen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis einen PCSK9-Inhibitor erhalten, sind die jährlichen Behandlungskosten mit 300 Millionen € pro 1.000.000 Patienten mit manifester Atherosklerose deutlich geringer. Bei diesen Patienten würden PCSK9-Inhibitoren die LDL-C Konzentration im Schnitt um 74,2 mg/dl und das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 42,2% senken.

### **3.3.2 Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis**

Die durchschnittlichen Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis wurden für verschiedene kardiovaskuläre Ereignisraten berechnet. Tabelle 10 veranschaulicht, wie die geschätzten Kosten von den verschiedenen angenommenen kardiovaskulären Ereignisraten abhängen.

Die mediane LDL-C Konzentration der Subgruppe, welche einen PCSK9-Inhibitor erhalten hat, lag vor Initiierung der PCSK9-Inhibitor-Therapie bei 67,7 mg/dl in Szenario 1, 73,9 mg/dl in Szenario 2 und 125,8 mg/dl in Szenario 3. Unter der Annahme einer LDL-C Reduktion von 59% durch PCSK9-Inhibitoren (Sabatine et al., 2017), würden PCSK9-Inhibitoren die LDL-C Konzentration in den verschiedenen Szenarien um durchschnittlich 39,9 mg/dl, 43,6 mg/dl und 74,2 mg/dl senken. Da eine stärkere absolute LDL-C Konzentrationssenkung mit einer größeren relativen Risikoreduktion assoziiert ist, profitieren Patienten mit besonders hoher LDL-C Konzentration am stärksten von PCSK9-Inhibitoren.

Dementsprechend sind die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis für eine vorgegebene kardiovaskuläre Ereignisrate in Szenario 3 deutlich geringer als in Szenario 1 und 2. So betragen die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis bei einer angenommenen Ereignisrate von 2% im Jahr in Szenario 3 nur 716.263 €, während sie in Szenario 1 mit 1.330.958 €, beziehungsweise mit 1.219.295 € in Szenario 2, deutlich höher wären. Des Weiteren sinken die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis, je höher die Rate an kardiovaskulären Ereignissen ist. In Szenario 1 variieren die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis beispielsweise von 332.740 € bei einer vorausgesetzten jährlichen Ereignisrate von 8% bis 1.330.958 € bei einer angenommenen Ereignisrate von 2%.

Szenario		Jährliche Rate kardiovaskulärer Ereignisse (%)						
		2	3	4	5	6	7	8
1: < 55 mg/dl & ≥ 50% Reduktion	verhinderbare CVE	1909	2863	3818	4772	5727	6681	7635
	Kosten (€) / verhinderbaren CVE	1.330.958	887.305	665.479	532.383	443.653	380.274	332.740
2: < 70 mg/dl & ≥ 50% Reduktion	verhinderbare CVE	1583	2374	3165	3956	4748	5539	6330
	Kosten (€) / verhinderbarem CVE	1.219.295	812.863	609.647	487.718	406.432	348.370	304.824
3: Einsatz von PCSK9i nur bei Hochrisiko- patienten	verhinderbare CVE	422	633	845	1056	1267	1478	1689
	Kosten (€) / verhinderbarem CVE	716.263	477.509	358.131	286.505	238.754	204.647	179.066

*Tabelle 10: Jährlich verhinderbare CVE (kardiovaskuläre Ereignisse) / 1.000.000 Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung für verschiedene kardiovaskuläre Ereignisraten in den drei Szenarien und Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulärem Ereignis; PCSK9i = PCSK9-Inhibitor (modifiziert nach Blaum et al., 2021b)*

### 3.4 Ergebnisse der Zusatzuntersuchung

#### 3.4.1 Patientencharakteristika zum Zeitpunkt des Einschlusses

Da sich die Patientenkohorten der Haupt- und Zusatzuntersuchung stark überschneiden, ähneln die hier beschriebenen Patientencharakteristika sehr den in Abschnitt 3.1 bereits dargestellten Ergebnissen. Daher werden im Folgenden nur kurz die wichtigsten Charakteristika zusammengefasst.

Die Studienkohorte der Zusatzuntersuchung umfasste 1922 Patienten, von welchen 72,8% (N = 1371) männlich waren. Durchschnittlich waren die Patienten  $69,3 \pm 10,9$  Jahre alt. Bei 65,1% (N = 1207) der Patienten war zum Zeitpunkt des Einschlusses bereits eine KHK bekannt. 11,4% (N = 216) der Patienten hatten in der Vorgeschichte eine bekannte pAVK und 10,0% (N = 189) hatten vor dem Einschluss schon einmal einen Schlaganfall. Die durchschnittliche LDL-C Konzentration beim Einschluss betrug 86 mg/dl (Interquartilsabstand: 65 – 114 mg/dl).

60,3% der Patienten nahmen beim Einschluss lipidsenkende Medikamente ein (55,4% eine Statin-Monotherapie, 4,1% ein Statin in Kombination mit Ezetimib und 0,9% eine Ezetimib-Monotherapie). 14,5% der Patienten hatten zu diesem Zeitpunkt eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl. Abbildung 11 stellt die LDL-C Verteilung und die eingenommene lipidsenkende Medikation zum Zeitpunkt des Einschlusses dar. Von den Patienten, bei welchen beim Einschluss schon eine KHK bekannt war, nahmen 76,4% der Patienten lipidsenkende Medikamente ein und 18,3% hatten eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl. Die Verteilung von Komorbiditäten und kardiovaskulären Risikofaktoren wird in Tabelle 11 gezeigt.

<b>Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren</b>	<b>Gesamt (N = 1922)</b>
Diabetes mellitus (%)	595 (31,2)
Arterielle Hypertonie (%)	1759 (91,7)
Ehemaliges Fumatorium (%)	325 (17,8)
Bestehendes Fumatorium (%)	491 (27,0)
Body Mass Index (kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (24,2, 30,5)

*Tabelle 11: Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren in der Patientenkohorte der Zusatzuntersuchung; Mehrfachnennungen möglich, Abweichungen der Prozentzahlen wegen fehlender Daten, Angabe des Body Mass Index als Median (25., 75. Perzentile), (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)*

### 3.4.2 Simulationen

Unter der Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate (2% komplette und 10% partielle Statin-Intoleranz) würden ohne Bempedoinsäure 98,1% der Patienten eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Reduktion  $\geq$  50% erreichen. Bei 29,0% der Patienten würde in dieser Simulation eine Statin-Monotherapie und bei weiteren 29,6% eine Kombinationstherapie aus Statinen und Ezetimib ausreichen. 41,4% der Patienten würden einen PCSK9-Inhibitor erhalten.

Durch Hinzunahme von Bempedoinsäure in den Behandlungs-Algorithmus würden mit 99,0% insgesamt noch etwas mehr Patienten ihr Therapieziel erreichen. Weitere 16,1% könnten ihr Therapieziel ohne PCSK9-Inhibitoren unterschreiten, sodass insgesamt nur noch 25,3% der Patienten PCSK9-Inhibitoren erhalten würden. Durch den Einsatz von Bempedoinsäure würde in der Subgruppe der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz der Anteil der Patienten, die ihr Therapieziel erreichten, von 85,8% auf 93,2% ansteigen.

Die Verteilung der in dieser Simulation verwendeten lipidsenkenden Medikamente wird in Tabelle 12 im Detail aufgelistet und in den Abbildung 11, gemeinsam mit der hierunter simulierten LDL-C Konzentration, dargestellt.

	Moderate Statin-Intoleranz-Rate (2% komplett, 10% partiell)	
	Ohne Bempedoinsäure	Mit Bempedoinsäure
<b>Statin-Monotherapie</b>	<b>29,0 (27,3; 30,7)</b>	<b>29,0 (27,3; 30,7)</b>
Moderate Intensität	3,2 (3,0; 3,5)	3,2 (3,0; 3,5)
Hohe Intensität	25,8 (24,1; 27,5)	25,8 (24,1; 27,5)
<b>Therapie mit Ezetimib</b>	<b>29,6 (28,0; 31,3)</b>	<b>29,6 (28,0; 31,3)</b>
Ezetimib-Monotherapie	0,2 (0,1; 0,2)	0,2 (0,1; 0,2)
Moderat intensives Statin und Ezetimib	3,4 (3,2; 3,6)	3,4 (3,2; 3,6)
Hoch intensives Statin und Ezetimib	26,1 (24,5; 27,6)	26,1 (24,5; 27,6)
<b>Therapie mit Bempedoinsäure</b>	-	<b>16,1 (14,9; 17,3)</b>
Ezetimib und Bempedoinsäure	-	0,5 (0,4; 0,5)
Moderat intensives Statin und Ezetimib und Bempedoinsäure	-	1,9 (1,7; 2,0)
Hoch intensives Statin und Ezetimib und Bempedoinsäure	-	13,8 (12,7; 14,9)
<b>Therapie mit PCSK9-Inhibitor</b>	<b>41,4 (39,5; 43,3)</b>	<b>25,3 (23,8; 26,8)</b>
Ezetimib $\pm$ Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	1,8 (1,8; 1,9)	1,4 (1,3; 1,4)
Moderat intensives Statin und Ezetimib $\pm$ Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	5,0 (4,8; 5,3)	3,2 (3,0; 3,4)
Hoch intensives Statin und Ezetimib $\pm$ Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	34,5 (32,8; 36,3)	20,8 (19,4; 22,2)
<b>Patienten im Therapieziel</b>	<b>98,1 (97,9; 98,2)</b>	<b>99,0 (98,9; 99,1)</b>

Tabelle 12: Erforderliche Medikation, um eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung  $\geq$  50% mit und ohne Bempedoinsäure bei Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate zu erreichen; Werte in Prozent angegeben (unteres; oberes 95% Konfidenzintervall), Differenzen zu 100% aufgrund von Rundung (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)

Wenn eine hohe Statin-Intoleranz-Rate (12% komplette Statin-Intoleranz) vorausgesetzt wird, würden ohne Bempedoinsäure 96,8% der Patienten und mit Bempedoinsäure 98,4% der Patienten ihr Therapieziel erreichen. 26,9% der Patienten könnten das Behandlungsziel mit Statin-Monotherapie und weitere 27,1% durch einer Kombinationstherapie von Statinen und Ezetimib erfüllen. Ohne Bempedoinsäure würden in diesem Szenario 46,1% der Patienten einen PCSK9-Inhibitor erhalten.

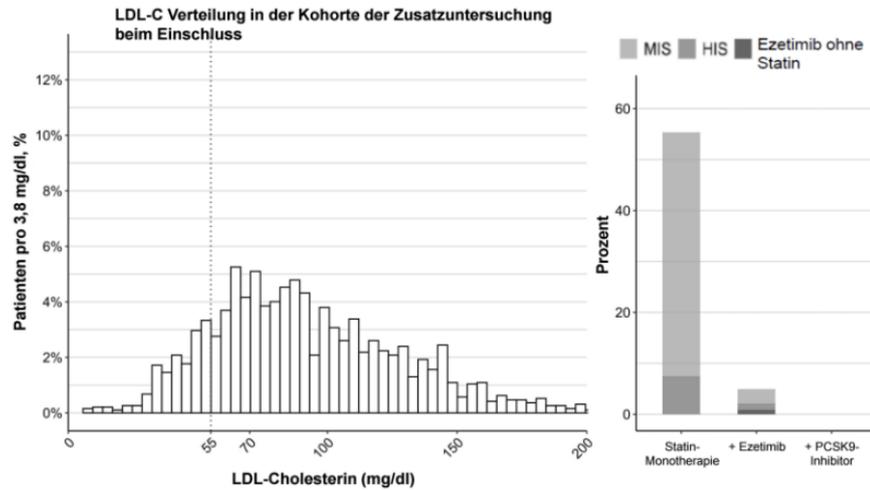
Durch den Einsatz von Bempedoinsäure könnten weitere 16,7% der Patienten ihren LDL-C Zielwert ohne PCSK9-Inhibitoren unterschreiten. Dementsprechend würde der Einsatz von Bempedoinsäure den PCSK9-Inhibitorbedarf von 46,1% auf 29,4% reduzieren. Der Anteil der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz, die ihr Therapieziel erreichten, wäre ohne Bempedoinsäure bei 86,0% und mit Bempedoinsäure bei 93,4%.

Tabelle 13 listet die Verteilung der verwendeten Medikamente auf und Abbildung 12 veranschaulicht die Medikation und die LDL-C Verteilung in dieser Simulation.

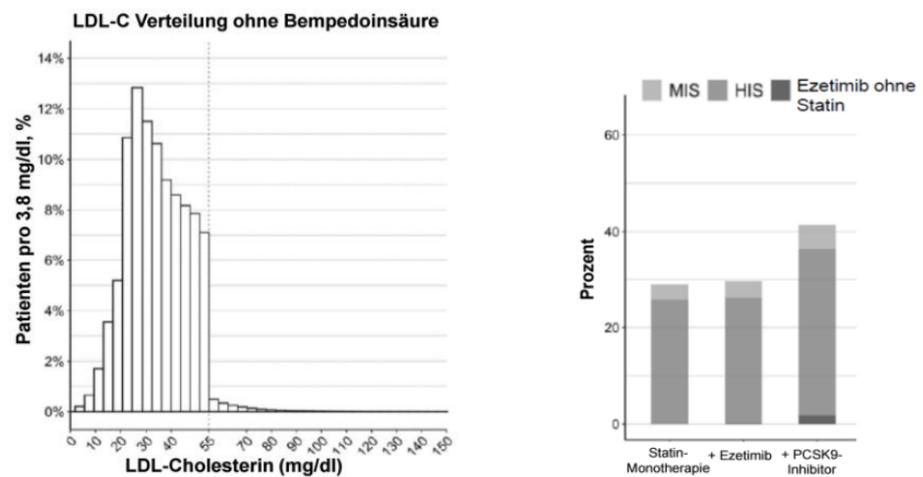
	Hohe Statin-Intoleranz-Rate (12% komplett)	
	Ohne Bempedoinsäure	Mit Bempedoinsäure
<b>Statin-Monotherapie</b>	<b>26,9 (25,2; 28,6)</b>	<b>26,9 (25,2; 28,6)</b>
Moderate Intensität	1,5 (1,3; 1,6)	1,5 (1,3; 1,6)
Hohe Intensität	25,4 (23,7; 27,1)	25,4 (23,7; 27,1)
<b>Therapie mit Ezetimib</b>	<b>27,1 (25,6; 28,6)</b>	<b>27,1 (25,6; 28,6)</b>
Ezetimib-Monotherapie	0,9 (0,7; 1,0)	0,9 (0,7; 1,0)
Moderat intensives Statin und Ezetimib	0,4 (0,4; 0,4)	0,4 (0,4; 0,4)
Hoch intensives Statin und Ezetimib	25,8 (24,3; 27,4)	25,8 (24,3; 27,4)
<b>Therapie mit Bempedoinsäure</b>	-	<b>16,6 (15,5; 17,8)</b>
Ezetimib und Bempedoinsäure	-	2,9 (2,6; 3,2)
Moderat intensives Statin und Ezetimib und Bempedoinsäure	-	-
Hoch intensives Statin und Ezetimib und Bempedoinsäure	-	13,8 (12,7; 14,9)
<b>Therapie mit PCSK9-Inhibitor</b>	<b>46,1 (44,3; 47,8)</b>	<b>29,4 (28,0; 30,8)</b>
Ezetimib ± Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	11,1 (10,9; 11,3)	8,2 (7,9; 8,5)
Moderat intensives Statin und Ezetimib ± Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	-	-
Hoch intensives Statin und Ezetimib ± Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitor	35,0 (33,2; 36,7)	21,2 (19,8; 22,6)
<b>Patienten im Therapieziel</b>	<b>96,8 (96,7; 97,0)</b>	<b>98,4 (98,3; 98,5)</b>

*Tabelle 13: Erforderliche Medikation, um eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung ≥ 50% mit und ohne Bempedoinsäure bei Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate zu erreichen; Werte in Prozent angegeben (unteres; oberes 95% Konfidenzintervall), Differenzen zu 100% aufgrund von Rundung (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)*

