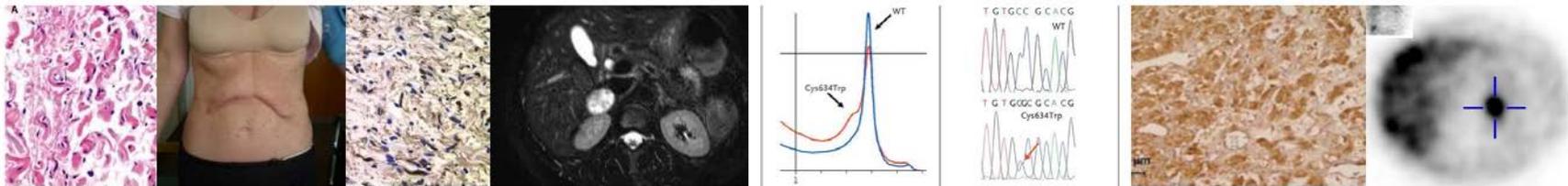


Arteriosklerose und Lipide (Seminar)



Prof. Dr. med. Jerzy-Roch Nofer
Institut für Laboratoriumsmedizin, Marienhospital Osnabrück
Niels-Stensen-Kliniken GmbH

Zentrale Einrichtung UKM Labor
Universitätsklinikum Münster

Fallbeispiel 1

Ein 37-jähriger Patient stellte sich in ihrer Praxis zu einer Kontrolluntersuchung vor. Er befindet sich in einem guten Allgemeinzustand und berichtet über keine Beschwerden. Er raucht nicht, treibt regelmäßig Sport aus, achtet auf gesunde Diät. Sein Blutdruck ist normal. Er erwähnt allerdings, dass sowohl sein Großvater als auch sein Onkel einen Herzinfarkt erlitten haben. Seine Basislaborwerte sind wie folgt:

Glukose	95 mg/dL (70 – 100)
HbA1c	5,1% (3.4 – 6.3)
Harnsäure	5,1 mg/dL (2 – 7)
CK	123 U/L (< 170)
GOT	23 U/L (< 50)
GPT	21 U/L (< 50)
Gesamtcholesterin	310 mg/dL (< 200)
Triglyzeride	128 mg/dL (< 150)

Wie bewerten Sie den gesundheitlichen Zustand des Patientes insbesondere im Hinblick auf das koronare Risiko? Welche weiterführende Laboruntersuchungen würden Sie anfordern?

Fallbeispiel 1 - Fortsetzung

Die bei dem Patient durchgeführten Laboranalysen ergaben folgende Ergebnisse:

LDL-Cholesterin	240 mg/dL (risikoabhängig)
HDL-Cholesterin	45 mg/dL (< 40 mg/dL)
Lp(a)	14 mg/dL (< 30 mg/dL)
Homocystein	6.9 nmol/L (< 11.5)

Wie bewerten Sie diese Befundkonstellation? Welche pathophysiologische Bedeutung hat die Erhöhung der Konzentration vom LDL-Cholesterin? Wie ist die pathophysiologische Grundlage?

Familiäre Hypercholesterinämie (FH) Diagnose

LDL-Cholesterin > 190 mg/dl (4,9 mmol/l)
Kinder unter 16 Jahren: LDL-Cholesterin > 155 mg/dl (4,0 mmol/l)

+

Positive Familienanamnese

Familienangehörige ersten Grades mit LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) oder vorzeitiger KHK (Frauen < 60 Jahre, Männer < 55 Jahre) oder mit Xanthomen

oder

Beim Index-Patienten

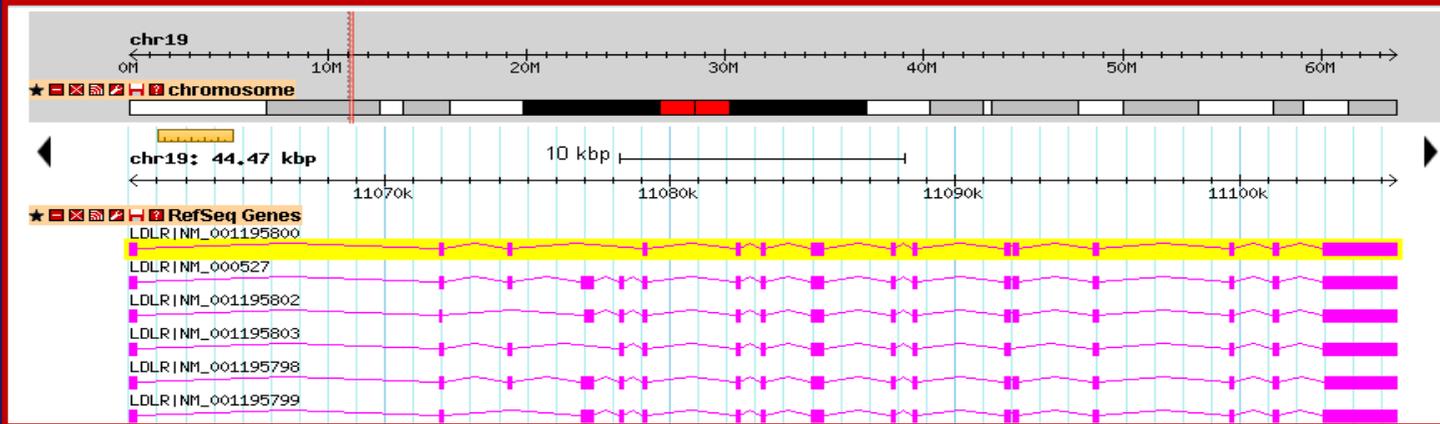
Nachweis von tendinösen Xanthomen oder Arcus corneae < 45 Jahre

Klinische Diagnose: familiäre Hypercholesterinämie

Genetische Diagnostik

Sequenzierung LDL-R, Apo-B Polymorphismus 3500

Struktur des LDL-Rezeptors



Das Gen liegt auf Chromosom 19p13.3, OMIM606945 DNA: 44,36 kbp, 18 Exone, mRNA: 5174 bp, Protein: 839 Aminosäuren, 93,1 kda

DOMÄNE

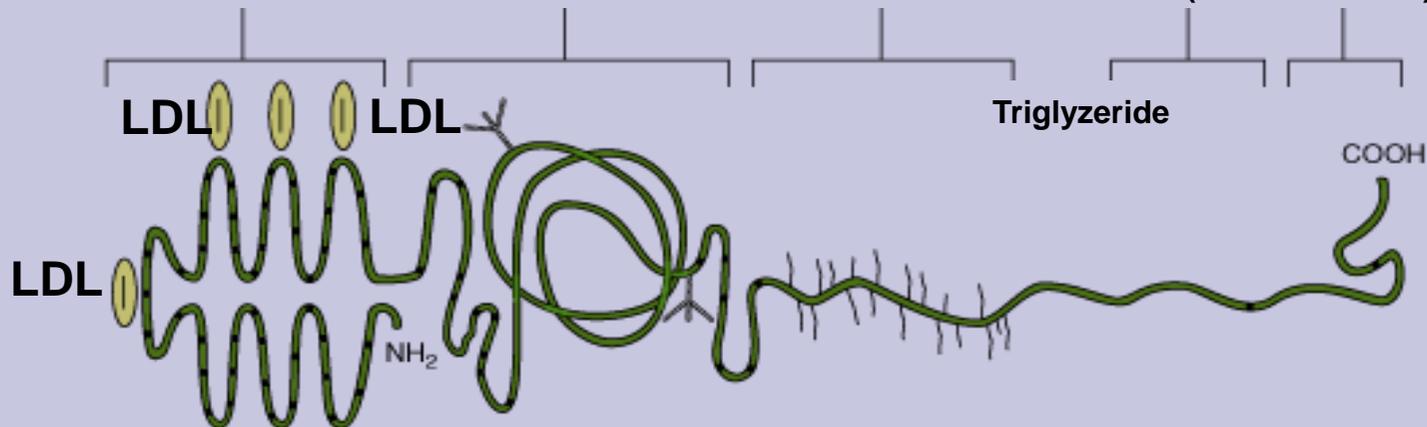
Ligandenbindung
(292 Aminosäure)

EGF-Homologie
(400 Aminosäure)

O-glykosylierte
(58 Aminosäure)

Transmembran
(22 Aminosäure)

Zytoplasmatisch
(50 Aminosäure)



Bekannte Mutationen des LDL-Rezeptors

Stand September 2013: 1835 verschiedene Mutationen


BIOBASE
BIOLOGICAL DATABASES

HGMD® Professional 2013.3 - 27th September 2013

[Gene Mutation Reference Batch Advanced](#) | [Statistics Information Support](#) | [Home](#)

Gene Symbol	Location	Gene description	cDNA sequence	Extended cDNA <small>(DEPRECATED)</small>	RefSeqGene	Viewer
LDLR <small>(Aliases: FH, FHC, LDLCQ2)</small>	19p13.3	Low density lipoprotein receptor <small>(Aliases: Low-density lipoprotein receptor; LDL receptor; Low-density lipoprotein receptor class A domain-containing protein 3)</small>	NM_000527.4	Extended cDNA	NG_009060.1	View mutations

Mutation type	Total number of mutations	Mutation data sorted by <input type="text" value="location"/>
Missense/nonsense	930	Get missense/nonsense
Splicing	132	Get splicing
Regulatory	30	Get regulatory
Small deletions	269	Get small deletions
Small insertions	123	Get small insertions
Small indels	39	Get small indels
Gross deletions	245	Get gross deletions
Gross insertions/duplications	62	Get gross insertions
Complex rearrangements	5	Get complex rearrangements
Repeat variations	0	No mutations
TOTAL	1835	Get all mutations

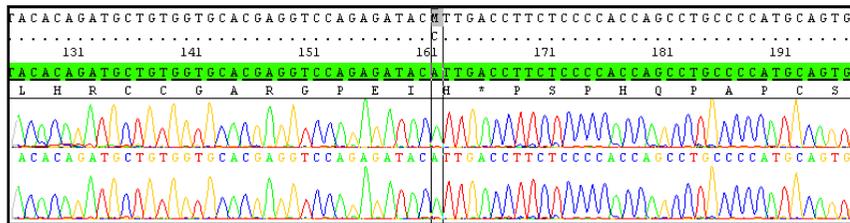
Disease/phenotype	Number of mutations	Mutation data by disease/phenotype
Hypercholesterolaemia	1830	Get mutations
Altered transcription	2	Get mutations
Increased plasma LDL cholesterol	1	Get mutations
Increased plasma LDL cholesterol, association with	1	Get mutations
Stroke, increased risk, association with	1	Get mutations

Mutationsanalyse des LDL-Rezeptors

Klassische Gensequenzierung (Sanger)



Kapillarsequenzierer 3730 XL (ABI)

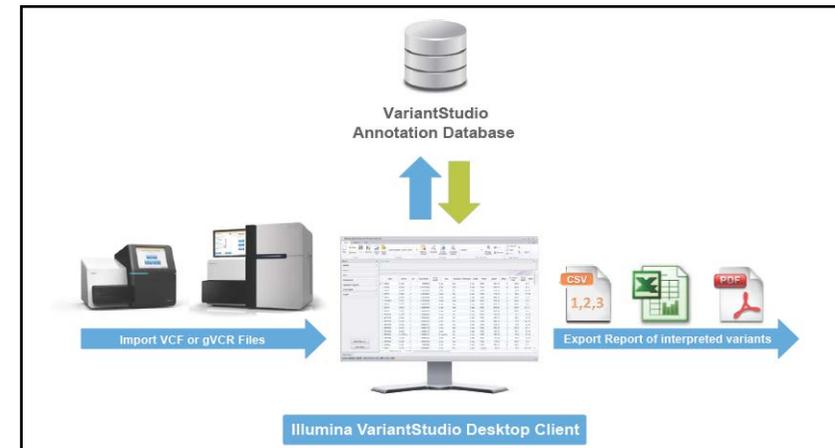


Alignment und Auswertung der Sequenz mit SeqScape 2.7 mit anschließender manueller Datenbankanalyse

Next Generation Sequenzierung „Paneldiagnostik Lipochip“



MySeq, (Illumina)

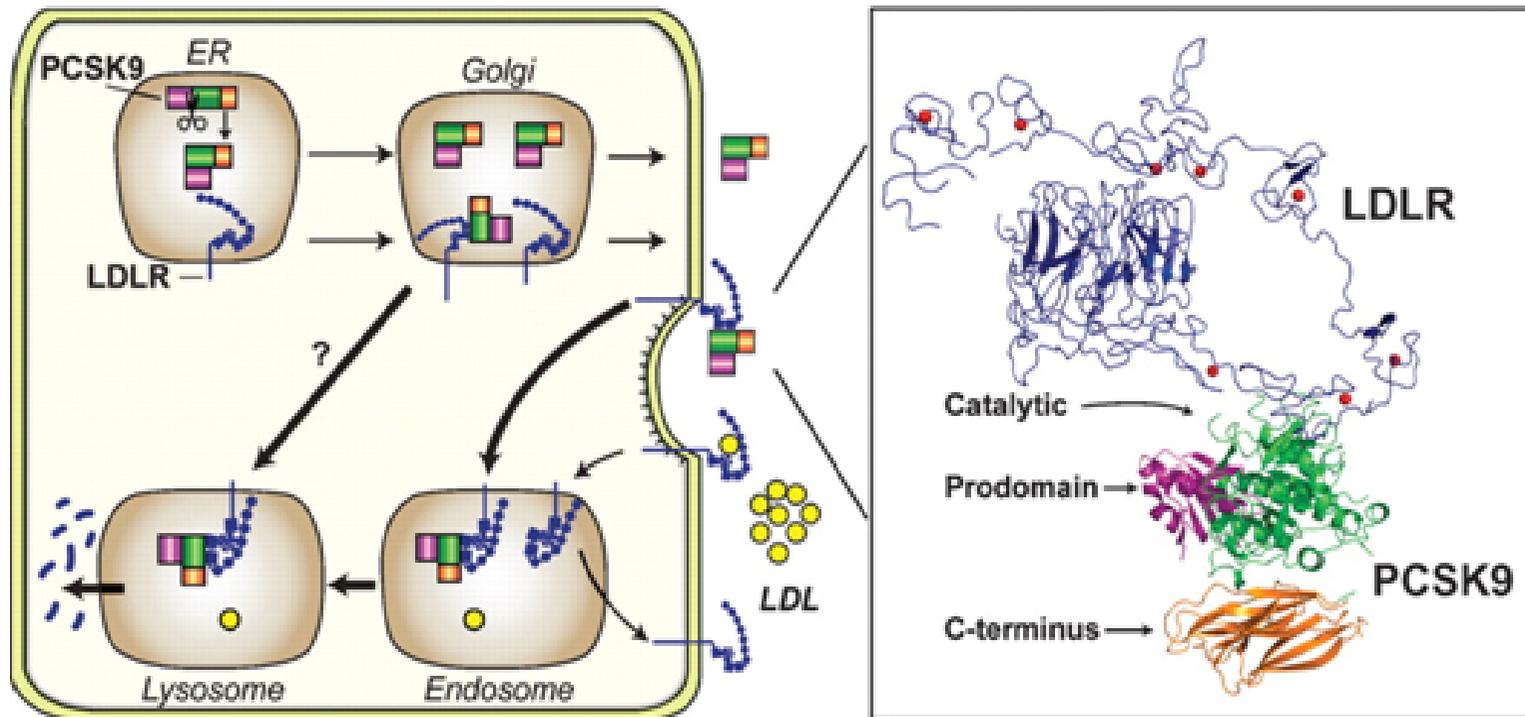
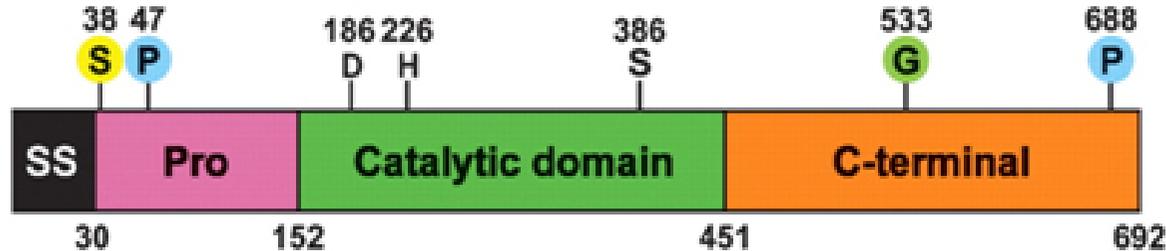


Direkte Ermittlung der Mutationen mit automatischer Datenbankanalyse (Variant Studio Database, nach Illumina 2013)

Fallbeispiel 1 - Fortsetzung

Die Sequenzierung des LDL-Rezeptorgens sowie die Untersuchung des ApoB-Polymorphismus 3500 führten zu keinem positiven Befund. Wie würden Sie das interpretieren?

Proprotein convertase subtilisin/kexin Typ 9 (PCSK9) Bedeutung für LDL-Metabolismus



PCSK9

„gain-of-function“
Mutations

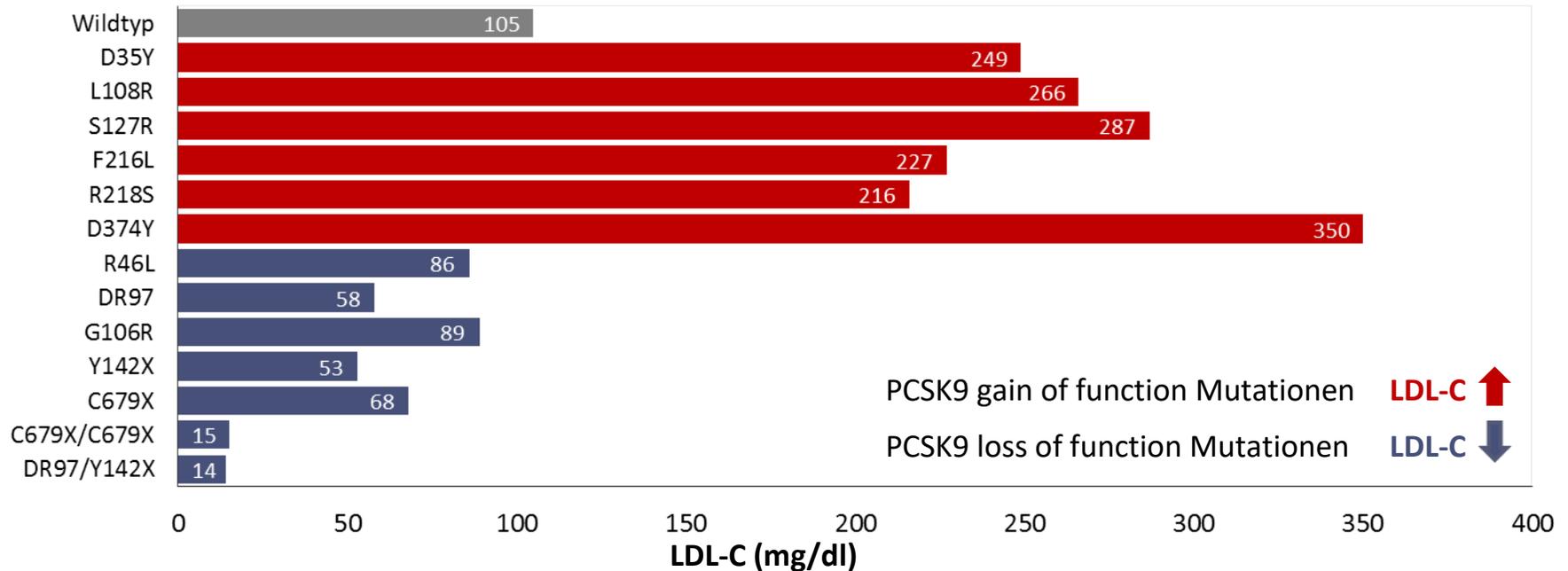
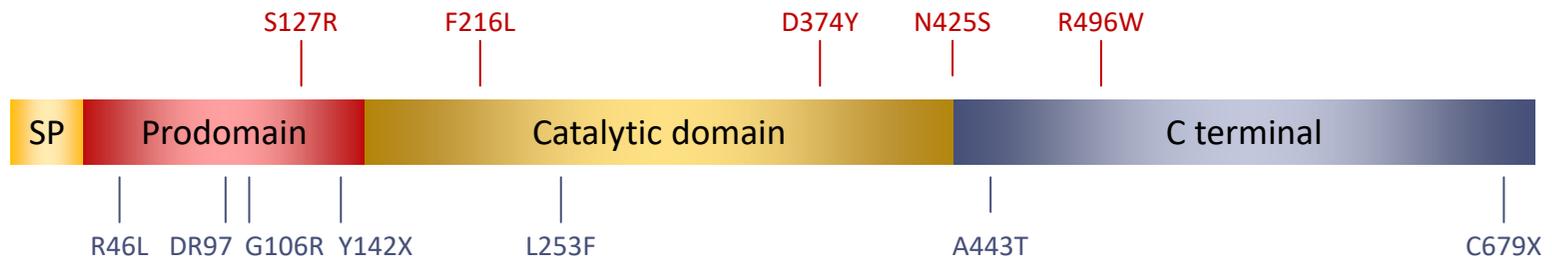
- Gesamt-Cholesterin > 500 mg/dL
- Triglyzeride < 200 mg/dL
- Anwesenheit von Xanthomas
- Erhöhtes Koronares Risiko
- Familiäre Hypercholesterinämie