**LDL-C  
Verteilung und  
Medikation  
beim  
Einschluss**



**Moderate  
Statin-  
Intoleranz-  
Rate ohne BA**



**Moderate  
Statin-  
Intoleranz-  
Rate mit BA**

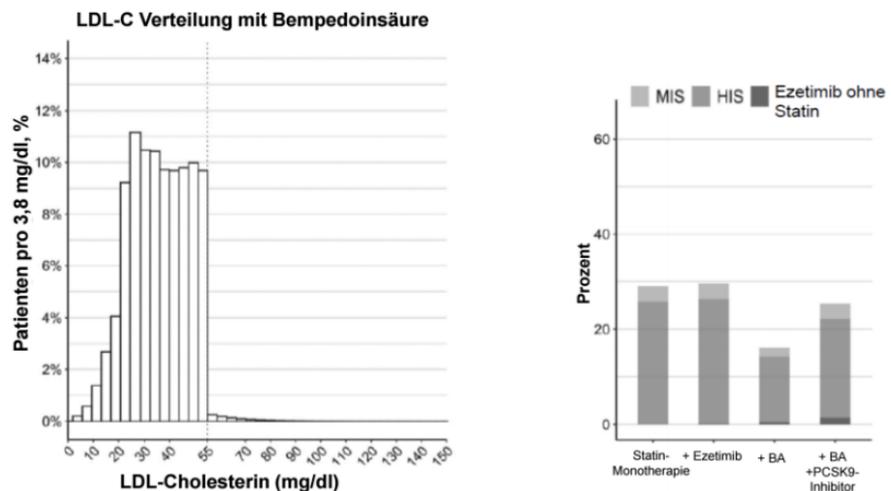
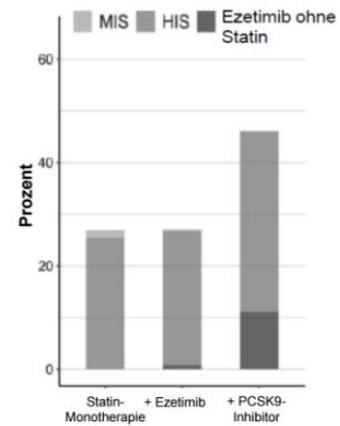
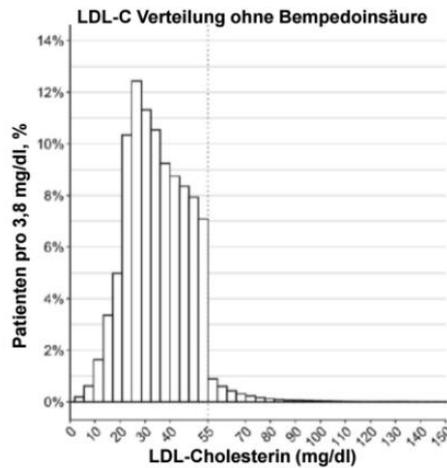


Abbildung 11: LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente in der Kohorte der Zusatzuntersuchung beim Einschluss und nach Auftitrierung der lipidsenkenden Medikamente mit und ohne Bempedoinsäure unter Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate; beim Einschluss hatten < 1% der Patienten LDL-C Werte > 200 mg/dl und sind daher nicht abgebildet, Abweichungen der lipidsenkenden Medikation zu 100% beim Einschluss, da nicht alle Patienten Medikamente einnahmen, MIS = moderat intensive Statin-Therapie, HIS = hoch intensive Statin-Therapie, BA = Bempedoinsäure (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)

**Hohe Statin-Intoleranz-Rate ohne BA**



**Hohe Statin-Intoleranz-Rate mit BA**

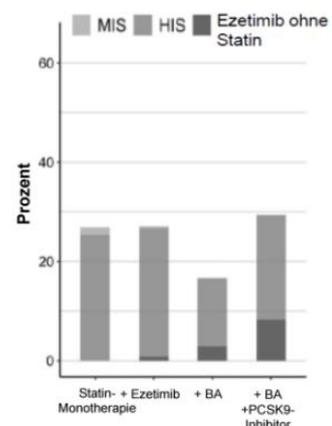
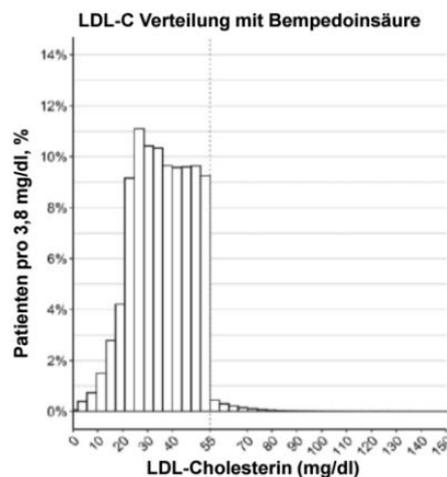


Abbildung 12: LDL-C Verteilung und lipidsenkende Medikamente nach Auftitrierung der lipidsenkenden Medikamente mit und ohne Bempedoinsäure unter Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate, MIS = moderat intensive Statin-Therapie, HIS = hoch intensive Statin-Therapie, BA = Bempedoinsäure (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)

### 3.4.3 Gesundheitsökonomische Aspekte des Gebrauches von Bempedoinsäure

Die Berechnungen zu den gesundheitsökonomischen Folgen der Verwendung von Bempedoinsäure wurden unter den Annahmen durchgeführt, welche bereits in Abschnitt 3.3.1 beschrieben wurden (jährliche Behandlungskosten für Evolocumab: 6049 € (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020), durchschnittliche LDL-C Reduktion durch Evolocumab: 59% (Sabatine et al., 2017), durchschnittliche Reduktion des relativen Risikos (RRR) für ein kardiovaskuläres Ereignis pro Jahr pro LDL-C Reduktion um 1 mmol/l (38,7 mg/dl): 22% (Baigent et al., 2010)). Zusätzlich wurden Jahrestherapiekosten für Bempedoinsäure von 1551€ pro Patienten (Internetquelle 5: CGM Lauer, 2020) festgelegt und eine LDL-C Reduktion durch Bempedoinsäure bei vorbestehender Statin-Therapie von 17,8% und ohne vorbestehende Statin-Therapie von 24,5% (Banach et al., 2020) postuliert.

Unter der Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate lägen die jährlichen Behandlungskosten für PCSK9-Inhibitoren ohne Bempedoinsäure bei 2,5 Milliarden € pro

1.000.000 KHK-Patienten. Durch den Einsatz von Bempedoinsäure könnten die Kosten um 13,3% auf 2,17 Milliarden € (1,53 Milliarden € für PCSK9-Inhibitoren und 0,64 Milliarden € für Bempedoinsäure) reduziert werden. Wenn von einer hohen Statin-Intoleranz-Rate ausgegangen wird, könnte der Gebrauch von Bempedoinsäure die Therapiekosten von 2,79 Milliarden € auf 2,49 Milliarden € (1,78 Milliarden € für PCSK9-Inhibitoren und 0,71 Milliarden € für Bempedoinsäure) senken. Das entspricht einer Reduktion der Behandlungskosten um 10,5%.

Tabelle 14 zeigt die jährlichen Behandlungskosten für Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren pro 1.000.000 KHK-Patienten für die verschiedenen Szenarien.

<b>10% partielle, 2% komplette Statin-Intoleranz</b>	Anteil der Patienten mit BA	Anteil der Patienten mit PCSK9i	N Berechtigte für BA / 1.000.000 KHK-Patienten	N Berechtigte für PCSK9i / 1.000.000 KHK-Patienten	Jährliche BA Behandlungskosten (€) / 1.000.000 KHK-Patienten	Jährliche PCSK9i Behandlungskosten (€) / 1.000.000 KHK-Patienten	Jährliche Gesamttherapiekosten (€) / 1.000.000 KHK-Patienten
Ohne BA	-	41,4%	-	414.000	-	2,50 Mrd.	2,50 Mrd.
Mit BA	41,4%	25,3%	414.000	253.000	0,64 Mrd.	1,53 Mrd.	2,17 Mrd.
<b>12% komplette Statin-Intoleranz</b>							
Ohne BA	-	46,1%	-	461.000	-	2,79 Mrd.	2,79 Mrd.
Mit BA	46,1%	29,4%	461.000	294.000	0,71 Mrd.	1,78 Mrd.	2,49 Mrd.

*Tabelle 14: Jährliche Behandlungskosten für Bempedoinsäure (BA) und PCSK9-Inhibitoren (PCSK9i) pro 1.000.000 KHK-Patienten (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)*

Die mittlere LDL-C Konzentration nach maximaler Applikation von Statinen und Ezetimib lag in beiden Simulationen (moderate und hohe Statin-Intoleranz-Rate) bei Statin-Nutzern bei ca. 67,5 mg/dl und bei Patienten mit Statin-Intoleranz bei 93,4 mg/dl. Durch die Gabe von Bempedoinsäure wurde die mittlere LDL-C Konzentration vor Initiierung einer PCSK9-Inhibitortherapie bei Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz auf 82,5 mg/dl reduziert. Unter der Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate konnte für Bempedoinsäure eine durchschnittliche relative Risikoreduktion für ein kardiovaskuläres Ereignis von 6,8% bei Statin-Nutzern und 13,0% bei Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz berechnet werden. Wie Tabelle 15 zeigt, ähneln die Werte stark den in der Simulation mit hoher Statin-Intoleranz-Rate errechneten Werten.

Die jährlich verhinderbaren kardiovaskulären Ereignisse pro 1.000.000 KHK-Patienten und die jährlichen Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis werden für die Szenarien mit moderater und hoher Statin-Intoleranz-Rate in Tabelle 16 aufgelistet. In der Tabelle wird neben dem gesamten Patientenkollektiv auch zwischen den Subgruppen der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz und Statin-Nutzern (bedeutet auch Patienten mit partieller Statin-Intoleranz) differenziert.

10% partielle, 2% komplette Statin- Intoleranz	Mittlere LDL-C Konzentration vor Gabe von BA (mg/dl)		Mittlere LDL-C Konzentration vor Gabe von PCSK9i (mg/dl)		RRR durch BA (%)		RRR durch PCSK9i (%)	
	Statin- Nutzer	Komplette Statin- Intoleranz	Statin- Nutzer	Komplette Statin- Intoleranz	Statin- Nutzer	Komplette Statin- Intoleranz	Statin- Nutzer	Komplette Statin- Intoleranz
Ohne BA	-	-	67,4	93,4	-	-	22,6	31,3
Mit BA	67,4	93,4	67,0	82,5	6,8	13,0	22,5	27,7
12% komplette Statin- Intoleranz	-	-	-	-	-	-	-	-
Ohne BA	-	-	67,7	93,4	-	-	22,7	31,4
Mit BA	67,7	93,4	67,4	82,5	6,9	13,0	22,6	27,7

*Tabelle 15: Mittlere LDL-C Konzentration vor Initiierung einer Bempedoinsäure (BA)- oder PCSK9-Inhibitor (PCSK9i) -Therapie und mögliche relative Risikoreduktion (RRR) (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)*

Jährliche Kardiovaskuläre Ereignisrate (%)	3		7	
	Jährlich verhinderbare CVE / 1.000.000 Patienten	Jährliche Kosten / verhinderbarem CVE (€)	Jährlich verhinderbare CVE / 1.000.000 Patienten	Jährliche Kosten / verhinderbarem CVE (€)
<b>Statin-Intoleranz</b>	<b>2% komplett, 10% partiell</b>			
<b>Ohne Bempedoinsäure</b>				
Komplett Statin-intolerante Patienten	172	643.498	401	275.785
Statin-Nutzer	2.685	891.387	6.264	382.023
Alle Patienten	2.857	876.459	6.665	375.625
<b>Mit Bempedoinsäure</b>				
Komplett Statin-intolerante Patienten	185	599.437	431	256.901
Statin-Nutzer	2.423	849.962	5.654	364.269
Alle Patienten	2.608	832.205	6.085	356.659
<b>Statin-Intoleranz</b>	<b>12% komplett</b>			
<b>Ohne Bempedoinsäure</b>				
Komplett Statin-intolerante Patienten	1.045	643.154	2.438	275.637
Statin-Nutzer	2.383	887.305	5.559	380.274
Alle Patienten	3.428	812.874	7.998	348.374
<b>Mit Bempedoinsäure</b>				
Komplett Statin-intolerante Patienten	1.117	599.435	2.606	256.901
Statin-Nutzer	2.156	845.977	5.030	362.562
Alle Patienten	3.273	761.833	7.636	326.500

*Tabelle 16: Jährlich verhinderbare kardiovaskuläre Ereignisse (CVE) / 1.000.000 KHK-Patienten und Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulärem Ereignis für die unterschiedlichen Szenarien und Subgruppen (modifiziert nach Blaum et al., 2021a)*

Insgesamt würden durch den Gebrauch von Bempedoinsäure weniger kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. Beispielsweise würden unter der Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate und einer jährlichen kardiovaskulären Ereignisrate von 3% ohne Bempedoinsäure 2.857 kardiovaskuläre Ereignisse pro 1.000.000 KHK-Patienten verhindert werden. Wenn Bempedoinsäure verwendet wird, würden unter den gleichen Annahmen nur 2.608 kardiovaskuläre Ereignisse in einem Jahr abgewendet werden. Durch den Einsatz von Bempedoinsäure würden also 8,7% weniger kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden. Wenn von einer hohen Statin-Intoleranz-Rate ausgegangen wird, ist dieses Delta bei gleicher jährlicher kardiovaskulärer Ereignisrate mit 4,5% (3.428 verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse ohne Bempedoinsäure; 3.273 verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse mit Bempedoinsäure) geringer.

Der Einsatz von Bempedoinsäure würde allerdings nicht nur die jährlich verhinderbaren kardiovaskulären Ereignisse, sondern auch die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis reduzieren. In dem Szenario mit moderater Statin-Intoleranz-Rate würde Bempedoinsäure die jährlichen Therapiekosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis bei einer kardiovaskulären Ereignisrate von 3% von 876.459 € um 5,0% auf 832.205 € senken. Unter der Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate und einer kardiovaskulären Ereignisrate von 3% können die jährlichen Behandlungskosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis durch den Einsatz von Bempedoinsäure sogar um 6,3% (von 812.874 € auf 761.833 €) reduziert werden.

Wenn nur die Subgruppe der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz betrachtet wird, senkt der Einsatz von Bempedoinsäure sowohl die kardiovaskuläre Ereignisrate als auch die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis. So würden beispielsweise in dem Szenario mit moderater Statin-Intoleranz-Rate und jährlicher kardiovaskulärer Ereignisrate von 3% die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis um 6,8% (von 643.498 € auf 599.437 €) reduziert werden. Außerdem könnten die jährlich verhinderten kardiovaskulären Ereignisse in dieser Subgruppe von 172 auf 185 pro 1.000.000 KHK-Patienten erhöht werden. Dies entspricht einer Steigerung von 7,6%.

## 4 Diskussion

### 4.1. Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

Die erste Frage dieser Untersuchung war, wie viele Patienten einen PCSK9-Inhibitor bräuchten, um die Behandlungsziele der ESC von 2019 (und 2016) zu erreichen. Das Ziel von 2019 könnte nach unseren Berechnungen durch verschiedene Kombinationen von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren von 97,9% (beziehungsweise 99,1%, wenn das Ziel von 2016 betrachtet wird) der Patienten erreicht werden. 42,0% der Patienten (beziehungsweise 31,9% bei dem Ziel von 2016) würden PCSK9-Inhibitoren benötigen.

Die zweite Fragestellung untersucht, welchen Effekt der Allokationsalgorithmus für PCSK9-Inhibitoren, welcher die LDL-C Konzentration und verschiedene klinische und angiographische Risikofaktoren berücksichtigt, basierend auf dem Consensus Statement der ESC von 2017 (Landmesser et al., 2018), auf den PCSK9-Inhibitorbedarf hätte. Nur 5,0% der Patienten aus unserer Kohorte wurden nach dem Algorithmus als Hochrisikopatienten eingestuft. In diesen Patienten würde das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse durch PCSK9-Inhibitoren um durchschnittlich 42,2% reduziert werden (verglichen mit 22,7% für einen Einsatz unabhängig vom Vorliegen von Risikofaktoren). Durch den Gebrauch eines Verteilungsalgorithmus könnte der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren also auf die Patienten, welche am stärksten profitieren, beschränkt werden.

Die dritte Frage war, welche gesundheitsökonomischen Folgen sich aus diesen Ergebnissen ableiten lassen und ob ein Verteilungsalgorithmus zu einem kosteneffizienteren Einsatz von PCSK9-Inhibitoren führen würde. Wenn alle Patienten nach der Leitlinie von 2019 behandelt werden würden, wären die Therapiekosten für PCSK9-Inhibitoren mit jährlich ca. 2,5 Milliarden € pro 1.000.000 Patienten enorm. Durch die Beschränkung von PCSK9-Inhibitoren auf Hochrisikopatienten könnten die Kosten auf ca. 300 Millionen € pro 1.000.000 Patienten reduziert werden. Außerdem sind die Kosten pro durch PCSK9-Inhibitoren verhinderbarem kardiovaskulärem Ereignis bei Hochrisikopatienten deutlich geringer.

Die vierte Fragestellung untersucht, welchen Effekt die zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure vor Initiation einer PCSK9-Inhibitortherapie hätte. Unter Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate könnte der PCSK9-Inhibitorbedarf von 41,4% auf 25,3% reduziert werden. Außerdem könnte der Anteil der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz, die das Therapieziel erreichen, von 85,8% auf 93,2% gesteigert und die Jahrestherapiekosten um 13,3% reduziert werden. Allerdings würden insgesamt weniger kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden, sodass der Nutzen von Bempedoinsäure

zweifelhaft bleibt. Nur in der Subgruppe der Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz würde durch den zusätzlichen Einsatz von Bempedoinsäure auch die Zahl der verhinderbaren Ereignisse steigen.

## **4.2 Einordnung der Ergebnisse**

### **4.2.1 Vergleich zu vorangegangenen Studien**

Da wir den PCSK9-Inhibitorbedarf für verschiedene Szenarien berechnet haben, lassen sich unsere Ergebnisse gut mit unterschiedlichen Studien, welche von verschiedenen Therapiezielen ausgegangen sind, vergleichen.

Allahyari et al. haben mit dem Therapieziel der aktuellen Leitlinie gerechnet, welches unserem Szenario 1 gleicht (LDL-C Konzentration < 55 mg/dl und Konzentrationssenkung  $\geq 50\%$ ), und sind mit einer sehr ähnlichen Methodik zu einem Bedarf an PCSK9-Inhibitoren gekommen, welcher mit 50,7% etwas höher als der von uns berechnete (42,0%) ist (Allahyari et al., 2020). Dies kann damit erklärt werden, dass die verwendete Studienkohorte aus dem SWEDEHEART Register ausschließlich aus Myokardinfarkt-Patienten besteht, während die Patienten in unserer Kohorte eine chronische kardiovaskuläre Erkrankung vorwiesen, insbesondere ein chronisches Koronarsyndrom hatten. Die beiden Kohorten unterscheiden sich daher in verschiedenen zugrundeliegenden Risikofaktoren. So lag die durchschnittliche LDL-C Konzentration der Patienten in unserer Kohorte beim Einschluss bei 85 mg/dl. Bei den Patienten im SWEDEHEART Register war die mittlere LDL-C Konzentration mit ca. 120 mg/dl deutlich höher (Allahyari et al., 2020).

Auch Koskinas et al. kamen mit 51% auf einen höheren PCSK9-Inhibitorbedarf, obwohl ohne die zusätzliche Anforderung an eine LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  gerechnet wurde. Ursächlich für diese Differenz könnten die unterschiedlichen Rechenmethoden sein. Das Rechenmodell von Koskinas et al. hat für alle Patienten eine vollständige Statin-Verträglichkeit und ein uniformes Therapieansprechen auf Statine und Ezetimib vorausgesetzt. Außerdem handelt es sich auch bei den Patienten in der Studienkohorte von Koskinas et al. ausschließlich um Patienten nach einem akuten Koronarsyndrom und somit mit einer kritischeren Risikokonstellation. Daher sind die Ergebnisse von Koskinas et al. nicht direkt auf eine gemischte Kohorte, welche auch Patienten mit stabilen atherosklerotischen Manifestationen enthält, übertragbar (Koskinas et al., 2020).

Cannon et al. haben als Therapieziel eine LDL-C Konzentration von < 70 mg/dl ohne die zusätzliche Anforderung an eine LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  festgelegt. Nach deren Berechnungen würden ohne Berücksichtigung von Statin-Intoleranz 14% der Patienten aus der Studienkohorte, welche von Patienten mit verschiedenen atherosklerotischen Erkrankungen aus einer administrativen US-Datenbank gebildet wurde, einen PCSK9-

Inhibitor erhalten (Cannon et al., 2017). Unter der Annahme, dass 10% der Patienten eine moderate und 2% der Patienten eine komplette Statin-Intoleranz hätten, lag der Bedarf für PCSK9-Inhibitoren bei 16,6% (Cannon et al., 2019). Wir haben für das Therapieziel einer LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl und einer relativen LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  des Ausgangswertes einen deutlich höheren Bedarf von 31,9% ermittelt. Dies liegt vermutlich an der zusätzlichen Anforderung einer relativen LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  vom Ausgangswert, da ohne diese ein Bedarf von 18,3% berechnet wurde, welcher dem von Cannon et al. ermittelte nahezu gleicht (Blaum et al., 2021b).

Zusammenfassend sind insbesondere die Ergebnisse von Allahyari et al. und Cannon et al. mit unseren Ergebnissen kongruent, was hauptsächlich darauf zurückgeführt werden kann, dass in allen drei Arbeiten derselbe methodische Ansatz verwendet wurde.

#### **4.2.2 Verbesserungspotential der Versorgung ohne PCSK9-Inhibitoren**

Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Munkhaugen et al. überein, welche zu dem Schluss kamen, dass es großes Verbesserungspotential für die Versorgung mit den konventionellen lipidsenkenden Medikamenten (Statine und Ezetimib) gibt; sollen aber möglichst viele Patienten die Zielwerte der ESC erreichen, würde ein erheblicher Anteil PCSK9-Inhibitoren benötigen (Munkhaugen et al., 2020).

Eine europaweite Beobachtungsstudie, welche den Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht hat, kam zu dem Ergebnis, dass 2017/2018 nur 39% der Patienten mit bekannter Atherosklerose eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl und nur 18% eine LDL-C Konzentration  $< 55$  mg/dl erreichten (Ray et al., 2020). Der Anteil der Patienten aus unserer Studienkohorte mit bekannter atherosklerotischer Erkrankung, welche beim Einschluss diese Ziele erreichten, ist hierzu nahezu identisch. In unserer Patientenkohorte hatten 37,7% der Patienten mit beim Einschluss bekannter atherosklerotischer Erkrankung zu diesem Zeitpunkt eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl. 18% der Patienten aus dieser Subgruppe hatten eine LDL-C Konzentration  $< 55$  mg/dl. 24,9% der Patienten mit bekannter atherosklerotischer Erkrankung nahmen zum Zeitpunkt des Einschlusses gar keine lipidsenkenden Medikamente ein. Wie einleitend bereits beschrieben, besteht also eine enorme Kluft zwischen den Empfehlungen der ESC und der tatsächlichen Anwendung von lipidsenkenden Medikamenten.

Nach unseren Berechnungen könnten fast 38,6% der Patienten eine LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl und eine relative LDL-C Reduktion  $\geq 50\%$  durch Statin-Monotherapie (in Kombination mit Ezetimib zusätzliche 29,5%) erreichen. Insgesamt könnten also 68,1% der Patienten dieses Therapieziel ohne PCSK9-Inhibitoren erreichen. Eine LDL-C

Konzentration < 55 mg/dl und eine relative LDL-C Konzentrationssenkung  $\geq 50\%$  könnte mit 58% von einem geringeren, aber immer noch erheblich höheren, als in der jetzigen Situation bestehenden, Anteil der Patienten erreicht werden. 30,3% könnten dies mit Statin-Monotherapie und weitere 27,7% durch Hinzunahme von Ezetimib schaffen. Diese Auftitrierung der lipidsenkenden Medikation findet in der Praxis allerdings kaum statt. Der oben bereits erwähnten Beobachtungsstudie zum Einsatz von lipidsenkenden Medikamenten zufolge wird der größte Teil der Patienten mit manifester atherosklerotischer Erkrankung (43,5%) nur mit einem Statin in moderater Intensität therapiert und nicht einmal 10% der Patienten erhalten eine Kombinationstherapie mit Ezetimib (Ray et al., 2020).

Auch ohne den kostspieligen Einsatz von PCSK9-Inhibitoren könnte der Anteil der Patienten, welche ihr Therapieziel erreichen, also deutlich verbessert werden. Durch den konsequenten Einsatz der höchstmöglichen Dosierung von Statinen in Kombination mit Ezetimib wäre es möglich, den Anteil der Patienten, welche eine LDL-C Konzentration < 70 mg/dl erreichen, um 29% (von 39% auf 68%) und der Anteil der Patienten, welche eine LDL-C Konzentration < 55 mg/dl unterschreiten, sogar um 40% (von 18% auf 58%) zu steigern. Ein Pilotprojekt der Universitätsklinik Jena bringt ebenfalls vielversprechende Ergebnisse. Im Rahmen des Projektes „Jena auf Ziel“ erhalten alle Patienten mit ST-Hebungsinfarkt bereits im Krankenhaus Atorvastatin 80 mg/d und Ezetimib 10 mg/d. Damit haben 72% der Patienten innerhalb von 8 Wochen ihren LDL-C Zielwert erreicht (Makhmudova et al., 2022).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass der Anteil der Patienten, welche die Therapieziele der Leitlinie erfüllen, viel zu gering ist und mit den Medikamenten, welche uns heute kostengünstig zur Verfügung stehen, deutlich gesteigert werden kann. Bevor also über den flächendeckenden Einsatz von PCSK9-Inhibitoren diskutiert werden sollte, ist daran zu arbeiten, die Versorgung mit den konventionellen lipidsenkenden Medikamenten zu verbessern.

#### **4.2.3 Bedarf an PCSK9-Inhibitoren und daraus entstehende Kosten**

Wie erwartet hängt der Bedarf an PCSK9-Inhibitoren von dem angestrebten Therapieziel ab und variiert von 42,0% in Szenario 1 über 31,9% in Szenario 2 bis 5% in Szenario 3. Obwohl es ermutigend ist, dass der Anteil der Patienten, welche das aktuell empfohlene Therapieziel erreichen, auch ohne PCSK9-Inhibitoren auf 58% gesteigert werden könnte, würde der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren bei 42% aller Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung die wirtschaftliche Kapazität jedes Gesundheitssystems sprengen.

2020 haben die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland, bei welchen 90% der Bevölkerung versichert sind, insgesamt 43,29 Milliarden € für Medikamente ausgegeben

(Internetquelle 9: GKV, 2021). Die deutsche Bevölkerung umfasst ca. 83 Millionen Menschen, von denen 86% erwachsen sind. Die 12-Monats-Prävalenz von KHK lag in Deutschland 2016 über der gesamten erwachsenen Bevölkerung bei 4,8% (Busch MA, 2017a). Wenn von diesen 3,4 Millionen KHK-Patienten 42% PCSK9-Inhibitoren erhalten würden, würden jährlich Behandlungskosten von ca. 8,7 Milliarden € (6,6 Milliarden €, wenn 31,9% der KHK-Patienten PCSK9-Inhibitoren erhalten würden) entstehen, was mehr als einem Fünftel der aktuellen Gesamtausgaben für Medikamente entsprechen würde. Zusätzlich sollte betont werden, dass die vorliegende Berechnung nur KHK-Patienten berücksichtigt. Die Kosten würden noch höher ausfallen, wenn auch Patienten mit anderen atherosklerotischen Manifestationen, wie pAVK und ischämischen Schlaganfällen, berücksichtigt werden würden. Wenn nur die KHK-Patienten mit besonders hohem Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis PCSK9-Inhibitoren erhalten würden, lägen die jährlichen Therapiekosten hingegen nur bei ca. 1 Milliarde €.

Einschränkend sollte jedoch erwähnt werden, dass die tatsächlichen Kosten für PCSK9-Inhibitoren in vertraulichen Arzneimittelrabattverträgen zwischen den gesetzlichen Krankenkassen und der Pharmaindustrie geregelt sind und vermutlich geringer ausfallen als die offiziellen Listenpreise. Dennoch liegen die Jahrestherapiekosten für einen einzelnen Patienten im vierstelligen Bereich und die Gesamtkosten für alle Patienten mit manifester Atherosklerose bei mehreren Milliarden.

#### **4.2.4 Kosten / Nutzen Analysen zu PCSK9-Inhibitoren**

Diese Arbeit enthält keine vollständige Kosten / Nutzen Analyse. Dennoch lassen sich aus unseren Ergebnissen Aussagen über die Kosteneffizienz von PCSK9-Inhibitoren ableiten. Da der gesundheitsökonomische Wert von PCSK9-Inhibitoren jedoch am besten mit Kosten / Nutzen Analysen ermittelt werden kann, werden im Folgenden einige Kosten / Nutzen Analysen zu PCSK9-Inhibitoren vorgestellt und anschließend die Ergebnisse dieser Arbeit darauf bezogen.

Die bereits auf dem internationalen Markt durchgeführten Kosten / Nutzen Analysen zu PCSK9-Inhibitoren kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, da sie stark von den zu Grunde liegenden Variablen und Annahmen (kardiovaskuläre Ereignisrate, LDL-C Konzentration und Therapiekosten von PCSK9-Inhibitoren) abhängen (Baum and Cannon, 2018). Die Therapiekosten für PCSK9-Inhibitoren sind in den letzten Jahren stetig gesunken, sodass sich deren Kosteneffizienz positiv entwickelt hat. Während eine erste Kosten / Nutzen Analyse für den PCSK9-Inhibitor Alirocumab auf dem US-amerikanischen Markt mit den damaligen Jahrestherapiekosten > 14.500 \$ eine ICER von 308.000 \$ / QALY ermittelte (Kazi et al., 2019), hat eine neuere Analyse unter der Annahme von

Jahrestherapiekosten von 5.850 \$, eine wesentlich bessere ICER von 92.200 \$ / QALY ermittelt (Bhatt et al., 2020).

Subgruppenanalysen großer klinischer Studien (FOURIER und ODYSSEY) haben außerdem gezeigt, dass Patienten mit fortgeschrittener atherosklerotischer Erkrankung am meisten von der Behandlung mit PCSK9-Inhibitoren profitieren, da die kardiovaskuläre Ereignisrate in dieser Subgruppe besonders hoch ist (Jukema et al., 2019, Sabatine et al., 2018). Die ODYSSEY-Studie konnte zusätzlich zeigen, dass auch Patienten mit einer hohen ursprünglichen LDL-C Konzentration besonders stark von PCSK9-Inhibitoren profitieren (Schwartz et al., 2018). Das liegt daran, dass PCSK9-Inhibitoren bei diesen Patienten eine größere absolute LDL-C Reduktion bewirken, wodurch auch das kardiovaskuläre Risiko stärker reduziert wird. Die oben bereits genannte Kosten / Nutzen Analyse zu Alirocumab kommt daher zu dem Schluss, dass PCSK9-Inhibitoren mit 41.800 \$/QALY besonders kosteneffizient sind, wenn ihr Einsatz auf die Patienten mit einer LDL-C Konzentration  $\geq 100$  mg/dl beschränkt wird (Bhatt et al., 2020).

Auch das 2017 von der ESC veröffentlichte Consensus Statement empfahl, PCSK9-Inhibitoren bei Hochrisikopatienten (abhängig von residualer LDL-C Konzentration und klinischen und angiographischen Risikofaktoren) einzusetzen, da diese am meisten davon profitieren (Landmesser et al., 2018). Die AHA/ACC (American Heart Association/ American College of Cardiology) hat 2018 ebenfalls die Empfehlung veröffentlicht, PCSK9-Inhibitoren nur bei Hochrisikopatienten einzusetzen. Die AHA/ACC definiert Hochrisikopatienten als Patienten, die bereits mehrere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse hatten oder mindestens ein erfolgtes schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis in Kombination mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Hypertonie aufweisen (Grundy et al., 2019). Das Consensus Statement der ESC wurde mittlerweile allerdings von der 2019 veröffentlichten ESC-Leitlinie zur Dyslipidämie-Therapie (Mach et al., 2019) überholt.

Unsere Ergebnisse legen nahe, dass der großflächige Einsatz von PCSK9-Inhibitoren bei Patienten mit manifester Atherosklerose zu den jetzigen Preisen nicht kosteneffizient wäre (siehe Abschnitt 4.2.3). Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluss das Beschränken von PCSK9-Inhibitoren auf Hochrisikopatienten hätte. Die durch PCSK9-Inhibitor-Therapie durchschnittlich erreichte relative Risikoreduktion in dieser Gruppe ist mit 42,2% fast doppelt so hoch wie die relative Risikoreduktion, die PCSK9-Inhibitoren durchschnittlich bewirken würden, wenn sie nach der ESC-Leitlinie von 2019 eingesetzt werden würden (22,7%), weshalb diese Patienten am stärksten von PCSK9-Inhibitoren profitieren. Daraus folgt, dass die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulärem Ereignis geringer sind, wenn PCSK9-Inhibitoren auf Hochrisikopatienten beschränkt werden (siehe Tabelle 9), auch

wenn von der gleichen kardiovaskulären Ereignisrate in beiden Therapiegruppen ausgegangen wird.

Analysen aus der IMPROVE-IT Studie konnten demonstrieren, dass Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung sehr heterogene kardiovaskuläre Ereignisraten vorwiesen. So erlitten in der Subgruppe von Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren (beispielsweise bekannte pAVK, erfolgte koronare Bypass-Operation, Diabetes mellitus oder Rauchen) nach sieben Jahren bedeutend mehr Patienten kardiovaskuläre Ereignisse (68,4%) als in der Subgruppe der Patienten ohne diese Risikofaktoren (8,6%) (Bohula et al., 2017). Dies zeigt, dass unter Hochrisikopatienten von einer wesentlich höheren kardiovaskulären Ereignisrate ausgegangen werden kann, sodass Tabelle 10 diagonal gelesen werden sollte: Patienten, die in Szenario 1 PCSK9-Inhibitoren erhalten, haben durchschnittlich ein geringeres kardiovaskuläres Risiko und eine geringere kardiovaskuläre Ereignisrate als Patienten, die in Szenario 3 einen PCSK9-Inhibitor erhalten. Realistisch wäre es also, bei den Patienten, die in Szenario 1 einen PCSK9-Inhibitor erhalten, von einer kardiovaskulären Ereignisrate von beispielsweise 3% im Jahr auszugehen, während man in bei den Patienten, die in Szenario 3 einen PCSK9-Inhibitor erhalten, eine höhere kardiovaskuläre Ereignisrate von beispielsweise 7% vermuten würde. In diesem Beispiel betragen die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis beim ausschließlichen Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in der Hochrisikogruppe weniger als ein Viertel (ca. 205.000 €) der Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis, die entstehen, wenn PCSK9-Inhibitoren bei allen Patienten, welche ohne diese ihr Therapieziel nicht erreichen, eingesetzt werden (ca. 887.000 €, siehe grau hinterlegte Felder in Tabelle 10). Unsere Ergebnisse stützen also die oben genannte Kosten / Nutzen Analyse von Bhatt et al. und zeigen, dass das Beschränken von PCSK9-Inhibitoren auf ein Hochrisikokollektiv ihre Kosteneffizienz steigern würde.