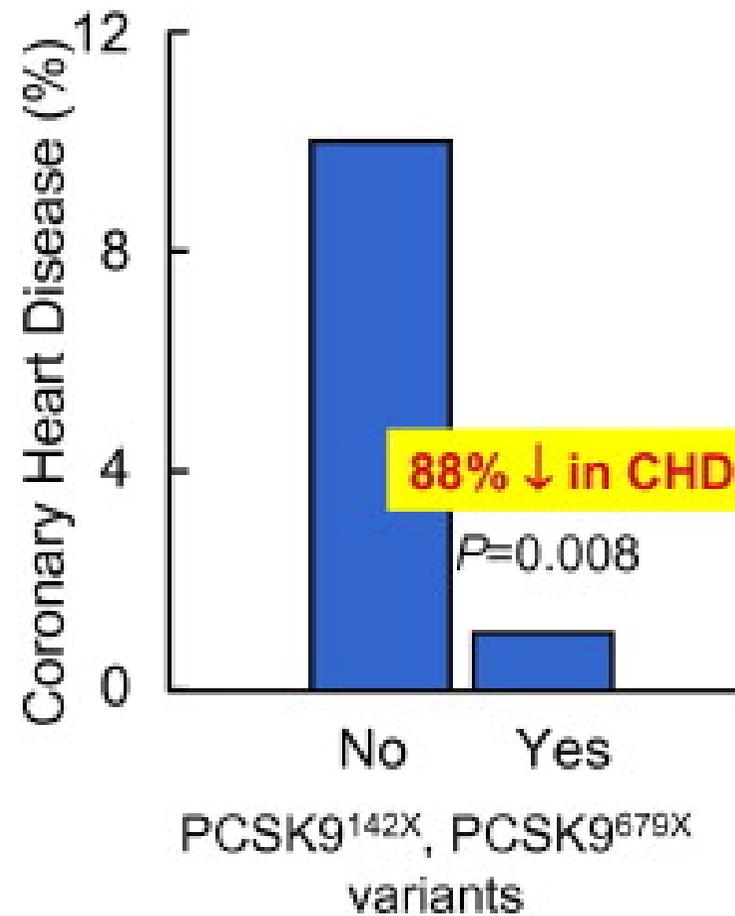
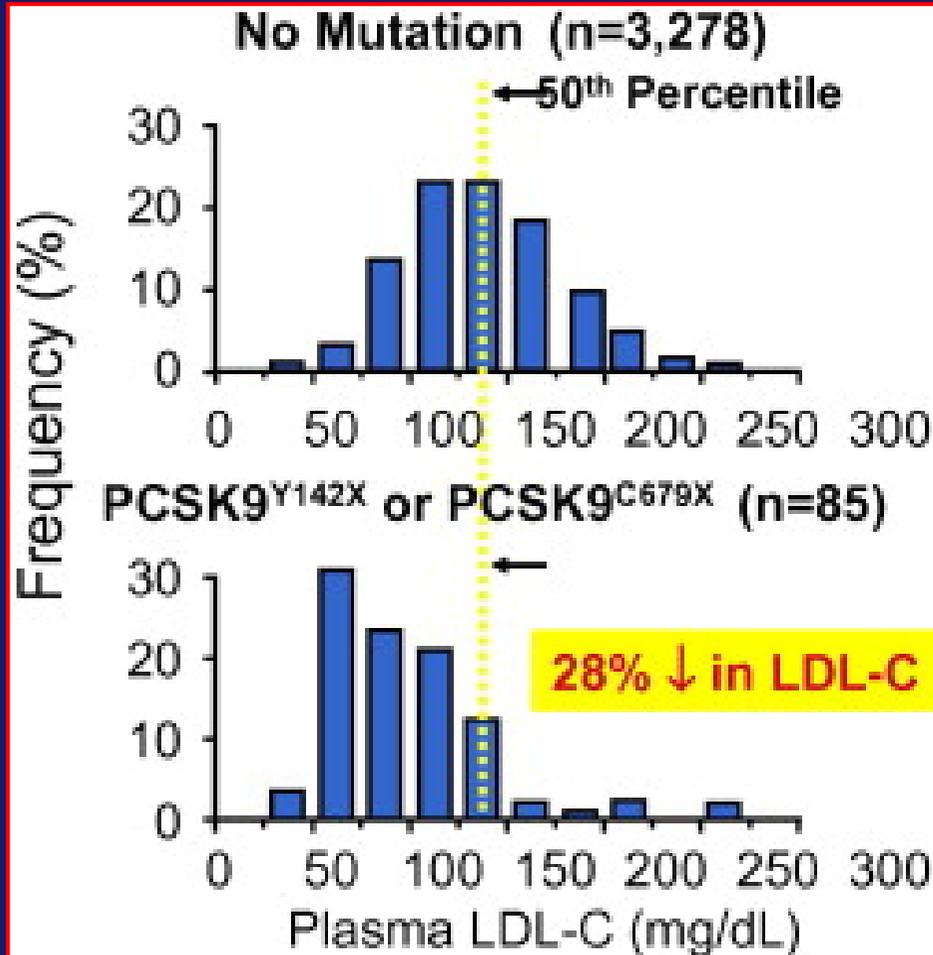
PCSK9 Mutationen

Einfluss auf LDL-C-Spiegel

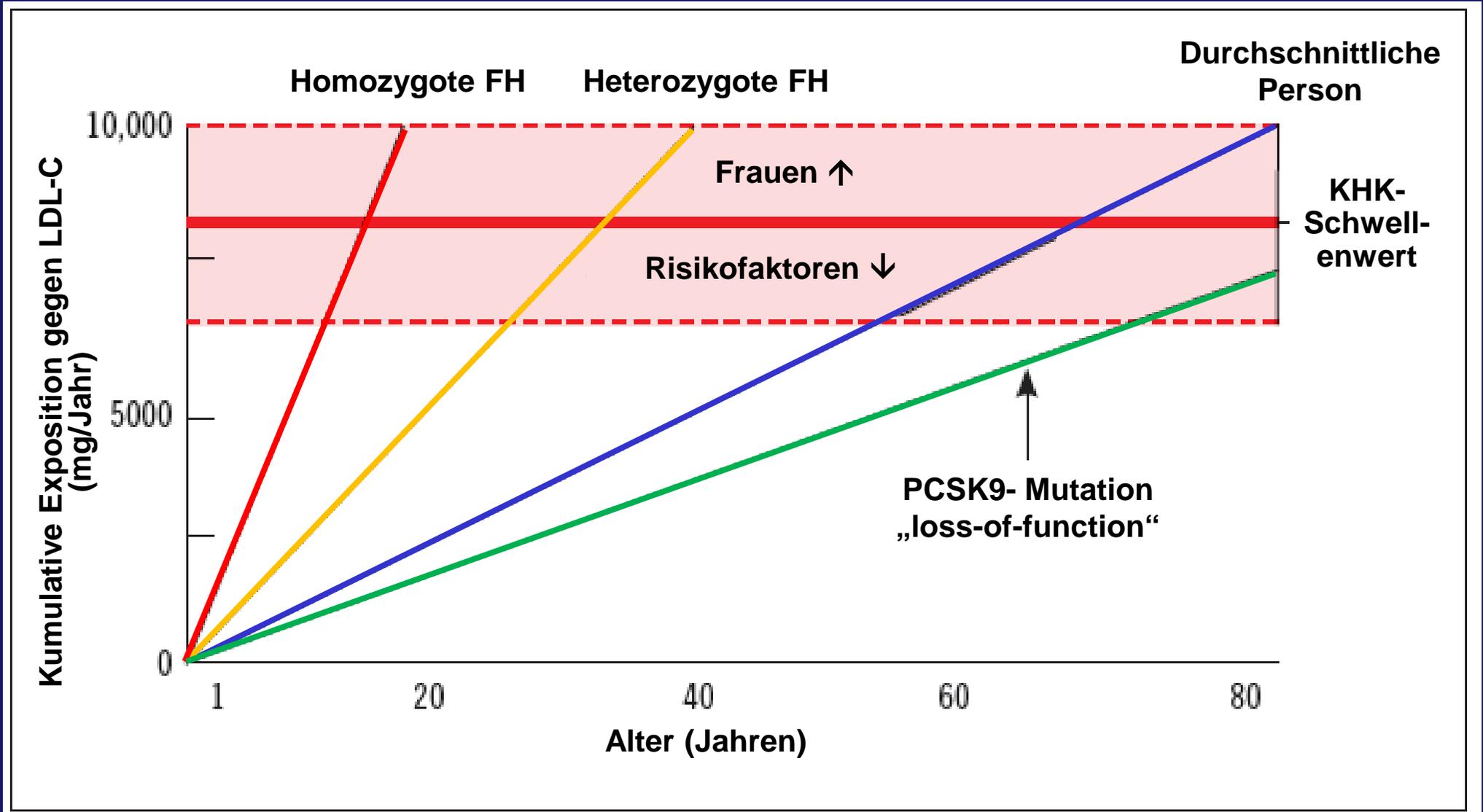
LDL-C ↑
gain of function
Mutationen

LDL-C ↓
loss of function
Mutationen





Konzept der kumulativen Exposition gegen LDL-C



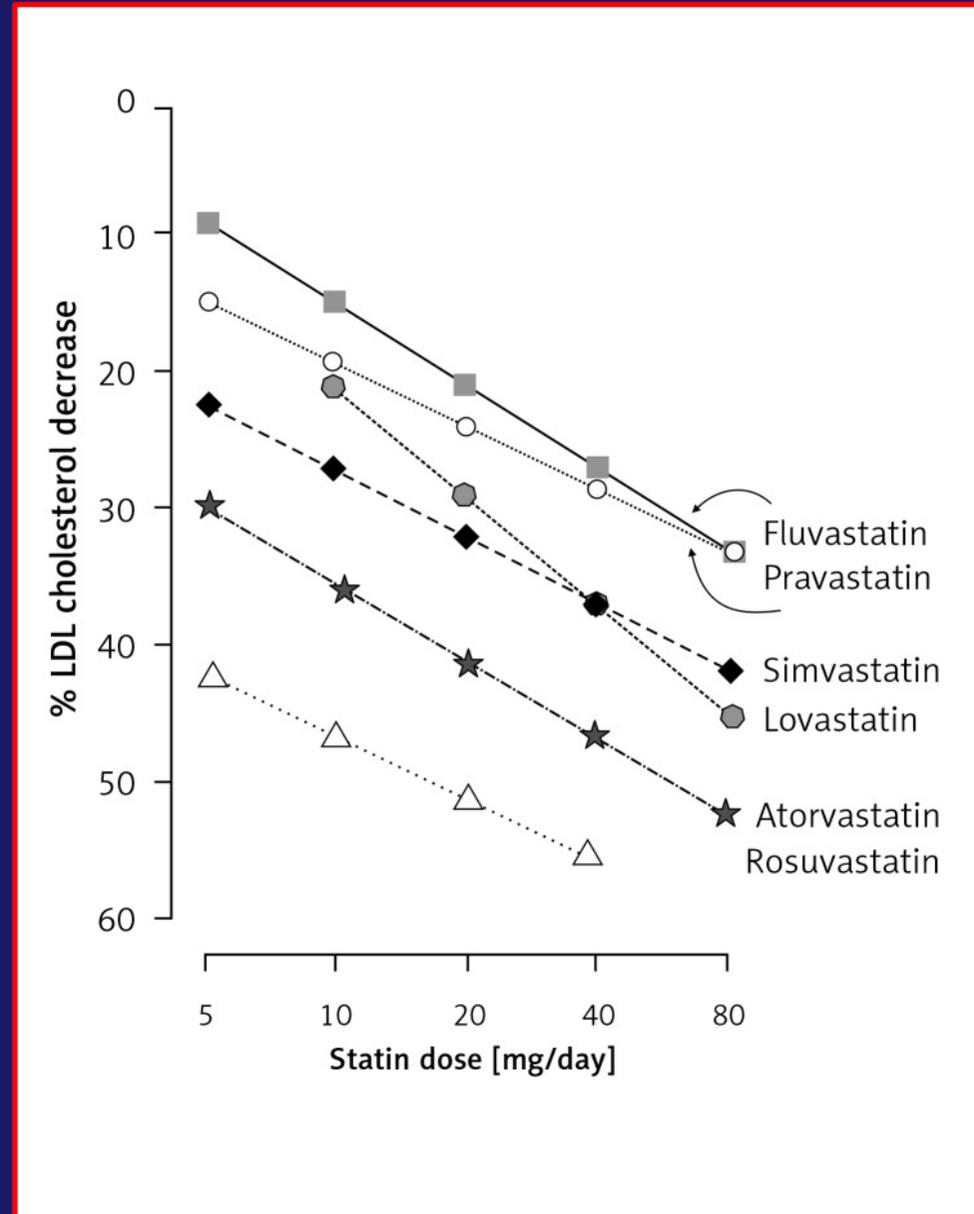
Fallbeispiel 1 - Fortsetzung

In der genetischen Untersuchung hat sich eine „gain-of-function“-Mutation (Y142X) gezeigt. Welche Therapie würden Sie in Anbetracht des stark erhöhten LDL-Cholesterins bei dem Patient einsetzen? Welchen Zielwert für das LDL-Cholesterin würden Sie befürworten? Welche weiterführende Laboruntersuchungen sind bei dem Patient durchzuführen?

LDL-Zielwerte zur Prävention der Koronaren Herzkrankheit

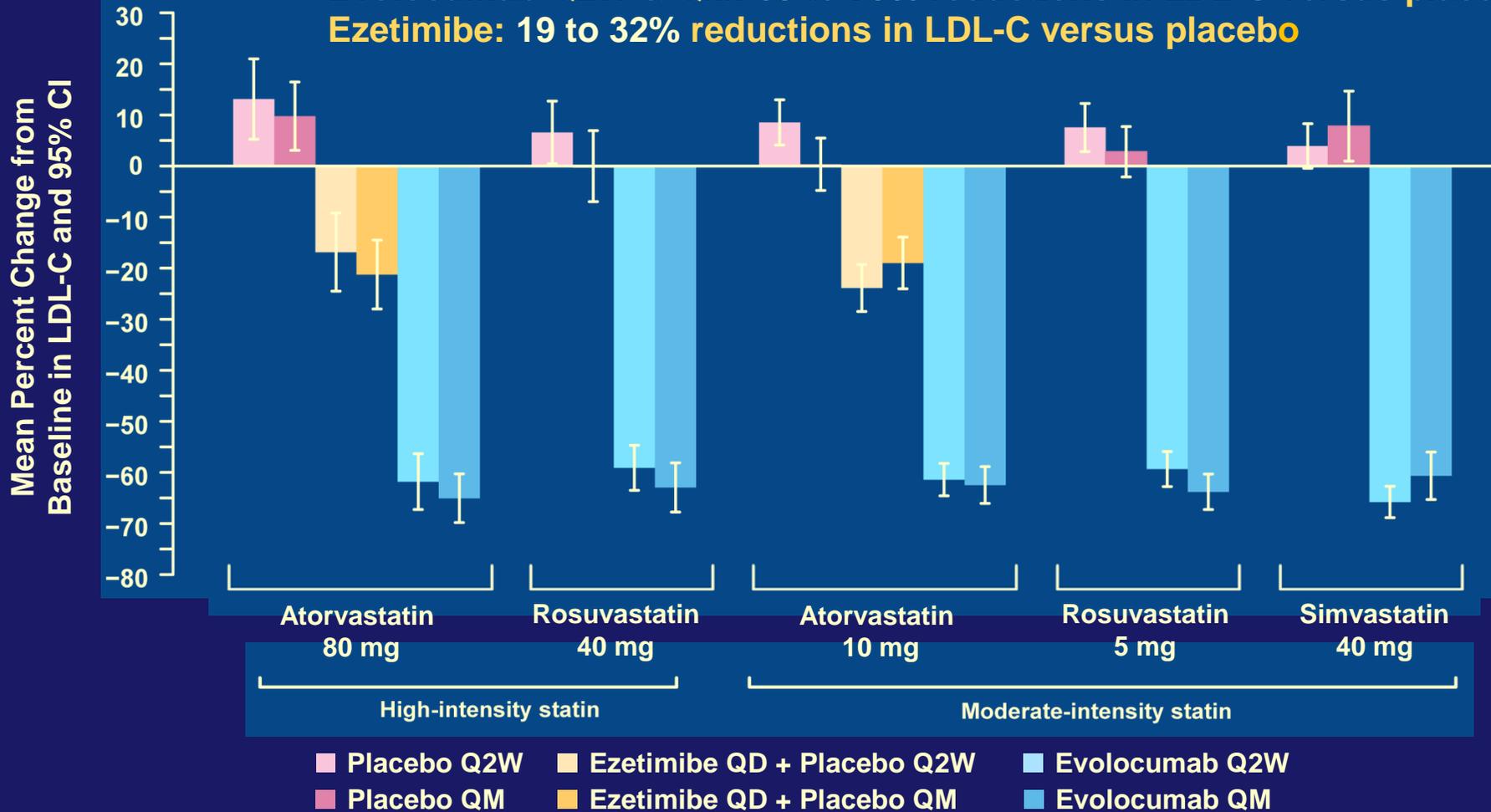
Patienten mit extremem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis 	LDL-C < 1,0 mmol/l (40 mg/dl)
Patienten mit sehr hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder Bildgebung, z. B. signifikante Plaque in A. carotis oder A. femoralis) Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie), ≥ 3 RF oder Typ-1-Diabetes > 20 Jahre GFR < 30 ml/min/1,73 m² FH mit mind. 1 prominenten RF SCORE-Risiko ≥ 10 % 	LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) und ≥ 50 % LDL-C-Senkung
Patienten mit hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> 1 prominenter RF (LDL-C > 4,9 mmol/l, RR > 180/110 mmHg) FH ohne weiteren RF Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne Endorganschaden seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem RF GFR 30–59 ml/min/1,73 m² SCORE-Risiko ≥ 5 bis < 10 % 	LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) und ≥ 50 % LDL-C-Senkung
Patienten mit moderatem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus < 10 Jahre bei jungen Patienten (Typ 1 < 35 Jahre, Typ 2 < 50 Jahre) ohne weiteren RF SCORE-Risiko ≥ 1 bis < 5 % 	LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Patienten mit niedrigem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> SCORE-Risiko < 1 % 	LDL-C < 3,0 mmol/l (116 mg/dl)

Die Wirkung von Statinen



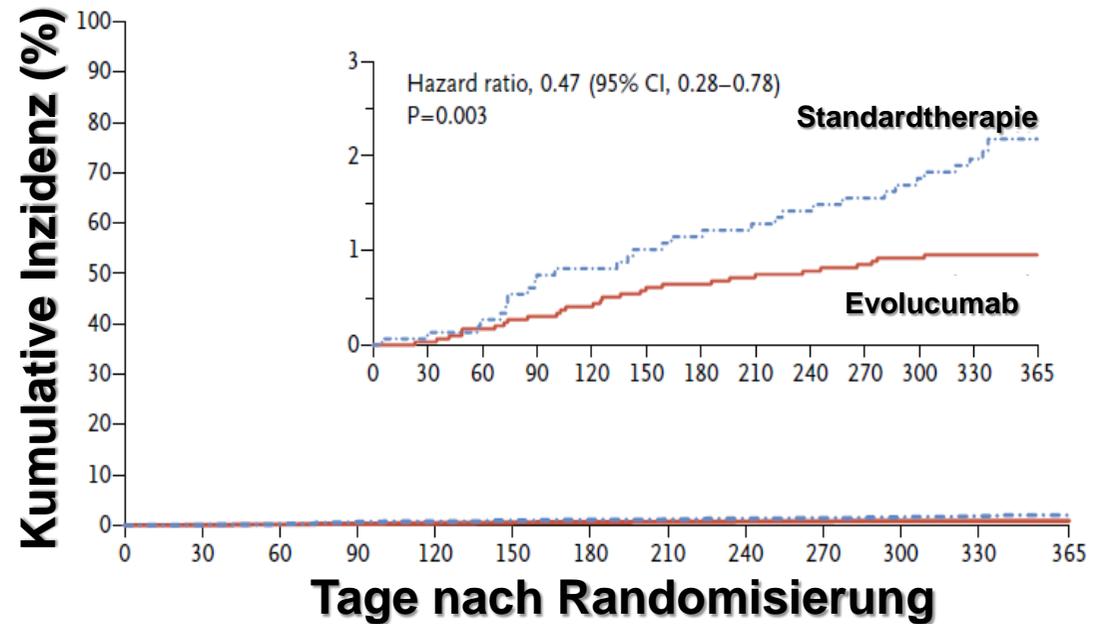
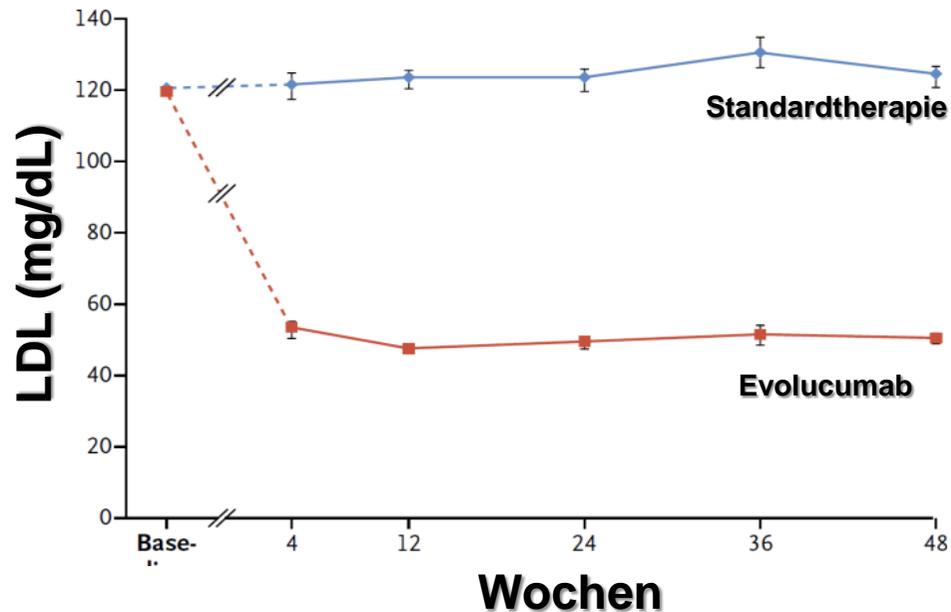
PCSK9 Inhibitoren für die Behandlung von Hypercholesterinämie: LAPLACE 2

Evolocumab Q2W & QM: 63 to 75% reductions in LDL-C versus placebo
 Ezetimibe: 19 to 32% reductions in LDL-C versus placebo



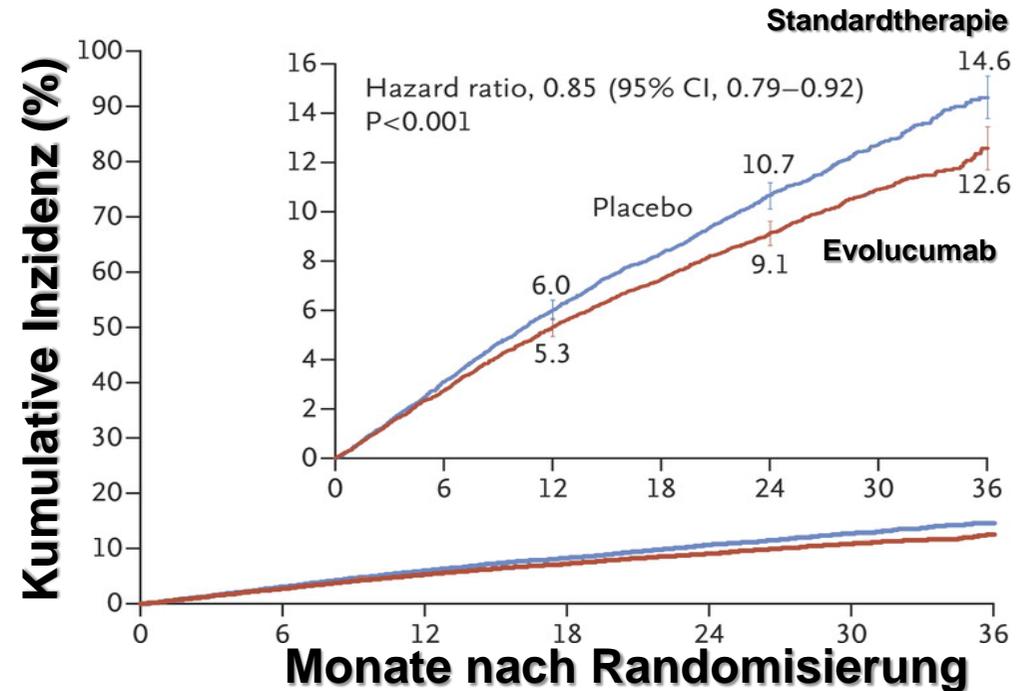
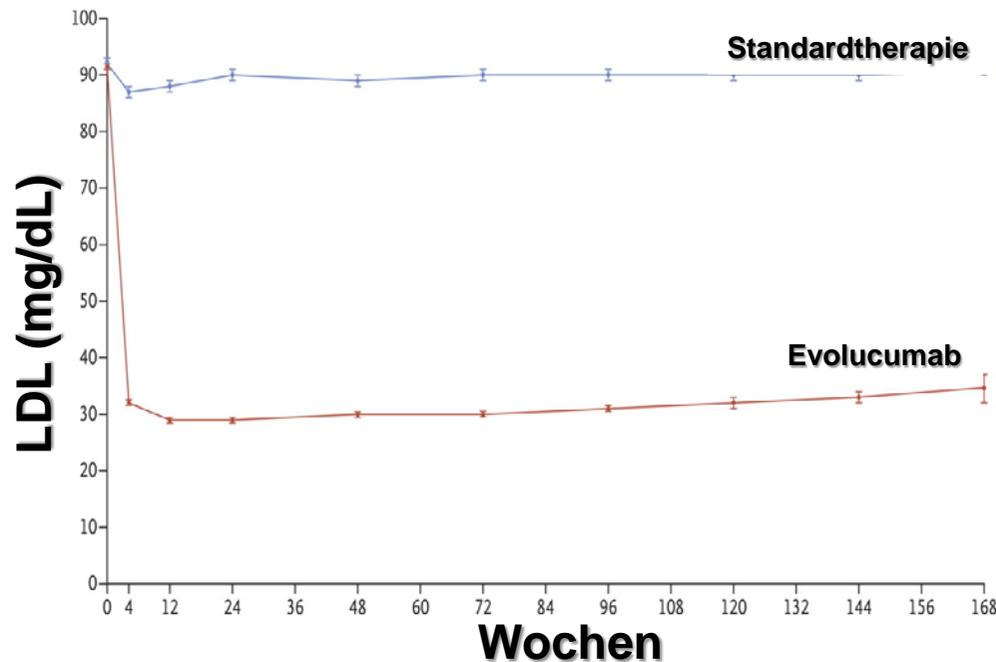
All treatment differences versus placebo and ezetimibe were statistically significant ($P < 0.001$). Vertical lines represent 95% CIs. No notable differences were observed between the mean of weeks 10 and 12 and week 12 alone. LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; Q2W, biweekly; QM, monthly.

PCSK9 Inhibitoren für die Behandlung von Hypercholesterinämie: OSLER 1 + 2



4465 Patienten randomisiert 2:1 zu Standardtherapie (Statine oder Statine + Ezetimib) oder Evolocumab (humanisiertes Antikörper gegen PCSK9) und beobachtet über 11 Monate

PCSK9-Inhibitoren für die Behandlung von Hypercholesterinämie: FOURIER Trial



26.564 Patienten randomisiert 2:1 zu Standardtherapie (Statine oder Statine + Ezetimib) oder Evolocumab (humanisiertes Antikörper gegen PCSK9) und beobachtet über 36 Monate

Senkung des LDL-Cholesterins durch verschiedene Therapiekombinationen

Therapie	Durchschnittliche LDL-C-Senkung (%)
Moderate Dosierung eines Statins	30
Hoch dosiertes Statin	50
Hohe Dosierung eines Statins + Cholesterinabsorptionshemmer	65
PCSK9-Inhibitor	60
PCSK9-Inhibitor + hoch dosiertes Statin	75
PCSK9-Inhibitor + hoch dosiertes Statin + Cholesterinabsorptionshemmer	85

Empfehlungen zur Gabe von PCSK9-Inhibitoren (ESC/EAS 2019)

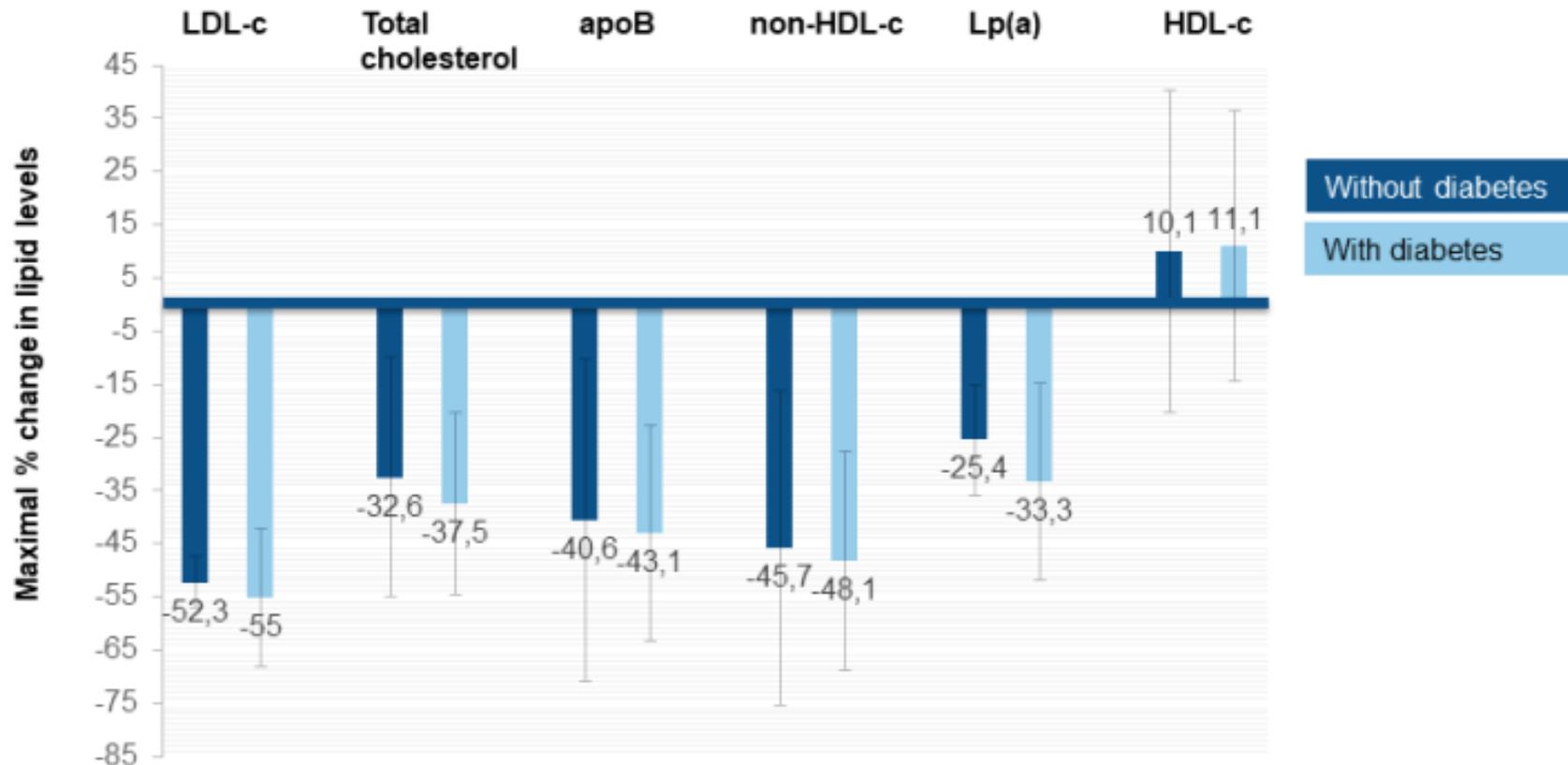
	PCSK9-Inhibitor-Therapie frühzeitig nach akutem Koronarsyndrom bei nicht erreichtem LDL-C-Zielwert trotz Statin und Ezetimib erwägen (wenn möglich während des ursprünglichen Krankenhausaufenthaltes; IIa)
	Empfehlung aufgewertet für PCSK9-Inhibitor 4 bis 6 Wochen nach akutem Koronarsyndrom, falls Zielwert unter Statin/Ezetimib nicht erreicht (I)
	Empfehlung zur PCSK9-Inhibitor-Therapie bei nicht erreichtem LDL-C-Zielwert wurde aufgewertet für Patienten mit manifester Atherosklerose und für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und Atherosklerose oder zusätzlichem Risikofaktor (I)

Senkung des LDL-Cholesterins durch Inclisiran (PCSK9 Antisense)

PCSK9-targeted siRNA-driven therapy:

Effective, safe and durable lipid-lowering irrespective of diabetes status

Post-hoc analysis of the **ORION-1** trial (N=501); one or two doses of inclisiran

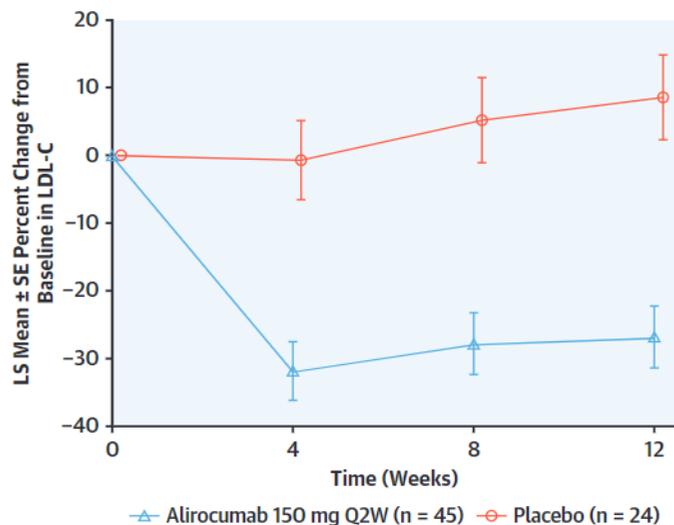


PCSK9 Inhibitoren bei Patienten mit familiärer homozygoter Hypercholesterinämie

Efficacy and Safety of Alirocumab in Adults With Homozygous Familial Hypercholesterolemia

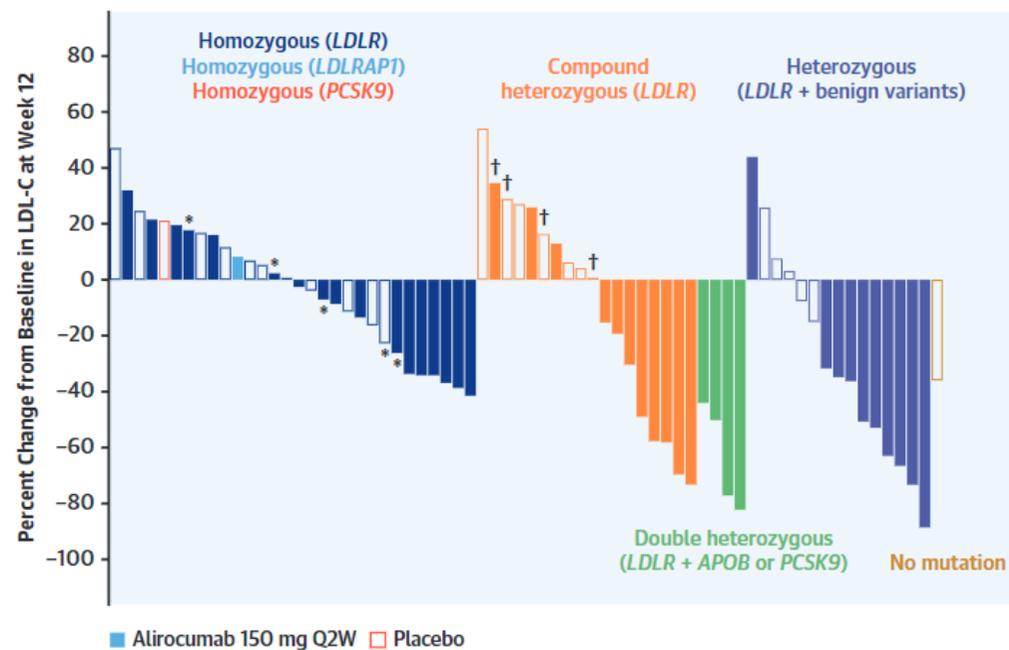
The ODYSSEY HoFH Trial JACC 2020;76:131

FIGURE 2 Percent Change From Baseline in LDL-C Over Time According to Treatment Randomization (Intention-to-Treat Analysis)



LS mean \pm SE were calculated using a mixed-effect model with repeated measures approach. LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LS = least squares; Q2W = every 2 weeks.

FIGURE 3 Percent Change From Baseline in LDL-C at Week 12 According to Genotyping Results



The waterfall plot shows percentage change in LDL-C from baseline at week 12 for each trial participant grouped by genotyping results. **Filled boxes** indicate treatment with alirocumab whereas **open boxes** indicate placebo treatment. *Null/null (LDLR activity <2%). †Single null LDLR variant. APOB = gene encoding apolipoprotein B100; LDLR = gene encoding low-density lipoprotein receptor; LDLRAP1 = gene encoding low-density lipoprotein receptor adaptor protein 1; PCSK9 = gene encoding proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; other abbreviations as in Figure 2.

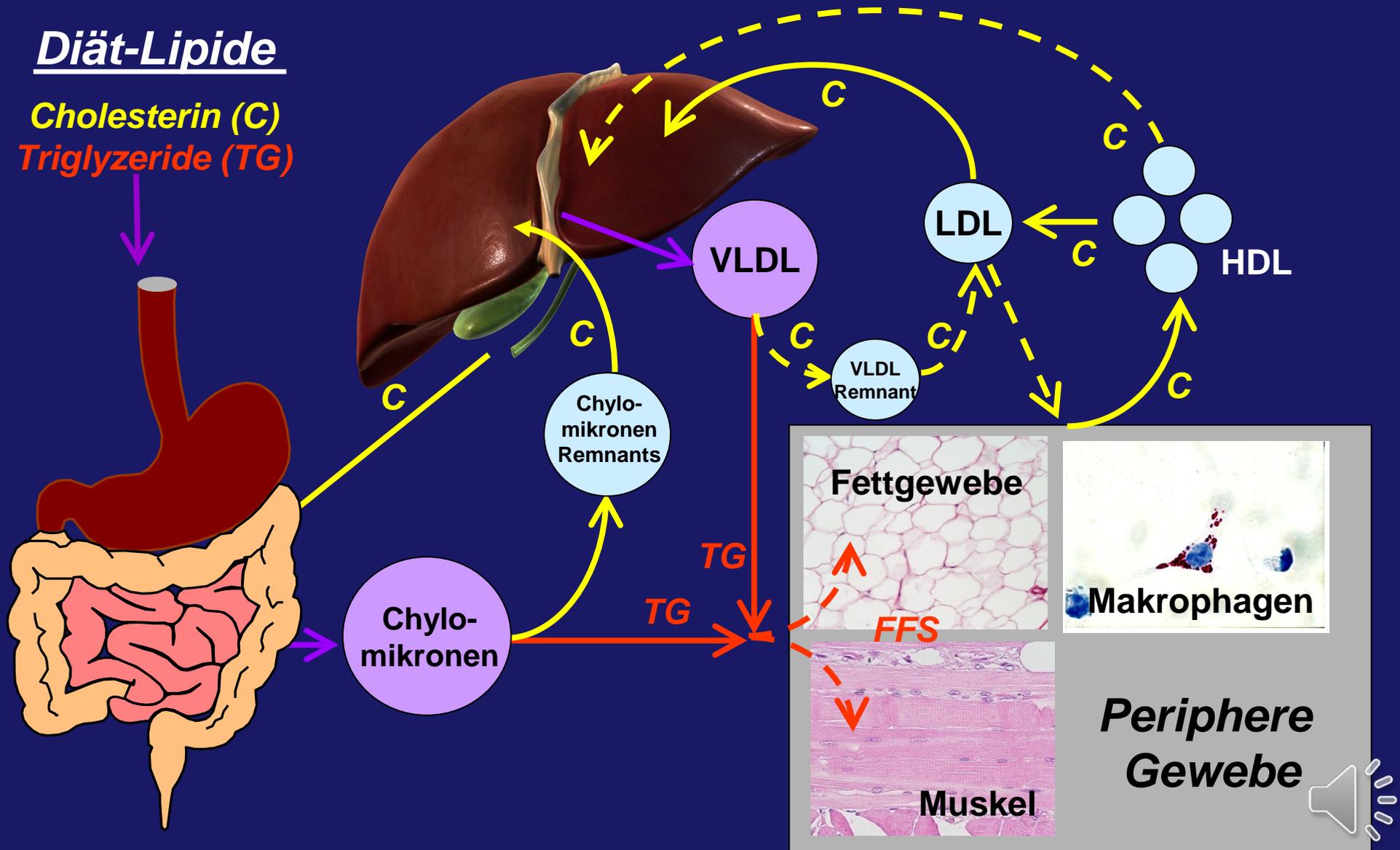
Fallbeispiel 2

In Ihre internistische Praxis wird ein 47-jähriger Patient überwiesen, bei dem durch den Hausarzt erhöhte Lipidwerte festgestellt wurden. Seit etwa 15 Jahren besteht eine arterielle Hypertonie. Wegen eines vor einem Jahr festgestellten Vorhofflimmerns wird der Patient antikoaguliert. Der Vater des Patienten erlitt mit 45 Jahren den ersten Herzinfarkt und verstarb mit 55 Jahren am dritten Myokardinfarkt. Der Patient ist im guten AZ, aber mit 122 kg bei 1.79 m Körpergröße deutlich adipös. Der Blutdruck beträgt unter antihypertensiver Medikation 140/80 mm Hg. Der Patient hat nie geraucht. Seine Basislaborwerte sind wie folgt:

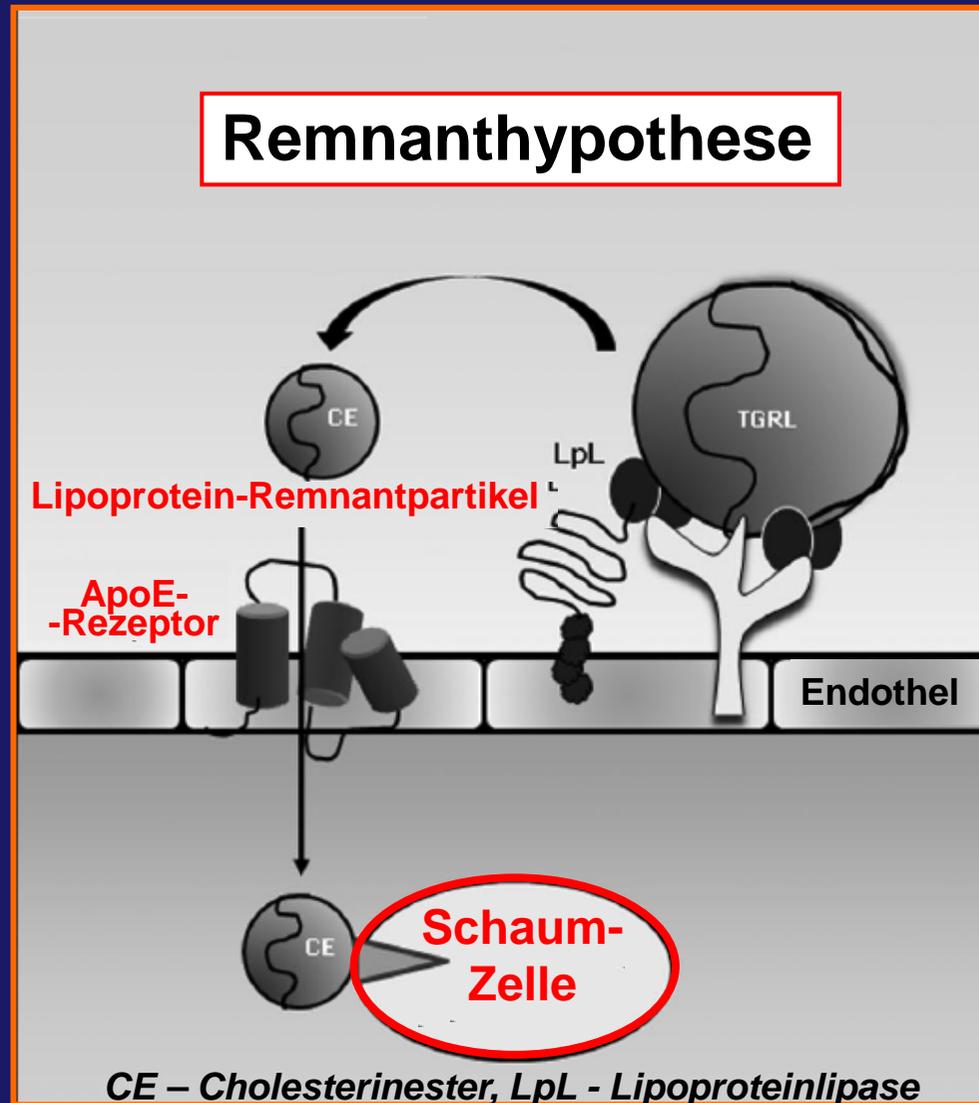
Glukose	97 mg/dL (70 – 100)
HbA1c	5,6% (3.4 – 6.3)
Harnsäure	6,2 mg/dL (2 – 7)
CK	163 U/L (< 170)
GOT	66 U/L (< 50)
GPT	71 U/L (< 50)
Gesamtcholesterin	188 mg/dL (< 200)
Triglyzeride	250 mg/dL (< 150)
HDL-Cholesterin	32 mg/dL (> 40)
LDL-Cholesterin	104 mg/dL (risikoabhängig)

Wie bewerten Sie diese Befundkonstellation? Welche pathophysiologische Bedeutung hat die Erhöhung der Konzentration von Triglyzeriden? Wie ist die pathophysiologische Grundlage?