#### **4.2.5 Einfluss von Bempedoinsäure auf den PCSK9-Inhibitorbedarf und assoziierte Kosten**

Unsere Berechnungen konnten demonstrieren, dass der Einsatz von Bempedoinsäure den Anteil der Patienten, welche PCSK9-Inhibitoren benötigen, um ihr Therapieziel zu erreichen, und damit auch die resultierenden Kosten reduzieren würde. Unter Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate kann der Anteil der Patienten, welche PCSK9-Inhibitoren benötigen, um ihr Therapieziel zu erreichen, durch die Hinzunahme von Bempedoinsäure in den Titrationsalgorithmus um 16,1% reduziert werden. Da in der gleichen Simulation ohne Bempedoinsäure 41,4% der Patienten PCSK9-Inhibitoren erhalten haben, entspricht dies einer relativen Reduktion des PCSK9-Inhibitorbedarfs um ca. 40%. Dieses Ergebnis steht im Einklang damit, dass die mittlere LDL-C Konzentration

vor Initiation der PCSK9-Inhibitortherapie 67,5 mg/dl betrug und Bempedoinsäure bei mit Statinen vorbehandelten Patienten eine mittlere LDL-C Konzentrationssenkung von 18% bewirkt (Banach et al., 2020), sodass knapp die Hälfte dieser Patienten das Therapieziel von 55 mg/dl nach Hinzunahme von Bempedoinsäure unterschritten haben.

In dem Szenario, in welchem von einer hohen Statin-Intoleranz-Rate ausgegangen wurde, konnte der Anteil der Patienten, welche einen PCSK9-Inhibitor erhalten, durch Hinzunahme von Bempedoinsäure von 46,1% auf 29,4% reduziert werden. Dies entspricht einer absoluten Reduktion von 16,7% und einer relativen Reduktion von ca. 36%. Die geringere relative Reduktion des PCSK9-Inhibitorbedarfs in dieser Simulation ist nicht überraschend, da die Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz vor Gabe des PCSK9-Inhibitors maximal mit der Kombinationstablette aus Ezetimib und Bempedoinsäure behandelt wurden. Die hierdurch im Schnitt erreichte LDL-C Reduktion beträgt 38% (Ballantyne et al., 2019), sodass zu erwarten war, dass der Bedarf für PCSK9-Inhibitoren bei diesen Patienten auch nach Hinzunahme von Bempedoinsäure hoch bleibt.

Durch die Hinzunahme von Bempedoinsäure würden die jährlichen Therapiekosten unter Annahme einer moderaten Statin-Intoleranz-Rate um 13,3% (10,5% unter Annahme einer hohen Statin-Intoleranz-Rate) gesenkt werden. Daher könnte argumentiert werden, dass der Einsatz von PCSK9-Inhibitoren vor dem Ansetzen von Bempedoinsäure für viele Patienten eine kostenintensive Übertherapie darstellen würde. Außerdem sollte in Betracht gezogen werden, dass viele Patienten bereits vor der Initiation der PCSK9-Inhibitortherapie recht geringe LDL-C Konzentrationen hatten, sodass die zusätzliche Reduktion durch PCSK9-Inhibitoren und damit auch die zusätzliche Senkung des relativen Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis geringer ausfällt, wodurch hohe Kosten zu einem vergleichsweise geringeren Nutzen anfallen. Andererseits sollte nicht vergessen werden, dass das kardiovaskuläre Risiko kontinuierlich mit der LDL-C Konzentration ansteigt, sodass eine möglichst geringe LDL-C Konzentration angestrebt werden sollte und eine Übertherapie gar nicht erfolgen kann, da jede weitere Reduktion der LDL-C Konzentration die kardiovaskuläre Prognose verbessert (Baigent et al., 2010, Ference et al., 2017).

Auch für die noch vor einigen Jahren geäußerten Bedenken über die Sicherheit von sehr geringen LDL-C Konzentrationen konnte noch kein Anhalt gefunden werden. Bei mit PCSK9-Inhibitoren behandelten Patienten, die unter der Therapie eine LDL-C Konzentration < 30 mg/dl erreichten, wurde im Vergleich zu ebenfalls mit PCSK9-Inhibitoren behandelten Patienten, die unter der Therapie höhere LDL-C Konzentrationen hatten, keine erhöhte Rate an Nebenwirkungen festgestellt (Giugliano et al., 2017, Schwartz et al., 2021). An dieser Stelle sollte jedoch einschränkend erwähnt werden, dass

natürlich noch keine Langzeitdaten zur Sicherheit von sehr geringen LDL-Cholesterinwerten existieren (Karagiannis et al., 2021).

#### **4.2.6 Kosten / Nutzen Überlegungen zu Bempedoinsäure**

Eine Kosten / Nutzen Analyse, welche Ende 2021 auf dem US-amerikanischen Markt zur Kosteneffektivität von Bempedoinsäure bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung durchgeführt wurde, ermittelte unter der Annahme von Jahrestherapiekosten von 2.447 \$ für ein Kombinationspräparat aus Ezetimib und Bempedoinsäure eine ICER von 188.000 \$ / QALY bei Statin-Nutzern und 92.600 \$ / QALY bei Patienten mit Statin-Intoleranz. Demnach ist das Kosten / Nutzen Verhältnis von Bempedoinsäure nur bei Patienten mit Statin-Intoleranz akzeptabel (Butala et al., 2021).

Auch unsere Berechnungen haben demonstriert, dass Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz am stärksten von Bempedoinsäure profitieren würden. Da Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz vor Initiation der Therapie mit Bempedoinsäure eine höhere LDL-C Konzentration haben (93,4 mg/dl im Vergleich zu 67,4 mg/dl bei den Statin-Nutzern) und Bempedoinsäure bei diesen Patienten außerdem effektiver ist, als bei mit Statinen vorbehandelten Patienten (LDL-C Konzentrationssenkung: 24,5% im Vergleich zu 18% bei mit Statinen vorbehandelten Patienten (Banach et al., 2020)), ist die durch Bempedoinsäure erreichte relative Risikoreduktion bei diesen Patienten fast doppelt so hoch wie bei Statin-Nutzern. Bei Patienten mit Statin-Intoleranz würde die Aufnahme von Bempedoinsäure in den Behandlungsalgorithmus sowohl die Anzahl der verhinderbaren kardiovaskulären Ereignisse steigern als auch die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis reduzieren. Daher sollte Bempedoinsäure insbesondere bei Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz als zusätzliche Therapieoption erwogen werden.

Der Einsatz von Bempedoinsäure bringt Statin-Nutzern sowohl Vor- als auch Nachteile. Wenn mehr Patienten Bempedoinsäure und weniger Patienten PCSK9-Inhibitoren erhalten, werden aufgrund der geringeren Effektstärke von Bempedoinsäure (durchschnittliche LDL-C Konzentrationssenkung von 18% im Vergleich zu 59% durch PCSK9-Inhibitoren (Banach et al., 2020, Sabatine et al., 2017)) insgesamt weniger kardiovaskuläre Ereignisse verhindert. Die geringere Effektstärke von Bempedoinsäure bei Statin-Nutzern kann vermutlich dadurch erklärt werden, dass Statine und Bempedoinsäure nicht synergistisch wirken, da beide Substanzen Enzyme der Cholesterinbiosynthese hemmen. Der Gebrauch von Bempedoinsäure würde aber nicht nur die Zahl der verhinderten kardiovaskulären Ereignisse, sondern auch die Therapiekosten und die Kosten pro verhinderbarem kardiovaskulären Ereignis, reduzieren.

Somit müssen zwingend vollständige Kosten / Nutzen Analysen zu Bempedoinsäure auf dem europäischen Markt durchgeführt werden, um ihren Stellenwert in der Therapie von Hypercholesterinämie zu bestimmen. Denn, obwohl die Jahrestherapiekosten von PCSK9-Inhibitoren zum Zeitpunkt der Berechnungen insgesamt ca. vier Mal höher waren als die von Bempedoinsäure, waren die Kosten der wesentlich effektiveren PCSK9-Inhibitoren pro LDL-C Reduktion von einem mg/dl bei Statin Nutzern nur ca. 18% (bei Patienten mit Statin-Intoleranz ca. 62%) höher als die von Bempedoinsäure. Obwohl eine akzeptable Kosteneffizienz von Bempedoinsäure bisher nur für Statin-intolerante Patienten nachgewiesen werden konnte, hat der Gemeinsame Bundesausschuss eine Verordnungseinschränkung für PCSK9-Inhibitoren erlassen, nach welcher diese nur bei mit anderen Lipidsenkern (also auch Bempedoinsäure) austherapierten Patienten eingesetzt werden dürfen (Internetquelle 10: GBA, 2022).

An dieser Stelle muss jedoch einschränkend erwähnt werden, dass diese Überlegungen bereits veraltet sind, da sich die Jahrestherapiekosten einer Kombinationstablette von Bempedoinsäure und Ezetimib seit dem Zeitpunkt, an welchem diese Berechnungen durchgeführt wurden (Anfang 2020), von damals ca. 1720 € bis Anfang 2022 nahezu halbiert haben (aktuelle Jahrestherapiekosten: ca. 970€, Internetquelle 6: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, 2023).

### **4.3 Bedeutung der Ergebnisse**

#### **4.3.1 Lösungsansätze für die klinische Praxis**

In der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse ist mit dem SCORE (Systematic Coronary Risk Estimation)- Algorithmus schon seit Jahrzehnten ein Modell vorhanden, mit welchem das 10-Jahres-Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis ermittelt werden kann. Da dieser allerdings mittlerweile veraltet ist, wurde er nun durch den moderneren SCORE2- Algorithmus ersetzt. Mit diesem kann das 10-Jahres-Risiko für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse für bisher gesunde Patienten ermittelt werden (SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration, 2021).

Um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten, die eine bekannte koronare Herzerkrankung haben, zu ermitteln, gab es hingegen bis vor einigen Jahren keine etablierten Algorithmen (Wilson et al., 2012). In den letzten Jahren wurden dann verschiedene Scores entwickelt, um das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei diesen Patienten zu bestimmen. Beispiele hierfür sind der SMART2 (Secondary Manifestations of Arterial Disease 2)- Score, mit welchem das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse berechnet werden kann (Hageman et al., 2022), und das SMART-REACH (Reduction of Arterothrombosis for Continued Health)- Modell, mit welchem die

Lebenserwartung ohne ein weiteres kardiovaskuläres Ereignisses und die durch eine bestimmte Therapie gewonnene Lebenszeit abgeschätzt werden können (Kaasenbrood et al., 2018). Diese Scores sind neben weiteren Scores mittlerweile zwar kostenlos im Internet, beispielsweise unter u-prevent.com (Internetquelle 11: u-prevent, 2023), verfügbar, jedoch noch nicht in die aktuellen Leitlinien integriert.

Da die Vergabe von PCSK9-Inhibitoren an alle Patienten, welche diese nach der ESC-Leitlinie benötigen würden, aus gesundheitsökonomischer Sicht nicht tragbar wäre, ist eine Verteilungsstrategie, welche den zu erwarteten Behandlungserfolg (basierend auf der residualen LDL-C Konzentration und dem individuellen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse) und die Behandlungskosten berücksichtigt, notwendig. Aus gesundheitsökonomischer Perspektive sollten insbesondere junge Hochrisikopatienten identifiziert werden. PCSK9-Inhibitoren könnten eine entscheidende Rolle in der Reduktion frühzeitiger Mortalität und langfristiger Morbidität durch kardiovaskuläre Erkrankungen in dieser Subgruppe spielen, was positive gesellschaftliche und wirtschaftliche Folgen hätte. Außerdem konnte gezeigt werden, dass PCSK9-Inhibitoren die Lebensqualität einer jungen Patientengruppe signifikant verbessern können (Cesaro et al., 2020).

Die Zukunft lipidsenkender Therapie in der Sekundärprävention von Patienten mit atherosklerotischer Erkrankung liegt also in der Identifikation der Hochrisikopatienten, welche am stärksten von kostenintensiven lipidsenkenden Therapien profitieren, anhand von Biomarkern, klinischen Charakteristika und angiografischen Risikofaktoren. Die oben genannten Scores zur Ermittlung des kardiovaskulären Folgerisikos in der Sekundärprävention könnten hierfür bereits eine große Hilfe darstellen. Sie müssen jedoch stetig überprüft und optimiert werden.

#### **4.3.2 Implikationen für die Forschung**

Kurzfristig ergibt sich daraus die Notwendigkeit, Kriterien wie Risikofaktoren oder Biomarker weiter zu erforschen, um Hochrisikopatienten zuverlässig und möglichst einfach identifizieren zu können. Dabei sollte die schädigende Wirkung der verschiedenen Risikofaktoren quantifiziert werden, damit diese gewichtet werden können und das Kosten / Nutzen-Verhältnis von PCSK9-Inhibitoren in den verschiedenen Risikogruppen analysiert werden kann. Mit den gewonnenen Erkenntnissen sollte der Allokationsalgorithmus für PCSK9-Inhibitoren stetig optimiert werden.

Diese Arbeit hat demonstriert, dass der allergrößte Anteil der Patienten (97,9%) mit den heute etablierten Medikamenten das sehr ambitionierte Therapieziel der ESC-Leitlinie von 2019 erreichen könnte. Die Kosten hierfür werden in den nächsten Jahren auch etwas sinken, weil PCSK9-Inhibitoren voraussichtlich günstiger werden. Da PCSK9-Inhibitoren

jedoch monoklonale Antikörper sind und somit zu einer sehr teuren Medikamentenklasse gehören, werden sie auch in absehbarer Zukunft zu teuer für die Behandlung von großen Patientengruppen bleiben. Durch den konsequenten Einsatz der Basistherapie aus Statinen und Ezetimib kann die Versorgungslage aber auch heute schon kostengünstig deutlich verbessert werden.

Um die Versorgungslage langfristig zu optimieren, besteht der Bedarf nach weiteren potenten lipidsenkenden Medikamenten, welche ergänzend zu den bereits vorhandenen Medikamenten eingesetzt werden können und deren Wirkung weiter verstärken. Antisense-Oligonukleotide (AONs) bilden einen der neuen Therapieansätze. AONs sind kurze Nukleotidketten, welche den Abbau von messenger RNA (mRNA) veranlassen und die Expression bestimmter Proteine beeinflussen können, da sie auf die Transkription einwirken. Die AONs, welche in klinischen Studien getestet wurden, binden die mRNA von PCSK9 und Apolipoprotein B100, initiieren deren Abbau und hemmen somit die Synthese dieser Proteine (Fogacci et al., 2019, Nishikido and Ray, 2018). Inclisiran ist eines der AONs, für welche momentan eine Outcome-Studie läuft. Es blockiert die Transkription von PCSK9, wodurch die Anzahl von LDL-Rezeptoren gesteigert wird. Der große Vorteil von Inclisiran liegt darin, dass es nur zwei Mal im Jahr appliziert werden muss (Kosmas et al., 2020). Allerdings ist Inclisiran mit aktuellen Jahrestherapiekosten von 5458,72 € auch zu teuer für den großflächigen Einsatz (Internetquelle 6: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, 2023).

Eine andere Schwierigkeit stellt die Therapie von Patienten mit homozygoter Hypercholesterinämie dar. Statine und PCSK9-Inhibitoren, die potentesten heute etablierten Medikamente, wirken lipidsenkend, indem sie die Anzahl der LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche steigern. Bei dieser Krankheit sind sie häufig wirkungslos, da LDL-Rezeptoren nicht exprimiert werden können (Parhofer, 2017). Diese Patienten können zwar durch eine wöchentliche Lipidapherese nahezu normale LDL-C Konzentrationen erreichen, da diese Therapieform jedoch sehr invasiv und für die Patienten belastend ist, besteht Bedarf für anderen Therapieoptionen (Cuchel et al., 2014). Vielversprechend ist der neue monoklonale Antikörper Evinacumab. Dieser richtet sich gegen ANGPTL3 (Angiopietinlike 3), welches wiederum den Abbau von Lipoproteinen hemmt. Durch eine Entthemmung des Lipoproteinabbaus hat Evinacumab also das Potential das LDL-C von Patienten mit homozygoter Hypercholesterinämie zu reduzieren (Raal et al., 2020).