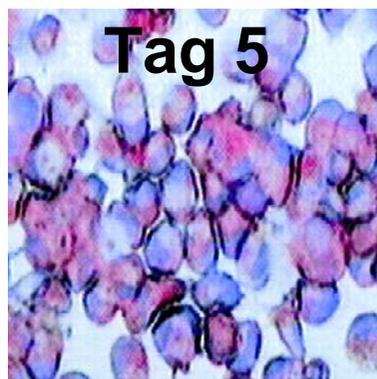
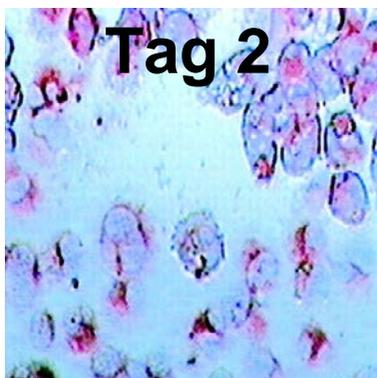
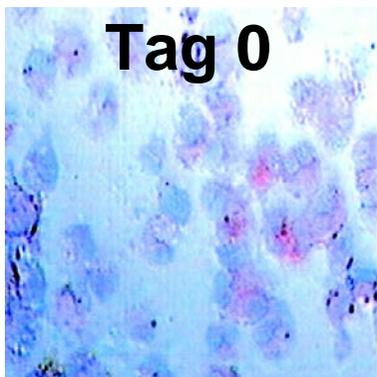
Transport von Lipiden im Blut



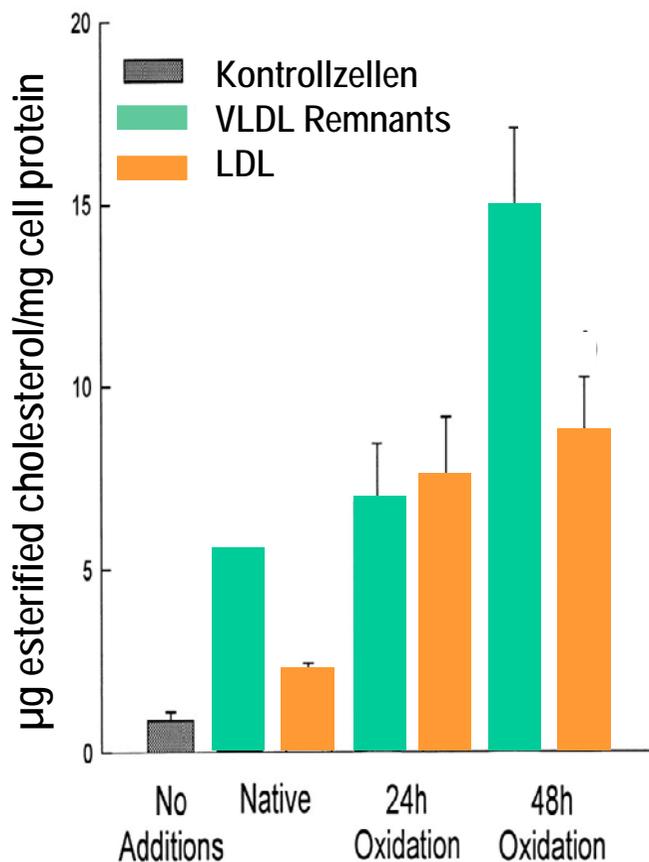
Proatherogene Wirkung von Triglyzeriden Rolle von Lipoprotein-Remnants



VLDL-Remnants sind proatherogen



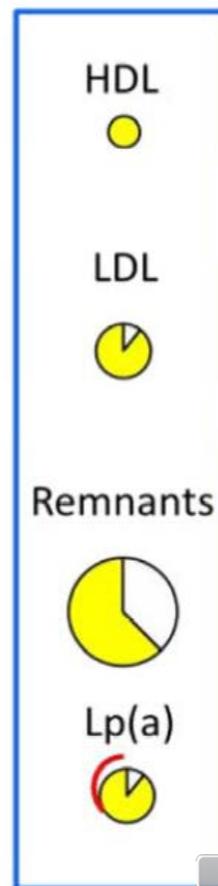
Aufnahme von VLDL-Remnants in Makrophagen



Nicht-nüchternes Lipidprofil

*“The good,
the bad,
and the ugly”*

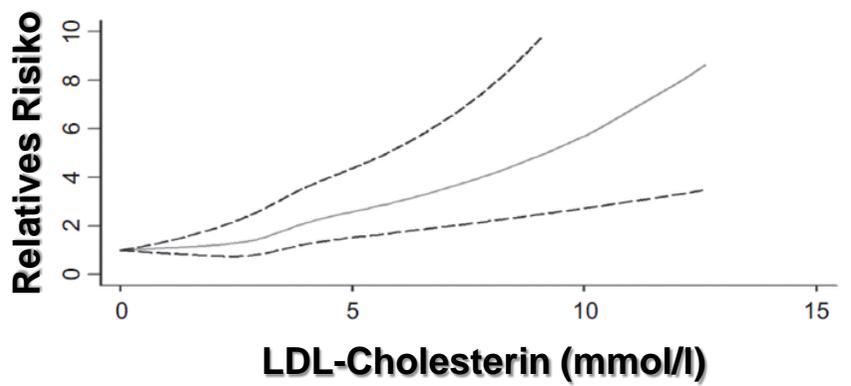
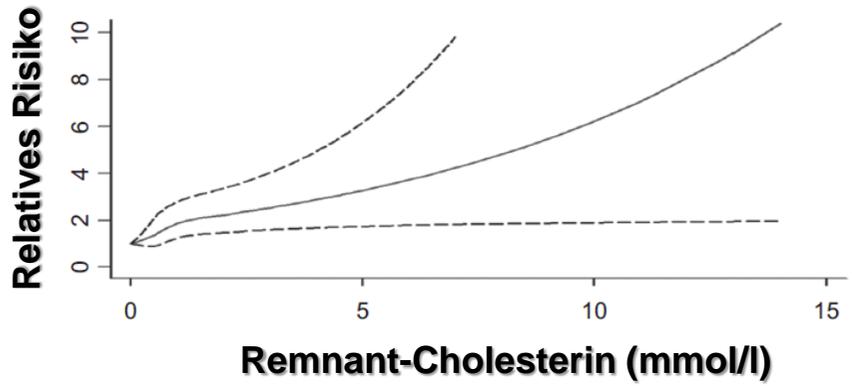
○ Triglycerides
● Cholesterol



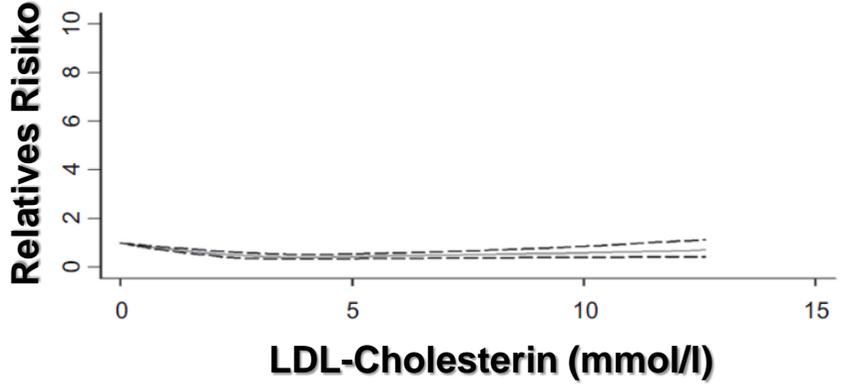
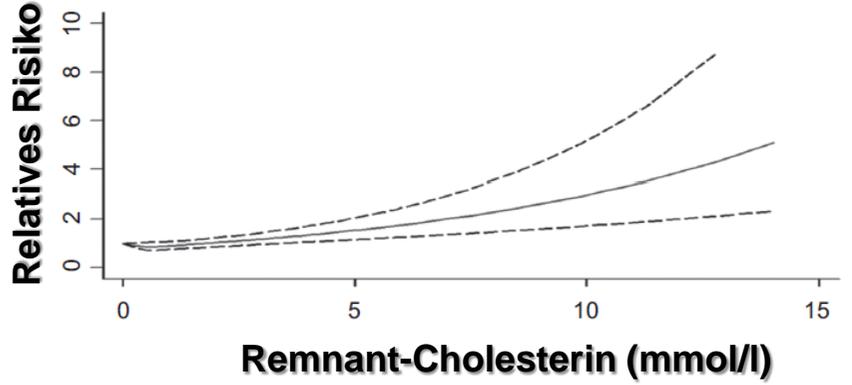
Copenhagen Heart Study und Copenhagen General Population Study

Koronare und Gesamtmortalität in Abhängigkeit von Remnant-Cholesterin und LDL-Cholesterin

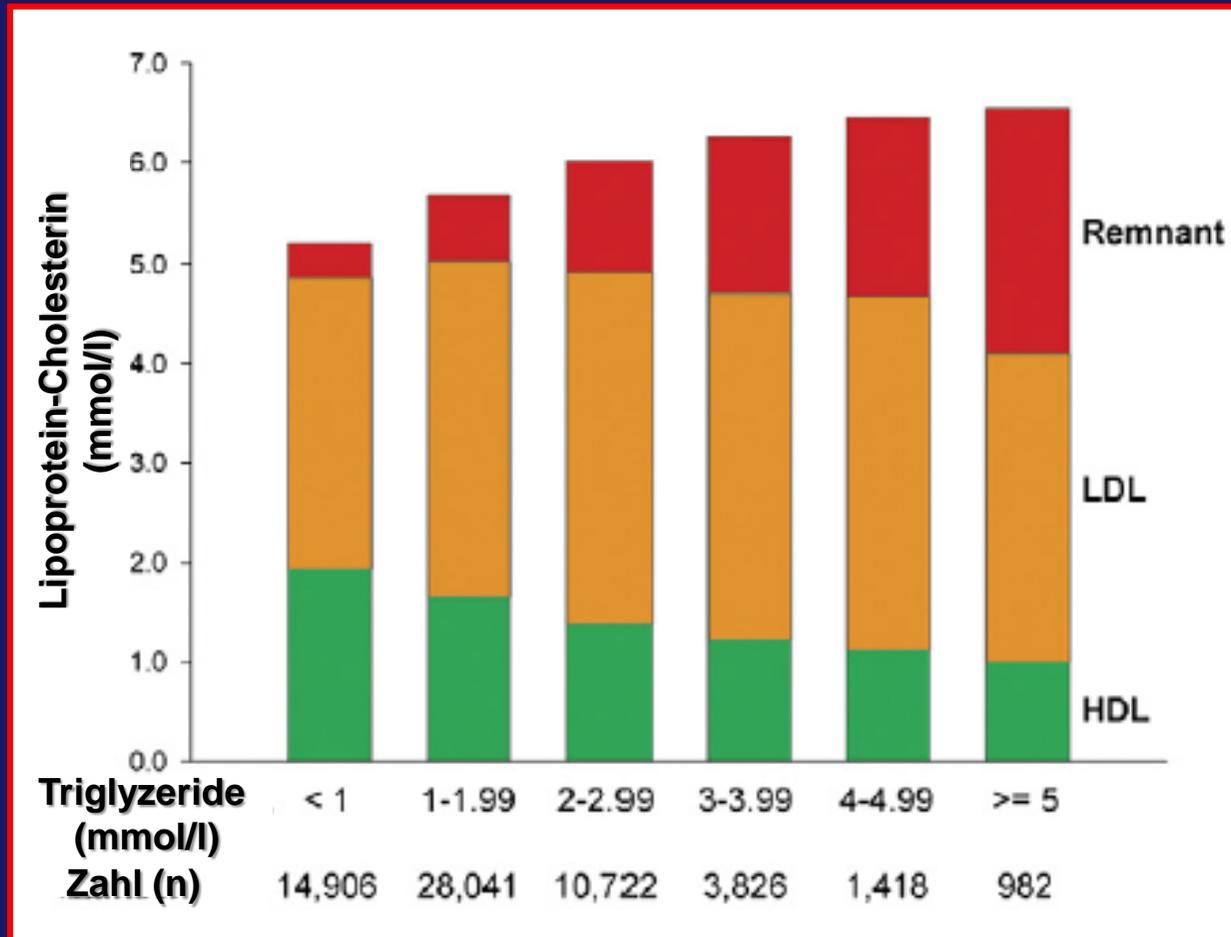
Koronare Sterblichkeit



Gesamtsterblichkeit

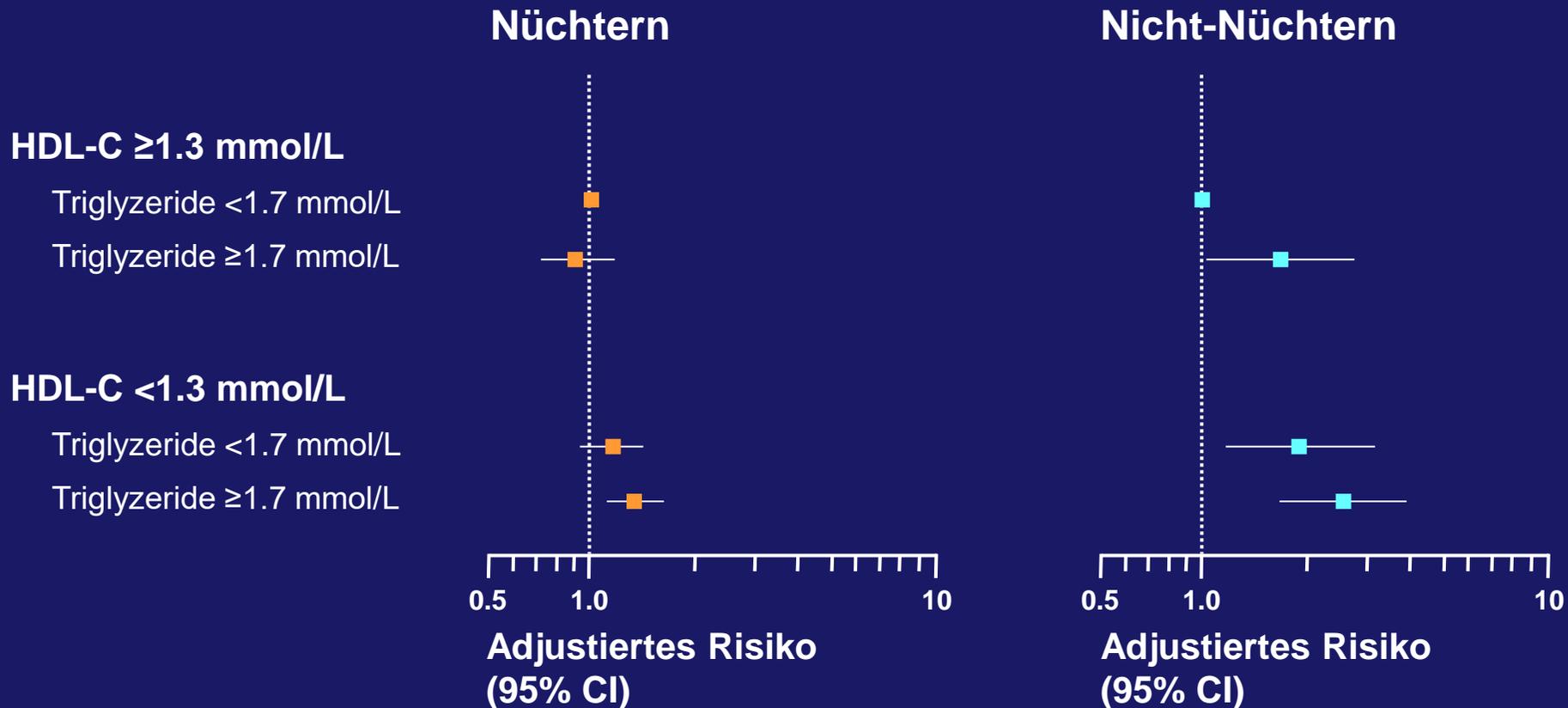


Assoziation zwischen Nicht-Nüchtern-Triglyzeriden und Remnant-Cholesterin



Women's Health Study

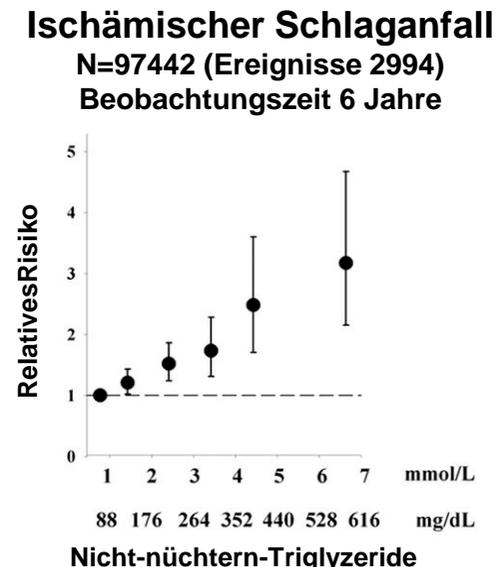
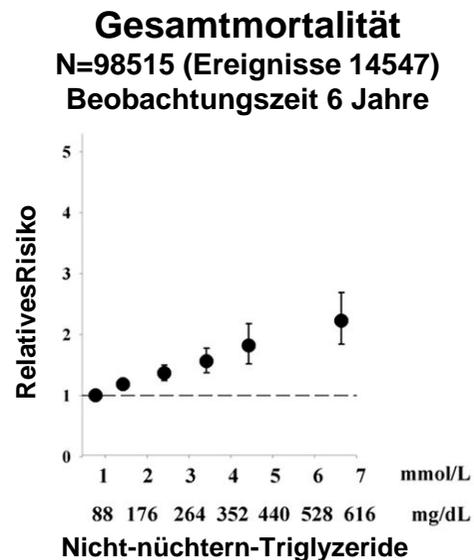
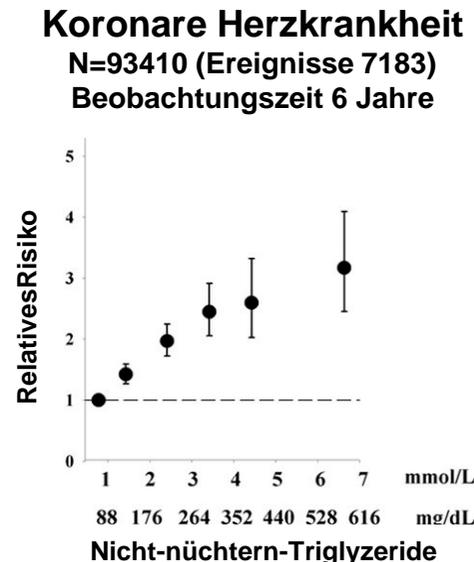
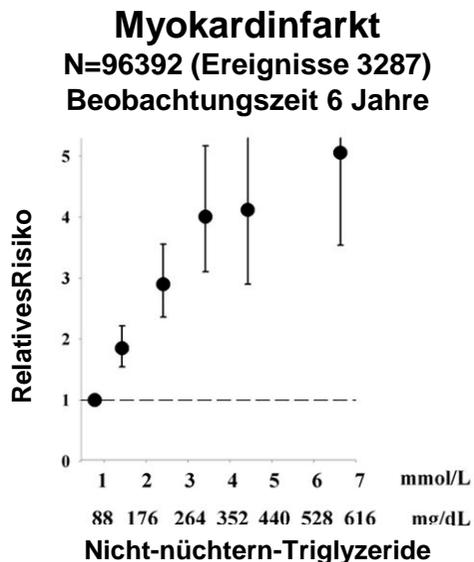
Kardiovaskuläres Risiko und Triglyzeride