### **4.3.3 Neue Dyslipidämie-Therapieansätze**

In dieser Arbeit geht es um die Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch verschiedene Medikamente, welche das LDL-C senken. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass das LDL-C nur einen von diversen kardiovaskulären Risikofaktoren darstellt (siehe Abschnitt 1.1.2),

welche im Rahmen guter Prävention ebenfalls beachtet werden sollten (Visseren et al., 2022). Auf diese und deren Therapie einzugehen würde an dieser Stelle jedoch zu weit führen, sodass im Folgenden nur neue Dyslipidämie-Therapien erläutert werden.

Wie in Abschnitt 1.2.1 bereits erwähnt, sind fast alle heute in der Dyslipidämie-Therapie etablierten Medikamente LDL-Cholesterinsenker. Bei einer Dyslipidämie können jedoch auch andere Lipoproteinfraktionen, welche ebenfalls atherogen wirken, erhöht sein. Insbesondere bei Patienten mit Hypertriglyceridämie oder erhöhtem Lipoprotein (a) konnte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse festgestellt werden (Nichols et al., 2018, Willeit et al., 2018). Es sind also weitere Medikamente notwendig, die eine differenzierte Dyslipidämie-Therapie nach deren Phänotyp ermöglichen.

Für die Therapie der Hypertriglyceridämie ist mit Icosapent-Ethyl, einer Omega-3-Fettsäure, bereits ein Medikament auf dem europäischen Markt zugelassen, welches nicht nur die Triglyceride, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Hypertriglyceridämie reduzieren soll (Bhatt et al., 2019). Eine neuere randomisierte Studie konnte allerdings keinen Vorteil durch den Gebrauch von Icosapent-Ethyl zeigen, sodass ein endgültiger Nachweis von deren Nutzen noch aussteht (Nicholls et al., 2020). Nachdem jahrzehntelang zu Lipoprotein (a) geforscht wurde, liegt nun außerdem mit dem AON Pelacarsen ein vielversprechendes Medikament vor, welches die Lipoprotein (a)-Konzentration reduziert (Tsimikas et al., 2020). Eine Outcome-Studie für Pelacarsen läuft aktuell noch, die ersten Ergebnisse werden 2025 erwartet.

Die Therapieoptionen für Dyslipidämie werden immer vielfältiger, sodass mittlerweile auch gezielte Therapien der verschiedenen Dyslipidämie Unterformen möglich sind. Das größte Problem hierbei stellen die hohen Kosten der neueren Medikamente (vor allem monoklonale Antikörper, AONs und siRNA) dar. Daher sind Allokationsalgorithmen notwendig, um die Patienten, welche am meisten von diesen Therapien profitieren, zu selektieren.

#### **4.3.4 Stärken der Untersuchung**

Die wohl größte Stärke dieser Untersuchung liegt in der sehr präzisen Charakterisierung aller unserer Studienteilnehmer. Da jeder der Studienteilnehmer eine Koronarangiografie erhalten hat, konnte der Schweregrad der KHK genau bestimmt werden. In dem standardisierten Fragebogen wurden außerdem alle relevanten Komorbiditäten erfasst. Dadurch war es möglich, einen auf dem individuellen Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis basierenden Allokationsalgorithmus anzuwenden, welcher an den im ESC Consensus Statement von 2017 vorgeschlagenen Algorithmus angelehnt ist.

Eine weitere Stärke liegt in der besonderen Sorgfalt, mit der die LDL-C Konzentration und die lipidsenkende Medikation beim Einschluss für jeden Patienten überprüft wurden, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die verwendeten Ausgangswerte sehr genau sind. Da der Studieneinschluss von 2015 bis 2020 erfolgte, ist die Studienkohorte sehr gut geeignet, um die aktuelle Versorgungslage zu repräsentieren.

Des Weiteren berücksichtigen unsere Simulationen sowohl partielle als auch komplette Statin-Intoleranz zu einem realistisch in der Bevölkerung vertretenen Anteil. Obendrein wurde die LDL-C Reduktion eines lipidsenkenden Medikamentes nicht einfach mit dem Durchschnittswert berechnet. Stattdessen hat unser Modell die Spannbreite unterschiedlich starker LDL-C Reduktion in verschiedenen Patienten einkalkuliert.

#### **4.3.5 Limitationen der Untersuchung**

Auch die Schwächen der Untersuchung sollten beachtet werden. Der Studieneinschluss ist ausschließlich am Universitären Herzzentrum Hamburg-Eppendorf erfolgt. Somit könnten die Ergebnisse nicht repräsentativ für nicht-universitäre Zentren oder die internationale Gruppe von Patienten mit atherosklerotischen Erkrankungen sein und nicht auf die gesundheitsökonomische Situation in anderen Ländern übertragbar sein. Andererseits repräsentiert die INTERCATH-Kohorte ein breites Spektrum von KHK-Patienten, da alle Patienten, welche eine Koronarangiographie erhalten haben, für den Einschluss gescreent wurden und es nur wenige Ausschlusskriterien gab.

Eine weitere Limitation der Untersuchung ist, dass es keine Daten zur Ursache eines Schlaganfalles gab. Daher könnten einige Patienten in die Studienkohorte aufgenommen worden sein, obwohl sie einen Schlaganfall auf Grund einer intrazerebralen Blutung und keinen ischämischen Schlaganfall hatten. Insgesamt wurden jedoch nur 37 Patienten in die Studie eingeschlossen, deren einzige atherosklerotische Erkrankung ein Schlaganfall war. Die hierdurch möglicherweise entstandene Verzerrung ist dem entsprechend gering.

Außerdem wurde in unserem Modell eine absolute Therapieadhärenz vorausgesetzt, welche nicht realistisch ist. Der Therapieeffekt der verschiedenen lipidsenkenden Medikamente wurde in klinischen Studien mit hoher Therapieadhärenz bestimmt, wodurch die lipidsenkende Wirkung bei der Zurückrechnung auf die ursprüngliche LDL-C Konzentration der Patienten, die beim Einschluss bereits lipidsenkende Medikamente einnahmen, überschätzt wurde. Da der Therapieeffekt der Medikamente in der Simulation der verschiedenen Szenarien auf die gleiche Weise berechnet und somit höchstwahrscheinlich ebenfalls überschätzt wurde, ist es wahrscheinlich, dass beide Effekte sich gegenseitig weitgehend ausgeglichen haben.

## 5 Zusammenfassung

Die Dyslipidämie Leitlinie der ESC (European Society of Cardiology) von 2019 empfehlen eine LDL-Cholesterin (LDL-C) Konzentration  $< 55$  mg/dl und eine relative LDL-C Senkung  $\geq 50\%$  für alle Patienten mit manifester Atherosklerose. Ferner wurde eine IA-Empfehlung für PCSK9-Inhibitoren (PCSK9i) bei allen Patienten, die diese Ziele mit Statinen und Ezetimib nicht erreichen, ausgesprochen. PCSK9i sind sehr teure Medikamente und diese Empfehlungen würden den geschätzten PCSK9i-Bedarf und damit auch die Therapiekosten erheblich steigern. Daher war es das Ziel dieser Arbeit zu ermitteln, wie viele der Patienten mit manifester Atherosklerose PCSK9i erhalten würden, wenn die Therapieziele der Leitlinie von 2019 (im Vergleich zu den Therapiezielen der Leitlinie von 2016: LDL-C Konzentration  $< 70$  mg/dl) erreicht werden sollen und wie hoch die jeweils resultierenden Kosten wären. Außerdem wurde untersucht welchen Einfluss ein Verteilungsalgorithmus zur Identifikation von Hochrisikopatienten, nach dem ESC-Consensus Statement von 2017, oder der Einsatz des neueren Lipidsenkens Bempedoinsäure hätten.

Hierzu wurde mit den Daten von fast 2000 Patienten aus der INTERCATH-Studie eine Monte-Carlo-Simulation erstellt, welche einen Titrationsalgorithmus enthielt, der unter Berücksichtigung von Statin-Intoleranz sequenziell Statine, Ezetimib (dann teilweise Bempedoinsäure) und PCSK9i hinzufügte, bis das untersuchte Therapieziel erreicht wurde. 42% der Patienten müssten einen PCSK9i erhalten, wenn möglichst viele das Therapieziel der Leitlinie von 2019 erreichen sollen (31,9% bei dem Ziel der Leitlinie von 2016), wodurch Jahrestherapiekosten von ca. 2,5 Mrd. € (bzw. 1,9 Mrd. €) pro 1 Mio. Atherosklerose-Patienten entstehen würden. Wenn PCSK9i auf Hochrisikopatienten beschränkt werden würden, würden nur 5% der Patienten PCSK9i erhalten, die Jahrestherapiekosten lägen nur bei ca. 302 Mio. € pro 1 Mio. Atherosklerose-Patienten und die durch PCSK9i erreichte relative Risikoreduktion eines kardiovaskulären Ereignisses wäre nahezu doppelt so hoch. Der Einsatz von Bempedoinsäure würde zwar ebenfalls die Jahrestherapiekosten reduzieren, aber auch die Rate an verhinderbaren kardiovaskulären Ereignissen verringern, sodass deren Nutzen zweifelhaft bleibt. Patienten mit kompletter Statin-Intoleranz würden hingegen sehr wahrscheinlich von Bempedoinsäure profitieren, da deren Einsatz in dieser Subgruppe die Zahl der verhinderbaren Ereignisse steigert.

Die leitliniengetreue Therapie aller Patienten mit manifester Atherosklerose würde zu enormen Kosten führen, welche für das Gesundheitssystem nicht tragbar wären. Die Beschränkung von PCSK9i auf Hochrisikopatienten anhand eines Verteilungsalgorithmus könnte eine adäquate lipidsenkende Therapie mit gesundheitsökonomischen Einschränkungen verbinden. Der Nutzen von Bempedoinsäure muss weiter erforscht werden. Langfristig sind weitere potente, aber günstige Arzneimittel nötig, damit die von der ESC vorgeschlagenen Therapieziele umsetzbar und finanzierbar sind.

## 5 Summary

The 2019 updated ESC (European Society of Cardiology) dyslipidaemia guidelines recommend an LDL cholesterol (LDL-C) < 55 mg/dl and a relative reduction of LDL-C  $\geq$  50% for all patients with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD). Furthermore, the use of PCSK9 inhibitors (PCSK9i) was upgraded to an IA recommendation for all patients with ASCVD not reaching these goals with statins or ezetimibe. PCSK9i are very expensive, and these recommendations are likely to increase the need for them, resulting in high treatment costs. The aim of this study was to determine how many patients with ASCVD would need to receive PCSK9i to fulfil the goals of the 2019 guidelines (compared to the more moderate treatment goal from the 2016 guidelines of an LDL-C < 70 mg/dl) and how high the resulting cost would be. This study also examined if an allocation strategy favouring patients at high risk, based on the ESC consensus statement of 2017, or the addition of bempedolic acid to the lipid lowering medication could be helpful.

Therefore almost 2000 patients with ASCVD from the INTERCATH study were included and a Monte Carlo simulation, incorporating a treatment algorithm, that considered statin intolerance and added statins, ezetimibe, optionally bempedolic acid, and PCSK9i sequentially until the examined treatment goal was reached, was applied.

42% of the patients would need PCSK9i in order to reach the 2019 treatment goal (31,9% if the 2016 treatment goal is examined), resulting in annual treatment costs of approximately 2.5 billion € per 1 million ASCVD patients (1.9 billion €, respectively). If PCSK9i are restricted to patients at high risk for cardiovascular events, only 5% of the patients with ASCVD would receive PCSK9i, reducing the annual treatment cost to 302 million € per 1 million ASCVD patients and almost doubling the relative risk reduction for a cardiovascular event due to PCSK9i. The use of bempedolic acid before initiation of PCSK9i therapy would reduce the annual treatment costs, too. It would, however, also result in fewer prevented cardiovascular events, thus creating doubts in its usefulness. Only patients with complete statin intolerance are very likely to benefit from the use of bempedolic acid since its use would prevent more cardiovascular events in this subgroup.

The strict therapy of all patients with ASCVD true to the ESC guidelines would result in massive treatment costs, not being acceptable for any health system. The restriction of PCSK9i to patients at high risk could be a compromise between good lipid lowering therapy and economic limitations. Patients with complete statin intolerance benefit most from bempedolic acid. More potent and cheap lipid lowering medications will be needed to make the ESC treatment goals fundable.

## 6 Literaturverzeichnis

- ABOYANS, V., RICCO, J. B., BARTELINK, M. E. L., BJÖRCK, M., BRODMANN, M., COHNERT, T., COLLET, J. P., CZERNY, M., DE CARLO, M., DEBUS, S., ESPINOLA-KLEIN, C., KAHAN, T., KOWNATOR, S., MAZZOLAI, L., NAYLOR, A. R., ROFFI, M., RÖTHER, J., SPRYNGER, M., TENDERA, M., TEPE, G., VENERMO, M., VLACHOPOULOS, C. & DESORMAIS, I. 2018. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries Endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*, 39, 763-816.
- ALLAHYARI, A., JERNBERG, T., HAGSTRÖM, E., LEOSDOTTIR, M., LUNDMAN, P. & UEDA, P. 2020. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *European Heart Journal*.
- ALONSO, R., CUEVAS, A. & CAFFERATA, A. 2019. Diagnosis and Management of Statin Intolerance. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 26, 207-215.
- AUSTIN, M. A., HUTTER, C. M., ZIMMERN, R. L. & HUMPHRIES, S. E. 2004. Genetic Causes of Monogenic Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A HuGE Prevalence Review. *American Journal of Epidemiology*, 160, 407-420.
- BAIGENT, C., BLACKWELL, L., EMBERSON, J., HOLLAND, L. E., REITH, C., BHALA, N., PETO, R., BARNES, E. H., KEECH, A., SIMES, J. & COLLINS, R. 2010. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*, 376, 1670-81.
- BALLANTYNE, C. M., LAUFS, U., RAY, K. K., LEITER, L. A., BAYS, H. E., GOLDBERG, A. C., STROES, E. S. G., MACDOUGALL, D., ZHAO, X. & CATAPANO, A. L. 2019. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27, 593-603.
- BANACH, M., DUELL, P. B., GOTTO, A. M., JR., LAUFS, U., LEITER, L. A., MANCINI, G. B. J., RAY, K. K., FLAIM, J., YE, Z. & CATAPANO, A. L. 2020. Association of Bempedoic Acid Administration With Atherogenic Lipid Levels in Phase 3 Randomized Clinical Trials of Patients With Hypercholesterolemia. *JAMA Cardiol*, 5, 1-12.
- BAUM, S. J. & CANNON, C. P. 2018. PCSK9 inhibitor valuation: A science-based review of the two recent models. *Clin Cardiol*, 41, 544-550.
- BAYS, H. E., NEFF, D., TOMASSINI, J. E. & TERSHAKOVEC, A. M. 2008. Ezetimibe: cholesterol lowering and beyond. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6, 447-470.
- BHATT, D. L., BRIGGS, A. H., REED, S. D., ANNEMANS, L., SZAREK, M., BITTNER, V. A., DIAZ, R., GOODMAN, S. G., HARRINGTON, R. A., HIGUCHI, K., JOULAIN, F., JUKEMA, J. W., LI, Q. H., MAHAFFEY, K. W., SANCHEZ, R. J., ROE, M. T., LOPES, R. D., WHITE, H. D., ZEIHNER, A. M., SCHWARTZ, G. G. & GABRIEL STEG, P. 2020. Cost-Effectiveness of Alirocumab in Patients With Acute Coronary Syndromes: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*, 75, 2297-2308.
- BHATT, D. L., STEG, P. G., MILLER, M., BRINTON, E. A., JACOBSON, T. A., KETCHUM, S. B., DOYLE, R. T., JR., JULIANO, R. A., JIAO, L., GRANOWITZ, C., TARDIF, J. C. & BALLANTYNE, C. M. 2019. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 380, 11-22.
- BLAUM, C., BRUNNER, F. J., GOßLING, A., KRÖGER, F., BAY, B., LORENZ, T., GRAEF, A., ZELLER, T., SCHNABEL, R., CLEMMENSEN, P., WESTERMANN, D., BLANKENBERG, S., SEIFFERT, M. & WALDEYER, C. 2021a. Target Populations and Treatment Cost for Bempedoic Acid and PCSK9 Inhibitors: A Simulation Study in a Contemporary CAD Cohort. *Clin Ther*, 43, 1583-1600.

- BLAUM, C., SEIFFERT, M., GOßLING, A., KRÖGER, F., BAY, B., LORENZ, T., BRAETZ, J., GRAEF, A., ZELLER, T., SCHNABEL, R., CLEMMENSEN, P., WESTERMANN, D., BLANKENBERG, S., BRUNNER, F. J. & WALDEYER, C. 2021b. The need for PCSK9 inhibitors and associated treatment costs according to the 2019 ESC dyslipidaemia guidelines vs. the risk-based allocation algorithm of the 2017 ESC consensus statement: a simulation study in a contemporary CAD cohort. *Eur J Prev Cardiol*, 28, 47-56.
- BOEKHOLDT, S. M., HOVINGH, G. K., MORA, S., ARSENAULT, B. J., AMARENCO, P., PEDERSEN, T. R., LAROSA, J. C., WATERS, D. D., DEMICCO, D. A., SIMES, R. J., KEECH, A. C., COLQUHOUN, D., HITMAN, G. A., BETTERIDGE, D. J., CLEARFIELD, M. B., DOWNS, J. R., COLHOUN, H. M., GOTTO, A. M., JR., RIDKER, P. M., GRUNDY, S. M. & KASTELEIN, J. J. P. 2014. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *Journal of the American College of Cardiology*, 64, 485-494.
- BOHULA, E. A., MORROW, D. A., GIUGLIANO, R. P., BLAZING, M. A., HE, P., PARK, J.-G., MURPHY, S. A., WHITE, J. A., KESANIEMI, Y. A., PEDERSEN, T. R., BRADY, A. J., MITCHEL, Y., CANNON, C. P. & BRAUNWALD, E. 2017. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *Journal of the American College of Cardiology*, 69, 911-921.
- BRADFORD, R. H., SHEAR, C. L., CHREMOS, A. N., DUJOVNE, C., DOWNTON, M., FRANKLIN, F. A., GOULD, A. L., HESNEY, M., HIGGINS, J., HURLEY, D. P. & ET AL. 1991. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL) study results. I. Efficacy in modifying plasma lipoproteins and adverse event profile in 8245 patients with moderate hypercholesterolemia. *Arch Intern Med*, 151, 43-9.
- BUSCH MA, K. R. 2017a. 12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland. *Journal of Health Monitoring 2 (1)*, 64-69.
- BUSCH MA, K. R. 2017b. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. *Journal of Health Monitoring 2(1)*, 70-76.
- BUTALA, N. M., VIRANI, S. S., ISAZA, N., LIN, G. A., PEARSON, S., BELLOW, B., LIU, C. L., AGGARWAL, R., ZHANG, Y. & KAZI, D. S. 2021. Abstract 10315: Cost-Effectiveness of Bempedoic Acid in Patients with Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, 144, A10315-A10315.
- BYTYÇI, I., PENSON, P. E., MIKHAILIDIS, D. P., WONG, N. D., HERNANDEZ, A. V., SAHEBKAR, A., THOMPSON, P. D., MAZIDI, M., RYSZ, J., PELLA, D., REINER, Ž., TOH, P. P. & BANACH, M. 2022. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J*.
- CANNON, C. P., BLAZING, M. A., GIUGLIANO, R. P., MCCAGG, A., WHITE, J. A., THEROUX, P., DARIUS, H., LEWIS, B. S., OPHUIS, T. O., JUKEMA, J. W., DE FERRARI, G. M., RUZYLLLO, W., DE LUCCA, P., IM, K., BOHULA, E. A., REIST, C., WIVIOTT, S. D., TERSHAKOVEC, A. M., MUSLINER, T. A., BRAUNWALD, E. & CALIFF, R. M. 2015. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 372, 2387-97.
- CANNON, C. P., KHAN, I., KLIMCHAK, A. C., REYNOLDS, M. R., SANCHEZ, R. J. & SASIELA, W. J. 2017. Simulation of Lipid-Lowering Therapy Intensification in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Cardiol*, 2, 959-966.
- CANNON, C. P., SANCHEZ, R. J., KLIMCHAK, A. C., KHAN, I., SASIELA, W. J., REYNOLDS, M. R. & ROSENSON, R. S. 2019. Simulation of the Impact of Statin Intolerance on the Need for Ezetimibe and/or Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 Inhibitor for Meeting Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals in a Population With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Am J Cardiol*, 123, 1202-1207.
- CATAPANO, A. L., GRAHAM, I., DE BACKER, G., WIKLUND, O., CHAPMAN, M. J., DREXEL, H., HOES, A. W., JENNINGS, C. S., LANDMESSER, U., PEDERSEN, T. R., REINER, Ž., RICCARDI, G., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L., VERSCHUREN, W. M. M., VLACHOPOULOS, C., WOOD, D. A., ZAMORANO, J. L. & COONEY, M. T. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37, 2999-3058.
- CESARO, A., GRAGNANO, F., FIMIANI, F., MOSCARELLA, E., DIANA, V., PARIGGIANO, I., CONCILIO, C., NATALE, F., LIMONGELLI, G., BOSSONE, E. & CALABRÒ, P. 2020. Impact of PCSK9

- inhibitors on the quality of life of patients at high cardiovascular risk. *Eur J Prev Cardiol*, 27, 556-558.
- CHANG, M. Y., POTTER-PERIGO, S., TSOI, C., CHAIT, A. & WIGHT, T. N. 2000. Oxidized Low Density Lipoproteins Regulate Synthesis of Monkey Aortic Smooth Muscle Cell Proteoglycans That Have Enhanced Native Low Density Lipoprotein Binding Properties. *Journal of Biological Chemistry*, 275, 4766-4773.
- CHATZIZISIS, Y. S., COSKUN, A. U., JONAS, M., EDELMAN, E. R., FELDMAN, C. L. & STONE, P. H. 2007. Role of Endothelial Shear Stress in the Natural History of Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling: Molecular, Cellular, and Vascular Behavior. *Journal of the American College of Cardiology*, 49, 2379-2393.
- CHISTIAKOV, D. A., BOBRYSEV, Y. V. & OREKHOV, A. N. 2016. Macrophage-mediated cholesterol handling in atherosclerosis. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 20, 17-28.
- COCCHERI, S. 2017. Use and Misuse of Aspirin in Primary Cardiovascular Prevention. *Clin Med Insights Cardiol*, 11, 1179546817702149.
- COLLINS, R., REITH, C., EMBERSON, J., ARMITAGE, J., BAIGENT, C., BLACKWELL, L., BLUMENTHAL, R., DANESH, J., SMITH, G. D., DEMETS, D., EVANS, S., LAW, M., MACMAHON, S., MARTIN, S., NEAL, B., POULTER, N., PREISS, D., RIDKER, P., ROBERTS, I., RODGERS, A., SANDERCOCK, P., SCHULZ, K., SEVER, P., SIMES, J., SMEETH, L., WALD, N., YUSUF, S. & PETO, R. 2016. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*, 388, 2532-2561.
- CRIQUI, M. H. & ABOYANS, V. 2015. Epidemiology of Peripheral Artery Disease. *Circulation Research*, 116, 1509-1526.
- CRITCHLEY, J. A. & CAPEWELL, S. 2003. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *Jama*, 290, 86-97.
- CUCHEL, M., BRUCKERT, E., GINSBERG, H. N., RAAL, F. J., SANTOS, R. D., HEGELE, R. A., KUIVENHOVEN, J. A., NORDESTGAARD, B. G., DESCAMPS, O. S., STEINHAGEN-THIESEN, E., TYBJAERG-HANSEN, A., WATTS, G. F., AVERNA, M., BOILEAU, C., BOREN, J., CATAPANO, A. L., DEFESCHE, J. C., HOVINGH, G. K., HUMPHRIES, S. E., KOVANEN, P. T., MASANA, L., PAJUKANTA, P., PARHOFER, K. G., RAY, K. K., STALENHOF, A. F., STROES, E., TASKINEN, M. R., WIEGMAN, A., WIKLUND, O., CHAPMAN, M. J. & EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS PANEL ON FAMILIAL, H. 2014. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the Consensus Panel on Familial Hypercholesterolaemia of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 35, 2146-57.
- DELAPAZ, R. L. 2007. Cerebrovascular disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 28, 1197-9.
- DESCAMPS, O., TOMASSINI, J. E., LIN, J., POLIS, A. B., SHAH, A., BRUDI, P., HANSON, M. E. & TERSHAKOV, A. M. 2015. Variability of the LDL-C lowering response to ezetimibe and ezetimibe + statin therapy in hypercholesterolemic patients. *Atherosclerosis*, 240, 482-9.
- DUJOVNE, C. A., ETTINGER, M. P., MCNEER, J. F., LIPKA, L. J., LEBEAUT, A. P., SURESH, R., YANG, B. & VELTRI, E. P. 2002. Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*, 90, 1092-7.
- FARB, A., BURKE, A. P., TANG, A. L., LIANG, Y., MANNAN, P., SMIALEK, J. & VIRMANI, R. 1996. Coronary Plaque Erosion Without Rupture Into a Lipid Core. *Circulation*, 93, 1354-1363.
- FEIG, J. E., FEIG, J. L. & DANGAS, G. D. 2016. The role of HDL in plaque stabilization and regression: basic mechanisms and clinical implications. *Coronary artery disease*, 27, 592-603.
- ERENCE, B. A., GINSBERG, H. N., GRAHAM, I., RAY, K. K., PACKARD, C. J., BRUCKERT, E., HEGELE, R. A., KRAUSS, R. M., RAAL, F. J., SCHUNKERT, H., WATTS, G. F., BORÉN, J., FAZIO, S., HORTON, J. D., MASANA, L., NICHOLLS, S. J., NORDESTGAARD, B. G., VAN DE SLUIS, B., TASKINEN, M.-R., TOKGÖZOĞLU, L., LANDMESSER, U., LAUFS, U., WIKLUND, O., STOCK, J. K., CHAPMAN, M. J. & CATAPANO, A. L. 2017. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and

- clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European Heart Journal*, 38, 2459-2472.
- FERNÁNDEZ-FRIERA, L., FUSTER, V., LÓPEZ-MELGAR, B., OLIVA, B., GARCÍA-RUIZ, J. M., MENDIGUREN, J., BUENO, H., POCOCK, S., IBÁÑEZ, B., FERNÁNDEZ-ORTIZ, A. & SANZ, J. 2017. Normal LDL-Cholesterol Levels Are Associated With Subclinical Atherosclerosis in the Absence of Risk Factors. *Journal of the American College of Cardiology*, 70, 2979-2991.
- FOGACCI, F., FERRI, N., TOTH, P. P., RUSCICA, M., CORSINI, A. & CICERO, A. F. G. 2019. Efficacy and Safety of Mipomersen: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Drugs*, 79, 751-766.
- FORD, E. S., AJANI, U. A., CROFT, J. B., CRITCHLEY, J. A., LABARTHE, D. R., KOTTKE, T. E., GILES, W. H. & CAPEWELL, S. 2007. Explaining the Decrease in U.S. Deaths from Coronary Disease, 1980–2000. *New England Journal of Medicine*, 356, 2388-2398.
- FOX, K. A. A., METRA, M., MORAIS, J. & ATAR, D. 2020. The myth of 'stable' coronary artery disease. *Nature Reviews Cardiology*, 17, 9-21.
- GENSINI, G. G. 1983. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*, 51, 606.
- GIUGLIANO, R. P., WIVIOTT, S. D., BLAZING, M. A., DE FERRARI, G. M., PARK, J. G., MURPHY, S. A., WHITE, J. A., TERSHAKOVEC, A. M., CANNON, C. P. & BRAUNWALD, E. 2017. Long-term Safety and Efficacy of Achieving Very Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol : A Prespecified Analysis of the IMPROVE-IT Trial. *JAMA Cardiol*, 2, 547-555.
- GO, A. S., MOZAFFARIAN, D., ROGER, V. L., BENJAMIN, E. J., BERRY, J. D., BLAHA, M. J., DAI, S., FORD, E. S., FOX, C. S., FRANCO, S., FULLERTON, H. J., GILLESPIE, C., HAILPERN, S. M., HEIT, J. A., HOWARD, V. J., HUFFMAN, M. D., JUDD, S. E., KISSELA, B. M., KITTNER, S. J., LACKLAND, D. T., LICHTMAN, J. H., LISABETH, L. D., MACKAY, R. H., MAGID, D. J., MARCUS, G. M., MARELLI, A., MATCHAR, D. B., MCGUIRE, D. K., MOHLER, E. R., MOY, C. S., MUSSOLINO, M. E., NEUMAR, R. W., NICHOL, G., PANDEY, D. K., PAYNTER, N. P., REEVES, M. J., SORLIE, P. D., STEIN, J., TOWFIGHI, A., TURAN, T. N., VIRANI, S. S., WONG, N. D., WOO, D. & TURNER, M. B. 2014. Heart Disease and Stroke Statistics &#x2014;2014 Update. *Circulation*, 129, e28-e292.
- GOLDSTEIN, J. L., HO, Y. K., BASU, S. K. & BROWN, M. S. 1979. Binding site on macrophages that mediates uptake and degradation of acetylated low density lipoprotein, producing massive cholesterol deposition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 76, 333-337.
- GRUNDY, S. M., STONE, N. J., BAILEY, A. L., BEAM, C., BIRTCHER, K. K., BLUMENTHAL, R. S., BRAUN, L. T., DE FERRANTI, S., FAIELLA-TOMMASINO, J., FORMAN, D. E., GOLDBERG, R., HEIDENREICH, P. A., HLATKY, M. A., JONES, D. W., LLOYD-JONES, D., LOPEZ-PAJARES, N., NDUMELE, C. E., ORRINGER, C. E., PERALTA, C. A., SASEEN, J. J., SMITH, S. C., JR., SPERLING, L., VIRANI, S. S. & YEBOAH, J. 2019. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 73, e285-e350.
- HACKE, W. 2008. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis*, 25, 457-507.
- HAGEMAN, S. H. J., MCKAY, A. J., UEDA, P., GUNN, L. H., JERNBERG, T., HAGSTRÖM, E., BHATT, D. L., STEG, P. G., LÄLL, K., MÄGI, R., NORDBØ GYNNILD, M., ELLEKJÆR, H., SALTVEDT, I., TUÑÓN, J., MAHÍLLO, I., ACEÑA, Á., KAMINSKI, K., CHLABICZ, M., SAWICKA, E., TILLMAN, T., MCEVOY, J. W., DI ANGELANTONIO, E., GRAHAM, I., DE BACQUER, D., RAY, K. K., DORRESTEIJN, J. A. N. & VISSEREN, F. L. J. 2022. Estimation of recurrent atherosclerotic cardiovascular event risk in patients with established cardiovascular disease: the updated SMART2 algorithm. *Eur Heart J*.

- HAKALA, J. K., OÖRNI, K., PENTIKÄINEN, M. O., HURT-CAMEJO, E. & KOVANEN, P. T. 2001. Lipolysis of LDL by human secretory phospholipase A(2) induces particle fusion and enhances the retention of LDL to human aortic proteoglycans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 21, 1053-8.
- HENRIKSEN, T., MAHONEY, E. M. & STEINBERG, D. 1981. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previously incubated with cultured endothelial cells: recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 78, 6499-6503.
- HERRINGTON, W., LACEY, B., SHERLIKER, P., ARMITAGE, J. & LEWINGTON, S. 2016. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation Research*, 118, 535-546.
- HORN, F. 2009. *Biochemie des Menschen: das Lehrbuch für das Medizinstudium*, Thieme.
- HULSMANS, M. & HOLVOET, P. 2010. The vicious circle between oxidative stress and inflammation in atherosclerosis. *J Cell Mol Med*, 14, 70-8.
- IIDA, O., NAKAMURA, M., YAMAUCHI, Y., FUKUNAGA, M., YOKOI, Y., YOKOI, H., SOGA, Y., ZEN, K., SUEMATSU, N., INOUE, N., SUZUKI, K., HIRANO, K., SHINTANI, Y., MIYASHITA, Y., URASAWA, K., KITANO, I., TSUCHIYA, T., KAWAMOTO, K., YAMAOKA, T., UESUGI, M., SHINKE, T., OBA, Y., OHURA, N., UEMATSU, M., TAKAHARA, M., HAMASAKI, T. & NANTO, S. 2015. 3-Year Outcomes of the OLIVE Registry, a Prospective Multicenter Study of Patients With Critical Limb Ischemia: A Prospective, Multi-Center, Three-Year Follow-Up Study on Endovascular Treatment for Infra-Inguinal Vessel in Patients With Critical Limb Ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*, 8, 1493-502.
- INSULL, W. 2009. The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 122, S3-S14.
- JACKSON, C. L. & REIDY, M. A. 1993. Basic fibroblast growth factor: its role in the control of smooth muscle cell migration. *The American journal of pathology*, 143, 1024-1031.
- JIMI, S., SAKU, K., UESUGI, N., SAKATA, N. & TAKEBAYASHI, S. 1995. Oxidized low density lipoprotein stimulates collagen production in cultured arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 116, 15-26.
- JOSEPH, P., LEONG, D., MCKEE, M., ANAND, S. S., SCHWALM, J. D., TEO, K., MENTE, A. & YUSUF, S. 2017. Reducing the Global Burden of Cardiovascular Disease, Part 1: The Epidemiology and Risk Factors. *Circ Res*, 121, 677-694.
- JUKEMA, J. W., SZAREK, M., ZIJLSTRA, L. E., DE SILVA, H. A., BHATT, D. L., BITTNER, V. A., DIAZ, R., EDELBERG, J. M., GOODMAN, S. G., HANOTIN, C., HARRINGTON, R. A., KARPOV, Y., MORYUSEF, A., PORDY, R., PRIETO, J. C., ROE, M. T., WHITE, H. D., ZEIHNER, A. M., SCHWARTZ, G. G. & STEG, P. G. 2019. Alirocumab in Patients With Polyvascular Disease and Recent Acute Coronary Syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Coll Cardiol*, 74, 1167-1176.
- KAASENBROOD, L., BHATT, D. L., DORRESTEIJN, J. A. N., WILSON, P. W. F., D'AGOSTINO, R. B., SR., MASSARO, J. M., VAN DER GRAAF, Y., CRAMER, M. J. M., KAPPELLE, L. J., DE BORST, G. J., STEG, P. G. & VISSEREN, F. L. J. 2018. Estimated Life Expectancy Without Recurrent Cardiovascular Events in Patients With Vascular Disease: The SMART-REACH Model. *J Am Heart Assoc*, 7, e009217.
- KARAGIANNIS, A. D., MEHTA, A., DHINDSA, D. S., VIRANI, S. S., ORRINGER, C. E., BLUMENTHAL, R. S., STONE, N. J. & SPERLING, L. S. 2021. How low is safe? The frontier of very low (<30 mg/dL) LDL cholesterol. *Eur Heart J*, 42, 2154-2169.
- KARUNATHILAKE, S. P. & GANEGODA, G. U. 2018. Secondary Prevention of Cardiovascular Diseases and Application of Technology for Early Diagnosis. *Biomed Res Int*, 2018, 5767864.
- KAZI, D. S., PENKO, J., COXSON, P. G., GUZMAN, D., WEI, P. C. & BIBBINS-DOMINGO, K. 2019. Cost-Effectiveness of Alirocumab: A Just-in-Time Analysis Based on the ODYSSEY Outcomes Trial. *Ann Intern Med*, 170, 221-229.