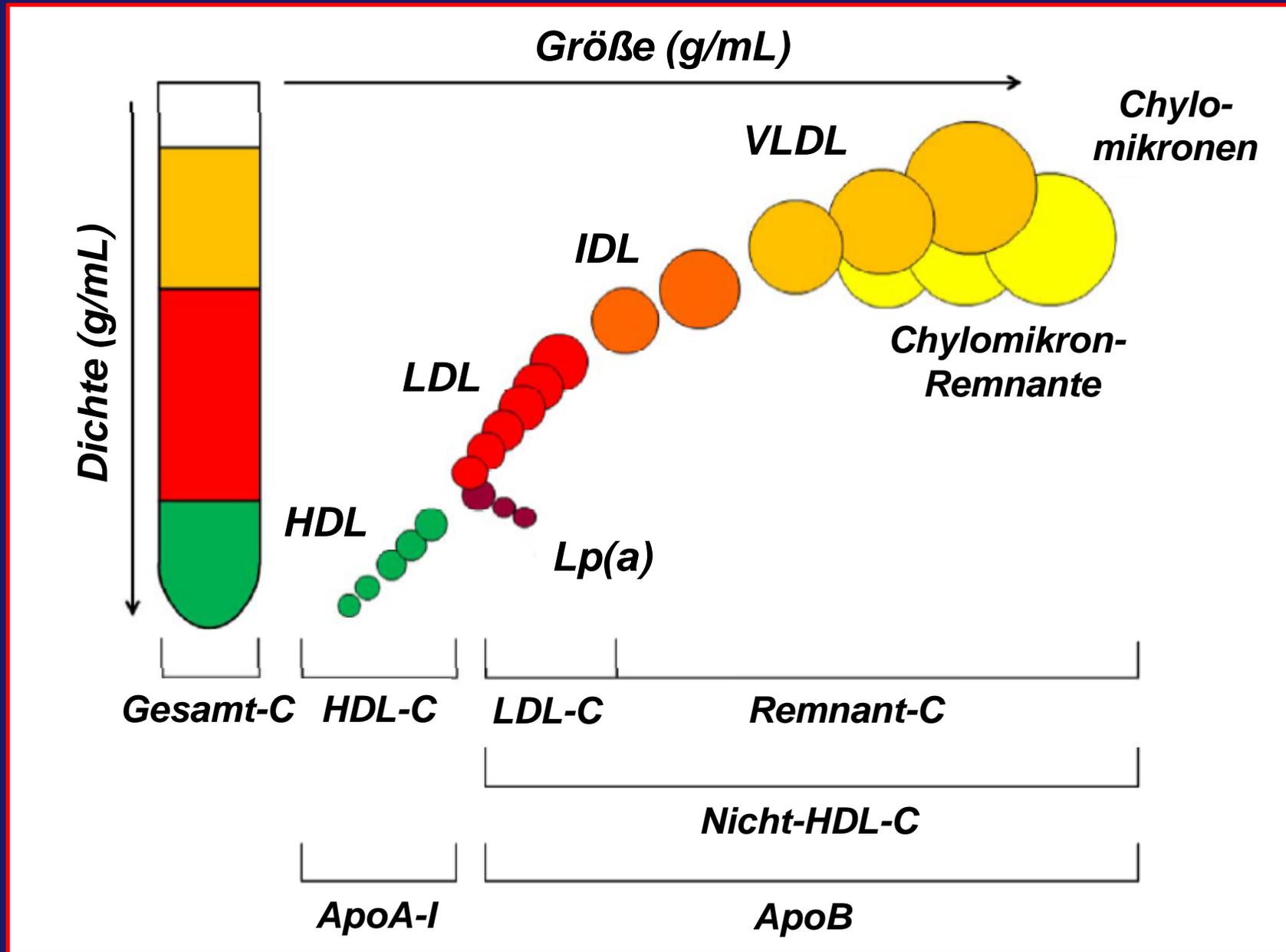
Prospektive Studie mit 26.509 Frauen; Relatives Risiko adjustiert auf Blutdruck, Rauchen, Diabetes, Gesamtcholesterin, BMI und hsCRP.; Bansal S et al. *JAMA*. 2007;298:309–316

Copenhagen Heart Study und Copenhagen General Population Study

Häufigkeit von Herzinfarkt, Ischämischer Herzkrankheit, Ischämischem Schlaganfall, und Gesamtmortalität in Abhängigkeit von nicht-nüchtern-Triglyzeridwerten



Distribution von Apo- und Lipoproteinen



Fallbeispiel 2 - Fortsetzung

Wie schätzen Sie das Remnant-Cholesterin bei dem Patient? Welche prognostische und therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus? Wie soll das Blut für die Untersuchung der Lipidwerte abgenommen werden?

Nicht-HDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin

$$188 \text{ mg/dL} - 32 \text{ mg/dL} = 156 \text{ mg/dL}$$

Remnant-Cholesterin = Nicht-HDL-Cholesterin - LDL-Cholesterin

$$156 \text{ mg/dL} - 104 \text{ mg/dL} = 52 \text{ mg/dL}$$

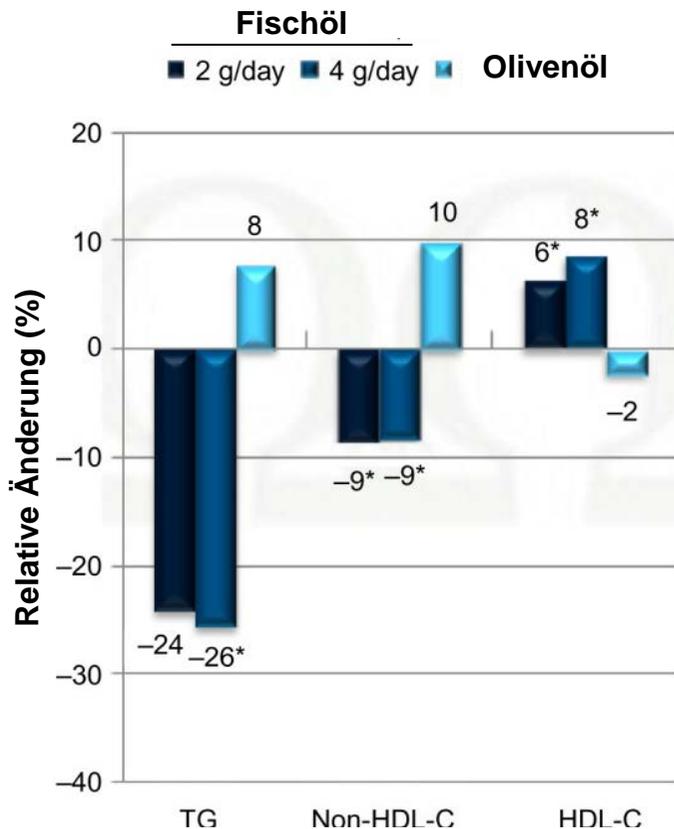
Risiko	LDL-C-Ziel	ApoB-Ziel	Nicht-HDL-C-Ziel
Extrem	<1,0 mmol/l (40 mg/dl)	–	–
Sehr hoch	≥50 %ige Reduktion und 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	<65 mg/dl	<2,2 mmol/l (85 mg/dl)
Hoch	≥50 %ige Reduktion und 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	<80 mg/dl	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Moderat	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)	<100 mg/dl	<3,4 mmol/l (130 mg/dl)
Niedrig	<3,0 mmol/l (116 mg/dl)	–	–

Fallbeispiel 2 - Fortsetzung

Lassen sich die erhöhten Triglyzeridwerte therapieren?

- Sport und Diät
- Fischöl
- Fibrate

Effekt von Supplementation mit Omega-3-ungesättigten Fettsäuren auf Plasmalipide und koronares Risiko



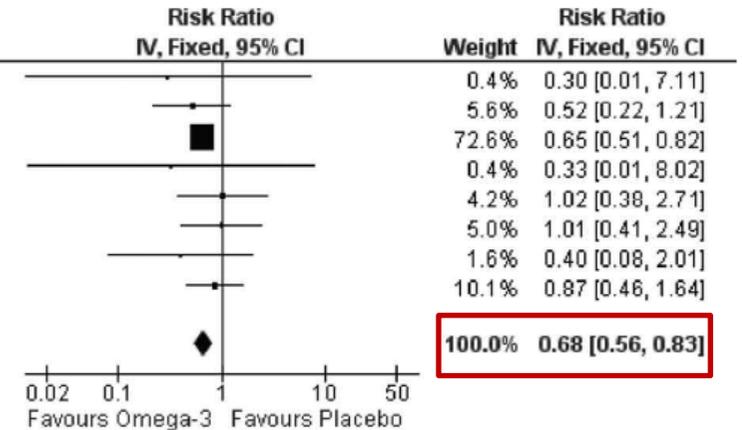
Herztotd

Source

Sacks,1995 [39]
 Singh,1997 [40]
 Marchioli,1999 [32]
 Von Schasck,1999 [41]
 Nilsen,2001 [42]
 Leaf,2005 [43]
 Raitt,2005 [44]
 Yokoyama,2007 [33]

Total (95% CI)

Chi² = 3.35, df = 7 (P = 0.85); I² = 0%



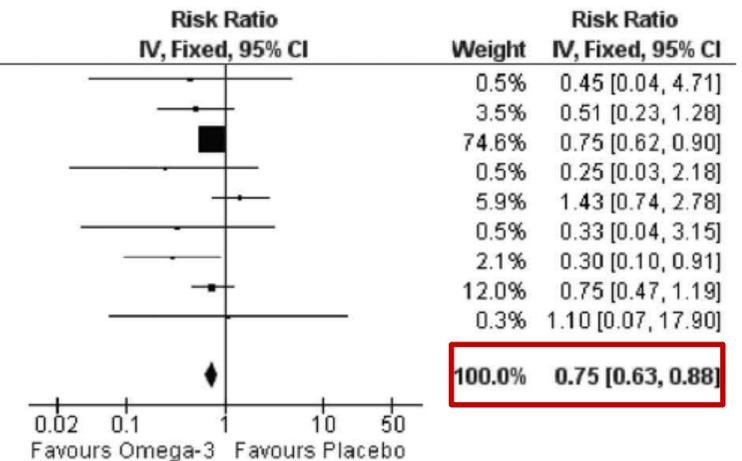
Myokardinfarkt

Source

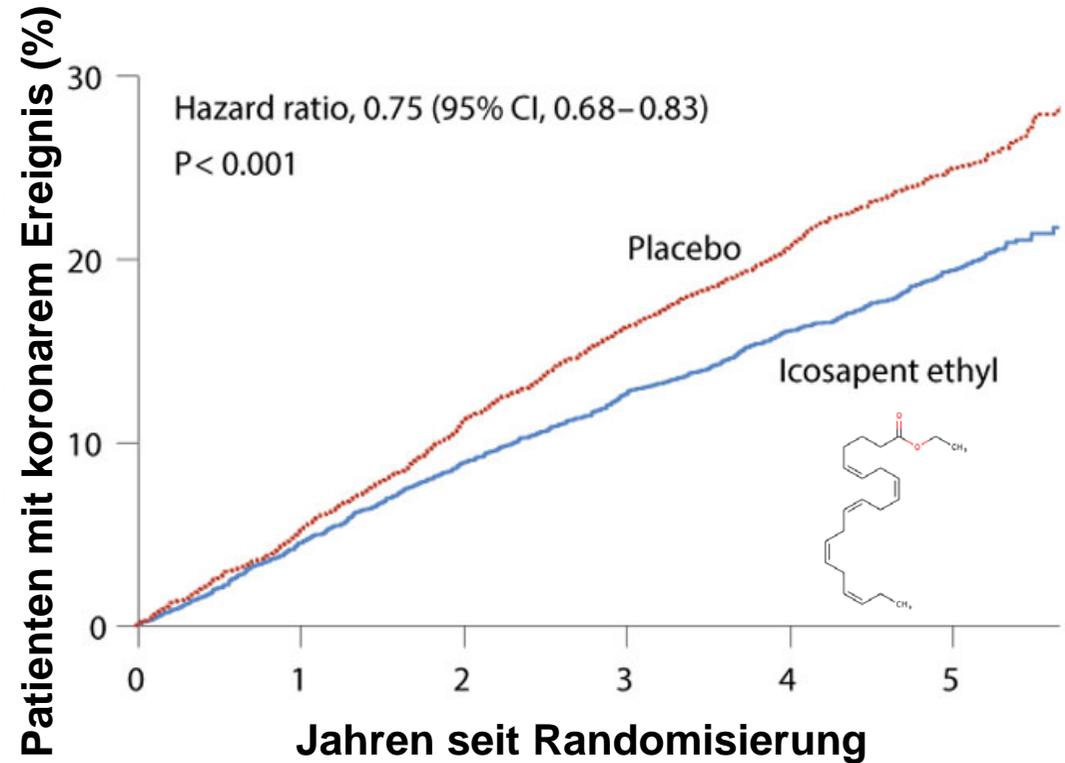
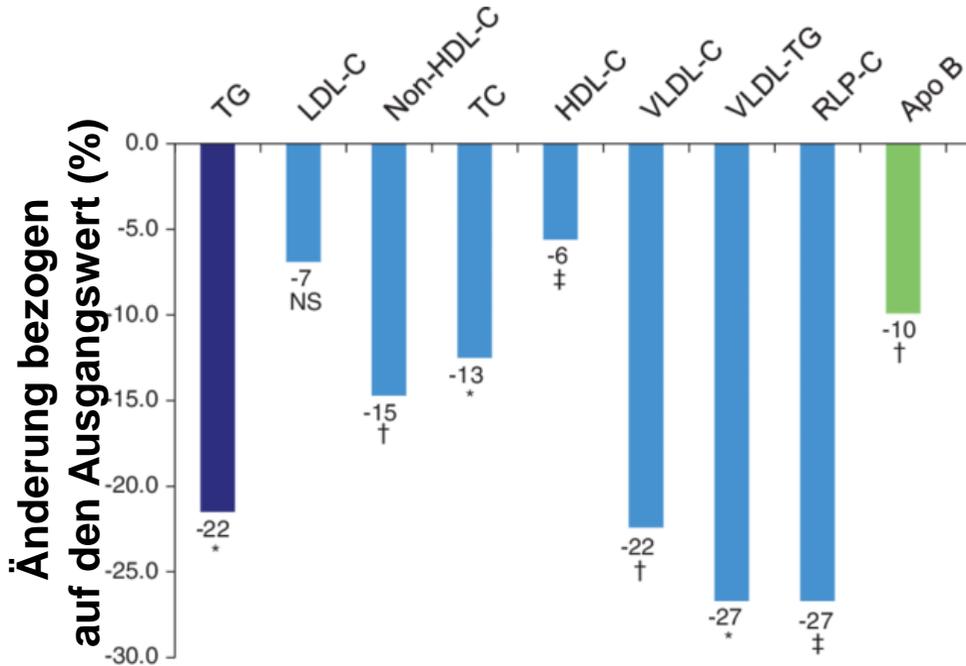
Sacks,1995 [39]
 Singh,1997 [40]
 Marchioli,1999 [32]
 Von Schasck,1999 [41]
 Nilsen,2001 [42]
 Raitt,2005 [44]
 Svensson,2006 [45]
 Yokoyama,2007 [33]
 Macchia,2013 [47]

Total (95% CI)

Chi² = 8.79, df = 8 (P = 0.36); I² = 9%



Effekt von Ethyl-Icosapentat (VASCEPA) auf Plasmalipide und koronares Risiko



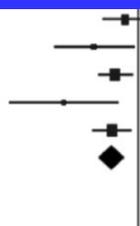
Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al (2019) Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11–22

Fibrate bei Patienten mit atherogener Dyslipidämie

Hoche Triglyzeride

ACCORD 2010 ¹²	104	934	114	888	22.9%	0.87 [0.68, 1.11]
BIP 2005 ²³	28	234	44	225	9.2%	0.61 [0.40, 0.95]
FIELD 2009 ¹⁴	173	1295	210	1222	33.8%	0.78 [0.65, 0.94]
HHS 1992 ²⁴	15	540	32	506	5.1%	0.44 [0.24, 0.80]
VA HIT 2001 ¹¹	118	590	159	595	29.1%	0.75 [0.61, 0.92]
Subtotal (95% CI)		3593		3436	100.0%	0.75 [0.65, 0.86]
Total events	438		559			

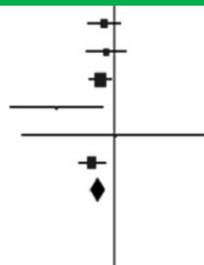
Z=4.04; P<0.0001



Niedriges HDL-C

ACCORD 2010 ¹²	205	1824	223	1772	19.5%	0.89 [0.75, 1.07]
BIP 2005 ²³	129	798	144	818	13.5%	0.92 [0.74, 1.14]
FIELD 2009 ¹⁴	379	2924	437	2896	35.0%	0.86 [0.76, 0.98]
HHS 1992 ²⁴	22	694	39	651	2.6%	0.53 [0.32, 0.88]
LOCAT 1997 ¹⁰	7	197	7	198	0.6%	1.01 [0.36, 2.81]
VA HIT 2001 ¹¹	258	1264	330	1267	28.8%	0.78 [0.68, 0.90]
Subtotal (95% CI)		7701		7602	100.0%	0.84 [0.77, 0.91]
Total events	1000		1180			

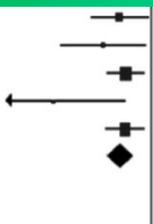
Z=4.12; P<0.0001



Hoche Triglyzeride + Niedriges HDL-C

ACCORD 2010 ¹²	60	485	80	456	18.1%	0.71 [0.52, 0.96]
BIP 2005 ²³	24	184	36	162	8.4%	0.59 [0.37, 0.94]
FIELD 2009 ¹⁴	141	1044	173	970	35.8%	0.76 [0.62, 0.93]
HHS 1992 ²⁴	8	294	23	288	3.1%	0.34 [0.15, 0.75]
VA HIT 2001 ¹¹	118	590	159	595	34.6%	0.75 [0.61, 0.92]
Subtotal (95% CI)		2597		2471	100.0%	0.71 [0.62, 0.82]
Total events	351		471			

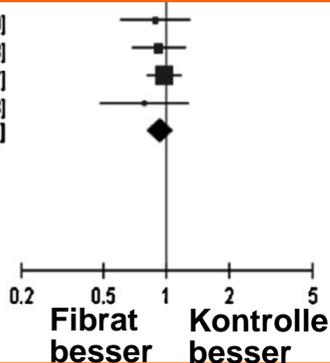
Z=4.76; P<0.00001



Triglyzeride und HDL-C normal

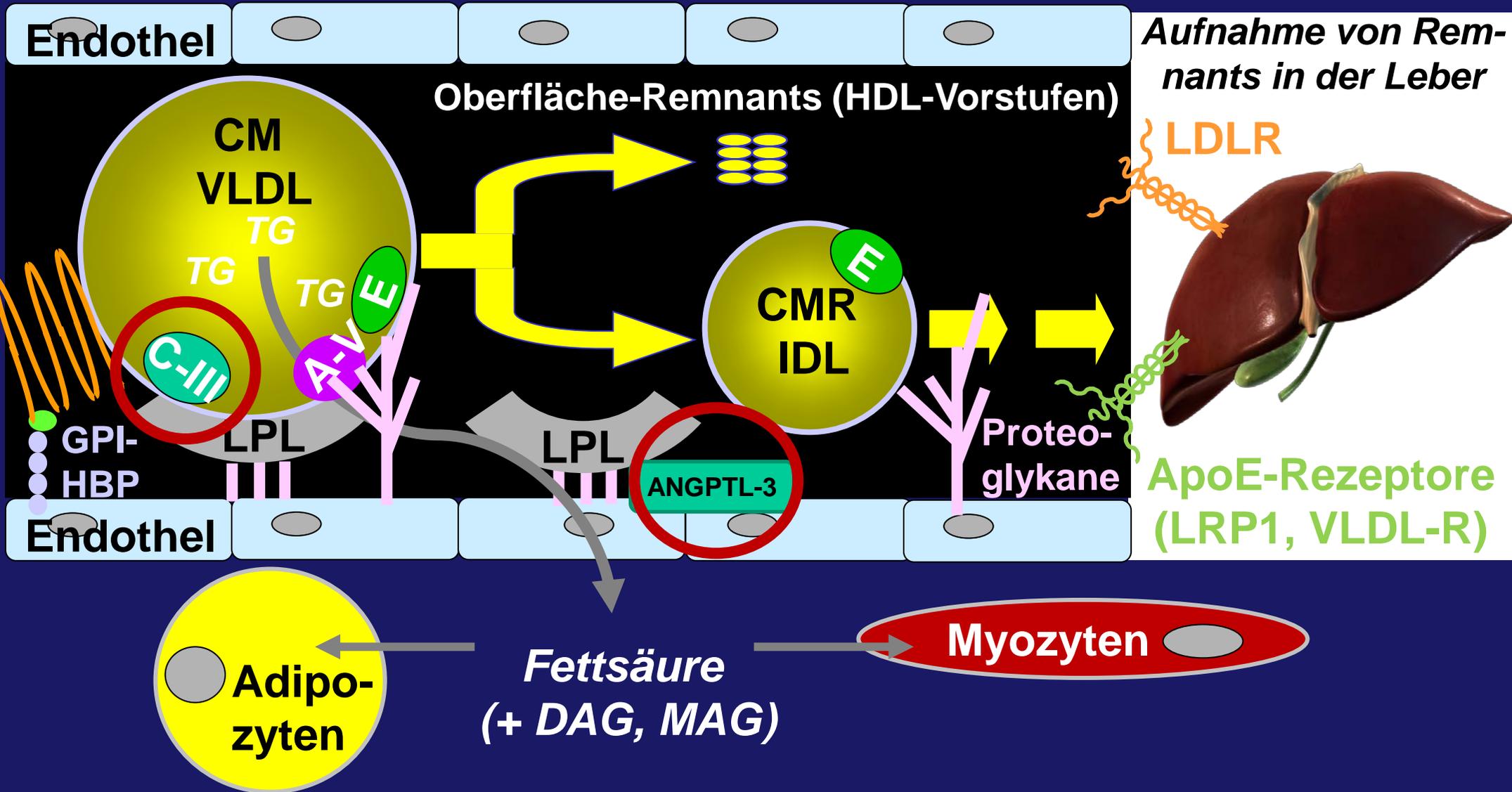
ACCORD 2010 ¹²	42	492	53	549	12.7%	0.88 [0.60, 1.30]
BIP 2005 ²³	78	700	80	661	22.1%	0.92 [0.69, 1.23]
FIELD 2009 ¹⁴	201	1720	209	1752	57.4%	0.98 [0.82, 1.17]
HHS 1992 ²⁴	27	1111	36	1161	7.8%	0.78 [0.48, 1.28]
Subtotal (95% CI)		4023		4123	100.0%	0.94 [0.82, 1.08]
Total events	348		378			