- KHOT, U. N., KHOT, M. B., BAJZER, C. T., SAPP, S. K., OHMAN, E. M., BRENER, S. J., ELLIS, S. G., LINCOFF, A. M. & TOPOL, E. J. 2003. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *Jama*, 290, 898-904.
- KLEINDORFER, D. O., TOWFIGHI, A., CHATURVEDI, S., COCKROFT, K. M., GUTIERREZ, J., LOMBARDI-HILL, D., KAMEL, H., KERNAN, W. N., KITTNER, S. J., LEIRA, E. C., LENNON, O., MESCHIA, J. F., NGUYEN, T. N., POLLAK, P. M., SANTANGELI, P., SHARRIEF, A. Z., SMITH, S. C., TURAN, T. N. & WILLIAMS, L. S. 2021. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 52, e364-e467.
- KNUUTI, J., WIJNS, W., SARASTE, A., CAPODANNO, D., BARBATO, E., FUNCK-BRENTANO, C., PRESCOTT, E., STOREY, R. F., DEATON, C., CUISSET, T., AGEWALL, S., DICKSTEIN, K., EDVARSDEN, T., ESCANED, J., GERSH, B. J., SVITIL, P., GILARD, M., HASDAI, D., HATALA, R., MAHFOUD, F., MASIP, J., MUNERETTO, C., VALGIMIGLI, M., ACHENBACH, S., BAX, J. J. & GROUP, E. S. D. 2019. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41, 407-477.
- KOHNO, M., YOKOKAWA, K., YASUNARI, K., MINAMI, M., KANO, H., HANEHIRA, T. & YOSHIKAWA, J. 1998. Induction by Lysophosphatidylcholine, a Major Phospholipid Component of Atherogenic Lipoproteins, of Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration. *Circulation*, 98, 353-359.
- KOREN, M. J., SABATINE, M. S., GIUGLIANO, R. P., LANGSLET, G., WIVIOTT, S. D., RUZZA, A., MA, Y., HAMER, A. W., WASSERMAN, S. M. & RAAL, F. J. 2019. Long-Term Efficacy and Safety of Evolocumab in Patients With Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*, 74, 2132-2146.
- KOSKINAS, K. C., GENCER, B., NANCHEN, D., BRANCA, M., CARBALLO, D., KLINGENBERG, R., BLUM, M. R., CARBALLO, S., MULLER, O., MATTER, C. M., LÜSCHER, T. F., RODONDI, N., HEG, D., WILHELM, M., RÄBER, L., MACH, F. & WINDECKER, S. 2020. Eligibility for PCSK9 inhibitors based on the 2019 ESC/EAS and 2018 ACC/AHA guidelines. *Eur J Prev Cardiol*, 2047487320940102.
- KOSMAS, C. E., MUÑOZ ESTRELLA, A., SKAVDIS, A., PEÑA GENAO, E., MARTINEZ, I. & GUZMAN, E. 2020. Inclisiran for the Treatment of Cardiovascular Disease: A Short Review on the Emerging Data and Therapeutic Potential. *Ther Clin Risk Manag*, 16, 1031-1037.
- LAGACE, T. A. 2014. PCSK9 and LDLR degradation: regulatory mechanisms in circulation and in cells. *Curr Opin Lipidol*, 25, 387-93.
- LANDMESSER, U., CHAPMAN, M. J., STOCK, J. K., AMARENCO, P., BELCH, J. J. F., BOREN, J., FARNIER, M., FERENGE, B. A., GIELEN, S., GRAHAM, I., GROBBEE, D. E., HOVINGH, G. K., LUSCHER, T. F., PIEPOLI, M. F., RAY, K. K., STROES, E. S., WIKLUND, O., WINDECKER, S., ZAMORANO, J. L., PINTO, F., TOKGOZOGLU, L., BAX, J. J. & CATAPANO, A. L. 2018. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J*, 39, 1131-1143.
- LAW, M. R., WALD, N. J. & RUDNICKA, A. R. 2003. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 326, 1423.
- LÖFFLER, G., PETRIDES, P. E. & HEINRICH, P. C. 2007. *Biochemie und Pathobiochemie*, Springer Berlin Heidelberg.
- MACH, F., BAIGENT, C., CATAPANO, A. L., KOSKINAS, K. C., CASULA, M., BADIMON, L., CHAPMAN, M. J., DE BACKER, G. G., DELGADO, V., FERENGE, B. A., GRAHAM, I. M., HALLIDAY, A., LANDMESSER, U., MIHAYLOVA, B., PEDERSEN, T. R., RICCARDI, G., RICHTER, D. J., SABATINE, M. S., TASKINEN, M.-R., TOKGOZOGLU, L., WIKLUND, O. & GROUP, E. S. D. 2019. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of

- the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *European Heart Journal*, 41, 111-188.
- MACH, F., BAIGENT, C., CATAPANO, A. L., KOSKINAS, K. C., CASULA, M., BADIMON, L., CHAPMAN, M. J., DE BACKER, G. G., DELGADO, V., FERENC, B. A., GRAHAM, I. M., HALLIDAY, A., LANDMESSER, U., MIHAYLOVA, B., PEDERSEN, T. R., RICCARDI, G., RICHTER, D. J., SABATINE, M. S., TASKINEN, M. R., TOKGOZOGLU, L. & WIKLUND, O. 2020. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 41, 111-188.
- MAKHMUDOVA, U., SAMADIFAR, B., MALOKU, A., HAXHIKADRIJA, P., OTTO, S., SCHULZE, P. C. & WEINGAERTNER, O. 2022. Jena auf Ziel: get all patients with ST-elevation myocardial infarction on EAS/ESC-LDL-C targets. *European Heart Journal*, 43.
- MALEK, A. M., ALPER, S. L. & IZUMO, S. 1999. Hemodynamic Shear Stress and Its Role in Atherosclerosis. *JAMA*, 282, 2035-2042.
- MANDUTEANU, I. & SIMIONESCU, M. 2012. Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *J Cell Mol Med*, 16, 1978-90.
- MANN, J. & DAVIES, M. J. 1999. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart (British Cardiac Society)*, 82, 265-268.
- MARCHANT, C. E., LAW, N. S., VAN DER VEEN, C., HARDWICK, S. J., CARPENTER, K. L. H. & MITCHINSON, M. J. 1995. Oxidized low-density lipoprotein is cytotoxic to human monocyte-macrophages: protection with lipophilic antioxidants. *FEBS Letters*, 358, 175-178.
- MIHAYLOVA, B., EMBERSON, J., BLACKWELL, L., KEECH, A., SIMES, J., BARNES, E. H., VOYSEY, M., GRAY, A., COLLINS, R. & BAIGENT, C. 2012. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*, 380, 581-90.
- MORAN, A. E., FOROUZANFAR, M. H., ROTH, G. A., MENSAH, G. A., EZZATI, M., MURRAY, C. J. L. & NAGHAVI, M. 2014. Temporal Trends in Ischemic Heart Disease Mortality in 21 World Regions, 1980 to 2010. *Circulation*, 129, 1483-1492.
- MULLIGAN-KEHOE, M. J. 2010. The vasa vasorum in diseased and nondiseased arteries. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 298, H295-305.
- MUNDI, S., MASSARO, M., SCODITTI, E., CARLUCCIO, M. A., VAN HINSBERGH, V. W. M., IRUELA-ARISPE, M. L. & DE CATERINA, R. 2018. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*, 114, 35-52.
- MUNKHAUGEN, J., SVERRE, E., PEERSEN, K., KRISTIANSEN, O., GJERTSEN, E., GULLESTAD, L. & ERIK OTTERSTAD, J. 2020. Is the novel LDL-cholesterol goal <1.4 mmol/L achievable without a PCSK9 inhibitor in a chronic coronary population from clinical practice? *Eur J Prev Cardiol*, 2047487320923187.
- NEUMANN, F.-J., SOUSA-UVA, M., AHLSSON, A., ALFONSO, F., BANNING, A. P., BENEDETTO, U., BYRNE, R. A., COLLET, J.-P., FALK, V., HEAD, S. J., JÜNI, P., KASTRATI, A., KOLLER, A., KRISTENSEN, S. D., NIEBAUER, J., RICHTER, D. J., SEFEROVIĆ, P. M., SIBBING, D., STEFANINI, G. G., WINDECKER, S., YADAV, R., ZEMBALA, M. O. & GROUP, E. S. D. 2018. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*, 40, 87-165.
- NEWMAN, C. B., PREISS, D., TOBERT, J. A., JACOBSON, T. A., PAGE, R. L., 2ND, GOLDSTEIN, L. B., CHIN, C., TANNOCK, L. R., MILLER, M., RAGHUVEER, G., DUELL, P. B., BRINTON, E. A., POLLAK, A., BRAUN, L. T. & WELTY, F. K. 2019. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 39, e38-e81.
- NICHOLLS, S. J., BRANDRUP-WOGENSEN, G., PALMER, M. & BARTER, P. J. 2010. Meta-analysis of comparative efficacy of increasing dose of Atorvastatin versus Rosuvastatin versus Simvastatin on lowering levels of atherogenic lipids (from VOYAGER). *Am J Cardiol*, 105, 69-76.

- NICHOLLS, S. J., LINCOFF, A. M., GARCIA, M., BASH, D., BALLANTYNE, C. M., BARTER, P. J., DAVIDSON, M. H., KASTELEIN, J. J. P., KOENIG, W., MCGUIRE, D. K., MOZAFFARIAN, D., RIDKER, P. M., RAY, K. K., KATONA, B. G., HIMMELMANN, A., LOSS, L. E., RENSFELDT, M., LUNDSTRÖM, T., AGRAWAL, R., MENON, V., WOLSKI, K. & NISSEN, S. E. 2020. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *Jama*, 324, 2268-2280.
- NICHOLS, G. A., PHILIP, S., REYNOLDS, K., GRANOWITZ, C. B. & FAZIO, S. 2018. Increased Cardiovascular Risk in Hypertriglyceridemic Patients With Statin-Controlled LDL Cholesterol. *J Clin Endocrinol Metab*, 103, 3019-3027.
- NIELSEN, L. B. 1996. Transfer of low density lipoprotein into the arterial wall and risk of atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 123, 1-15.
- NISHIKIDO, T. & RAY, K. K. 2018. Inclisiran for the treatment of dyslipidemia. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 27, 287-294.
- NISSEN, S. E., LINCOFF, A. M., BRENNAN, D., RAY, K. K., MASON, D., KASTELEIN, J. J. P., THOMPSON, P. D., LIBBY, P., CHO, L., PLUTZKY, J., BAYS, H. E., MORIARTY, P. M., MENON, V., GROBBEE, D. E., LOUIE, M. J., CHEN, C.-F., LI, N., BLOEDON, L., ROBINSON, P., HORNER, M., SASIELA, W. J., MCCLUSKEY, J., DAVEY, D., FAJARDO-CAMPOS, P., PETROVIC, P., FEDACKO, J., ZMUDA, W., LUKYANOV, Y. & NICHOLLS, S. J. 2023. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *New England Journal of Medicine*, 388, 1353-1364.
- NORDESTGAARD, B. G., CHAPMAN, M. J., HUMPHRIES, S. E., GINSBERG, H. N., MASANA, L., DESCAMPS, O. S., WIKLUND, O., HEGELE, R. A., RAAL, F. J., DEFESCHE, J. C., WIEGMAN, A., SANTOS, R. D., WATTS, G. F., PARHOFER, K. G., HOVINGH, G. K., KOVANEN, P. T., BOILEAU, C., AVERNA, M., BOREN, J., BRUCKERT, E., CATAPANO, A. L., KUIVENHOVEN, J. A., PAJUKANTA, P., RAY, K., STALENHOF, A. F., STROES, E., TASKINEN, M. R., TYBJAERGHANSEN, A. & EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS, P. 2013. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 34, 3478-90a.
- NOZUE, T. 2017. Lipid Lowering Therapy and Circulating PCSK9 Concentration. *J Atheroscler Thromb*, 24, 895-907.
- PARHOFER, K. G. 2017. New approaches to address dyslipidemia. *Curr Opin Lipidol*, 28, 452-457.
- PHAN, B. A., DAYSPRING, T. D. & TOTH, P. P. 2012. Ezetimibe therapy: mechanism of action and clinical update. *Vasc Health Risk Manag*, 8, 415-27.
- PIEPOLI, M. F., HOES, A. W., AGEWALL, S., ALBUS, C., BROTONS, C., CATAPANO, A. L., COONEY, M.-T., CORRÀ, U., COSYNS, B., DEATON, C., GRAHAM, I., HALL, M. S., HOBBS, F. D. R., LØCHEN, M.-L., LÖLLGEN, H., MARQUES-VIDAL, P., PERK, J., PRESCOTT, E., REDON, J., RICHTER, D. J., SATTAR, N., SMULDERS, Y., TIBERI, M., VAN DER WORP, H. B., VAN DIS, I., VERSCHUREN, W. M. M., BINNO, S. & GROUP, E. S. D. 2016. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*, 37, 2315-2381.
- RAAL, F. J., ROENSON, R. S., REESKAMP, L. F., HOVINGH, G. K., KASTELEIN, J. J. P., RUBBA, P., ALI, S., BANERJEE, P., CHAN, K.-C., GIPE, D. A., KHILLA, N., PORDY, R., WEINREICH, D. M., YANCOPOULOS, G. D., ZHANG, Y. & GAUDET, D. 2020. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *New England Journal of Medicine*, 383, 711-720.
- RAHMAN, M. S. & WOOLLARD, K. 2017. Atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol*, 1003, 121-144.
- RAJAVASHISTH, T. B., LIAO, J. K., GALIS, Z. S., TRIPATHI, S., LAUFS, U., TRIPATHI, J., CHAI, N.-N., XU, X.-P., JOVINGE, S., SHAH, P. K. & LIBBY, P. 1999. Inflammatory Cytokines and Oxidized Low