Z=0.91; P=0.37

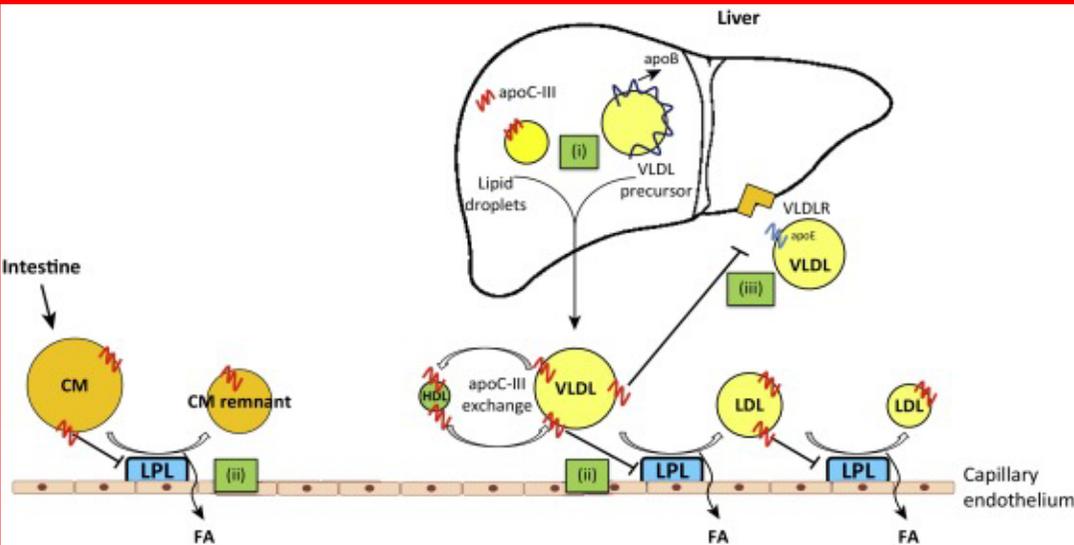


**Metaanalyse : 6 Fibrat-Studien
mit 25078 Probanden
Lee et al., Atherosclerosis 2011
217:492**

Lipolyse von triglyzeridreichen Lipoproteinen



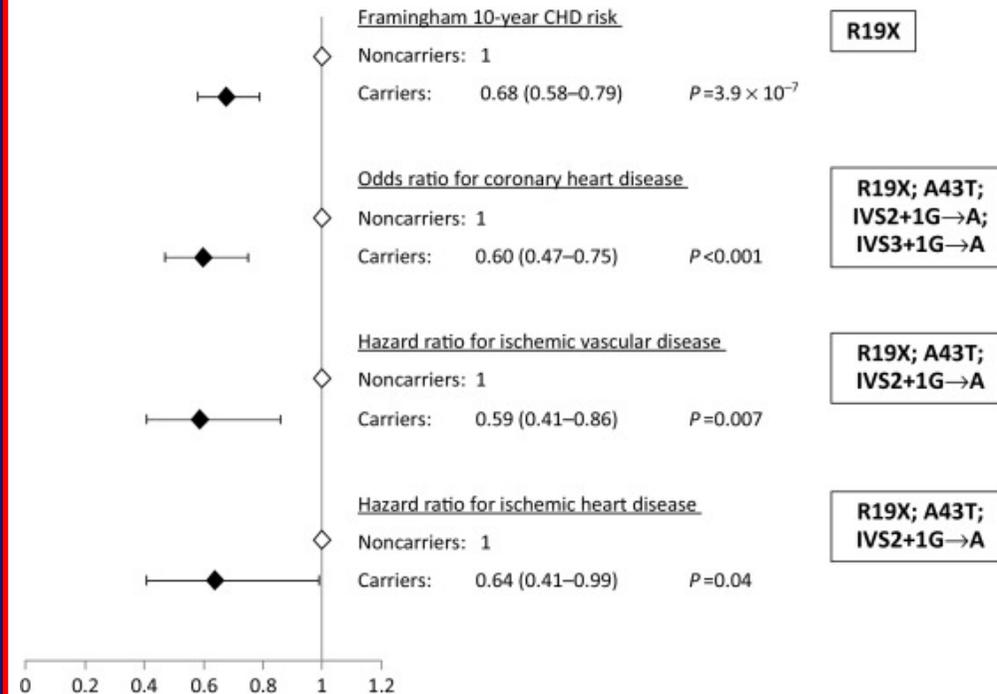
Apolipoprotein C-III



Funktion von Apo C-III

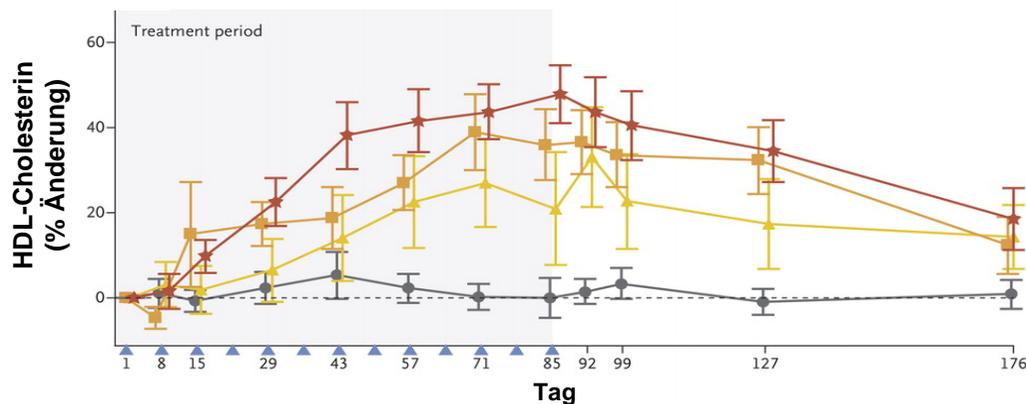
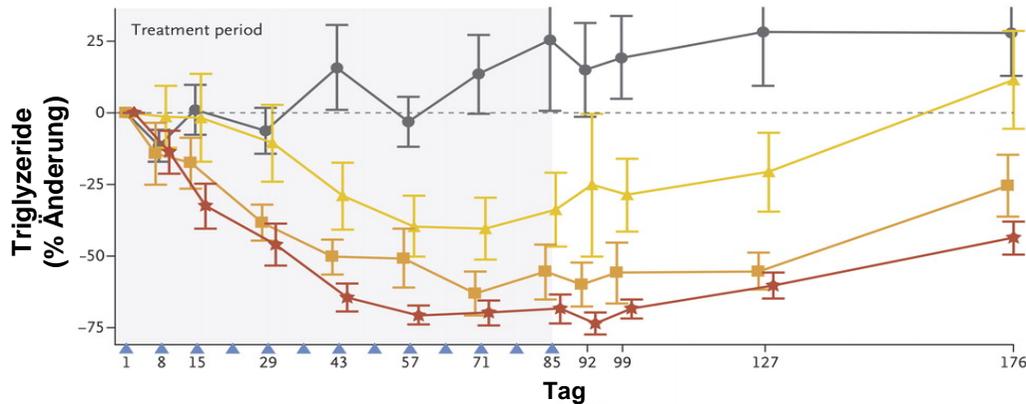
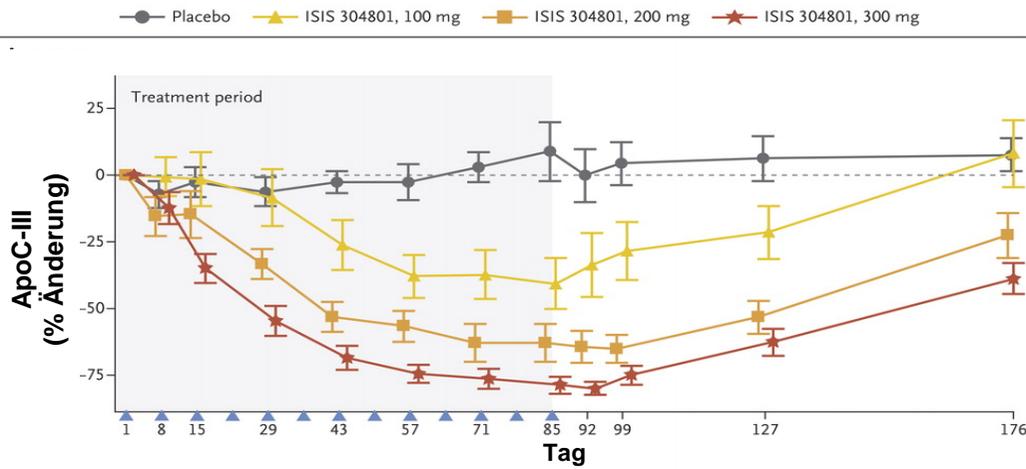
- i. verstärkt die Produktion von VLDL-1 in der Leber
- ii. hemmt die Aktivität von Lipoproteinlipase
- iii. hemmt die Bindung von ApoB- und ApoE-haltigen Lipoproteinen (LDL, IDL) an Rezeptoren (LDL-R, LRP1, VLDL-R)
- iv. verstärkt die Bindung von LDL an Proteoglykane
- v. verstärkt die endotheliale Dysfunktion

Koronares Risiko bei Patienten mit „loss-of-function“ ApoC-III-Varianten



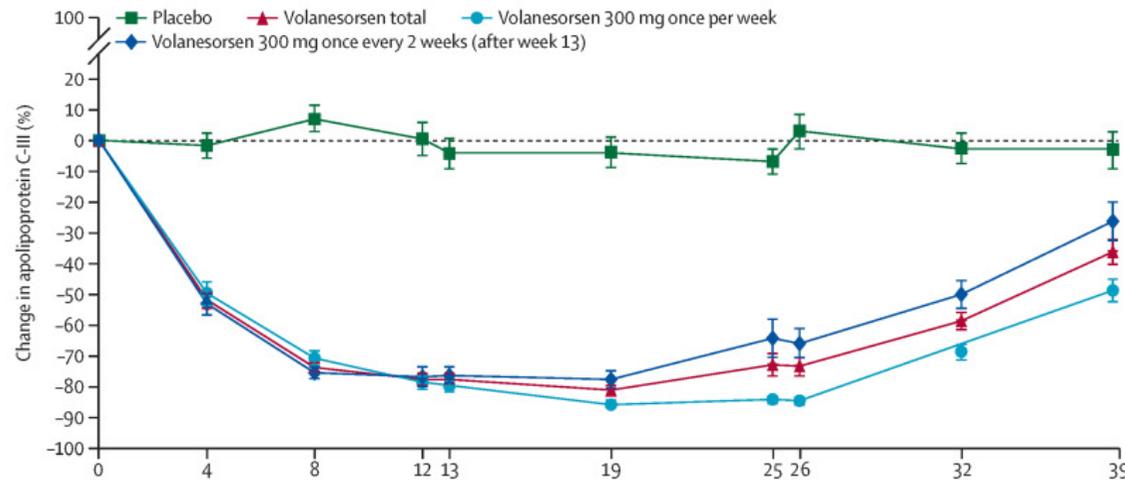
TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project
National Heart, Lung, and Blood Institute.
N Engl J Med. 2014;371:22-31

Effekt von Volanesorsen (ISIS-ApoC-III_{RX}) auf Plasmalipide

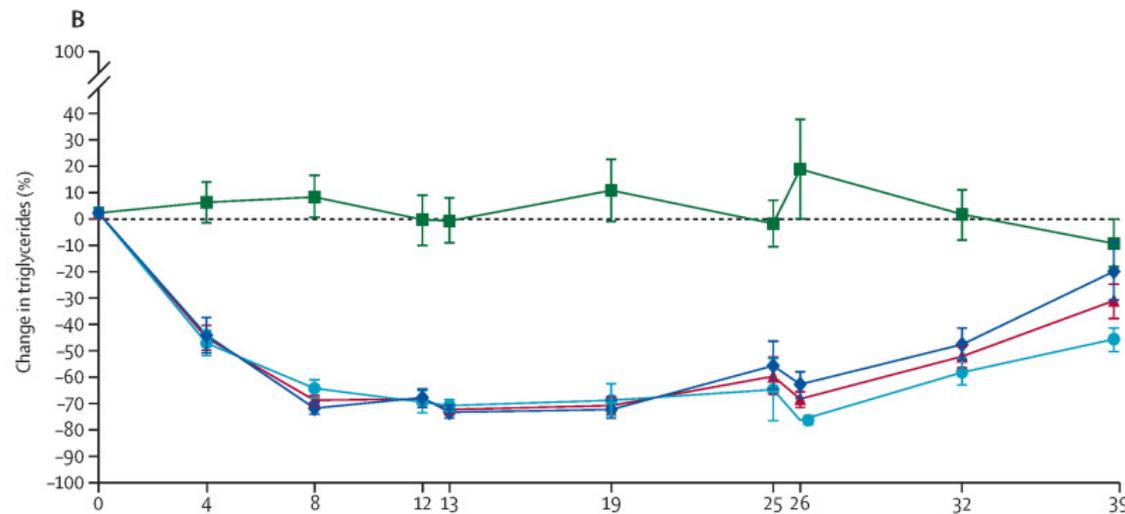


Gaudet D et al.
N Engl J Med. 2015;373:438-47

Efficacy and safety of volanesorsen in patients with multifactorial chylomicronaemia (COMPASS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



Number at risk											
Placebo	38	37	36	30	36	35	29	35	30	32	32
Volanesorsen total	75	74	64	61	68	58	57	62	55	57	57
Volanesorsen once per week	25	25	24	24	25	25	25	25	25	25	25
Volanesorsen once every 2 weeks	50	49	40	37	43	33	32	37	30	32	32



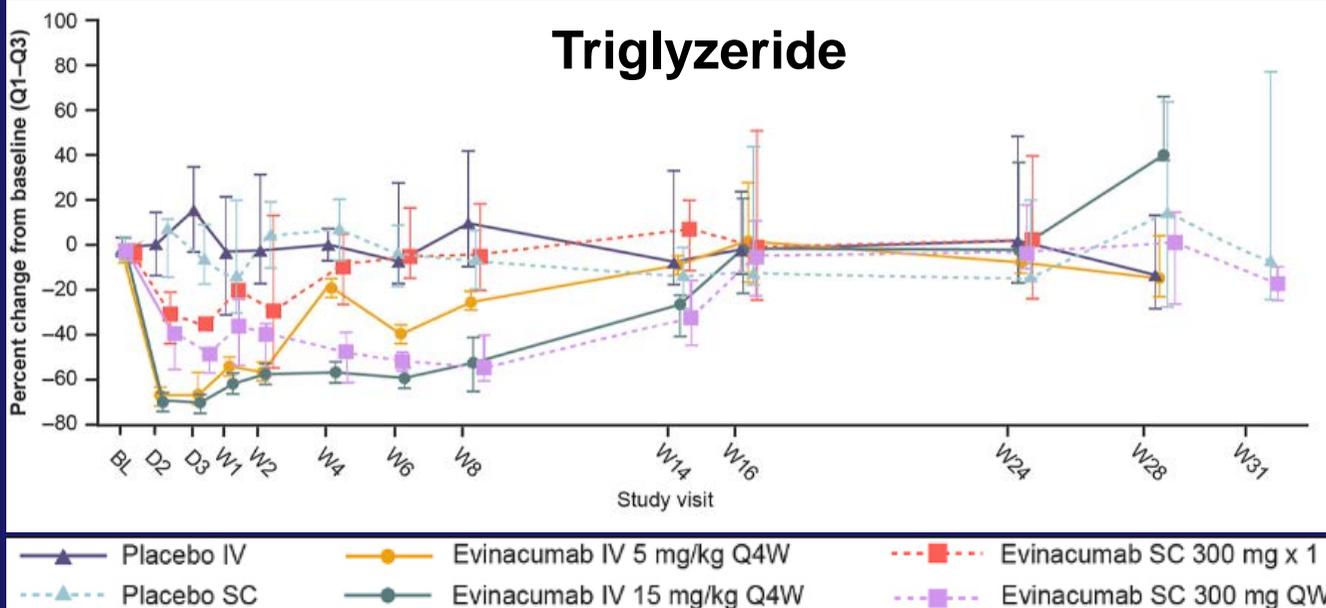
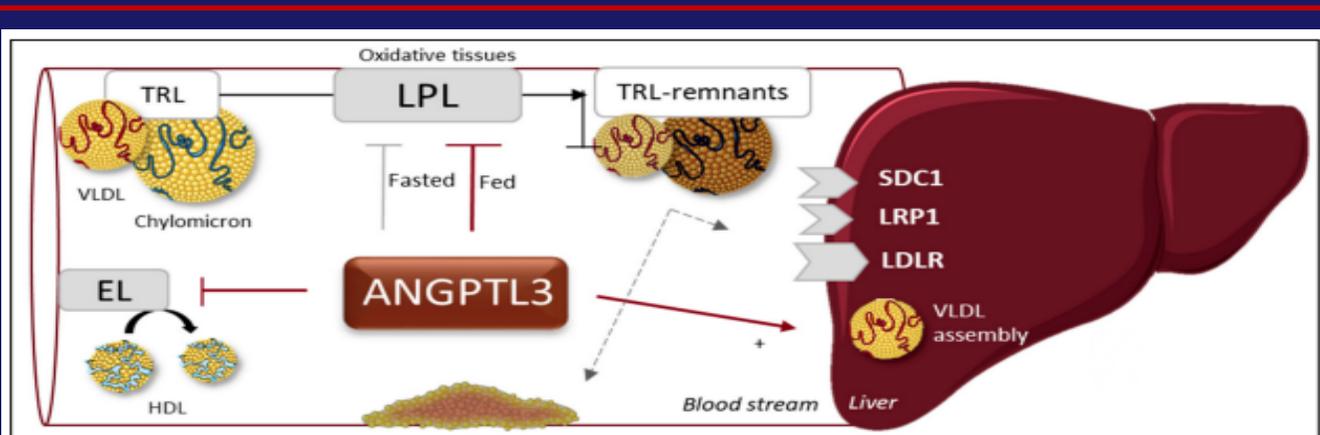
Number at risk											
Placebo	38	37	36	30	36	35	29	35	30	32	32
Volanesorsen total	75	74	65	61	68	58	57	62	55	57	57
Volanesorsen once per week	25	25	24	24	25	25	25	25	25	25	25
Volanesorsen once every 2 weeks	50	49	41	37	43	33	32	37	30	32	32

Pancreatitis – Fälle

- Placebo 5/38 (13%)
- Volanesorsen 0/72 (0%)

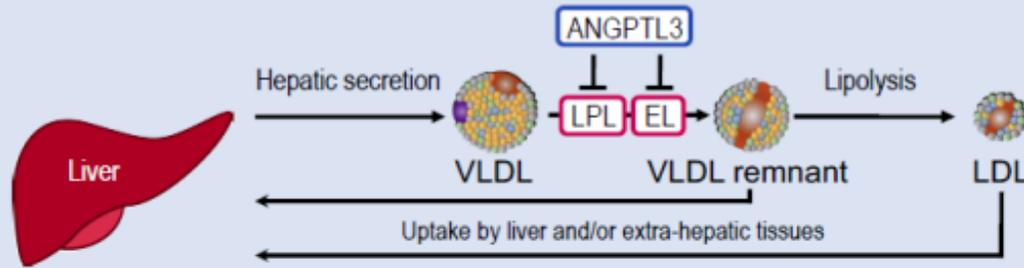
Angiopoetin-ähnliches Protein 3 (ANGPTL-3)

Wirkung auf Triglyzeride

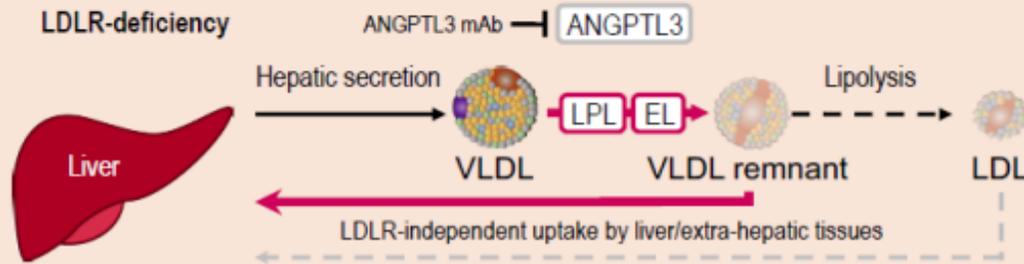


Hemmung von ANGPTL-3 mit Evinacumab Wirkung auf LDL-Cholesterin

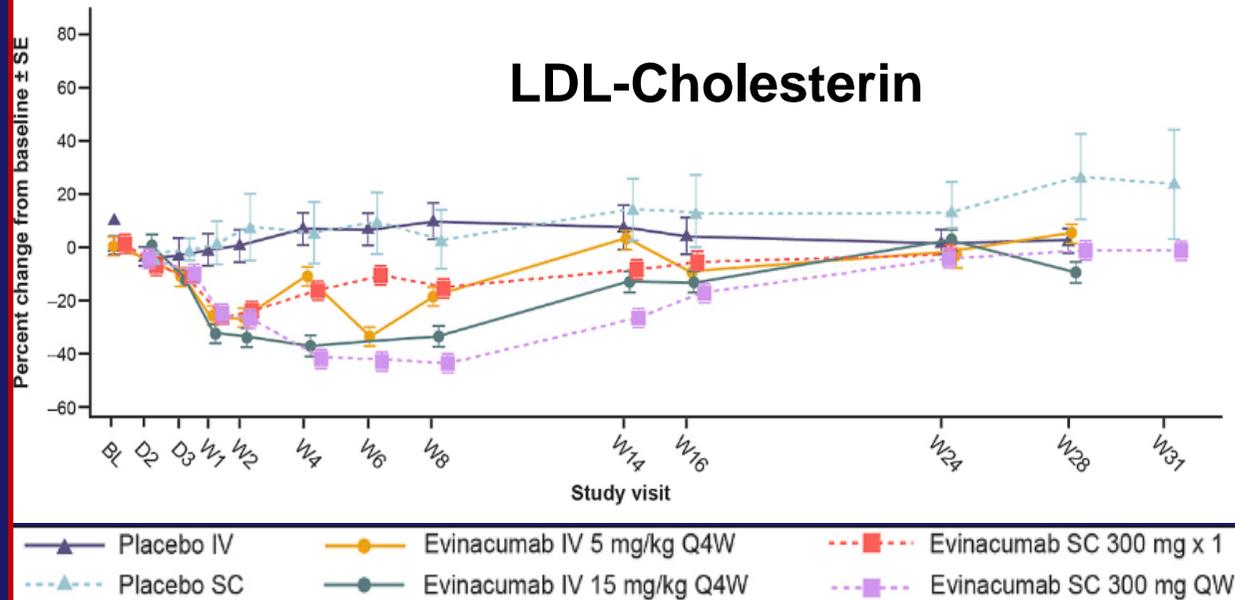
APOB-containing lipoprotein turnover in the circulation is governed by ANGPTL3