- Density Lipoproteins Increase Endothelial Cell Expression of Membrane Type 1-Matrix Metalloproteinase. *Journal of Biological Chemistry*, 274, 11924-11929.
- RASSOW, J., HAUSER, K., NETZKER, R. & DEUTZMANN, R. 2008. A Biochemie des Energiestoffwechsels: I Eine Einführung in die Biochemie. In: RASSOW, J., HAUSER, K., NETZKER, R. & DEUTZMANN, R. (eds.) *Duale Reihe Biochemie*. 2. Auflage ed.: Georg Thieme Verlag.
- RAY, K., MOLEMANS, B., SCHOONEN, W., GIOVAS, P., BRAY, S., KIRU, G., MURPHY, J., BANACH, M., SERVI, S., GAITA, D., GOUNI-BERTHOLD, I., HOVINGH, G. K., JOZWIAK, J., JUKEMA, J., KISS, R., KOWNATOR, S., IVERSEN, H., MAHER, V., MASANA, L. & POULTER, N. 2020. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *European Journal of Preventive Cardiology*.
- RAY, K. K., BAYS, H. E., CATAPANO, A. L., LALWANI, N. D., BLOEDON, L. T., STERLING, L. R., ROBINSON, P. L. & BALLANTYNE, C. M. 2019. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med*, 380, 1022-1032.
- RIDKER, P. M., MORA, S. & ROSE, L. 2016. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J*, 37, 1373-9.
- ROSENSON, R. S., HEGELE, R. A., FAZIO, S. & CANNON, C. P. 2018. The Evolving Future of PCSK9 Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, 72, 314-329.
- ROSS, R. 1999. Atherosclerosis — An Inflammatory Disease. *New England Journal of Medicine*, 340, 115-126.
- ROUSAN, T. A., MATHEW, S. T. & THADANI, U. 2017. Drug Therapy for Stable Angina Pectoris. *Drugs*, 77, 265-284.
- SABATINE, M. S., DE FERRARI, G. M., GIUGLIANO, R. P., HUBER, K., LEWIS, B. S., FERREIRA, J., KUDER, J. F., MURPHY, S. A., WIVIOTT, S. D., KURTZ, C. E., HONARPOUR, N., KEECH, A. C., SEVER, P. S. & PEDERSEN, T. R. 2018. Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*, 138, 756-766.
- SABATINE, M. S., GIUGLIANO, R. P., KEECH, A. C., HONARPOUR, N., WIVIOTT, S. D., MURPHY, S. A., KUDER, J. F., WANG, H., LIU, T., WASSERMAN, S. M., SEVER, P. S. & PEDERSEN, T. R. 2017. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 376, 1713-1722.
- SATA, M. & WALSH, K. 1998. Oxidized LDL activates fas-mediated endothelial cell apoptosis. *The Journal of Clinical Investigation*, 102, 1682-1689.
- SCHEIDT-NAVE, C., DU, Y., KNOPF, H., SCHIENKIEWITZ, A., ZIESE, T., NOWOSSADECK, E., GÖRWALD, A. & BUSCH, M. 2013. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
- SCHWARTZ, G. G., GABRIEL STEG, P., BHATT, D. L., BITTNER, V. A., DIAZ, R., GOODMAN, S. G., JUKEMA, J. W., KIM, Y. U., LI, Q. H., MANVELIAN, G., PORDY, R., SOURDILLE, T., WHITE, H. D. & SZAREK, M. 2021. Clinical Efficacy and Safety of Alirocumab After Acute Coronary Syndrome According to Achieved Level of Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Propensity Score-Matched Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *Circulation*, 143, 1109-1122.
- SCHWARTZ, G. G., STEG, P. G., SZAREK, M., BHATT, D. L., BITTNER, V. A., DIAZ, R., EDELBERG, J. M., GOODMAN, S. G., HANOTIN, C., HARRINGTON, R. A., JUKEMA, J. W., LECORPS, G., MAHAFFEY, K. W., MORYUSEF, A., PORDY, R., QUINTERO, K., ROE, M. T., SASIELA, W. J., TAMBY, J. F., TRICOCI, P., WHITE, H. D. & ZEIHNER, A. M. 2018. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 379, 2097-2107.
- SCORE2 WORKING GROUP AND ESC CARDIOVASCULAR RISK COLLABORATION 2021. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *European heart journal*, 42, 2439-2454.

- SIANOS, G., MOREL, M., KAPPETEIN, A., MORICE, M.-C., COLOMBO, A., DAWKINS, K., BRAND, M., DYCK, N., RUSSELL, M., MOHR, F. & SERRUYS, P. 2005. The SYNTAX Score: An angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*, 1, 219-27.
- SILVERMAN, M. G., FERENC, B. A., IM, K., WIVIOTT, S. D., GIUGLIANO, R. P., GRUNDY, S. M., BRAUNWALD, E. & SABATINE, M. S. 2016. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama*, 316, 1289-97.
- SOGA, Y., IIDA, O., TAKAHARA, M., HIRANO, K., SUZUKI, K., KAWASAKI, D., MIYASHITA, Y. & TSUCHIYA, T. 2014. Two-year life expectancy in patients with critical limb ischemia. *JACC Cardiovasc Interv*, 7, 1444-9.
- STARY, H. C. 1990. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life. *European Heart Journal*, 11, 3-19.
- STEINBERG, D. & WITZTUM, J. L. 2010. Oxidized Low-Density Lipoprotein and Atherosclerosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 30, 2311-2316.
- STERNBY, N. H., FERNANDEZ-BRITTO, J. E. & NORDET, P. 1999. Pathobiological determinants of atherosclerosis in youth (PBDAY Study), 1986-96. *Bulletin of the World Health Organization*, 77, 250-257.
- STROES, E. S., THOMPSON, P. D., CORSINI, A., VLADUTIU, G. D., RAAL, F. J., RAY, K. K., RODEN, M., STEIN, E., TOKGÖZOĞLU, L., NORDESTGAARD, B. G., BRUCKERT, E., DE BACKER, G., KRAUSS, R. M., LAUFS, U., SANTOS, R. D., HEGELE, R. A., HOVINGH, G. K., LEITER, L. A., MACH, F., MÄRZ, W., NEWMAN, C. B., WIKLUND, O., JACOBSON, T. A., CATAPANO, A. L., CHAPMAN, M. J. & GINSBERG, H. N. 2015. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 36, 1012-22.
- SU, X., KONG, Y. & PENG, D. 2019. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. *Lipids Health Dis*, 18, 134.
- THYGESEN, K., ALPERT, J. S. & WHITE, H. D. 2007. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 50, 2173-95.
- TSIMIKAS, S., KARWATOWSKA-PROKOPCZUK, E., GOUNI-BERTHOLD, I., TARDIF, J. C., BAUM, S. J., STEINHAGEN-THIESSEN, E., SHAPIRO, M. D., STROES, E. S., MORIARTY, P. M., NORDESTGAARD, B. G., XIA, S., GUERRIERO, J., VINEY, N. J., O'DEA, L. & WITZTUM, J. L. 2020. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 382, 244-255.
- TURC, G., BHOGAL, P., FISCHER, U., KHATRI, P., LOBOTESIS, K., MAZIGHI, M., SCHELLINGER, P. D., TONI, D., DE VRIES, J., WHITE, P. & FIEHLER, J. 2019. European Stroke Organisation (ESO) – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *European Stroke Journal*, 4, 6-12.
- VIRMANI, R., KOLODZIE, F. D., BURKE, A. P., FARB, A. & SCHWARTZ, S. M. 2000. Lessons From Sudden Coronary Death. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 20, 1262-1275.
- VISSEREN, F. L. J., MACH, F., SMULDERS, Y. M., CARBALLO, D., KOSKINAS, K. C., BÄCK, M., BENETOS, A., BIFFI, A., BOAVIDA, J. M., CAPODANNO, D., COSYNS, B., CRAWFORD, C., DAVOS, C. H., DESORMAIS, I., DI ANGELANTONIO, E., FRANCO, O. H., HALVORSEN, S., HOBBS, F. D. R., HOLLANDER, M., JANKOWSKA, E. A., MICHAL, M., SACCO, S., SATTAR, N., TOKGOZOGLU, L., TONSTAD, S., TSIOUFIS, K. P., VAN DIS, I., VAN GELDER, I. C., WANNER, C. & WILLIAMS, B. 2022. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur J Prev Cardiol*, 29, 5-115.

- WADHERA, R. K., STEEN, D. L., KHAN, I., GIUGLIANO, R. P. & FOODY, J. M. 2016. A review of low-density lipoprotein cholesterol, treatment strategies, and its impact on cardiovascular disease morbidity and mortality. *Journal of Clinical Lipidology*, 10, 472-489.
- WARD, S., LLOYD JONES, M., PANDOR, A., HOLMES, M., ARA, R., RYAN, A., YEO, W. & PAYNE, N. 2007. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess*, 11, 1-160, iii-iv.
- WARDEN, B. A., FAZIO, S. & SHAPIRO, M. D. 2020. The PCSK9 revolution: Current status, controversies, and future directions. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 30, 179-185.
- WIEGMAN, A., GIDDING, S. S., WATTS, G. F., CHAPMAN, M. J., GINSBERG, H. N., CUCHEL, M., OSE, L., AVERNA, M., BOILEAU, C., BOREN, J., BRUCKERT, E., CATAPANO, A. L., DEFESCHE, J. C., DESCAMPS, O. S., HEGELE, R. A., HOVINGH, G. K., HUMPHRIES, S. E., KOVANEN, P. T., KUIVENHOVEN, J. A., MASANA, L., NORDESTGAARD, B. G., PAJUKANTA, P., PARHOFER, K. G., RAAL, F. J., RAY, K. K., SANTOS, R. D., STALENHOF, A. F., STEINHAGEN-THIESSEN, E., STROES, E. S., TASKINEN, M. R., TYBJAERG-HANSEN, A., WIKLUND, O. & EUROPEAN ATHEROSCLEROSIS SOCIETY CONSENSUS, P. 2015. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*, 36, 2425-37.
- WILLEIT, P., RIDKER, P. M., NESTEL, P. J., SIMES, J., TONKIN, A. M., PEDERSEN, T. R., SCHWARTZ, G. G., OLSSON, A. G., COLHOUN, H. M., KRONENBERG, F., DRECHSLER, C., WANNER, C., MORA, S., LESOGOR, A. & TSIMIKAS, S. 2018. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*, 392, 1311-1320.
- WILLIAMS, K. J. & TABAS, I. 1995. The Response-to-Retention Hypothesis of Early Atherogenesis. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 15, 551-561.
- WILSON, P. W., D'AGOSTINO, R., SR., BHATT, D. L., EAGLE, K., PENCINA, M. J., SMITH, S. C., ALBERTS, M. J., DALLONGEVILLE, J., GOTO, S., HIRSCH, A. T., LIAU, C. S., OHMAN, E. M., RÖTHER, J., REID, C., MAS, J. L. & STEG, P. G. 2012. An international model to predict recurrent cardiovascular disease. *Am J Med*, 125, 695-703.e1.
- YEW, K. S. & CHENG, E. M. 2015. Diagnosis of acute stroke. *Am Fam Physician*, 91, 528-36.
- YOSHIDA, H., QUEHENBERGER, O., KONDRATENKO, N., GREEN, S. & STEINBERG, D. 1998. Minimally Oxidized Low-Density Lipoprotein Increases Expression of Scavenger Receptor A, CD36, and Macrosialin in Resident Mouse Peritoneal Macrophages. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 18, 794-802.
- YU, X. H., FU, Y. C., ZHANG, D. W., YIN, K. & TANG, C. K. 2013. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*, 424, 245-52.
- YUSUF, S., HAWKEN, S., ÔUNPUU, S., DANS, T., AVEZUM, A., LANAS, F., MCQUEEN, M., BUDAJ, A., PAIS, P., VARIGOS, J. & LISHENG, L. 2004. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 364, 937-952.
- ZHANG, H., PLUTZKY, J., SHUBINA, M. & TURCHIN, A. 2017. Continued Statin Prescriptions After Adverse Reactions and Patient Outcomes: A Cohort Study. *Ann Intern Med*, 167, 221-227.

## 7 Internetquellen

Internetquelle 1: WHO (2022), Cardiovascular Diseases

[Online im Internet.] URL:

[https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1) [Stand: 24.03.2022, 10:56]

Internetquelle 2: DESTATIS (2022), Pressemitteilung Nr. 505 vom 4. November 2021

[Online im Internet.] URL:

[https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21\\_505\\_23211.html](https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2021/11/PD21_505_23211.html) [Stand: 24.03.2022, 11:05]

Internetquelle 3: WHO (2020), Raised Cholesterol

[Online im Internet.] URL:

<https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/3236> [Stand: 24.03.2022, 12:40]

Internetquelle 4: WHO (2020), The top 10 causes of death

[Online im Internet.] URL:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> [Stand: 24.03.2022, 13:25]

Internetquelle 5: CGM Lauer (2020), LAUER-TAXE(R)

[Online im Internet.] URL:

[https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen\\_if/lauer\\_taxe\\_if/lauertaxe\\_online\\_4\\_0/online\\_en.de.jsp](https://www.cgm.com/lauer-fischer/loesungen_if/lauer_taxe_if/lauertaxe_online_4_0/online_en.de.jsp) [Stand: 24.08.2020, 11:17]

Internetquelle 6: ifap Service-Institut für Ärzte und Apotheker GmbH, CompuGroup Medical AG (2023), Arznei aktuell (Version 3.15.2)

[Mobile App.] URL:

[https://www.ifap.de/deu\\_de/app.html](https://www.ifap.de/deu_de/app.html) [Stand: 07.09.2023, 9:08]

Internetquelle 7: IQWiG (2022), Allgemeine Methoden

[Online im Internet.] URL:

<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Stand: 16.03.2022, 10:23]

Internetquelle 8: NICE (2022), Alirocumab for treating primary hypercholesterinaemia and mixed dyslipidaemia

[Online im Internet.] URL:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ta393/resources/alirocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602908493253> [Stand: 16.03.2022, 11:39]

Internetquelle 9: GKV (2021), Ausgaben für einzelne Leistungsbereiche der GKV

[Online im Internet.] URL:

[https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2021\\_q1/300dpi\\_11/GKV-Kennzahlen\\_Leistungsbereiche\\_Euro\\_2020\\_300.jpg](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2021_q1/300dpi_11/GKV-Kennzahlen_Leistungsbereiche_Euro_2020_300.jpg) [Stand: 09.08.2021, 11:04]

Internetquelle 10: GBA (2022), Anlage III - Verordnungseinschränkungen  
[Online im Internet.] URL:  
[https://www.g-ba.de/downloads/83-691-765/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung\\_2022-10-07.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-765/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkung_2022-10-07.pdf) [Stand: 08.11.2022, 13:54]

Internetquelle 11: u-prevent (2023), Calculators  
[Online im Internet.] URL:  
<https://www.u-prevent.com/calculators> [Stand: 07.09.2023, 10:58]

## **8 Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Datenerhebung für diese Untersuchung und bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein Dank gilt dem gesamten Team aus der INTERCATH-Arbeitsgruppe und insbesondere PD Dr. med. Seiffert, PD Dr. med. Waldeyer und PD Dr. med. Brunner, die mir bei der Erhebung der Daten stets hilfreich zur Seite standen. Ganz besonders herzlich möchte ich mich außerdem bei Dr. med. Blaum für seinen unermüdlichen Einsatz und die hervorragende Betreuung bei der Ausarbeitung der Dissertation bedanken.

Zuletzt möchte ich noch meinen Eltern, die mir das Studium ermöglicht haben, meinen Geschwistern und Freunden, die mich immer unterstützt haben, und Paul, der mir in allen Phasen der Doktorarbeit eine große Hilfe war, meinen ganz besonderen Dank aussprechen!

## 9 Lebenslauf

Annika Marie Gräf  
\*18.12.1997 in Elmshorn

### Schulbildung

06/2016 Abitur, Bismarckschule Elmshorn, Note: 1,0

### Akademische Laufbahn

seit 10/2016 Studium der Humanmedizin an der Universität Hamburg  
04/2018 Aufnahme in das Mentoringprogramm für exzellente Studierende am UKE

04/2019 Erstes Staatsexamen, Note: sehr gut

seit 07/2020 Promotion zum Erlangen des Doktorgrades der Medizin  
*Lipidsenkende Medikation in einer KHK-Kohorte in Bezug auf die PCSK9i-Zielgruppe und Therapiekosten unter Berücksichtigung verschiedener Therapieempfehlungen der ESC*  
Doktorvater: PD Dr. med. Waldeyer  
Wissenschaftlicher Betreuer: Dr. med. Blaum  
Klinik für Kardiologie, Universitäres Herz- und Gefäßzentrum Hamburg

02/2021 Veröffentlichung  
Blaum, C., Seiffert, M., Goßling, A., Kröger, F., Bay, B., Lorenz, T., Braetz, J., Graef, A., Zeller, T., Schnabel, R., Clemmensen, P., Westermann, D., Blankenberg, S., Brunner, F. J. & Waldeyer, C. 2021. *The need for PCSK9 inhibitors and associated treatment costs according to the 2019 ESC dyslipidaemia guidelines vs. the risk-based allocation algorithm of the 2017 ESC consensus statement: a simulation study in a contemporary CAD cohort.* Eur J Prev Cardiol.

09/2021 Veröffentlichung  
Blaum, C., Brunner, F. J., Goßling, A., Kröger, F., Bay, B., Lorenz, T., Graef, A., Zeller, T., Schnabel, R., Clemmensen, P., Westermann, D., Blankenberg, S., Seiffert, M. & Waldeyer, C. 2021. *Target Populations and Treatment Cost for Bempedoic Acid and PCSK9 Inhibitors: A Simulation Study in a Contemporary CAD Cohort.* Clin Ther, 43, 1583-1600

10/2022 Zweites Staatsexamen, Note: gut

### Klinische Erfahrung

08/2018 Rechtsmedizin, UKE – Famulatur  
03/2019 Allgemein Chirurgie, Regio Klinikum Elmshorn – Famulatur  
07/2019 Anästhesie, UKE – Famulatur  
09/2019 Kardiologie, UHZ – Famulatur  
09/2021 Hausarztpraxis, Elmshorn – Famulatur

11/2022 – 03/2023 PJ-Tertial in der Inneren Medizin, UKE  
03/2023 – 07/2023 PJ-Tertial in der Chirurgie, Klinikum Itzehoe  
07/2023 – 10/2023 PJ-Tertial in der Pädiatrie, Mariahilf Krankenhaus Harburg

## **10 Eidesstattliche Erklärung**

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....