ANGPTL3 inhibition promotes lipolysis and VLDL remnant clearance without LDLR

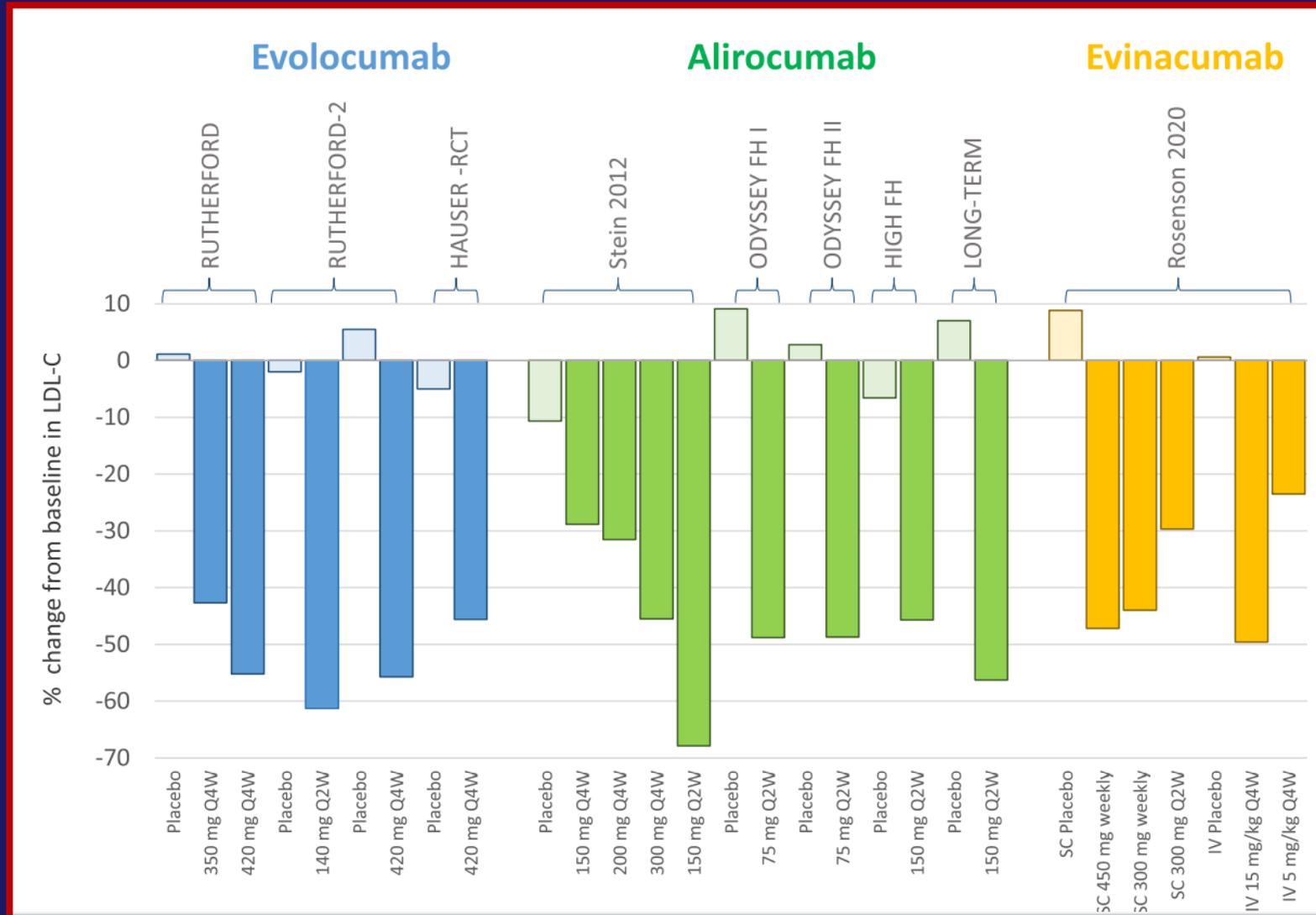


LDL-Cholesterin



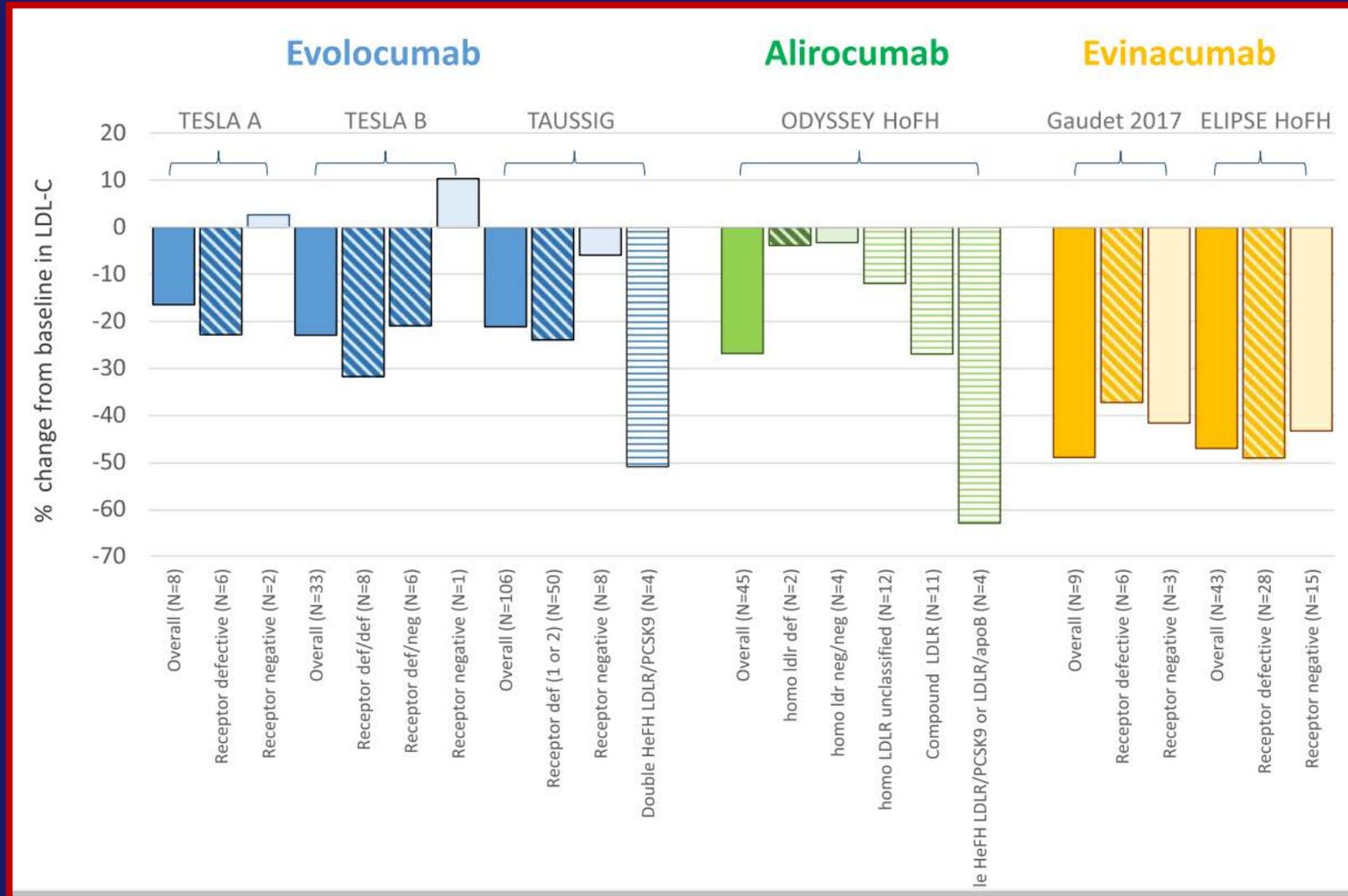
Hemmung von ANGPTL-3 mit Evinacumab

Wirkung auf LDL-Cholesterin in heterozygoter FHC

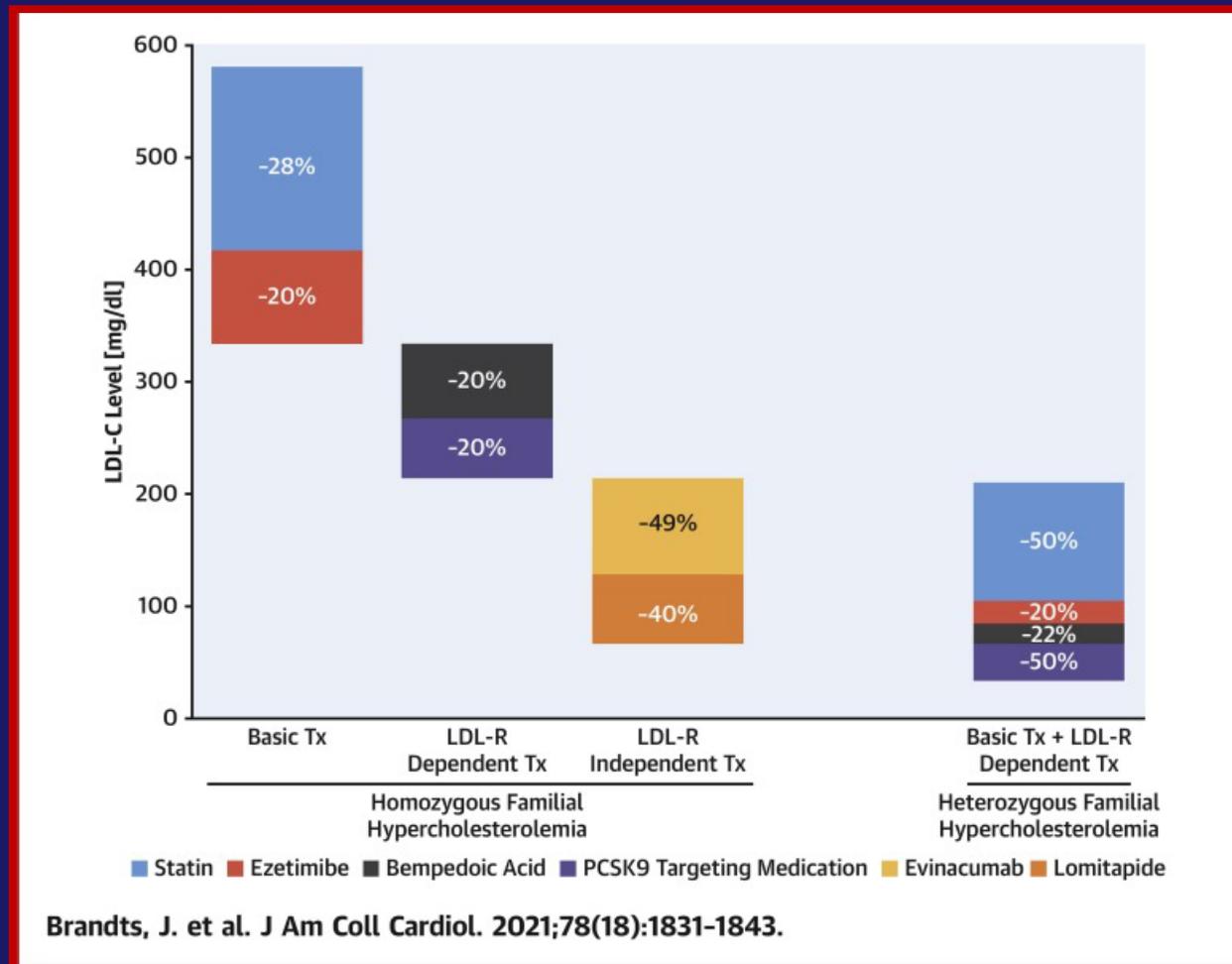


Hemmung von ANGPTL-3 mit Evinacumab

Wirkung auf LDL-Cholesterin in homozygoter FHC



Neue therapeutische Konzepte in hetero- und homozygoter familiärer Hypercholesterinämie



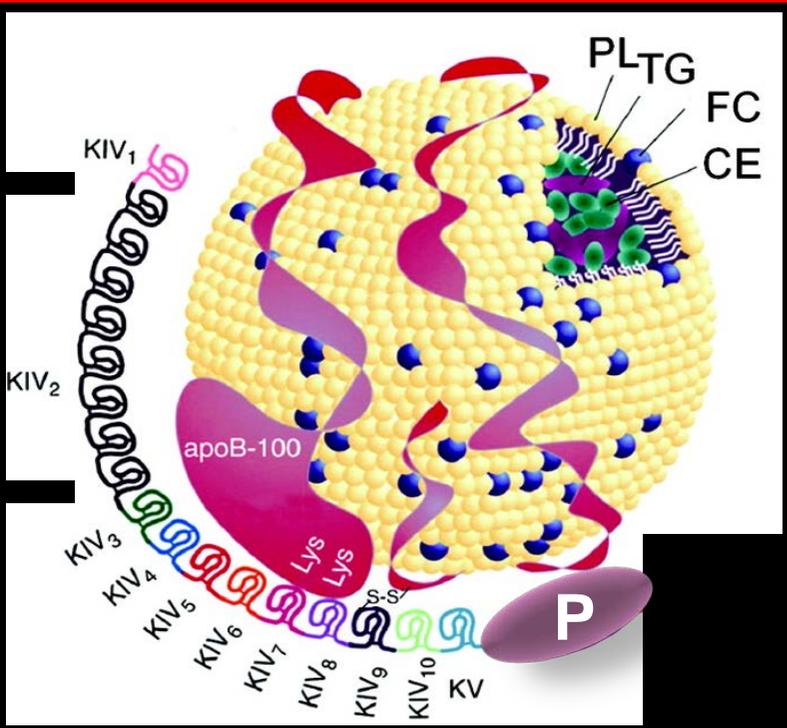
Fallbeispiel 3

In die Lipidambulanz wird ein 52-jähriger Patient mit überwiesen, bei dem im Karotiden-Ultraschall eine signifikante Arteriosklerose aufgefallen war. Wegen eines vor einem Jahr festgestellten Vorhofflimmerns wird der Patient antikoaguliert. Beim Hausarzt liegen die Gesamtcholesterin und Triglyzeride im Normbereich. Die Familienanamnese ist negativ, Patient befindet sich in gutem Zustand und ist normalgewichtig. Blutdruck ist unauffällig. Der Patient hat nie geraucht. Seine Basislaborwerte sind wie folgt:

Glukose	86 mg/dL (70 – 100)
HbA1c	5,2% (3.4 – 6.3)
Harnsäure	6,1 mg/dL (2 – 7)
CK	42 U/L (< 170)
GOT	38 U/L (< 50)
GPT	39 U/L (< 50)
Gesamtcholesterin	181 mg/dL (< 200)
Triglyzeride	115 mg/dL (< 150)
HDL-Cholesterin	42 mg/dL (> 40)
LDL-Cholesterin	114 mg/dL (risikoabhängig)
Lp(a)	197 mg/dL (< 30)

Wie bewerten Sie diese Befundkonstellation? Welche pathophysiologische Bedeutung hat die Erhöhung der Konzentration von Lp(a)? Wie ist die pathophysiologische Grundlage?

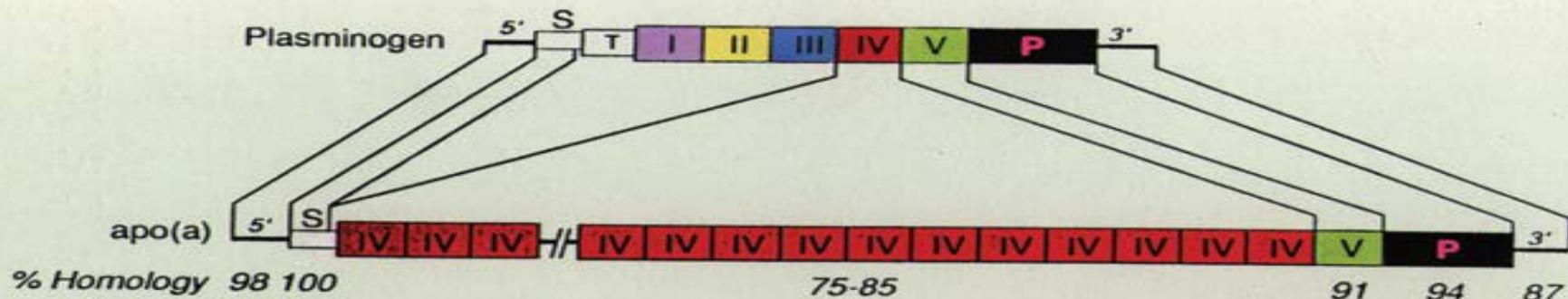
Lipoprotein (a) - Struktur



Lipoprotein (a)

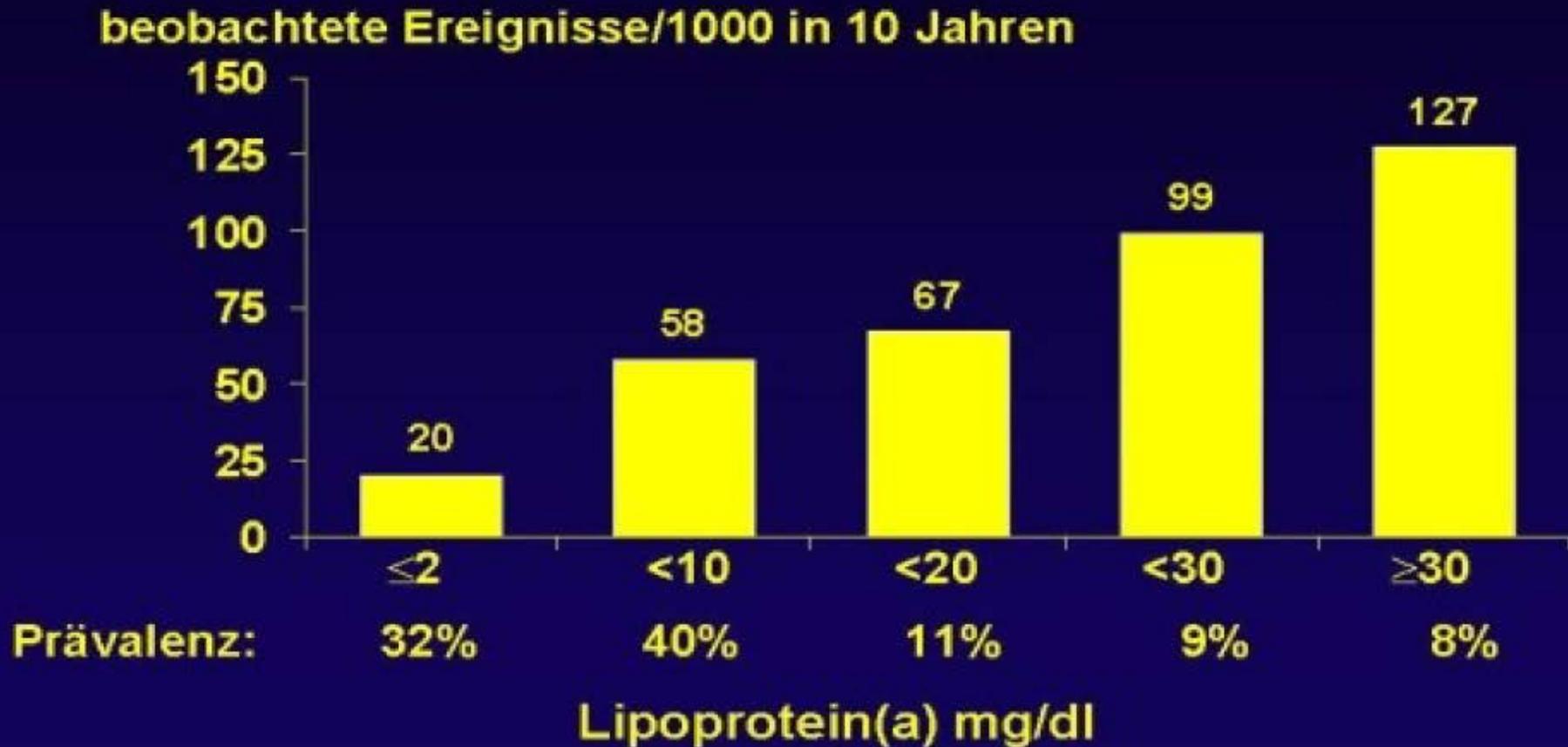
- Strukturelle Ähnlichkeit zum LDL: besteht aus einem LDL-Partikel mit ApoB-100
- Ein großes Polypeptid – Apolipoprotein (a) an ApoB durch eine S-S Brücke gekoppelt
- Beinhaltet 10 verschiedene Typen von sog. Kringel-Domänen: Typ 1 sowie Typen 3 bis 10 in jeweils einer Kopie vorhanden. Kringel-domäne K4 Typ 2 in mehreren Kopien vorhanden
- Beinhaltet eine Kringel-domäne K5 mit Homologie zum Plasminogen sowie eine Domäne mit Homologie zur Plasminprotease

cDNA-Struktur von Apo (a) im Vergleich zum Plasminogen



PROCAM

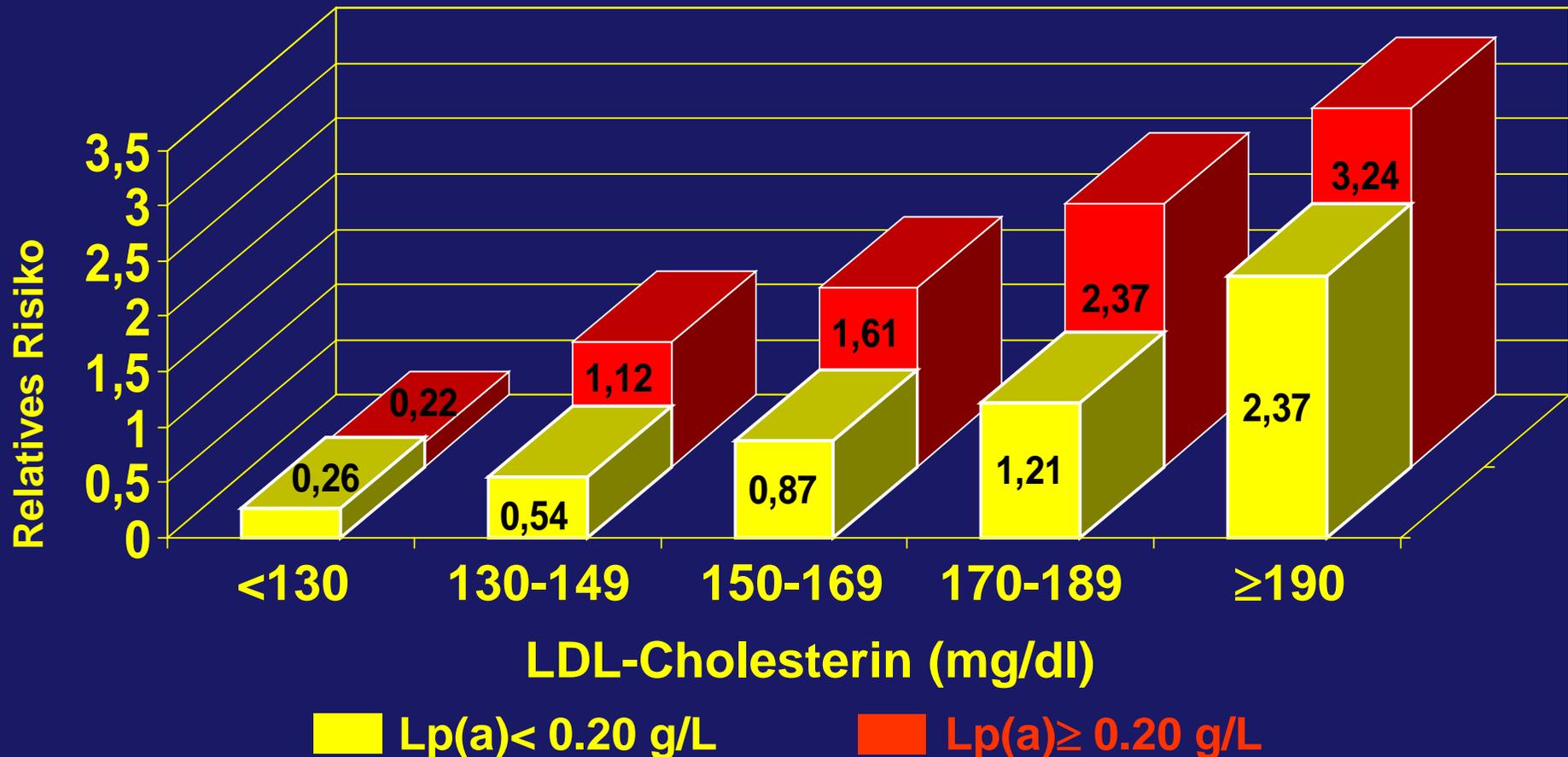
Koronares Risiko in Abhängigkeit von Lp(a)



44 koronare Ereignisse bei 788 Männern im Alter von 35-65 Jahren

PROCAM

Koronares Risiko in Abhängigkeit von Lp(a) und LDL-C



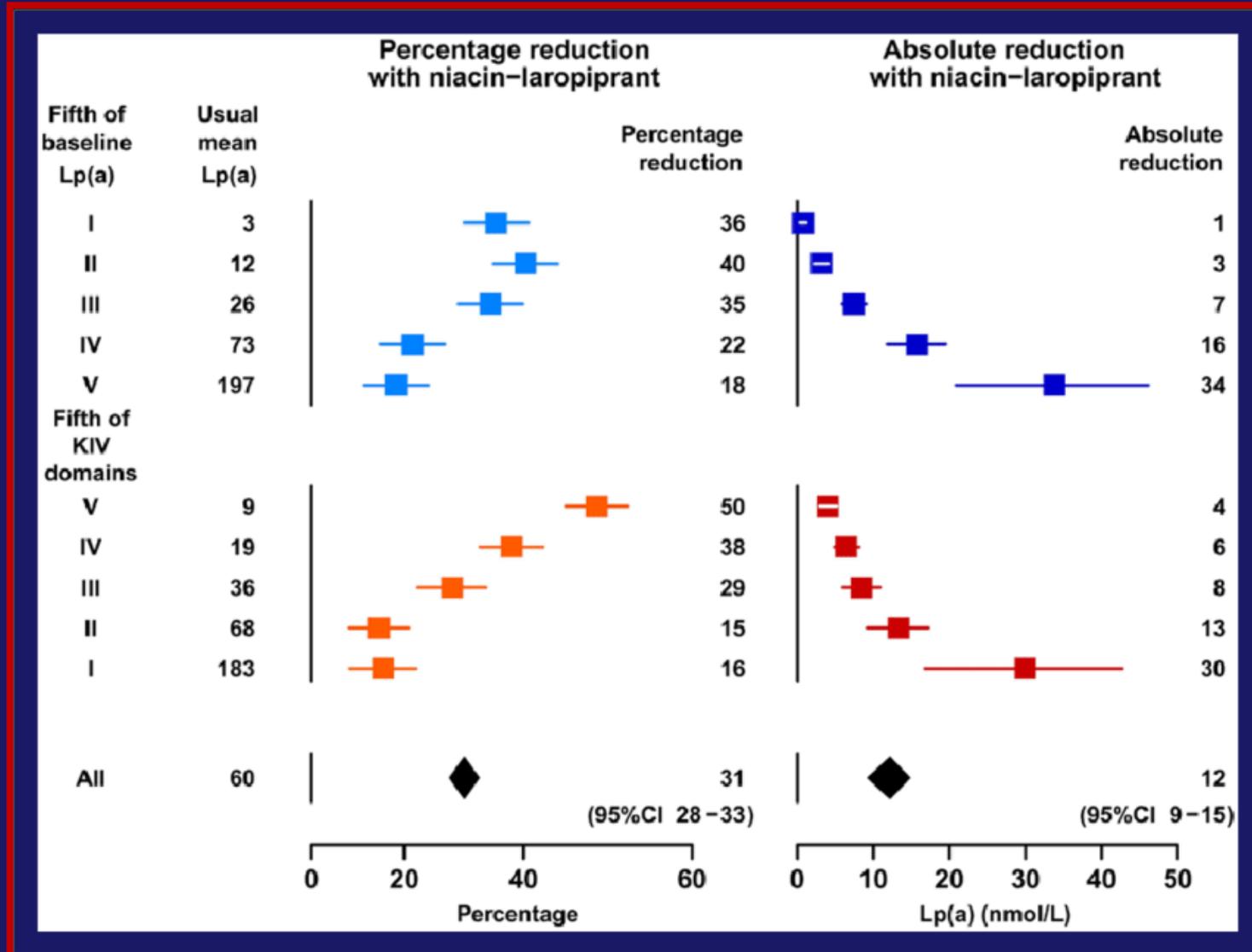
1562 männliche Probanden im Alter von 30-45 Jahren, 509 Infarkte, 1053 Kontrollen

Bedeutung von Lp(a) für koronares Risiko

Was sagen die EAS/ESC Leitlinien vom 2019?

Lp(a) measurement should be considered at least once in each adult person's lifetime to identify those with very high inherited Lp(a) levels >180 mg/dL (>430 nmol/L) who may have a lifetime risk of ASCVD equivalent to the risk associated with heterozygous familial hypercholesterolaemia.

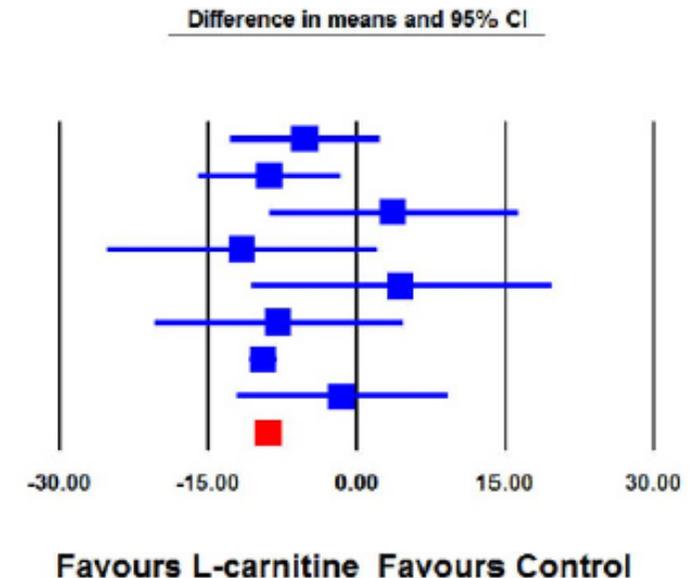
Therapeutische Senkung von Lp(a) im Plasma: NIACIN (Vitamin B₃)



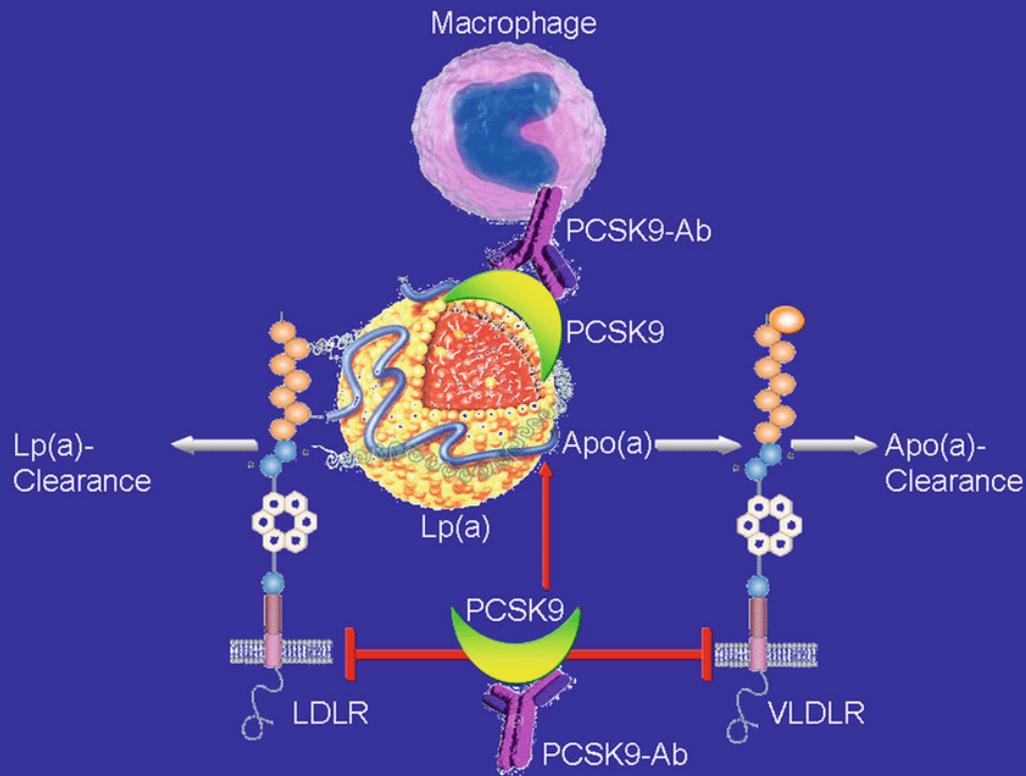
Therapeutische Senkung von Lp(a) im Plasma: CARNITIN

Gabe von Carnitin: 2 – g/Tag (p.o. oder i.v.)

Study name	Statistics for each study						
	Difference in means	Standard error	Variance	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value
Derosa et al., 2003	-5.100	3.871	14.981	-12.686	2.486	-1.318	0.188
Galvano et al., 2009	-8.700	3.649	13.316	-15.852	-1.548	-2.384	0.017
Shakeri et al., 2010	3.800	6.346	40.278	-8.639	16.239	0.599	0.549
Shojaei et al., 2011a	-11.500	6.926	47.968	-25.075	2.075	-1.660	0.097
Shojaei et al., 2011b	4.600	7.678	58.958	-10.449	19.649	0.599	0.549
Sirtori et al., 2000	-7.800	6.372	40.604	-20.289	4.689	-1.224	0.221
Solfrizzi et al., 2006	-9.300	0.685	0.470	-10.643	-7.957	-13.570	0.000
Zhang et al., 2014	-1.380	5.425	29.428	-12.012	9.252	-0.254	0.799
	-8.821	0.647	0.418	-10.088	-7.553	-13.642	0.000



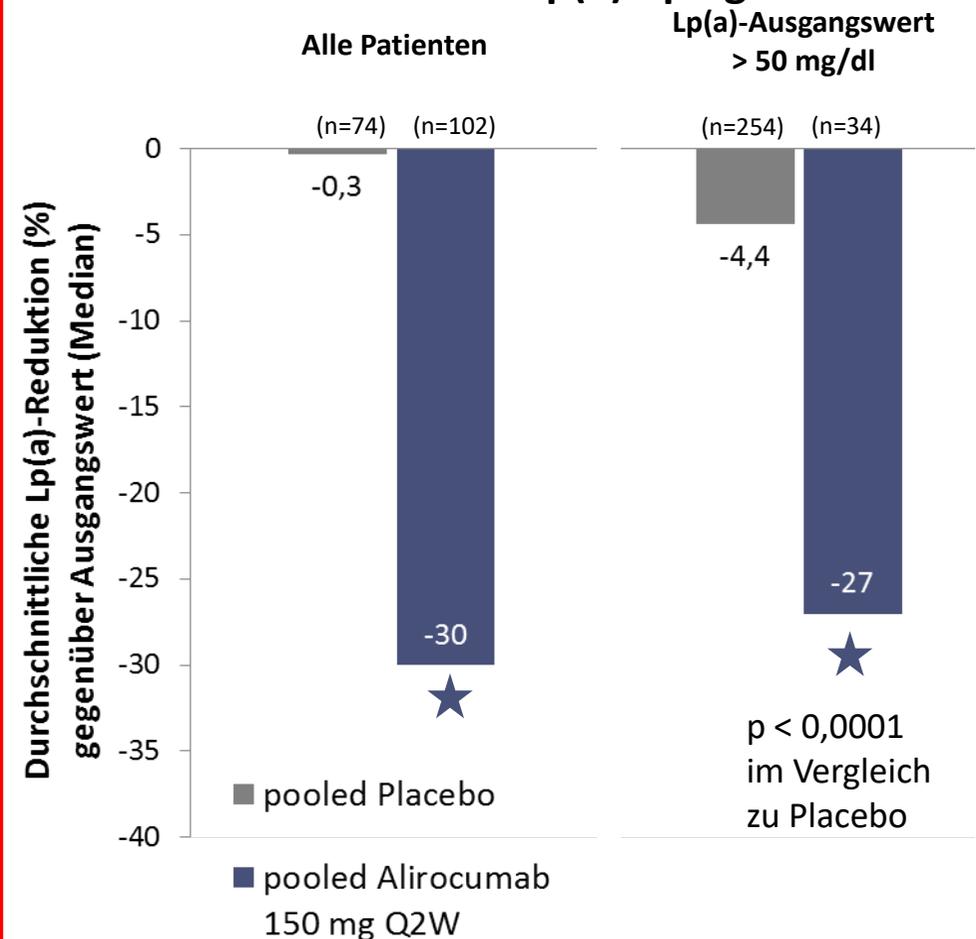
Therapeutische Senkung von Lp(a) im Plasma: PCSK9 Hemmer



D. Gaudet et al., Am. J. Cardiol. (2014), article in press.

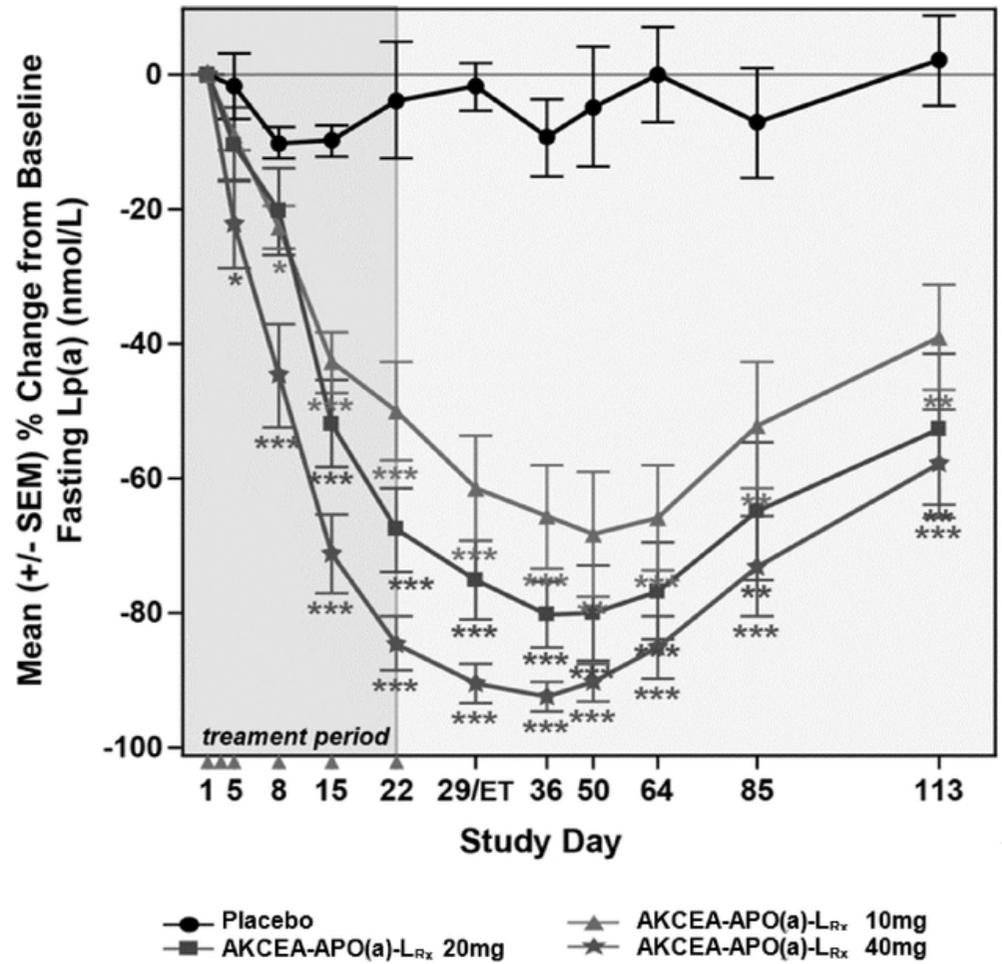
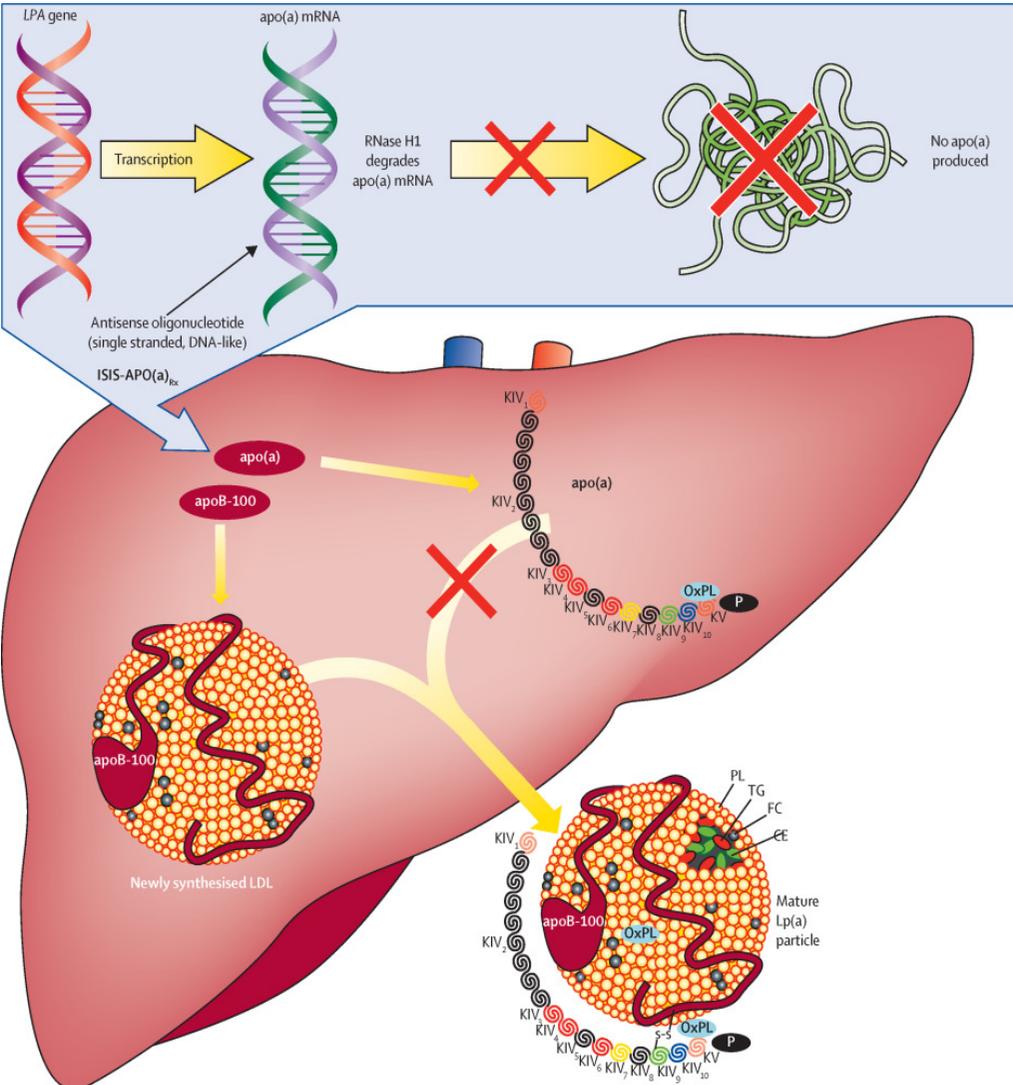
PCSK9 Hemmer

Die Behandlung mit Alirocumab führte
zu einer Reduktion der Lp(a)-Spiegel um 30%.



Therapeutische Senkung von Lp(a) im Plasma: Antisense-Therapie

Antisense-Nukleotide



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit