



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-217 EPA-Ethylester (Icosapent ethyl)

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

EPA-Ethylester

zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse als Ergänzung zur Statin-Therapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhten Triglyzeriden

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht zutreffend

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Ezetimib:

- Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben
- IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib

Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V

- Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016
- Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016
- Bempedoinsäure/Ezetimib vom 15. April 2021
- Bempedoinsäure vom 15. April 2021
- Inclisiran vom 15. Juli 2021

Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung AM-RL Anlage III

35. Lipidsenker

35a. Evolocumab

35b. Alirocumab

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

EPA-Ethylester

zur Senkung des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse als Ergänzung zur Statin-Therapie bei erwachsenen Patienten mit erhöhten Triglyzeriden

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|---|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| EPA-Ethylester (Icosapent Ethyl) C10AX06 Vaskepa | Vazkepa wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l sowie: <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung <li style="text-align: center;">oder • Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor Für Studiendetails einschließlich kardiovaskulärer Risikofaktoren und für Ergebnisse im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse siehe Abschnitt 5.1. |
| HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.: | |
| Pravastatin C10AA03 generisch | <p><u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist</p> <p><u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1).</p> <p><u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Pravastatin Heumann 2017-08)</p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|--|
| <p>Atorvastatin C10AA05 generisch</p> | <p><u>Hypercholesterinämie</u> Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDLCholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombiniertes (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen</u> zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird (siehe Abschnitt 5.1), zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren. (FI Atorvastatin Hennig® 2020-03)</p> |
| <p>Fluvastatin C10AA04 generisch</p> | <p><u>Dyslipidämie</u> Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, als Zusatz zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf die Diät und andere nichtpharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training, Gewichtsreduktion) unzureichend ist.</p> <p><u>Sekundärprävention bei koronarer Herzkrankheit</u> Sekundärprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm® 2018-07)</p> |
| <p>Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin Heumann®</p> | <p><u>Behandlung von Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend sind.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie</u> Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse</u></p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|---|
| | <p>Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Rosuvastatin Heumann® 2018-10)</p> |
| <p>Simvastatin C10AA01 generisch</p> | <p><u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva Heumann Filmtabletten werden begleitend zu Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind.</p> <p><u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simvastatin Heumann® 2019-01)</p> |
| <p>Pitavastatin C10AA08 LIVAZO</p> | <p>Zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie — einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie — und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (Lauer Taxe Bearbeitungsstand 2020-09)</p> |
| <p>Lovastatin C10AA02 Lovastatin ratiopharm®</p> | <p>Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterin-Spiegel im Plasma zusammen mit einer diätetischen Behandlung in Fällen, wenn der Patient primäre Hypercholesterinämie hat und sich eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen alleine als unzureichend erwiesen haben Zur Senkung erhöhter Cholesterin-Spiegel im Plasma bei der kombinierten Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, wenn der erhöhte Cholesterin-Spiegel im Plasma der hauptsächliche Grund für die Behandlung ist. (FI Lovastatin ratiopharm® 2015-11)</p> |
| <p>Fibrate</p> | |
| <p>Fenofibrat C10AB05</p> | <p>Fenofibrat 200 Heumann ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|-------------------------------------|---|
| generisch | <p>– schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten, – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, – bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Fenofibrat Heumann® 2018-01)</p> |
| Bezafibrat C10AB02 generisch | <p>[...] angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwert • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p>Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat-ratiopharm® 2014-04)</p> |
| Gemfibrozil C10AB04 generisch | <p>Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte • gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird • primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. <p><u>Primäre Prävention</u> Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). (FI Gevilon® 2019-10)</p> |
| PCSK9-Inhibitoren | |
| Evolocumab C10AX13 Repatha® | <p><u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist

Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Repatha®, 2020-04)

Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:

Begleitend zu einer Diät, zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:

Bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren:

- in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapieprinzipien oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Alirocumab
C10AX14
Praluent

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Hinweise zu den Anwendungsgebieten

Vor Beginn einer Behandlung mit Alirocumab müssen sekundäre Ursachen der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie (z. B. nephrotisches Syndrom, Hypothyreose) ausgeschlossen werden.

Andere Lipidsenker

| | |
|---|---|
| Ezetimib C10AX09 Ezetrol® | <p><u>Primäre Hypercholesterinämie</u> EZETROL ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird.</p> <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> EZETROL ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte.</p> <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> EZETROL ist zusammen mit einem Statin eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten.</p> <p><u>Homozygote Sitosterinämie (Phytosterinämie)</u> EZETROL ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Sitosterinämie. (FI Ezetrol® 2018-11)</p> |
| Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy® | <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> INEGY ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u></p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| | <p>INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht• Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> INEGY ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL[low-density lipoprotein]-Apherese) erhalten. (FI Inegy® 2020-02)</p> |
| Ezetimib/ Atorvastatin Atozet® C10BA05 | <p><u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin.</p> <p><u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist:</p> <ul style="list-style-type: none">• Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht• Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden <p><u>Homozygote familiäre Hypercholesterinämie (HoFH)</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie. Die Patienten können weitere begleitende Therapien (wie LDL-Apherese) erhalten. (FI Atozet® 2019-09)</p> |
| Bempedoinsäure C10AX15 Nilemdo | <p>Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|--|---|
| | <ul style="list-style-type: none">• als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. |
| Bempedoinsäure/ Ezetimib C10BA10 Nustendi | <p>Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:</p> <ul style="list-style-type: none">• in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,• als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,• bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden |
| Inclisiran C10AX16 <u>Leqvio</u> | <p>Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none">– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder– allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. |

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-217 (Eicosapentaensäure-Ethylester/Icosapent Ethyl (IPE))

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. August 2021

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 5 |
| 2 Systematische Recherche | 5 |
| 3 Ergebnisse..... | 6 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte | 6 |
| 3.2 Cochrane Reviews..... | 18 |
| 3.3 Systematische Reviews | 18 |
| 3.4 Leitlinien..... | 26 |
| 3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung..... | 43 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 45 |
| Referenzen | 48 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------|---|
| AACE | American Association of Clinical Endocrinologists |
| AACVPR | American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation |
| AAPA | American Association Academy of Physician Assistants |
| ABC | Association of Black Cardiologists |
| ACC | American College of Cardiology |
| ACE | American College of Endocrinology |
| ACPM | American College of Preventive Medicine |
| ADA | American Diabetes Association |
| AGS | American Geriatrics Society |
| AHA/ | American Heart Association |
| APhA | American Pharmacists Association |
| apo | Apolipoprotein |
| ASCVD | atherosclerotic cardiovascular disease |
| ASPC | American Society for Preventive Cardiology |
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| CI | Confidence interval |
| COR | Class of recommendation |
| CPG | clinical practice guidelines |
| DHA | docosahexaenoic acid |
| EAS | European Atherosclerosis Society |
| ECRI | ECRI Guidelines Trust |
| EPA | eicosapentaenoic acid |
| ESC | European Society of Cardiology |
| FH | familial hypercholesterolemia |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HDL | high-density lipoprotein |
| HTG | Hypertriglyceridaemia |

| | |
|-------|---|
| IPE | Icosapent Ethyl |
| k. A. | Keine Angabe |
| LDL | low-density lipoprotein |
| LoE | Level of Evidence |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NLA | National Lipid Association |
| OR | Odds Ratio |
| PCE | pooled cohort equations |
| PCNA | Preventive Cardiovascular Nurses Association |
| PUFA | Polyunsaturated fatty acids |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TG | Triglyzerid |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| VLDL | very low-density lipoprotein |
| WHO | World Health Organization |
| WMD | Weighted mean difference |

1 Indikation

Hypertriglyzeridämie (primär und sekundär)

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur *Hypertriglyzeridämie* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 21.09.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 19.07.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 299 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 13 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2021 [4].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) Vom 15. April 2021

Anwendungsgebiet

Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

- in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib nicht erreichen,
- als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und die die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreichen können,
- bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2021 [3].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) Vom 15. April 2021

Anwendungsgebiet

Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4)

oder

– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse (außer Evolocumab) und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

1 Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2021 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie)
Vom 15. Juli 2021

Anwendungsgebiet

Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder

– allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

a) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

b) Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen diätetische und medikamentöse Optionen zur Lipidsenkung (außer Evolocumab oder Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

a) maximal tolerierte medikamentöse Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Statinen, Cholesterinresorptionshemmern, und Anionenaustauschern

b) Evolocumab¹ oder Alirocumab¹ oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

a) und b) Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

¹ Die Vorgaben hinsichtlich der Verordnungseinschränkung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) Anlage III sind zu beachten.

G-BA, 2019 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 23. September 2015:

Praluent[®] ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie:

- in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder
- als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin- Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind.

Zugelassenes neues Anwendungsgebiet vom 11. März 2019¹:

Established atherosclerotic cardiovascular disease Praluent is indicated in adults with established atherosclerotic cardiovascular disease to reduce cardiovascular risk by lowering LDL-C levels, as an adjunct to correction of other risk factors:

- *in combination with the maximum tolerated dose of a statin with or without other lipidlowering therapies or,*
- *alone or in combination with other lipid-lowering therapies in patients who are statinintolerant, or for whom a statin is contraindicated*

For study results with respect to effects on LDL-C, cardiovascular events and populations studied see section 5.1.

a) Erwachsene Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

a1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen und für die Statine infrage kommen:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der maximal tolerierten medikamentösen und diätetischen Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

b1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter

Dyslipidämie, für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

zweckmäßige Vergleichstherapie

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate oder Anionenaustauscher oder Cholesterinresorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

c) Für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Alirocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab

Zugelassenes Anwendungsgebiet vom 08. Mai 2018:

Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie

Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

- in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statintoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

Repatha wird bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 Jahren und älter mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien angewendet.

Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung

Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)

zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet:

- in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder
- allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist.

a) Hypercholesterinämie (heterozygote familiär und nicht-familiär) oder gemischte Dyslipidämie

a1) Evolocumab in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien

a1.1) Erwachsene Patienten (ohne bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a1.2) Erwachsene Patienten (mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit)) mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen:

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber maximal tolerierter medikamentöser und diätischer Therapie zur Lipidsenkung:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a2) Patienten, bei denen eine Statintherapie aufgrund von Statinintoleranz oder Kontraindikationen nicht infrage kommt

zweckmäßige Vergleichstherapie:

- andere (als Statine) Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Cholesterin-resorptionshemmer) als Monotherapie und diätetische Therapie zur Lipidsenkung

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber Ezetimib für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind und für die eine Statintherapie aufgrund von Kontraindikationen, Statinintoleranz oder therapielimitierenden Nebenwirkungen nicht infrage kommt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

a3) Erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung (außer Alirocumab) ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Alirocumab oder LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der LDL- Apherese:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b) Homozygote familiäre Hypercholesterinämie

b1) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- maximal tolerierte medikamentöse und diätetische Therapie zur Lipidsenkung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung nicht ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

b2) Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind und die keine LDL-Apheresebehandlung erhalten bzw.

b3) die zugleich eine LDL- Apheresebehandlung erhalten

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- LDL-Apherese (als „ultima ratio“ bei therapierefraktären Verläufen) ggf. mit begleitender medikamentöser lipidsenkender Therapie.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Evolocumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Patienten, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

IQWiG, 2019 [9].

Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83; Version 2.0

Fragestellung

Die Ziele der vorliegenden Untersuchung sind

- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein (Fragestellung 1) und
- die Nutzenbewertung einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einer Kombination eines Statins mit einem anderen den Lipidstoffwechsel beeinflussenden Wirkstoff (Fragestellung 2)

zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte.

Ergebnisse der umfassenden Informationsbeschaffung

Die Informationsbeschaffung identifizierte insgesamt 8 randomisierte kontrollierte Studien, 7 für Fragestellung 1 (Ezetimib + Statin vs. Statin) und 1 für Fragestellung 2 (Ezetimib + Statin vs. Statin + ein anderer den Lipidstoffwechsel beeinflussender Wirkstoff), die den Einschlusskriterien der Nutzenbewertung entsprechen. Für Fragestellung 1 wurde durch die Informationsbeschaffung keine zusätzliche Evidenz im Vergleich zur aktuellen systematischen Übersichtsarbeit von Zhan et al. 2018 identifiziert. Des Weiteren wurden 3 laufende Studien identifiziert, die relevant für Fragestellung 1 sind. Die letzte Suche fand am 04.02.2019 statt.

Die Studie HIJ-PROPER wurde, anders als geplant, nicht für die Nutzenbewertung berücksichtigt, da die Auswirkungen der unterschiedlichen LDL-C-Zielwertstrategien zwischen den Behandlungsgruppen auf die Ergebnisse der Studie nicht abgeschätzt werden können und somit unklar ist, inwiefern beobachtete Effekte auf Ezetimib zurückzuführen sind. Deshalb wurden alle weiteren durch die Informationsbeschaffung eingeschlossenen Studien daraufhin überprüft, ob sie in der Lage sind, die Ergebnisse der Studie IMPROVE-IT infrage zu stellen oder die Aussagesicherheit zu erhöhen.

Die Bewertung der Fragestellung 1 erfolgt letztlich nur auf Basis der Studie IMPROVE-IT. Die Bewertung der Fragestellung 2 erfolgt auf Basis der Studie COMBO II.

Ergebnisse zu Fragestellung 1

Studien, deren Ergebnisse nicht in der Nutzenbewertung betrachtet werden

Aufgrund der Studiengröße und der jeweils nur mäßigen qualitativen Ergebnissicherheit kann keine der weiteren 6 identifizierten Studien das Ergebnis der Nutzenbewertung zu Fragestellung 1 auf Basis der Studie IMPROVE-IT infrage stellen oder die Aussagesicherheit erhöhen. Die Ergebnisse dieser Studien werden deshalb nicht in der Nutzenbewertung betrachtet.

Studiencharakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studie

Die Studie IMPROVE-IT ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib in Kombination mit Simvastatin mit einer Behandlung mit Simvastatin und der zusätzlichen Gabe von Placebo verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 10 Tagen vor der Randomisierung wegen eines ACS (instabile Angina Pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Streckenhebung oder Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung) hospitalisiert wurden. Die LDL-C-Werte von Patientinnen und Patienten, die vor dem qualifizierenden ACS-Ereignis noch keine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten zwischen 50 und 125 mg/dl liegen. Patientinnen und Patienten, die vor dem ACS-Ereignis schon eine lipidsenkende Therapie erhalten hatten, sollten LDL-C-Werte zwischen 50 und 100 mg/dl aufweisen.

Insgesamt wurden 9067 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib/Simvastatin-Arm und 9077 in den Simvastatin + Placeboarm der Studie randomisiert. Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erfolgte gemäß den Fachinformationen. Eine lipidsenkende Vorbehandlung war in der Studie IMPROVE-IT grundsätzlich erlaubt, deren Stärke zur LDL-C-Senkung vor der Hospitalisierung die von 40 mg/Tag Simvastatin jedoch nicht überschreiten durfte.

Der primäre Endpunkt der Studie IMPROVE-IT war ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris und Revaskularisation mittels perkutaner koronarer Intervention oder koronararterieller Bypassoperation mindestens 30 Tage nach der Randomisierung. Sekundäre Endpunkte waren weitere Endpunkte aus den Kategorien Morbidität, Mortalität und Nebenwirkungen.

Die Studiendauer sollte mindestens 2,5 Jahre betragen, vorausgesetzt es war zu diesem Zeitpunkt ein Ereignis des primären Endpunkts bei mindestens 5250 Patientinnen und Patienten eingetreten. Die tatsächliche mediane Beobachtungsdauer betrug 6 Jahre. Die mediane Behandlungsdauer lag bei 4,4 Jahren.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie IMPROVE-IT als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des kombinierten Endpunkts schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) aufgrund hoher und zwischen den Behandlungsgruppen zeitlich differenzieller Abbruchraten als hoch bewertet. Für die Ergebnisse aller weiteren relevanten Endpunkte wurde das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für den Endpunkt MACE maximal Anhaltspunkte, für alle weiteren relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der zur Bewertung herangezogene kombinierte Endpunkt MACE setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten kardiovaskulärer Tod (definiert als KHK-Tod, Tod durch atherosklerotische vaskuläre Erkrankung oder Tod durch andere, nicht atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen), nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt MACE ist operationalisiert als die Zeit bis zum 1. Auftreten eines Ereignisses für 1 der 3 Einzelkomponenten. Für den Endpunkt MACE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Dieser zeigt sich in einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigt sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und die Effektschätzung beträgt HR = 1,00 mit dem 95 %-Konfidenzintervall [0,89; 1,13]. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE ergibt sich aufgrund des endpunktspezifisch hohen Verzerrungspotenzials ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib / Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin.

Für die weiteren Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse zeigt sich in der Studie IMPROVE-IT jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für den kombinierten Endpunkt MACE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Dies zeigt sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall.

Für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie und Rhabdomyolyse ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib/Simvastatin gegenüber Simvastatin. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Ergebnisse zu Fragestellung 2

Studiencharakteristika

Die Studie COMBO II ist eine randomisierte, doppelblinde, aktiv kontrollierte, 2-armige Parallelgruppenstudie, in der Ezetimib und Alirocumab, jeweils in Kombination mit einem Statin, verglichen wurden. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem hohen bis sehr hohen kardiovaskulären Risiko (KHK oder periphere arterielle Verschlusskrankheit, ischämischer Schlaganfall, moderate Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 mit mindestens 2 weiteren Risikofaktoren), deren LDL-C-Werte mit einer bestehenden Statin-therapie nicht ausreichend kontrolliert waren (≥ 70 mg/dl).

Insgesamt wurden 241 Patientinnen und Patienten in den Ezetimib-Arm und 479 in den Alirocumab-Arm im Verhältnis 1:2 randomisiert.

Die Dosierung von Ezetimib und Alirocumab entsprach den Vorgaben der jeweiligen Fachinformation. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Daten der finalen Analyse nach 104 Wochen Behandlungsdauer.

Primärer Endpunkt der Studie war die Änderung der LDL-C-Konzentration nach 24 Wochen im Vergleich zur LDL-C-Konzentration zu Studienbeginn. Patientenrelevante Endpunkte wurden hauptsächlich anhand der Auswertungen zu UEs erhoben.

Für die Nutzenbewertung relevante Teilpopulation

Alirocumab ist nur für Patientinnen und Patienten zugelassen, die mit einer maximalen bzw. maximal tolerierten Statin-Vortherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen. Eine zulassungskonforme Behandlung mit Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse setzt eine KHK oder ein ACS in der Vorgeschichte der Patientinnen und Patienten voraus.

In der Studie COMBO II ist jedoch für mindestens 40 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation nicht nachgewiesen, dass sie mit einer für sie maximal verträglichen Statindosis vorbehandelt waren. Für die Gesamtpopulation der Studie COMBO II ist daher kein zulassungskonformer Einsatz von Alirocumab gewährleistet. Für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 wurden jedoch Auswertungen zu einer Teilpopulation herangezogen, die zu Studienbeginn mit einer maximalen Statintherapie vorbehandelt wurde (Maximale-Statintherapie[mST]-Population). In der mST-Population hatten zudem über 90% der Patientinnen und Patienten eine KHK, sodass auch ein zulassungskonformer Einsatz von Ezetimib gewährleistet war. Daher wurden beim Hersteller Sanofi-Aventis die für das Verfahren der frühen Nutzenbewertung zum Auftrag A18-74 angefertigten Auswertungen zu der oben beschriebenen Teilpopulation angefordert, da diese eine hinreichende Annäherung an die relevante Population für die Fragestellung 2 der vorliegenden Nutzenbewertung darstellt.

Die vorliegende Nutzenbewertung stützt sich somit auf die mST-Population als relevante Teilpopulation der Studie COMBO II. Diese umfasst 140 Patientinnen und Patienten im Ezetimib-Arm und 262 im Alirocumab-Arm. Alle nachfolgend dargestellten Daten beziehen sich auf die mST-Population.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie COMBO II als niedrig eingestuft. Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse aller relevanten Endpunkte ebenfalls als niedrig bewertet. Somit können aus den vorhandenen Daten für alle relevanten Endpunkte maximal Hinweise auf einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden abgeleitet werden.

Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

Der kombinierte Endpunkt schwerwiegendes unerwünschtes kardiovaskuläres Ereignis (MACE) setzt sich zusammen aus den Einzelkomponenten KHK-bedingter Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher oder nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall und Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina Pectoris. Für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE liegen jedoch keine Daten für die relevante Teilpopulation vor. Daher werden die Einzelkomponenten separat zur Nutzenbewertung herangezogen. Die Komponente KHK-bedingter Tod wird allerdings nicht separat bewertet, da der Endpunkt Gesamtmortalität Todesfälle jeglicher Ursache abbildet und daher ein umfassenderes Bild bietet als die Mortalität aufgrund spezifischer Ursachen.

Für die Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall und Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin.

Auch für die Endpunkte Gesamtmortalität, Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz, SUEs, Abbruch wegen UEs, Myopathie, Rhabdomyolyse, allergische Reaktionen und lokale Reaktionen an der Injektionsstelle zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin im Vergleich zu Alirocumab + Statin. Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie nicht erhoben. Patientenrelevante Endpunkte zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität wurden ebenfalls nicht erhoben. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Zusammenfassung der Beleglage

Für keinen der relevanten Endpunkte ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden von Ezetimib + Statin gegenüber Alirocumab + Statin. Für die Endpunkte Gesamtmortalität, nicht tödlicher Myokardinfarkt, tödlicher und nicht tödlicher ischämischer Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina Pectoris sowie Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz ist die Datenlage zudem unzureichend, da das 95 %-Konfidenzintervall so unpräzise ist, dass weder eine Halbierung noch eine Verdopplung des Effekts ausgeschlossen werden kann. Zur gefäßbedingten nicht kardiovaskulären und nicht zerebrovaskulären Morbidität sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden keine Daten berichtet. Für den Endpunkt schwere Lebertoxizität lagen keine verwertbaren Daten vor.

Fazit

Für **Fragestellung 1** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte ein Anhaltspunkt für einen höheren Nutzen einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt MACE. Dieser Vorteil zeigte sich in statistisch signifikanten Unterschieden für die 2 Einzelkomponenten nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall. Für die 3. Einzelkomponente kardiovaskulärer Tod zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied, wobei hier die Punktschätzung (Hazard Ratio) auf dem Nulleffekt lag. Für die weiteren patientenrelevanten Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin allein zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse.

Für **Fragestellung 2** ergab sich für Patientinnen und Patienten mit KHK oder ACS in der Vorgeschichte für keinen der patientenrelevanten Endpunkte ein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Nutzen bzw. Schaden einer Behandlung mit Ezetimib in Kombination mit einem Statin im Vergleich zu einer Behandlung mit Alirocumab in Kombination mit einem Statin zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Insbesondere für die Endpunkte zu kardiovaskulären Ereignissen sowie für den Endpunkt Gesamtmortalität war die Datenlage dabei unzureichend.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Sahebkar A et al., 2019 [12].

Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials

Fragestellung

to assess the effect of fenofibrate on apolipoprotein C-III (apo C-III), a key regulator of triglyceride metabolism.

Methodik

Population:

- subjects with metabolic syndrome, type 2 diabetes, hypertriglyceridaemia, and non-diabetic subjects.

Intervention/Komparator:

- fenofibrate versus placebo (different doses of fenofibrate)

Endpunkte:

- total circulating concentrations of Apolipoprotein C-III (apo C-III)

Recherche/Suchzeitraum:

- searched from inception to 18 August 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane's risk of bias tool
- Heterogeneity was assessed quantitatively using Cochrane Q and I² statistic.
- a sensitivity analysis was conducted using the leave-one-out method (ie, removing one study each time and repeating the analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 10 RCTs (n=477)

Charakteristika der Population:

- 265 and 212 participants in the fenofibrate and placebo arms respectively (individuals of the crossover trials were considered in the treatment and control groups)
- Treatment duration ranged from 2 weeks to 12 weeks.

Table 1 Demographic characteristics of the included studies

| Author | Study design | Target population | Treatment duration | Total population (n) | Study groups | Age, years | Female/male (n) | BMI, (kg/m ²) | Total cholesterol (mg/dL) | LDL cholesterol (mg/dL) | HDL cholesterol (mg/dL) | Triglycerides (mg/dL) | Apo C-III (mg/dL) |
|--------------------------------------|--|-----------------------|--------------------|----------------------|--------------|------------|-----------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------|
| Bellfort <i>et al</i> ⁶⁰ | Randomised, double-blind, placebo-controlled. | Metabolic syndrome | 12 weeks | 16 | Fenofibrate | 46±8 | 5/11 | 31.6±4 | 228±72 | 109±56 | 34±8 | 500±284 | 52.7±23.2 |
| | | | | | Placebo | 46±9 | 3/6 | 31.5±3 | 219±33 | 117±30 | 34±9 | 343±126 | 35.5±12.3 |
| Chan <i>et al</i> ³¹ | Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover. | Type 2 diabetes | 12 weeks | 15 | Fenofibrate | 63±8 | 2/13 | 28.6±3.4 | 143.1±14.7 | 73.5±23.2 | 44.9±9.3 | 115.1±53.1 | 14.0±4.6 |
| | | | | | Placebo | 63±8 | 2/13 | 28.5±3.0 | 139.2±14.7 | 73.5±23.2 | 41.8±12.0 | 97.4±70.9 | 13.8±5.4 |
| Davidson <i>et al</i> ⁶² | Randomised, double-blind, placebo-controlled. | Hypertriglyceridaemia | 8 weeks | 96 | Fenofibrate | 56.5±9.7 | 37/59 | 30.8±3.9 | 245±48.9 | 121±39.1 | 36±9.7 | 480±186 | 32±9.7 |
| | | | | | Placebo | 55.3±7.0 | 20/30 | 31.5±4.9 | 237±42.4 | 116±42.4 | 35±7.0 | 479±148 | 30±7.0 |
| Ishibashi <i>et al</i> ⁶⁴ | Randomised, double-blind, placebo-controlled. | Dyslipidaemia | 12 weeks | 36 | Fenofibrate | 51.1±11.5 | 3/33 | 26.6±3.0 | 232.0±41.8 | 134.2±35.2 | 40.2±7.3 | 326.0±204.6 | 15.9±4.8 |
| | | | | | Placebo | 48.7±9.0 | 1/34 | 26.8±2.6 | 225.1±30.5 | 128.4±29.4 | 40.2±6.2 | 309.1±130.2 | 14.9±4.5 |
| Kazumi <i>et al</i> ⁶⁵ | Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover. | Hypertriglyceridaemia | 8 weeks | 43 | Overall | 57.1±9.1 | 5/38 | 24.3±2.6 | 238±45.8 | ND | 40.0±10.0 | 352±274 | 17.9±8.2 |
| | | | | | Fenofibrate | ND | ND | ND | 245±51.5 | ND | 49.4±23.9 | 342±304 | 20.0±11.7 |
| Kosoglou <i>et al</i> ⁶⁶ | Randomised, single-blind, placebo-controlled. | Dyslipidaemia | 2 weeks | 8 | Fenofibrate | ND | ND | ND | 239.8±10.8 | 197.2±32.8 | 50.3±21.7 | 132.9±50.0 | 28.2±4.8 |
| | | | | | Placebo | ND | ND | ND | 266.8±32.5 | 177.9±32.8 | 46.4±10.8 | 186.0±35.4 | 32.5±14.7 |
| Ooi <i>et al</i> ²⁷ | Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover. | Metabolic syndrome | 5 weeks | 11 | Overall | 46.3±6.9 | 0/11 | 30.5±2.6 | 211.9±21.7 | 143.1±22.8 | 40.2±8.9 | 147.0±78.8 | 12.0±1.4 |
| | | | | | Fenofibrate | ND | ND | ND | 227.4±18.9 | 152.4±27.8 | 36.3±5.0 | 216.1±90.3 | 15.5±1.0 |
| Sasaki <i>et al</i> ⁶⁸ | Randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover. | Hypertriglyceridaemia | 8 weeks | 50 | Overall | 54.6±12.7 | 19/31 | ND | 241.0±65.7 | 119.2±49.9 | 39.9±11.6 | 431.8±305.5 | 21.7±9.7 |
| | | | | | Fenofibrate | ND | ND | ND | 300mg/day | ND | ND | ND | ND |
| Vega <i>et al</i> ⁶⁹ | Randomised, placebo-controlled, crossover. | Metabolic syndrome | 8 weeks | 13 | Overall | 56.5±8.9 | 0/13 | 30.5±4.2 | ND | ND | ND | ND | ND |
| | | | | | Fenofibrate | ND | ND | ND | 200mg/day | ND | ND | ND | ND |
| Wagner <i>et al</i> ⁴⁰ | Randomised, open-label, placebo-controlled, crossover. | Non-diabetic subjects | 2 weeks | 12 | Overall | 24* | 0/12 | 27 (21–34)† | ND | ND | ND | ND | ND |
| | | | | | Fenofibrate | ND | 0/9 | ND | 170.1±30.9 | 100.5±23.2 | 34.8±11.6 | 186.0±106.3 | 14.0±5.7 |
| | | | | 9 | Placebo | ND | 0/9 | ND | 150.8±30.9 | 88.9±27.1 | 38.7±7.7 | 132.9±62.0 | 10.5±2.7 |

Values are expressed as mean±SD.

Geometric mean (95% CI).

*Mean only.

†Median (IQR).

Apo C-III, apo C-III; BMI, body mass index; HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein; ND, no data.

Table 2 Quality of bias assessment of the included studies according to the Cochrane guidelines

| Study | Sequence generation | Allocation concealment | Blinding of participants, personnel and outcome assessors | Incomplete outcome data | Selective outcome reporting | Other sources of bias |
|--------------------------------------|---------------------|------------------------|---|-------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Belfort <i>et al</i> ³⁰ | L | U | U | L | L | U |
| Chan <i>et al</i> ³¹ | U | U | U | L | L | U |
| Davidson <i>et al</i> ³² | U | U | U | L | L | U |
| Ishibashi <i>et al</i> ³⁴ | L | U | U | L | L | U |
| Kazumi <i>et al</i> ³⁵ | U | U | U | L | L | U |
| Kosoglou <i>et al</i> ³⁶ | U | U | H | L | L | U |
| Ooi <i>et al</i> ³⁷ | U | U | U | L | L | U |
| Sasaki <i>et al</i> ³⁸ | U | L | U | L | L | U |
| Vega <i>et al</i> ³⁹ | U | U | H | L | L | U |
| Wagner <i>et al</i> ⁴⁰ | U | U | H | L | L | U |

H, high risk of bias; L, low risk of bias; U, unclear risk of bias.

Studienergebnisse:

- Significant reduction of apo C-III plasma concentrations following treatment with fenofibrate (WMD: -4.56 mg/dL, 95% CI -6.53 to -2.58 , $p < 0.001$; $I^2 = 64.67$ %)
- The effect size was robust in the leave-one-out sensitivity analysis and not mainly driven by any single study.
- Subgroup analysis showed significant decreases in plasma apo C-III levels caused by fenofibrate in subgroups of trials with treatment durations of either < 12 weeks (WMD -4.48 mg/dL, 95% CI -7.32 to -1.64 , $p = 0.002$; $I^2 = 70.74$ %) or ≥ 12 weeks (WMD -5.66 mg/dL, 95% CI -10.15 to -1.16 , $p = 0.014$; $I^2 = 69.61$ %), with no significant difference between the two subgroups ($p = 0.664$).
- Significant reductions were observed in both subgroups of trials with administered doses of < 200 mg/day (WMD -6.33 mg/dL, 95% CI -10.38 to -2.27 , $p = 0.002$; $I^2 = 83.26$ %) and ≥ 200 mg/day (WMD -3.47 mg/dL, 95% CI -5.51 to -1.42 , $p = 0.001$; $I^2 = 27.51$ %) with no significant difference between the two subgroups ($p = 0.217$).
- The results suggested a significant association between the apo C-III-lowering effect of fenofibrate with baseline apo C-III (slope -0.40 ; 95% CI -0.58 to -0.22 ; $p < 0.001$) and baseline triglyceride (slope -0.02 ; 95% CI -0.03 to -0.01 ; $p = 0.001$) concentrations. However, no significant association between the apo C-III-lowering and triglyceride-lowering effects of fenofibrate was found (slope 0.11 ; 95% CI -0.05 to 0.27 ; $p = 0.185$) nor were there any association with baseline LDL-C (slope -0.02 ; 95% CI -0.12 to 0.08 ; $p = 0.677$), HDL-cholesterol (HDL-C) (slope 0.35 ; 95% CI -0.29 to 0.98 ; $p = 0.284$) and BMI (slope -0.75 ; 95% CI -2.08 to 0.58 ; $p = 0.269$).
- Visual inspection of Begg's funnel plots revealed a slight asymmetry in the meta-analysis of fenofibrate's effect on plasma apo C-III levels that was imputed by one potentially missing study at the left side of the plot using 'trim and fill' method that yielded an adjusted effect size of -5.18 (-7.28 to -3.09). Begg's rank correlation ($p = 0.592$) and Egger's regression ($p = 0.718$) tests did not suggest the presence of publication bias. The

results of 'fail-safe N' test suggested that 153 missing studies would be required to make the observed significant result non-significant.

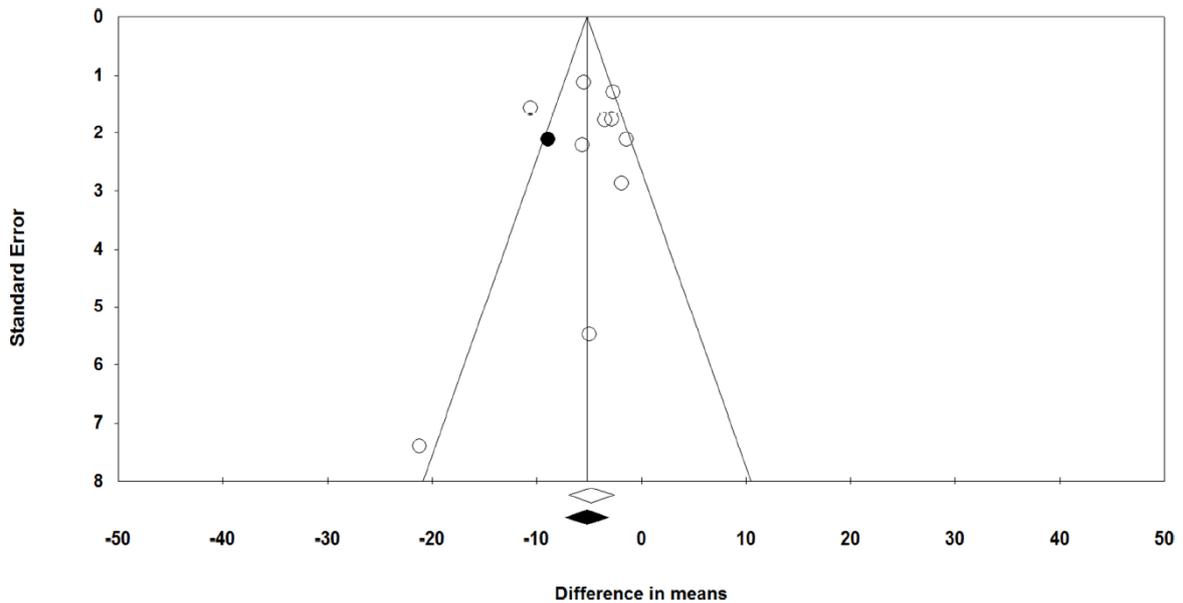


Figure 4 Random-effects funnel plot detailing publication bias in the studies reporting the impact of fenofibrate on plasma apo C-III concentrations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The results of the present meta-analysis showed that fenofibrate treatment significantly decreases apo C-III levels, even with short-term treatment and doses <200 mg daily.

The main limitation of the present meta-analysis was the small number of trials, lack of studies in patients with hyperapolipoproteinaemia C-III and lack of presenting gender-stratified results by individual studies.

Kommentare zum Review

- kein patientenrelevanter Endpunkt

Sahekar A et al., 2018 [13].

Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Fragestellung

to assess the effect of fish omega-3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) on apo C-III levels

Methodik

Population:

- Subjects with hypertriglyceridemia, dyslipidemia, postmyocardial infarction, obesity, and healthy adults.

Intervention/Komparator:

- Omega-3 products versus placebo (different types and doses of omega-3 products)

Endpunkte:

- total circulating concentrations of Apolipoprotein C-III (apo C-III)

Recherche/Suchzeitraum:

- searched from inception to 26 August 2017.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of involved studies in this meta-analysis was evaluated using the Cochrane criteria
- Heterogeneity was assessed quantitatively using Cochrane Q and I² statistic.
- a sensitivity analysis was conducted using the leave-one-out method (ie, removing one study each time and repeating the analysis)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs (n=2062)

Charakteristika der Population:

- including 1240 and 822 participants in the omega-3 and placebo arms (individuals of the cross-over trials were considered in the treatment and control groups)
- The range of treatment duration was from 4 weeks to 16 weeks

Table 1. Demographic characteristics of the included studies.

| Author | Study design | Target population | Treatment duration | n | Study groups | Age (years) | Female (n, %) | BMI, (kg/m ²) | Total cholesterol (mg/dl) | LDL cholesterol (mg/dl) | HDL cholesterol (mg/dl) | Triglycerides (mg/dl) | Apo C-III (mg/dl) |
|-----------|---|---------------------------|--------------------|-----|---|----------------------------|------------------------|---------------------------|--|--|--|--|--|
| Ref. [45] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Hypertri-glyceridemia | 12 weeks | 77 | icosapent ethyl 4 g/day MARINE | 51.9 ± 10.2 61.1 ± 10.0 | 18 (23) 91 (39) | 30.4 ± 4.2 32.7 ± 4.9 | ND 86.0 ± 47.0 | ND 82.0 ± 28.0 | ND 82.0 ± 28.0 | 679.5 ± 240.0 267.0 ± 92.5 | 25.6 ± 11.6 15.2 ± 4.8 |
| | | | | 233 | ANCHOR icosapent ethyl 2 g/day | 53.4 ± 9.3 61.8 ± 9.4 | 18 (24) 92 (39) | 30.8 ± 4.2 32.9 ± 4.9 | ND 84.0 ± 58.0 | ND 82.5 ± 26.0 | ND 82.5 ± 26.0 | 664.5 ± 246.5 254.0 ± 92.5 | 25.9 ± 11.1 14.8 ± 4.2 |
| | | | | 76 | MARINE ANCHOR | 53.4 ± 8.3 61.2 ± 10.0 | 18 (24) 88 (38) | 31.0 ± 4.2 33.0 ± 5.0 | ND 84.0 ± 27.0 | ND 84.0 ± 27.0 | ND 84.0 ± 27.0 | 713.5 ± 426.5 259.0 ± 86.0 | 26.8 ± 17.3 14.8 ± 4.5 |
| Ref. [46] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Hypertri-glyceridemia | 12 weeks | 43 | icosabutate 600 mg/day | 53.5 ± 8.7 51.6 ± 11.3 | 14 (32.5) 13 (29.5) | 31.7 ± 4.4 32.3 ± 4.5 | 253.0 (215.0–303.5)* 234.5 (211.0–292.5)* | 94.5 (75.0–133.5)* 79.0 (54.5–97.0)* | 32.0 (29.0–37.0)* 31.0 (26.0–33.0)* | 610.5 (542.5–878.0)* 610.5 (542.5–878.0)* | 29.8 (23.8–33.5)* 28.0 (23.0–32.8)* |
| Ref. [48] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Healthy adults | 4 weeks | 15 | EPA 4.8 g/day | 46 ± 11.6 45 ± 13.8 | 8 (53.3) 6 (50.0) | 25.9 ± 3.8 25.1 ± 2.4 | 213.1 ± 43.3 192.6 ± 32.1 | 126.5 ± 37.1 116.4 ± 24.0 | 67.3 ± 19.3 58.4 ± 14.7 | 106.3 ± 64.7 85.9 ± 33.7 | 13.0 ± 6.1 11.4 ± 6.0 |
| | | | | 12 | 4.9 g/day | 48 ± 15.4 | 8 (53.3) | 25.8 ± 2.3 | 210.4 ± 40.2 | 130.3 ± 37.1 | 54.1 ± 13.1 | 117.8 ± 57.6 | 10.9 ± 4.2 |
| Ref. [51] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Dyslipidemia | 6 weeks | 13 | Placebo | 50 ± 9.0 | 0 (0.0) | 32.4 ± 2.8 | 232.0 ± 31.7 | 146.9 ± 17.8 | 40.2 ± 8.1 | 265.7 ± 414.5 | 15.6 ± 3.2 |
| | | | | 14 | 40 mg/day | 52 ± 10.1 | 0 (0.0) | 34.5 ± 4.8 | 224.3 ± 22.8 | 146.6 ± 21.7 | 39.1 ± 7.0 | 168.3 ± 39.0 | 16.3 ± 2.1 |
| | | | | 13 | 4 g/day | 58 ± 7.9 | 0 (0.0) | 35.2 ± 4.3 | 232.0 ± 29.0 | 153.5 ± 39.0 | 38.7 ± 7.0 | 177.1 ± 101.9 | 15.8 ± 3.8 |
| | | | | 12 | Atorvastatin 40 mg/day + Fish oil 4 g/day | 53 ± 9.0 | 0 (0.0) | 32.5 ± 2.9 | 243.6 ± 38.7 | 157.0 ± 21.3 | 42.9 ± 10.4 | 177.1 ± 57.6 | 17.4 ± 4.6 |
| Ref. [28] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Hypertri-glyceridemia | 8 weeks | 254 | Overall POM3 4 g/day | 59.8 ± 11.1 | ND | 31.2 ± 6.3 | ND | 90.8 ± 22.3 | 45.9 ± 10.6 | 268.3 (166–558)** | ND |
| | | | | 106 | day | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 25.8 ± 6.6 |
| | | | | 120 | Placebo | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | 26.4 ± 6.8 |
| Ref. [29] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Dyslipidemia | 16 weeks | 245 | Overall POM3 4 g/day + Atorvastatin 10 mg/day | 56.1 ± 10.2 | 103 (42) | 30.6 ± 4.3 | 249.8 (227.5–284.0)* 252.5 (224.5–276.3)* | 140.0 (119.0–169.0)* 146.5 (123.0–164.0)* | 36.0 (30.5–42.0)* 37.5 (30.0–41.5)* | 348.0 (296.5–392.5)* 315.5 (279.3–418.5)* | 18.0 (15.0–21.0)* 17.0 (14.0–19.0)* |
| | | | | 123 | Placebo + Atorvastatin 10 mg/day | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | | | | 122 | atin 10 mg/day | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Ref. [47] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Hypertri-glyceridemia | 12 weeks | 93 | Placebo | 51 ± 11 | 22 (24) | ND | ND | ND | ND | 740 ± 440 | 25 ± 9 |
| | | | | 92 | OM3-CA 2 g/day | 51 ± 10 | 18 (20) | ND | ND | ND | ND | 760 ± 320 | 27 ± 9 |
| | | | | 88 | OM3-CA 4 g/day | 53 ± 11 | 24 (27) | ND | ND | ND | ND | 725 ± 400 | 26 ± 9 |
| Ref. [49] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Dyslipidemia | 16 weeks | 14 | Placebo | 49.6 ± 12.9 | 6 (43) | 29.8 ± 2.5 | 192 ± 28 | 121 ± 24 | 40.6 ± 7.4 | 249 ± 156 | 35.7 ± 14.6 |
| | | | | 14 | ERIN 2 g/day | 47.0 ± 11.3 | 6 (43) | 32.7 ± 4.6 | 224 ± 55 | 151 ± 45 | 44.3 ± 9.8 | 193 ± 66 | 30.0 ± 9.3 |
| | | | | 15 | ERIN 4 g/day | 46.3 ± 11.1 | 7 (47) | 34.0 ± 3.7 | 185 ± 42 | 112 ± 36 | 43.7 ± 7.5 | 206 ± 74 | 32.0 ± 10.9 |
| | | | | 13 | POM3 4 g/day + POM3 4 g/day | 48.6 ± 6.6 | 4 (31) | 33.1 ± 4.4 | 209 ± 46 | 141 ± 29 | 40.0 ± 8.1 | 213 ± 76 | 38.1 ± 15.1 |
| Ref. [50] | Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover | Hypertri-glyceridemia | 8 weeks | 25 | Overall | 44.3 ± 9.8 | 3 (12) | 29.0 ± 3.6 | 206.2 ± 42.3 | 121.2 ± 38.1 | 40.4 ± 8.1 | 222.8 ± 56.3 | 13.9 ± 5.0 |
| | | | | 25 | Placebo | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | | | | 25 | 0.85 g/day | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| | | | | 25 | 3.4 g/day | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND | ND |
| Ref. [66] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Postmyocardial infarction | 12 weeks | 26 | POM3 3.5 g/day | 57.5 ± 9.6 | 3 (11.5) | 28.3 ± 3.3 | 232.0 ± 34.8 | 149.3 ± 29.0 | 32.5 ± 6.2 | 274.6 ± 101.9 | 24.4 ± 6.1 |
| | | | | 27 | Placebo | 56.4 ± 7.0 | 8 (29.6) | 28.1 ± 3.2 | 228.9 ± 37.5 | 152.0 ± 36.0 | 34.4 ± 10.1 | 253.3 ± 94.8 | 21.7 ± 6.7 |
| Ref. [52] | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Obese men | 6 weeks | 12 | Placebo | 58 ± 10.3 | 0 (0.0) | 32 ± 3.4 | 224.3 ± 13.1 | 146.9 ± 13.1 | 40.6 ± 7.7 | 150.6 ± 61.1 | 15.6 ± 3.1 |
| | | | | 10 | 3.2 g/day | 51 ± 9.4 | 0 (0.0) | 34 ± 6.3 | 228.2 ± 36.3 | 154.7 ± 24.4 | 39.4 ± 8.5 | 141.7 ± 55.8 | 14.5 ± 2.2 |

Values are expressed as mean ± SD. Abbreviations: BMI, body mass index; DHA, docosahexaenoic; EPA, eicosapentaenoic; IQR, interquartile range; ND, no data; OM3-CA, omega-3 carboxylic acids POM3, omega-3-acid ethyl esters. *Median (IQR). **Median (minimum–maximum).

Qualität der Studien:

- Several studies showed insufficient information regarding to sequence generation.
- almost all of included studies had lack of information related to allocation concealment.
- most of selected trials were characterized by insufficient information about blinding of participants, personnel and outcome assessors.
- all evaluated studies exhibited a low risk of bias for incomplete outcome data and selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

- Meta-analysis of data from 11 trials comprising 19 treatment arms suggested a significant reduction of circulating apo C-III concentrations following treatment with omega-3 products (WMD: -22.18 mg/L, 95% CI: -31.61, -12.75, $p < .001$; I^2 : 88.24%).
- Subgroup analysis showed significant reduction of plasma apo C-III concentrations by EPA ethyl esters (WMD: -52.96 mg/L, 95% CI: -78.98, -26.93, $p < .001$; I^2 : 90.83%) but not omega-3 carboxylic acids (WMD: -35.21 mg/L, 95% CI: -76.03, 5.62, $p = .091$; I^2 : 86.01%) or omega-3 ethyl esters (WMD: -10.04 mg/L, 95% CI: -23.13, 3.06, $p = .133$; I^2 : 78.66%).
- Consistently, there was a greater apo C-III reduction with supplements containing only EPA (WMD: -41.56 mg/L, 95% CI: -60.26, -22.86, $p < .001$; I^2 : 89.10%) compared with supplements containing a mixture of EPA and DHA (WMD: -14.68 mg/L, 95% CI: -27.49, -1.88, $p = .025$; I^2 : 89.63 %) or only DHA (WMD: -6.5 mg/L, 95 % CI: -65.01, 52.01, $p = .828$; I^2 : 0 %).
- Random-effects meta-regression was performed to assess the impact of potential confounders on the effects of omega-3 supplements on plasma apo C-III levels. The results suggested a significant positive association between the apo C-III-lowering effect of omega-3 supplements with baseline apo C-III concentrations (slope: -0.28; 95% CI: -0.40, -0.16; $p < .001$) and treatment duration (slope: -4.00; 95% CI: -7.20, -0.80; $p = .014$
- Visual inspection of Begg's funnel plots did not reveal any asymmetry in the meta-analyses of omega-3 PUFAs effects on plasma apo C-III levels requiring "trim and fill" correction. Likewise, Begg's rank correlation ($\tau = -0.19$, $z = 1.15$, $p = .248$) and Egger's regression test ($t = 0.89$, $df = 17$, $p = .385$) did not suggested the presence of publication bias. The results of "fail-safe N" test suggested that 1307 missing studies would be required to make the observed significant result non-significant.

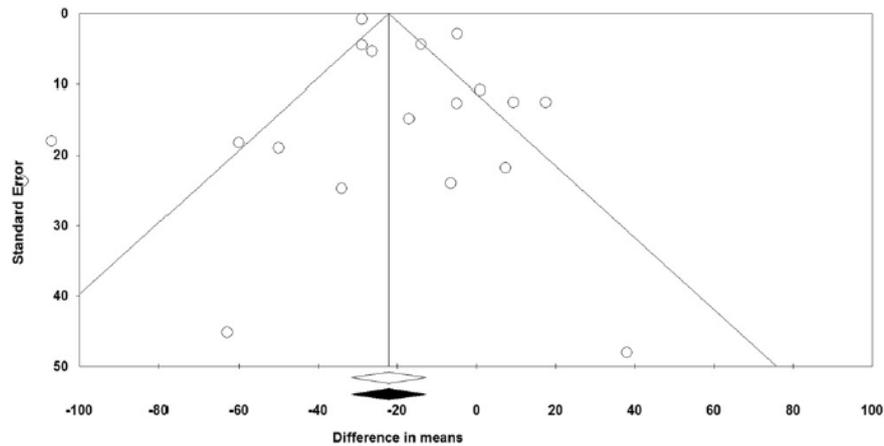


Figure 5. Funnel plot detailing publication bias in the studies reporting the impact of omega-3 products on plasma apolipoprotein C-III concentrations.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Omega-3 PUFA supplements significantly reduce apo C-III plasma levels, particularly in hypertriglyceridemic patients when applied in appropriate dose (more than 2 g/day)

Our study has several limitations including the heterogeneity with respect to the use of different omega-3 preparations, doses of DHA and EPA or omega-3 carboxylic acids, duration of treatment, patient characteristics and also baseline TG levels.

Kommentare zum Review

- kein patientenrelevanter Endpunkt

3.4 Leitlinien

Grundy SM et al., 2019 [1,8].

American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines

2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol

Fragestellung

The purpose of the present guideline is to address the practical management of patients with high blood cholesterol and related disorders.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- from May 1980 to July 2017 (MEDLINE (through PubMed), EMBASE, the Cochrane Library, the Agency for Healthcare Research and Quality, and other selected databases)
- Additional relevant studies published through August 2018 during the guideline writing process, were also considered by the writing committee and added to the evidence tables when appropriate.

| CLASS (STRENGTH) OF RECOMMENDATION | LEVEL (QUALITY) OF EVIDENCE‡ |
|---|---|
| CLASS I (STRONG) Benefit >>> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is recommended ■ Is indicated/useful/effective/beneficial ■ Should be performed/administered/other ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is recommended/indicated in preference to treatment B ○ Treatment A should be chosen over treatment B | LEVEL A <ul style="list-style-type: none"> ■ High-quality evidence‡ from more than 1 RCT ■ Meta-analyses of high-quality RCTs ■ One or more RCTs corroborated by high-quality registry studies |
| CLASS IIa (MODERATE) Benefit >> Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is reasonable ■ Can be useful/effective/beneficial ■ Comparative-Effectiveness Phrases†: <ul style="list-style-type: none"> ○ Treatment/strategy A is probably recommended/indicated in preference to treatment B ○ It is reasonable to choose treatment A over treatment B | LEVEL B-R (Randomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more RCTs ■ Meta-analyses of moderate-quality RCTs |
| CLASS IIb (WEAK) Benefit ≥ Risk Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ May/might be reasonable ■ May/might be considered ■ Usefulness/effectiveness is unknown/unclear/uncertain or not well established | LEVEL B-NR (Nonrandomized) <ul style="list-style-type: none"> ■ Moderate-quality evidence‡ from 1 or more well-designed, well-executed nonrandomized studies, observational studies, or registry studies ■ Meta-analyses of such studies |
| CLASS III: No Benefit (MODERATE) Benefit = Risk <i>(Generally, LOE A or B use only)</i> Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Is not recommended ■ Is not indicated/useful/effective/beneficial ■ Should not be performed/administered/other | LEVEL C-LD (Limited Data) <ul style="list-style-type: none"> ■ Randomized or nonrandomized observational or registry studies with limitations of design or execution ■ Meta-analyses of such studies ■ Physiological or mechanistic studies in human subjects |
| CLASS III: Harm (STRONG) Risk > Benefit Suggested phrases for writing recommendations: <ul style="list-style-type: none"> ■ Potentially harmful ■ Causes harm ■ Associated with excess morbidity/mortality ■ Should not be performed/administered/other | LEVEL C-E0 (Expert Opinion) Consensus of expert opinion based on clinical experience |

COR and LOE are determined independently (any COR may be paired with any LOE).

A recommendation with LOE C does not imply that the recommendation is weak. Many important clinical questions addressed in guidelines do not lend themselves to clinical trials. Although RCTs are unavailable, there may be a very clear clinical consensus that a particular test or therapy is useful or effective.

* The outcome or result of the intervention should be specified (an improved clinical outcome or increased diagnostic accuracy or incremental prognostic information).

† For comparative-effectiveness recommendations (COR I and IIa; LOE A and B only), studies that support the use of comparator verbs should involve direct comparisons of the treatments or strategies being evaluated.

‡ The method of assessing quality is evolving, including the application of standardized, widely used, and preferably validated evidence grading tools; and for systematic reviews, the incorporation of an Evidence Review Committee.

COR indicates Class of Recommendation; E0, expert opinion; LD, limited data; LOE, Level of Evidence; NR, nonrandomized; R, randomized; and RCT, randomized controlled trial.

Empfehlungen

3.2. Lipid-Lowering Drugs

Among lipid-lowering drugs, statins are the cornerstone of therapy, in addition to healthy lifestyle interventions. Other LDL-lowering drugs include ezetimibe, bile acid sequestrants, and PCSK9 inhibitors.

Triglyceride-lowering drugs are fibrates and niacin; they have a mild LDL-lowering action, but RCTs do not support their use as add-on drugs to statin therapy (S3.2-1).

S3.2-1. Miller M, Stone NJ, Ballantyne C, et al. Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:2292–333.

3.2.2. Nonstatin Therapies

Ezetimibe is the most commonly used nonstatin agent. It lowers LDL-C levels by 13% to 20% and has a low incidence of side effects (S3.2.2-1, S3.2.2-2). Bile acid sequestrants reduce

LDL-C levels by 15% to 30% depending on the dose. Bile acid sequestrants are not absorbed and do not cause systemic side effects, but they are associated with gastrointestinal complaints (e.g., constipation) and can cause severe hypertriglyceridemia when fasting triglycerides are ≥ 300 mg/dL (≥ 3.4 mmol/L). PCSK9 inhibitors are powerful LDL-lowering drugs. They generally are well tolerated, but long-term safety remains to be proven (S3.2.2-4–S3.2.2-6). Two categories of triglyceride-lowering drugs, niacin and fibrates, may also mildly lower LDL-C levels in patients with normal triglycerides. They may be useful in some patients with severe hypertriglyceridemia, but in the present document they are not listed as LDL-lowering drugs.

- S3.2.2-1. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372:2387–97.
- S3.2.2-2. Kashani A, Sallam T, Bheemreddy S, et al. Review of side-effect profile of combination ezetimibe and statin therapy in randomized clinical trials. *Am J Cardiol.* 2008;101:1606–13.
- S3.2.2-3. Khan AR, Bavishi C, Riaz H, et al. Increased risk of adverse neurocognitive outcomes with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 inhibitors. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003153.
- S3.2.2-4. Robinson JG, Rosenson RS, Farnier M, et al. Safety of very low lowdensity lipoprotein cholesterol levels with alirocumab: pooled data from randomized trials. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:471–82.
- S3.2.2-5. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2017;376:1713–22.
- S3.2.2-6. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med.* 2017;377:633–43.

4.5.2. Hypertriglyceridemia

Synopsis

Two categories of elevated triglycerides consist of moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175–499 mg/dL [2.0–5.6 mmol/L]) and severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]). In the former, excess triglycerides are carried in VLDL. In the latter, most patients.

Recommendation-Specific Supportive Text

1. In patients with moderate hypertriglyceridemia, it is reasonable to reduce both atherogenic VLDL and associated risk factors by nonpharmacological means where possible. This can best be achieved by identification and treatment of the multiple underlying causes of elevated triglycerides (e.g., lifestyle causes, secondary disorders, and triglyceride-raising drugs) (S4.5.2-1). Triglyceride-raising drugs include oral estrogens, tamoxifen, raloxifene, retinoids, immunosuppressive drugs (cyclosporine, sirolimus, tacrolimus), beta blockers, interferon, atypical antipsychotic drugs, protease inhibitors, thiazide diuretics, glucocorticoids, rosiglitazone, bile acid sequestrants, L-asparaginase, and cyclophosphamide.
2. Most patients with severe hypertriglyceridemia have multiple ASCVD risk factors and are at enhanced risk of developing atherosclerotic disease (S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-9). This risk is conveyed by atherogenic VLDL plus other factors, such as obesity, metabolic syndrome, and hyperglycemia. Although chylomicronemia per se may not be atherogenic, in most patients it associates with other atherogenic factors (S4.5.2-10–S4.5.2-13). For this reason, initiation of statin therapy is reasonable. We stress that statins alone cannot prevent increasing levels of triglycerides in the face of secondary causes (see Recommendation 1) from triggering acute hypertriglyceridemic pancreatitis. Indeed, in the pregnant woman with severe hypertriglyceridemia, statins are not part of the treatment regimen because they are not recommended at the present time in pregnancy. (See Section 5., “Statin Safety and Statin-Associated Side Effects.”)
3. Epidemiological studies show that patients with moderate hypertriglyceridemia generally are at increased risk of ASCVD (S4.5.2-2–S4.5.2-4). Few studies that primarily recruited patients with hypertriglyceridemia have been carried out with triglyceride-lowering drugs. Statin therapy reduces VLDL similarly to fibrates (S4.5.2-5), and statin trials

include hypertriglyceridemic patients. Indeed, there is evidence to show that VLDL excess increases the patient’s ASCVD risk and hence benefit from statin therapy (S4.5.2-6). Therefore, if an adult patient with moderate hypertriglyceridemia has poorly controlled major risk factors for ASCVD and a 10-year risk of ASCVD $\geq 7.5\%$ by the PCE, it is reasonable to either initiate or intensify statin therapy. (See Section 4.4.2., “Primary Prevention in Adults 40 to 75 Years of Age.”)

4. Most patients with triglycerides ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L) have elevations of both VLDL and chylomicrons. Elevations of chylomicrons typically are present when triglycerides are ≥ 500 mg/dL (≥ 5.6 mmol/L), and chylomicronemia may cause acute pancreatitis. The higher the triglyceride level, the greater is the risk (S4.5.2-7). Patients with triglycerides in the 500- to 999-mg/dL (5.6- to 11.2- mmol/L) range are at risk of developing unrecognized marked increases in triglycerides, leading to pancreatitis. Most cases of severe hypertriglyceridemia have a genetic component, but secondary factors may contribute (S4.5.2-9, S4.5.2-14). To prevent acute pancreatitis, it is reasonable to reduce triglycerides whenever levels exceed 500 mg/dL (5.6 mmol/L). This reduction can be achieved by addressing and eliminating the underlying factors as described in Recommendation 1, implementing a very low-fat diet (S4.5.2-9), and adding fibrates or omega-3 fatty acids for patients with persistently elevated severe hypertriglyceridemia (S4.5.2-15). These are the most reliable pharmacological therapies to reduce triglycerides to a safer level. If a fibrate is necessary in a patient being treated with a statin, it is safer to use fenofibrate than gemfibrozil because of lower risk of severe myopathy (S4.5.2-16). Severe or life-threatening hypertriglyceridemia during pregnancy is best managed in consultation with a lipid specialist (S4.5.2-17).

| Recommendations for Hypertriglyceridemia | | |
|---|-------------|---|
| Referenced studies that support recommendations are summarized in Online Data Supplements 31 and 32. | | |
| COR | LOE | Recommendations |
| I | B-NR | 1. In adults 20 years of age or older with moderate hypertriglyceridemia (fasting or nonfasting triglycerides 175 to 499 mg/dL [2.0 to 5.6 mmol/L]), clinicians should address and treat lifestyle factors (obesity and metabolic syndrome), secondary factors (diabetes mellitus, chronic liver or kidney disease and/or nephrotic syndrome, hypothyroidism), and medications that increase triglycerides. ^{S4.5.2-1} |

| Recommendations for Hypertriglyceridemia (Continued) | | |
|--|------|--|
| COR | LOE | Recommendations |
| Ila | B-R | 2. In adults 40 to 75 years of age with moderate or severe hypertriglyceridemia and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to reevaluate ASCVD risk after lifestyle and secondary factors are addressed and to consider a persistently elevated triglyceride level as a factor favoring initiation or intensification of statin therapy (see Section 4.4.2.). ^{S4.5.2-2–S4.5.2-6} |
| Ila | B-R | 3. In adults 40 to 75 years of age with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.6 mmol/L]) and ASCVD risk of 7.5% or higher, it is reasonable to address reversible causes of high triglyceride and to initiate statin therapy. ^{S4.5.2-3–S4.5.2-5, S4.5.2-7, S4.5.2-8} |
| Ila | B-NR | 4. In adults with severe hypertriglyceridemia (fasting triglycerides ≥ 500 mg/dL [≥ 5.7 mmol/L]), and especially fasting triglycerides ≥ 1000 mg/dL (11.3 mmol/L), it is reasonable to identify and address other causes of hypertriglyceridemia), and if triglycerides are persistently elevated or increasing, to further reduce triglycerides by implementation of a very low-fat diet, avoidance of refined carbohydrates and alcohol, consumption of omega-3 fatty acids, and, if necessary to prevent acute pancreatitis, fibrate therapy. ^{S4.5.2-7, S4.5.2-9} |

S4.5.2-1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129:S1–45.

S4.5.2-2. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*. 1996;3:213–9.

S4.5.2-3. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, et al. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *Jama*. 2007;298:299–308.

S4.5.2-4. Freiberg JJ, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, et al. Nonfasting triglycerides and risk of ischemic stroke in the general population. *Jama*. 2008;300:2142–52.

S4.5.2-5. Karlson BW, Palmer MK, Nicholls SJ, et al. A VOYAGER meta-analysis of the impact of statin therapy on low-density lipoprotein cholesterol and triglyceride levels in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol*. 2016;117:1444–8.

S4.5.2-6. Cholesterol Treatment Trialists C, Mihaylova B, Emberson J, et al. 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*. 2012;380:581–90.

- S4.5.2-7. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Clinical and economic benefits observed when follow-up triglyceride levels are less than 500 mg/dL in patients with severe hypertriglyceridemia. *J Clin Lipidol.* 2012;6:450–61.
- S4.5.2-8. Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, et al. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology.* 1988;8:1147–50.
- S4.5.2-9. Rhodes KS, Weintraub M, Marchlewicz EH, et al. Medical nutrition therapy is the essential cornerstone for effective treatment of 'refractory' severe hypertriglyceridemia regardless of pharmaceutical treatment: evidence from a lipid management program. *J Clin Lipidol.* 2015;9:559–67.
- S4.5.2-10. Greenberg BH, Blackwelder WC, Levy RI. Primary type V hyperlipoproteinemia. A descriptive study in 32 families. *Ann Intern Med.* 1977;87:526–34.
- S4.5.2-11. Steiner G, Adelman AG, Silver MD. Early coronary atherosclerosis in primary type V hyperlipoproteinemia. *Can Med Assoc J.* 1971;105:1172–4.
- S4.5.2-12. Neil HA, Cooper J, Betteridge DJ, et al. All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: a long-term prospective registry study. *Atherosclerosis.* 2010;211:618–23.
- S4.5.2-13. Christian JB, Arondekar B, Buysman EK, et al. Determining triglyceride reductions needed for clinical impact in severe hypertriglyceridemia. *Am J Med.* 2014;127:36–44 e1.
- S4.5.2-14. Chait A, Brunzell JD. Severe hypertriglyceridemia: role of familial and acquired disorders. *Metabolism.* 1983;32:209–14.
- S4.5.2-15. Bays HE, Ballantyne CM, Kastelein JJ, et al. Eicosapentaenoic acid ethyl ester (AMR101) therapy in patients with very high triglyceride levels (from the Multi-center, placebo-controlled, Randomized, double-blIND, 12-week study with an open-label Extension [MARINE] trial) *Am J Cardiol.* 2011;108:682–90.
- S4.5.2-16. Wiggins BS, Saseen JJ, Page RL 2nd, et al. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:e468–95.
- S4.5.2-17. Basar R, Uzum AK, Canbaz B, et al. Therapeutic apheresis for severe hypertriglyceridemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:839–43.

European Society of Cardiology (ESC) & European Atherosclerosis Society (EAS), 2019 [2].

2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk.

Fragestellung

The emergence of a substantial body of evidence over the last few years has required new, up-to-date Guidelines.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

The previous ESC/EAS lipid Guidelines were published in August 2016

- The Members of this Task Force were selected by the ESC and EAS, including representation from relevant ESC sub-specialty groups, in order to represent professionals involved with the medical care of patients with this pathology.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.
- The Task Force received its entire financial support from the ESC and EAS without any involvement from the healthcare industry.

Recherche/Suchzeitraum:

- Selected experts in the field from both societies undertook a comprehensive review of the published evidence for management of a given condition according to ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) policy.
- Keine weiteren Angaben zu Recherche/Suchzeitraum



LoE

| | |
|---------------------|--|
| Level of evidence A | Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analyses. |
| Level of evidence B | Data derived from a single randomized clinical trial or large non-randomized studies. |
| Level of evidence C | Consensus of opinion of the experts and/or small studies, retrospective studies, registries. |

©ESC 2019

Classes of recommendations

| | Definition | Wording to use | |
|----------------------------|------------------|--|--------------------------------|
| Classes of recommendations | Class I | Evidence and/or general agreement that a given treatment or procedure is beneficial, useful, effective. | Is recommended or is indicated |
| | Class II | Conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of the given treatment or procedure. | |
| | Class IIa | Weight of evidence/opinion is in favour of usefulness/efficacy. | Should be considered |
| | Class IIb | Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion. | May be considered |
| | Class III | Evidence or general agreement that the given treatment or procedure is not useful/effective, and in some cases may be harmful. | Is not recommended |

©ESC 2019

Empfehlungen

8.1.2.2. Triglycerides.

Statins usually reduce TG levels by 10–20% from baseline values [199]. More potent statins (atorvastatin, rosuvastatin, and pitavastatin) demonstrate robust lowering of TG levels, especially at high doses and in patients with elevated TGs (HTG), in whom the absolute risk, and therefore the absolute risk reduction, is larger. The mechanism of the TG-lowering effect has not been fully elucidated, but it seems to be partly independent of the LDLR pathway. It may involve the upregulation of VLDL uptake by hepatocytes, as well as a reduction of the production rate of VLDLs; these effects seem to be dependent on pre-treatment VLDL concentrations [200].

8.13. Strategies to control plasma triglycerides

Although CVD risk is increased when fasting TGs are >1.7 mmol/L (> 150 mg/dL) [56], the use of drugs to lower TG levels may only be considered in high-risk patients when TGs are >2.3 mmol/L (> 200 mg/dL) and TGs cannot be lowered by lifestyle measures. The available pharmacological interventions include statins, fibrates, PCSK9 inhibitors, and n-3 PUFAs. A meta-analysis of 10 trials included people treated with various agents that reduce serum TGs (fibrates, niacin, and n-3 PUFAs) and reported a 12% reduction in CV outcomes [354]. Recently, the REDUCE-IT trial [194] demonstrated that in statin-treated patients with high CV risk with fasting TG levels between 135 and 499 mg/dL (1.52–1.63 mmol/L), high-dose icosapent ethyl, a highly purified and stable EPA (2 g) taken b.i.d., significantly reduced the risk of ischaemic events, including CV death, by about one-quarter over a median follow-up of 4.9 years. In addition, the VITAL trial showed that n-3 fatty acids at the lower dose of 1 g/day were not effective for primary prevention of CV or cancer events among healthy middle-aged men and women over 5 years of follow-up [333]. Recommendations for the treatment of HTG are shown below.

Recommendations for drug treatment of patients with hypertriglyceridaemia.

| Recommendations | Class ^a | Level ^b |
|--|--------------------|--------------------|
| Statin treatment is recommended as the first drug of choice to reduce CVD risk in high-risk individuals with hypertriglyceridaemia [TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL)]. ³⁵⁵ | I | B |
| In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5–5.6 mmol/L (135–499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2×2 g/day) should be considered in combination with a statin. ¹⁹⁴ | IIa | B |
| In primary prevention patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356} | IIb | B |
| In high-risk patients who are at LDL-C goal with TG levels >2.3 mmol/L (>200 mg/dL), fenofibrate or bezafibrate may be considered in combination with statins. ^{305–307,356} | IIb | C |

© ESC 2019

CVD = cardiovascular disease; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; PUFA = polyunsaturated fatty acids; TG = triglyceride.

^a Class of recommendation.

^b Level of evidence.

9.4.2.2. Triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol.

(...) There are limited data on the impacts on CVD of adding omega-3 fatty acids to statin therapy in patients with high plasma TG levels who are treated with statins. The REDUCE-IT trial examined the effects of icosapent ethyl 2 g b.i.d. on CV events in 8179 high-risk patients with HTG who were taking a statin. Over a median of 4.9 years, there was a significant ($P < 0.001$) 25% reduction in the composite primary outcome of CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, coronary revascularization, or unstable angina, corresponding with an absolute reduction of 4.8%, which was offset by a 1% increased absolute risk of hospitalization for atrial fibrillation or flutter [194].

- [56] Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium, Emerging Risk Factors Collaboration et al. Triglyceride-mediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies, *Lancet* 375 (2010) 1634–1639.
- [194] Bhatt DL et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia, *N. Engl. J. Med.* 380 (2019) 11–22.
- [199] Reiner Z. Managing the residual cardiovascular disease risk associated with HDLcholesterol and triglycerides in statin-treated patients: a clinical update, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 23 (2013) 799–807.
- [200] Sharma A et al. Baseline very low-density lipoprotein cholesterol is associated with the magnitude of triglyceride lowering on statins, fenofibric acid, or their combination in patients with mixed dyslipidemia, *J Cardiovasc Transl Res* 7 (2014) 465–474.
- [305] Chapman MJ et al. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk, *Pharmacol. Ther.* 126 (2010) 314–345.
- [306] Accord Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus, *N. Engl. J. Med.* 362 (2010) 1563–1574.
- [307] Keech A et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial, *Lancet* 366 (2005) 1849–1861.
- [333] Manson JE et al. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer, *N.Engl. J. Med.* 380 (2019) 23–32.
- [354] Maki KC et al. Triglyceride-lowering therapies reduce cardiovascular disease event risk in subjects with hypertriglyceridemia, *J Clin Lipidol* 10 (2016) 905–914.
- [355] Vallejo-Vaz AJ et al. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial, *Circulation* 138 (2018) 770–781.
- [356] Catapano AL et al. Combination therapy in dyslipidemia: where are we now? *Atherosclerosis* 237 (2014) 319–335.

Jellinger PS et al., 2017 [10].

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)

American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease

Fragestellung

The objectives of this CPG are to provide:

- An overview of the screening recommendations, assessment of risk, and treatment recommendations for various lipid disorders;
- Special consideration for individuals with diabetes, women, and children/adolescents with dyslipidemia;

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The development of these guidelines is mandated by the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Board of Directors and American College of Endocrinology (ACE) Board of Trustees and adheres with published AACE protocols for the standardized production of clinical practice guidelines (CPGs).
- Recommendations are based on diligent reviews of the clinical evidence with transparent incorporation of subjective factors, according to established AACE/ACE guidelines for guidelines protocols.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.
- Update einer Leitlinie aus dem Jahr 2012

Recherche/Suchzeitraum:

Es liegen keine Informationen zum Suchzeitraum und den Datenbanken vor.

LoE

| Numerical descriptor (evidence level) ^b | Semantic descriptor |
|--|---|
| 1 | Meta-analysis of randomized controlled trials (MRCT) |
| 1 | Randomized controlled trial (RCT) |
| 2 | Meta-analysis of nonrandomized prospective or case-controlled trials |
| 2 | Nonrandomized controlled trial (NRCT) |
| 2 | Prospective cohort study (PCS) |
| 2 | Retrospective case-control study (RCCS) |
| 3 | Cross-sectional study (CSS) |
| 3 | Surveillance study (registries, surveys, epidemiologic study, retrospective chart review, mathematical modeling or database) (SS) |
| 3 | Consecutive case series (CCS) |
| 3 | Single case report (SCR) |
| 4 | No evidence (theory, opinion, consensus, review, or preclinical study) (NE) |

^a Adapted from: *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).
^b 1 = strong evidence; 2 = intermediate evidence; 3 = weak evidence; 4 = no evidence.

GoR

| Best evidence level | Subjective factor impact | Two-thirds consensus | Mapping | Recommendation grade |
|---------------------|--------------------------|----------------------|-------------|----------------------|
| 1 | None | Yes | Direct | A |
| 2 | Positive | Yes | Adjust up | A |
| 2 | None | Yes | Direct | B |
| 1 | Negative | Yes | Adjust down | B |
| 3 | Positive | Yes | Adjust up | B |
| 3 | None | Yes | Direct | C |
| 2 | Negative | Yes | Adjust down | C |
| 4 | Positive | Yes | Adjust up | C |
| 4 | None | Yes | Direct | D |
| 3 | Negative | Yes | Adjust down | D |
| 1, 2, 3, 4 | NA | No | Adjust down | D |

^a Starting with the left column, best evidence levels (BELs), subjective factors, and consensus map to recommendation grades in the right column. When subjective factors have little or no impact ("none"), then the BEL is directly mapped to recommendation grades. When subjective factors have a strong impact, then recommendation grades may be adjusted up ("positive" impact) or down ("negative" impact). If a two-thirds consensus cannot be reached, then the recommendation grade is D. NA, not applicable (regardless of the presence or absence of strong subjective factors, the absence of a two-thirds consensus mandates a recommendation grade D).
^b Reprinted from *Endocr Pract.* 2014;20:692-702 (9 [EL 4; NE]).

Sonstige methodische Hinweise

Datum und Umfang der Recherche unklar.

Empfehlungen

3Q3. WHAT ARE THE TREATMENT RECOMMENDATIONS IN INDIVIDUALS WITH DYSLIPIDEMIA AND ASCVD RISK?

3Q3.1. Treatment Goals

3Q3.1.5 TG

R46. TG goals <150 mg/dL are recommended (Table 12) (Grade A; BEL 1).

| Lipid parameter | Goal (mg/dL) |
|--|---|
| TC | <200 |
| LDL-C | <130 (low risk) <100 (moderate risk) <100 (high risk) <70 (very high risk) <55 (extreme risk) |
| Non-HDL-C | 30 above LDL-C goal; 25 above LDL-C goal (extreme risk patients) |
| TG | <150 |
| Apo B | <90 (patients at high risk of ASCVD, including those with diabetes) <80 (patients at very high risk with established ASCVD or diabetes plus ≥1 additional risk factor) <70 (patients at extreme risk) |
| Abbreviations: apo = apolipoprotein; ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; TC = total cholesterol; TG = triglycerides | |
| ^a See text for references and evidence levels. | |

3Q3.2. Treatment Recommendations

R55. In individuals at risk for ASCVD, aggressive lipidmodifying therapy is recommended to achieve appropriate LDL-C goals (Table 13) (Grade A, BEL 1).

Statins

R56. Statin therapy is recommended as the primary pharmacologic agent to achieve target LDL-C goals on the basis of morbidity and mortality outcome trials (Grade A; BEL 1).

R58. In individuals within high-risk and very highrisk categories, further lowering of LDL-C beyond established targets with statins results in additional ASCVD event reduction and may be considered (Grade A, BEL 1).

R59. Very high-risk individuals with established coronary, carotid, and peripheral vascular disease, or diabetes who also have at least 1 additional risk factor should be treated with statins to target a reduced LDL-C treatment goal of <70 mg/dL (Grade A, BEL 1).

R60. Extreme-risk individuals should be treated with statins to target an even lower LDL-C treatment goal of <55 mg/dL (Grade A, BEL 1).

Fibrates

R61. Fibrates should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL) (Table 13) (Grade A; BEL 1).

R62. Fibrates may improve ASCVD outcomes in primary and secondary prevention when TG concentrations are ≥200 mg/dL and HDL-C concentrations are <40 mg/dL (Grade A; BEL 1).

Omega-3 Fish Oil

R63. Prescription omega-3 oil, 2 to 4 g daily, should be used to treat severe hypertriglyceridemia (TG >500 mg/dL). Dietary supplements are not FDA-approved for treatment of hypertriglyceridemia and generally are not recommended for this purpose. (Grade A, BEL 1).

Niacin

R64. Niacin therapy is recommended principally as an adjunct for reducing TG (Grade A, BEL 1).

R65. Niacin therapy should not be used in individuals aggressively treated with statin due to absence of additional benefits with well-controlled LDL-C (Grade A; BEL 1).

Bile Acid Sequestrants

R66. Bile acid sequestrants may be considered for reducing LDL-C and apo B and modestly increasing HDL-C, but they may increase TG (Grade A; BEL 1).

Cholesterol Absorption Inhibitors

R67. Ezetimibe may be considered as monotherapy in reducing LDL-C and apo B, especially in statin-intolerant individuals (Grade B, BEL 2).

R68. Ezetimibe can be used in combination with statins to further reduce both LDL-C and ASCVD risk (Grade A; BEL 1).

Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) Inhibitors

R69. PCSK9 inhibitors should be considered for use in combination with statin therapy for LDL-C lowering in individuals with FH (Grade A; BEL 1).

R70. PCSK9 inhibitors should be considered in individuals with clinical cardiovascular disease who are unable to reach LDL-C/non-HDL-C goals with maximally tolerated statin therapy. They should not be used as monotherapy except in statin-intolerant individuals (Grade A; BEL 1).

Combination Therapy

R71. Combination therapy of lipid-lowering agents should be considered when the LDL-C/non-HDL-C level is markedly increased and monotherapy (usually with a statin) does not achieve the therapeutic goal (Grade A; BEL 1).

Auszug aus Tabelle 13

| Table 13 Primary Lipid-Lowering Drug Classes | | |
|---|---|---|
| Drug class | Metabolic effect ^a | Main considerations ^b |
| HMG-CoA reductase inhibitors (statins: lovastatin, pravastatin, fluvastatin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pitavastatin) | Primarily ↓ LDL-C 21-55% by competitively inhibiting rate-limiting step of cholesterol synthesis in the liver, leading to upregulation of hepatic LDL receptors Effects on TG and HDL-C are less pronounced (↓ TG 6-30% and ↑ HDL-C 2-10%) | Liver function test prior to therapy and as clinically indicated thereafter. Myalgias and muscle weakness in some patients Potential for drug-drug interaction between some statins and CYP450 3A4 inhibitors, cyclosporine, warfarin, and protease inhibitors. Myopathy/rhabdomyolysis in rare cases; increased risk with co-administration of some drugs (see product labeling). Simvastatin dosages of 80 mg are no longer recommended. Do not exceed 20 mg simvastatin daily with amlodipine or ranolazine. Plasma elevations of rosuvastatin may be higher among Asian persons than other ethnic groups. New-onset diabetes is increased in patients treated with statins; however, it is dose-related, occurs primarily in patients with MetS, appears to be less common with pravastatin and possibly pitavastatin, and occurs overall to a lesser extent than the associated decrease in ASCVD. |



| | | |
|---|---|---|
| <p>Fibric acid derivatives (gemfibrozil, fenofibrate, fenofibric acid)</p> | <p>Primarily ↓ TG 20-35%, ↑ HDL-C 6-18% by stimulating lipoprotein lipase activity Fenofibrate may ↓ TC and LDL-C 20-25% Lower VLDL-C and LDL-C; reciprocal rise in LDL-C transforms the profile into a less atherogenic form by shifting fewer LDL particles to larger size Fenofibrate ↓ fibrinogen level</p> | <p>Gemfibrozil may ↑ LDL-C 10-15%. GI symptoms, possible cholelithiasis. May potentiate effects of orally administered anticoagulants. Gemfibrozil may ↑ fibrinogen level. Gemfibrozil and fenofibrate can ↑ homocysteine independent of vitamin concentrations. Myopathy/rhabdomyolysis when used with statin (uncommon with gemfibrozil, but increased risk with all statins except fluvastatin); interaction less likely with fenofibrate or fenofibric acid (no apparent difference by statin). Fibrates are associated with increased serum creatinine levels, which may not reflect renal dysfunction. Fenofibrate dose should be cut by two-thirds and gemfibrozil by one-half when eGFR is 15-60, and fibrates should be avoided when eGFR is <15. May cause muscle disorders. Can improve diabetic retinopathy.</p> |
| <p>Niacin (nicotinic acid)</p> | <p>↓ LDL-C 10-25%, ↓ TG 20-30%, ↑ HDL-C 10-35% by decreasing hepatic synthesis of LDL-C and VLDL-C ↓ Lipoprotein (a) Transforms LDL-C to less atherogenic form by increasing average particle size and also decreases LDL particle concentration</p> | <p>Potential for frequent skin flushing, pruritus, abdominal discomfort, hepatotoxicity (rare but may be severe), nausea, peptic ulcer, atrial fibrillation. Deleterious effect on serum glucose at higher dosages. Increases uric acid levels; may lead to gout.</p> |
| <p>Bile acid sequestrants (cholestyramine, colestipol, colesevelam hydrochloride)</p> | <p>Primarily ↓ LDL-C 15-25% by binding bile acids and preventing their reabsorption in the ileum (causing hepatic cholesterol depletion and LDLR upregulation) Colesevelam ↓ glucose and hemoglobin A1C (~0.5%); is FDA approved to treat T2DM</p> | <p>May ↑ serum TG Frequent constipation and/or bloating, which can reduce adherence Many potential drug interactions (decreased drug absorption), less so with colesevelam (see product labeling) May reduce absorption of folic acid and fat-soluble vitamins such as vitamins A, D, and K</p> |

| | | |
|--|---|--|
| <p>Omega-3 fatty acids (icosapent ethyl, omega-3-acid ethyl esters)</p> | <p>↓ TG 27-45%, TC 7-10%, VLDL-C 20-42%, apo B 4%, and non-HDL-C 8-14% in individuals with severe hypertriglyceridemia, most likely by reducing hepatic VLDL-TG synthesis and/or secretion and enhancing TG clearance from circulating VLDL particles. Other potential mechanisms of action include: increased β-oxidation; inhibition of acyl-CoA; 1,2-diacylglycerol acyltransferase; decreased hepatic lipogenesis; and increased plasma lipoprotein activity</p> <p>Icosapent ethyl ↓ LDL-C 5%, whereas omega-3-acid ethyl esters ↑ LDL-C 45%</p> | <p>TG levels should be carefully assessed prior to initiating therapy and periodically during therapy. Omega-3-acid ethyl esters can increase LDL-C levels. Monitoring of LDL-C levels during treatment is recommended.</p> <p>May prolong bleeding time. Periodic monitoring of coagulation status should be undertaken in patients receiving treatment with omega-3 fatty acids and other drugs affecting coagulation.</p> <p>Periodic monitoring of ALT and AST levels during treatment is recommended for patients with hepatic impairment. Some patients may experience increases in ALT levels only. Caution should be exercised when treating patients with a known hypersensitivity to fish and/or shellfish.</p> <p>The effect of omega-3 fatty acids on cardiovascular morbidity and mortality and the risk of pancreatitis has not been determined in patients with severe hypertriglyceridemia.</p> <p>In patients with paroxysmal or persistent AF, therapy with omega-3-acid ethyl esters may be associated with increased frequency of symptomatic AF or flutter, especially within the first 2 to 3 months after initiation.</p> <p>The most common adverse events in patients receiving omega-3 fatty acids included arthralgia (2.3%), eructation (4%), dyspepsia (3%), and taste perversion (4%). Patients may also experience constipation, gastrointestinal disorders, vomiting, rash, or pruritus.</p> <p>Omega-3 fatty acids should be used with caution in nursing mothers and should only be used in pregnant women if the benefits of treatment outweigh the potential risk of fetal harm.</p> |
| <p>Abbreviations: AF = atrial fibrillation; ALT = alanine aminotransferase; AR = adverse reaction; AST = aspartate aminotransferase; apo = apolipoprotein; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FDA = U.S. Food and Drug Administration; GI = gastrointestinal; HDL-C = high-density lipoprotein cholesterol; HMG-CoA = hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; LDLR = low-density lipoprotein receptor; MTP = microsomal triglyceride transfer protein; REMS = Risk Evaluation and Mitigation Strategies; subQ = subcutaneous; TC = total cholesterol; TG = triglycerides; VLDL-C, very low-density lipoprotein cholesterol</p> <p>^a Percentage of change varies depending on baseline lipid variables and dosages. Statin potency and dosages vary.</p> <p>^b Most frequent or serious; See prescribing information for complete contraindications, warnings, precautions, and side effects.</p> <p>^c Results vary. Gemfibrozil has been shown to decrease, have no effect on, or increase fibrinogen depending on the study.</p> <p>^d Results vary. Gemfibrozil has been shown to have no effect on or increase homocysteine.</p> | | |

• 4Q3.1.5. TG

Normal TG levels are less than 150 mg/dL; levels ranging from 150 to 199 mg/dL are classified as borderline high; levels from 200 to 499 mg/dL are high, and levels 500 mg/dL or greater are considered very high (Table 10) (10 [EL 4; NE]).

| TG category | TG concentration, mg/dL | Goal |
|-----------------|-------------------------|------------|
| Normal | <150 | <150 mg/dL |
| Borderline-high | 150-199 | |
| High | 200-499 | |
| Very high | ≥500 | |

Abbreviation: TG = triglycerides

Although the benefit of targeting TG directly remains uncertain, several studies suggest there may be some advantage to such treatment. Two major studies, the Helsinki Heart Study (HHS) and Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, found that fibrates were highly effective at lowering TG. Moreover, both studies showed that a reduction in TG was associated with a trend toward fewer ASCVD events and a significant reduction in nonfatal MI (348 [EL 1; RCT]; 349 [EL 1; RCT]). In the 18-year HHS follow-up, TG reduction with fibrates significantly lowered the ASCVD mortality rate. Although verifying the independent atherogenicity of TG is difficult, TG-rich remnant lipoproteins (e.g., VLDL and intermediate-density lipoproteins) form the basis for TG targets, since reducing remnant lipoproteins appears to have significant potential to reduce ASCVD risk (10 [EL 4; NE]). Elevated TG can often be effectively treated through lifestyle changes; however, niacin or fibrates in combination with statins may

be appropriate options for many individuals with hypertriglyceridemia and associated low HDL-C (326 [EL 1; RCT]; 351 [EL 4; NE]; 352 [EL 1; RCT]; 353 [EL 1; MRCT]; 354 [EL 1; RCT]; 355 [EL 1; RCT]). In addition, omega-3 fatty acid (fish oil) supplementation in dosages ranging from 4 to 12 g daily is very effective in treating hypertriglyceridemia, with studies showing reductions of 30 to 50% (10 [EL 4; NE]; 351 [EL 4; NE]; 356 [EL 2; PCS]; 357 [EL 1; RCT]). For this reason, fish oil supplementation (2 to 4 g/day) is supported for individuals with TG levels exceeding 500 mg/L. However, a recent U.S. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) technical review reported moderate-to-high evidence that fish oil intake does not affect major CV adverse events, all-cause death, total CVA, sudden cardiac death, coronary revascularization, atrial fibrillation, or blood pressure (358 [EL 4; NE]). Dietary omega-3 supplements are not FDA approved for treatment of hypertriglyceridemia and generally are not recommended for this purpose.

Borderline Hypertriglyceridemia

When moderate hypertriglyceridemia (150-199 mg/dL) in association with increased serum cholesterol or low HDL-C levels is the primary disorder, physical activity, weight control, smoking cessation, and other lifestyle changes are first-line therapy (10 [EL 4; NE]). The approach to treatment of accompanying elevated LDL-C does not need to be modified. However, if the individual also has decreased HDL-C, the selection of secondary drug therapy may be affected (10 [EL 4; NE]).

Familial Hypertriglyceridemia

Familial hypertriglyceridemia refers to a group of conditions causing borderline-high and high TG levels. Individuals with marginal or elevated TG levels due to familial hypertriglyceridemia have been conventionally considered to be at no increased risk of ASCVD because there is an overproduction of large VLDL particles that are not highly atherogenic. This assumption is largely based on data from a 1976 study (N = 74) that found MI rates among adults with familial combined hyperlipidemia to be significantly increased compared with rates in normolipidemic relatives (17.5% vs. 4.5%), while MI rates among adults with familial hypertriglyceridemia (4.7%) were not (10 [EL 4; NE]; 296 [EL 2; RCCS]; 359 [EL 3; SS]). However, subsequent research cast doubt on this premise. In 2000, Austin et al (360 [EL 2; PCS]) found that 20-year cardiovascular mortality risk was the same among individuals with familial hypertriglyceridemia and familial combined hyperlipidemia; however, the results for the familial hypertriglyceridemia group were not significant, probably due to a small sample size. A case control comparison from the NHLBI Family Heart Study published in 2003 found that associated risk was similar and significant for both familial disorders. Individuals with familial hypertriglyceridemia also had a higher prevalence of the insulin resistance syndrome (70.7%) than those with familial combined hyperlipidemia (64.7%) (296 [EL 2; RCCS]). Treatment of familial hypertriglyceridemia should focus on reducing the risk of pancreatitis as a result of an increased TG level (8 [EL 4; NE]; 361 [EL 4; NE]; 362 [EL 3; SCR]; 363 [EL 4; NE]).

Severe Hypertriglyceridemia (Type V)

Most individuals with severe hypertriglyceridemia have type V hyperlipoproteinemia, signifying an increase in both chylomicrons and VLDL-C (364 [EL 4; NE]). The need to lower TG levels in these individuals is urgent to prevent acute pancreatitis and chylomicronemia syndrome (365 [EL 4; NE]).

8. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). JAMA. 1993;269:3015-3023. [EL 4; NE]
10. National Institutes of Health; National Heart Lung, and Blood Institute; 2002 National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III): Final Report. NIH Publication No. 02-5215. September 2002. [EL 4; NE]
296. Hopkins PN, Heiss G, Ellison RC, et al. Coronary artery disease risk in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia: a case-control comparison from the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. Circulation. 2003;108:519-523. [EL 2; RCCS]
326. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. N Engl J Med. 2001;345: 1583-1592. [EL 1; RCT]
348. Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med. 1987;317:1237-1245. [EL 1; RCT]
349. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. (Erratum in: Lancet. 2006;368:1415 and Lancet. 2006;368:1420). Lancet. 2005;366:1849-1861. [EL 1; RCT]
351. Kris-Etherton PM, Taylor DS, Zhao G. Is there an optimal diet for the hypertriglyceridemic patient? J Cardiovasc Risk. 2000;7:333-337. [EL 4; NE]

352. Grundy SM, Vega GL, McGovern ME, et al. Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial. *Arch Intern Med.* 2002;162:1568-1576. [EL 1; RCT]
353. Goldberg AC. A meta-analysis of randomized controlled studies on the effects of extended-release niacin in women. *Am J Cardiol.* 2004;94:121-124. [EL 1; MRCT]
354. Ratner R, Goldberg R, Haffner S, et al. Impact of intensive lifestyle and metformin therapy on cardiovascular disease risk factors in the diabetes prevention program. *Diabetes Care.* 2005;28:888-894. [EL 1; RCT, post hoc study]
355. Look AHEAD Research Group; Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30:1374-1383. [EL 1; RCT]
356. Harris WS, Rothrock DW, Fanning A, et al. Fish oils in hypertriglyceridemia: a dose-response study. *Am J Clin Nutr.* 1990;51:399-406. [EL 2; PCS]
357. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2007;29:1354-1367. [EL 1; RCT]
358. Balk EM, Adam GP, Langberg V, et al. Omega-3 Fatty Acids and Cardiovascular Disease: An Updated Systematic Review. Evidence Report/Technology Assessment No. 223. Agency for Healthcare Research and Quality. 2016. AHRQ Pub No. 16-E002-EF. Available at: [https:// effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/609/2262/fatty-acids-cardiovascular-disease-report-160812.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/609/2262/fatty-acids-cardiovascular-disease-report-160812.pdf). Prepared by the Brown Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2015-00002-I, Rockville, MD. [EL 4; NE]
359. Brunzell JD, Schrott HG, Motulsky AG, Bierman EL. Myocardial infarction in the familial forms of hypertriglyceridemia. *Metabolism.* 1976;25:313-320. [EL 3; SS]
360. Austin MA, McKnight B, Edwards KL, et al. Cardiovascular disease mortality in familial forms of hypertriglyceridemia: A 20-year prospective study. *Circulation.* 2000;101:2777-2782. [EL 2; PCS]
361. Hulley SB, Rosenman RH, Bawol RD, Brand RJ. Epidemiology as a guide to clinical decisions. The association between triglyceride and coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1980;302:1383-1389. [EL 4; NE]
362. Santamarina-Fojo S, Brewer HB Jr. The familial hyper-chylomicronemia syndrome. New insights into underlying genetic defects. *JAMA.* 1991;265:904-908. [EL 3; SCR]
363. Rader DJ, Haffner SM. Role of fibrates in the management of hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol.* 1999;83:30F- 35F. [EL 4; NE]
364. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM. Hyperlipoproteinemia, Type V [OMIM #144650]. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 2000. Available at: <http://omim.org/entry/144650>. [EL 4; NE]
365. Yuan G, Al-Shali KZ, Hegele RA. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment. *CMAJ.* 2007;176:1113- 1120. [EL 4; NE]

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Orringer CE et al., 2019 [11].

National Lipid Association

National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk

Fragestellung

k. A.

Methodik

Grundlage des Statements:

- Representatives from the National Lipid Association (NLA) participated in the development of the 2018 American Heart Association/American College of Cardiology/Multisociety Guideline on the Management of Blood Cholesterol, which reaffirmed that lifestyle changes and statin treatment are therapeutic cornerstones for atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) risk reduction.
- The 2018 Guideline was finalized shortly before full results were available from a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcomes trial [Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl–Intervention Trial (REDUCE-IT)] that examined the effects of icosapent ethyl (IPE) 4 g/d on major adverse cardiovascular events in selected high- or very high-risk, statin-treated patients with elevated triglycerides.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt.

Recherche/Suchzeitraum:

- REDUCE-IT served as the primary basis for the NLA's review of evidence for the use of IPE for ASCVD risk reduction.
- Keine weiteren Angaben zu Recherche/Suchzeitraum

LoE und GoR

- The Class (strength of recommendation) and level (quality) of evidence as described in the 2016 ACC/AHA Clinical Practice Guideline Recommendation Classification System (siehe Grundy et al. 2019 [1,5])

Empfehlung

Table 2 NLA recommendation on use of icosapent ethyl for ASCVD risk reduction

| NLA recommendation on use of icosapent ethyl for ASCVD risk reduction | COR | LOE |
|---|-----|-----|
| For patients aged 45 y or older with clinical ASCVD, or 50 y or older with diabetes mellitus requiring medication and ≥ 1 additional risk factor,* with fasting TG 135–499 mg/dL on high-intensity or maximally tolerated statin, with or without ezetimibe, treatment with icosapent ethyl is recommended for ASCVD risk reduction. | I | B-R |

ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; COR, class of the recommendation; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; hs-CRP, high-sensitivity C-reactive protein; LOE, levels of the evidence; REDUCE-IT, Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl—Intervention Trial; TG, triglycerides.

The recommendation was graded by the class of the recommendation and by the levels of the evidence supporting the recommendation.

*Additional risk factors include the following, based on the entry criteria in REDUCE-IT: age (men ≥ 55 y, women ≥ 65 y of age), cigarette smoker or stopped smoking within 3 mo, hypertension (treated or untreated), HDL-C ≤ 40 mg/dL for men or ≤ 50 mg/dL for women, hs-CRP > 3.0 mg/L, renal dysfunction with creatinine clearance > 30 and < 60 mL/min, retinopathy, microalbuminuria or macroalbuminuria, ankle-brachial index < 0.9 without symptoms of intermittent claudication.

Sonstige methodische Hinweise

- Die Empfehlung in diesem Statement basiert auf den Ergebnissen der REDUCE-IT Studie; eine Bewertung der Studienqualität (z. B. Risk of Bias) wurde von den Autoren nicht vorgenommen.
- The conclusion, based primarily on the results of REDUCE-IT as a single large, high-quality, RCT, is that the use of 4 g/d of IPE for ASCVD risk reduction in hypertriglyceridemic adults with ASCVD and/or diabetes mellitus on high-intensity or maximally tolerated statin therapy, is considered a class I B-R recommendation.

Bhatt DL et al. cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019;380:11–22.

Bhatt DL et al. Effects of icosapent ethyl on total ischemic events: from REDUCE-IT. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73: 2791–2802.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 7 of 12, July 2021) am 19.07.2021

| # | Suchfrage |
|----|---|
| 1 | [mh Hypertriglyceridemia] |
| 2 | [mh "Hyperlipoproteinemia Type I"] |
| 3 | (Hypertriglyceridemi* OR Hypertriglyceridaemi* OR Hyperlipoproteinemi* OR Hyperlipoproteinaemi* OR Hyperprebetalipoproteinemi* OR Hyperprebetalipoproteinaemi* OR Hyperchylomicronemi* OR Hyperchylomicronaemi*):ti,ab,kw |
| 4 | (Hyper-triglyceridemi* OR Hyper-triglyceridaemi* OR Hyper-lipoproteinemi* OR Hyper-lipoproteinaemi* OR Hyper-prebetalipoproteinemi* OR Hyper-prebetalipoproteinaemi* OR Hyper-chylomicronemi* OR Hyper-chylomicronaemi*):ti,ab,kw |
| 5 | (Hyperlipemi* OR Hyperlipaemi* OR Hyper-lipemi* OR Hyper-lipaemi*):ti,ab,kw AND (Carbohydrate* OR fat* OR mixed):ti,ab,kw |
| 6 | (hyper AND prebeta):ti,ab,kw AND (lipoproteinemi* OR lipoproteinaemi*):ti,ab,kw |
| 7 | (Deficienc*):ti,ab,kw AND (Apolipoprotein* OR LPD OR "Lipoprotein Lipase"):ti,ab,kw |
| 8 | (burger-grutz NEXT syndrom*):ti,ab,kw OR (familial AND (Chylomicronemi* OR Chylomicronaemi*)):ti,ab,kw OR (Anapolipoproteinemia* OR Anapolipoproteinaemia*):ti,ab,kw |
| 9 | {OR #1-#8} |
| 10 | #9 with Cochrane Library publication date Between Jul 2016 and Jul 2021 |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 19.07.2021

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | Hypertriglyceridemia[MeSH Terms] OR Hyperlipoproteinemia Type I[MeSH Terms] |
| 2 | Hypertriglyceridemi*[tiab] OR Hypertriglyceridaemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperchylomicronemi*[tiab] OR Hyperchylomicronaemi*[tiab] |
| 3 | Hyper-triglyceridemi*[tiab] OR Hyper-triglyceridaemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronaemi*[tiab] |
| 4 | (Hyperlipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab] OR Hyper-lipemi*[tiab] OR hyper-lipaemi*[tiab]) AND (Carbohydrate*[tiab] OR fat[tiab] OR fats[tiab] OR fatty[tiab] OR mixed[tiab]) |
| 5 | (Hyper[tiab] AND prebeta[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab]) |
| 6 | (Deficienc*[tiab]) AND (Apolipoprotein*[tiab] OR LPD[tiab] OR "Lipoprotein Lipase"[tiab]) |

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 7 | (burger-grutz[tiab] AND syndrome*[tiab]) OR (familial[tiab] AND (Chylomicronemi*[tiab] OR Chylomicronaemi*[tiab])) OR Anapolipoproteinemia*[tiab] OR Anapolipoproteinaemia*[tiab] |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab]) AND based[tiab])))))))) |
| 10 | (#9) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 11 | (#10) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal] |
| 12 | (#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am 19.07.2021

| # | Suchfrage |
|----|--|
| 1 | Hypertriglyceridemia[MeSH Terms] OR Hyperlipoproteinemias[MeSH Terms] |
| 2 | Hypertriglyceridemi*[tiab] OR Hypertriglyceridaemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinemi*[tiab] OR Hyperlipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyperprebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyperchylomicronemi*[tiab] OR Hyperchylomicronaemi*[tiab] |
| 3 | Hyper-triglyceridemi*[tiab] OR Hyper-triglyceridaemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-lipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinemi*[tiab] OR Hyper-prebetalipoproteinaemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronemi*[tiab] OR Hyper-chylomicronaemi*[tiab] |
| 4 | (Hyperlipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab] OR Hyper-lipemi*[tiab] OR hyperlipaemi*[tiab]) AND (Carbohydrate*[tiab] OR fat[tiab] OR fats[tiab] OR fatty[tiab] OR mixed[tiab]) |
| 5 | (Hyper[tiab] AND prebeta[tiab]) AND (lipoproteinemi*[tiab] OR lipoproteinaemi*[tiab]) |
| 6 | (Deficienc*[tiab]) AND (Apolipoprotein*[tiab] OR LPD[tiab] OR "Lipoprotein Lipase"[tiab]) |
| 7 | (burger-grutz[tiab] AND syndrome*[tiab]) OR (familial[tiab] AND (Chylomicronemi*[tiab] OR Chylomicronaemi*[tiab])) OR Anapolipoproteinemia*[tiab] OR Anapolipoproteinaemia*[tiab] |
| 8 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 |
| 9 | (#8) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti]) |
| 10 | (#9) AND ("2016/07/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) |
| 11 | (#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt]) |

Referenzen

1. Correction to: 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. *Circulation* 2019;139(25):e1182-e1186.
2. **ESC Committee for Practice Guidelines, ESC National Cardiac Societies.** 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bempedoinsäure/Ezetimib (Primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. April 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Inclisiran (primäre Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie) vom 15. Juli 2021 [online]. Berlin (GER): GBA; 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4922/2021-07-15_AM-RL-XII_Inclisiran_D-640.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 4. Mai 2016 / 2. Mai 2019 - Alirocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2019. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-407/2019-05-02_Geltende-Fassung_Alirocumab_D-194_D-409.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 9. März 2016 / 16. Juni 2016 / 6. September 2018 - Evolocumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2018. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-354/2018-09-06_Geltende-Fassung_Evolocumab_D-345.pdf.
8. **Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al.** 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. *Circulation* 2019;139(25):e1082-e1143.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse; Rapid Report; Auftrag A18-83 [online].

03.09.2019. Köln (GER): IQWiG; 2019. [Zugriff: 19.07.2021]. (IQWiG-Berichte; Band 788). URL: https://www.iqwig.de/download/a18-83_ezetimib-zur-praevention-kardiovaskulaerer-ereignisse_rapid-report_v2-0.pdf?rev=184985.

10. **Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.** American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl 2):1-87.
11. **Orringer CE, Jacobson TA, Maki KC.** National Lipid Association Scientific Statement on the use of icosapent ethyl in statin-treated patients with elevated triglycerides and high or very-high ASCVD risk. *J Clin Lipidol* 2019;13(6):860-872.
12. **Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Katsiki N, Reiner Z, Banach M, Pirro M, et al.** Effect of fenofibrate on plasma apolipoprotein C-III levels: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *BMJ Open* 2019;8(11):e021508.
13. **Sahebkar A, Simental-Mendia LE, Mikhailidis DP, Pirro M, Banach M, Sirtori CR, et al.** Effect of omega-3 supplements on plasma apolipoprotein C-III concentrations: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Med* 2018;50(7):565-575.

**Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6
2021-B-217**

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Gefragt sind Interventionen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, nicht zur Senkung der Triglyzeride. Die Triglyzeride $> 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) stellen hier nur ein Einschlusskriterium dar ebenso wie die Vorbehandlung mit Statinen.

Der Behandlungsstandard repräsentiert nicht nur aktuelle wissenschaftliche Erkenntnis, sondern auch die Praktikabilität und die Umsetzung¹. Er wird in der Regel primär dargestellt durch die in aktuellen für den jeweiligen Versorgungsbereich evidenzbasierten Leitlinien empfohlene Vorgehensweise.² Diese kann ggf. ergänzt werden durch aktuelle internationale Leitlinien, aktuelle Reviews bzw. neuere Studiengrundlagen, wenn diese in relevantem Ausmaß umgesetzt werden.

Für Deutschland relevante evidenzbasierte und multidisziplinär breit konsenterte Leitlinien zur Lipid-Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten sind im Wesentlichen:

- Nationale Versorgungsleitlinie „chronische KHK“ⁱ
- Nationale Versorgungsleitlinie „Diabetes 2“ⁱⁱ
- DEGAM Leitlinie „Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ⁱⁱⁱ

¹ „...Der Standard gibt Auskunft darüber, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachbereichs im Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann. Er repräsentiert den jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnisse und der ärztlichen Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat (...).“ (BGH Beschluss vom 22.12.2015 VI ZR 67/15)

² „(Einer) ..."Evidenz-basierten Konsensus- Leitlinie" (wird) die höchste wissenschaftliche und gesundheitspolitische Legitimation zugesprochen Eine solche Leitlinie entspricht in der Regel dem medizinischen Standard und ist deshalb medizinisch verbindlich....“ Hart, D. https://www.arznei-telegramm.de/html/2000_11/0011093_01.html

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Aktuelle Reviews:

- Parhofer et al 2019: „Diagnose und Therapie der Hypertriglyceridämie“^{iv}
- Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. „Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes.“^v

ESC-Leitlinien genügen nach Auffassung der DEGAM insbesondere bei Empfehlungen zur medikamentösen Therapie wegen fehlender Beachtung potentieller Interessenkonflikte, mangelnder Transparenz des Prozesses und unzureichender Einbindung aller relevanten Gruppen nicht den Anforderungen der AWMF an eine hochwertige Leitlinie.^{vi}

Erhöhte Triglyceride sind sehr variabel und allenfalls ein schwacher Risikoindikator für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die international üblichen kardiovaskulären Risikokalkulatoren (Framingham, QRisk 3,) verwenden die Triglyceridwerte nicht. In der NVL KHK, der NVL Diabetes2 und der DEGAM-Leitlinie werden keine Triglycerid-senkenden Therapien zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos empfohlen.

Ebenso werden in diesen drei Leitlinien andere Lipidsenker nur im Fall von Statinunverträglichkeit, nicht aber als primäre Kombinationstherapie empfohlen. In der NVL KHK und Diabetes 2 wird bei der LDL-Zielwertstrategie die Option einer Kombination von Statin und Ezetimibe benannt (diese konnte in der Improve-IT, der bisher einzigen relevanten Studie aber im Gegensatz zu Statinen alleine keine zusätzliche Senkung der Sterblichkeit in einer Hochrisikogruppe erreichen. Als Infarkte wurden auch reine Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen gewertet, was nach aktueller Definition nicht als sicherer Herzinfarkt zu werten ist. Und ausgerechnet nur diese unsichere Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts zeigte in der differenzierten Auswertung der Einzelkomponenten des primären Endpunktes eine signifikante Verringerung durch Ezetimib (13,1 % vs. 14,8 %; NNT = 412/Jahr)^{vii}

Das spiegelt sich in den Versorgungsdaten: Laut Krankenkassen-Daten (2019) werden ca. 10 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung mit einer Kombination eines Statins mit Ezetimib behandelt.

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Welchen Stellenwert haben Fibrate bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l?

Es gibt bisher keine Evidenz für eine kardioprotektive Wirksamkeit von Fibraten bei Statin-behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Daher wird die Kombination mit Fibraten zur weiteren kardiovaskulären Risikoreduktion in der NVL KHK, Diabetes 2 bzw. der DEGAM-Leitlinie nicht empfohlen, Aus diesen Gründen und nicht zuletzt wegen ihres Schadenspotentials und potentiellen Interaktionen werden Fibrate in der Versorgungspraxis auch praktisch nicht eingesetzt bzw. bei deutlich weniger als 2 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (Verschreibungsdaten von Krankenkassendaten für das Jahr 2019).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l (bei nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Für eine Differentialtherapie steht allein das kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Vordergrund und die zu ihrer Senkung vorhandene Evidenz aus klinischen Endpunktstudien.

Nach Auffassung der DEGAM ist die Strategie der fixen Statindosis, wie in den oben genannten S3-Leitlinien in Deutschland genauer dargelegt wird die Therapie der Wahl. Andere Therapeutika (Ezetimib, PCSK-9-Hemmer) sind nach Auffassung der DEGAM bei der angefragten Population nur bei Statin-Unverträglichkeit indiziert, wobei die Verordnungseinschränkungen der letztgenannten Substanzgruppe zu beachten sind. Im Übrigen unterliegt die LDL-Cholesterin-Bestimmung erheblichen analytischen Schwankungen im Routinelabor, was insbesondere bei erhöhten Triglyceridwerten zutrifft.^{viii}

Triglyzeride werden primär durch therapeutische Lebensstilmaßnahmen gesenkt.

Ausnahme und Indikation für Fibrate sind ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Triglyzeridwerten >10 mmol/L bzw. 800mg/dL. Letzteres bezieht sich aber weder auf eine kardiovaskuläre Risikoreduktion noch ist die Reduktion

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)

Stand: 20.08.2021

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

des Pankreatitsrisikos belegt, zumal es Fallberichte gibt, die Fibrate selbst als Auslöser einer Bauchspeicheldrüsenentzündung benennen^{ix} (Nach).

Fischöle bzw Omega-3-Fettsäuren sind auch eine Option zur Senkung der Triglyzeride, die aber alle bisher in kardiovaskulären Endpunktstudien keine kardiovaskuläre Risikoreduktion gezeigt haben. Diese Studien wurden allerdings alle mit einer Mischung verschiedener Fischöle durchgeführt. Im Gegensatz dazu wurde in der REDUCE-IT Studie mit Icosapent-Ethyl (EPA) eine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nachgewiesen^x. Allerdings erhielt die Kontrollgruppe schädliche Fette ("Mineralöl") statt Placebo. Deswegen ist die Aussage der Studie in Frage gestellt - diese kann daher nach Sichtweise der DEGAM keine Therapieempfehlung begründen.

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass es -bis auf die nach Auffassung der DEGAM fragwürdige Evidenz aus der o.g. REDUCE-IT-Studie für EPA-basierte Therapien zur Zeit keinen Behandlungsstandard mit hoher Evidenz bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Triglyzeridwerten $\geq 1,7$ mmol/L gibt.

ⁱ NVL chronische KHK - Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/khk/5-auflage/kapitel-7#k7-2>

ⁱⁱ NVL Diabetes 2 – Langfassung: <https://www.leitlinien.de/themen/diabetes/2-auflage>

ⁱⁱⁱ DEGAM –Leitlinie – hausärztliche kardiovaskuläre Risikoberatung: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/053-024%20Hausa%CC%88rtliche_Risikoberatung_kardivaskula%CC%88re_Praevention_29-08-2018.pdf

^{iv} Parhofer KG, Laufs U: The diagnosis and treatment of hypertriglyceridemia. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 825–32. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0825

^v Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes. DDG Praxisempfehlung. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S160-S165.

^{vi} <https://www.der-arzneimittelbrief.de/de/Artikel.aspx?SN=8214> besucht am 16.8.2021

^{vii} <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201504/176h/index.php> besucht am 16.8.2021

^{viii} Masuch A, Petersmann A, Friedrich N, Nauck M: Messqualität von "low density lipoprotein cholesterol". Der Diabetologe 1019; 15: 13-18

^{ix} Badalov et al.: Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007;5:648–661 und Wurm et.al.: Pancreatology. 2015 Sep-Oct;15(5):570-572

^x Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglycerdemia. New Engl J Med 2019; 380: 11-22.

Kontaktdaten

[DGK](#) (federf.)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

*wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:*

- *nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung*

oder

- *Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor*

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Bei dieser Formulierung der Frage bezieht sich die Anwendung auf die Reduktion des kardiovaskulären Risikos und nicht auf die Senkung der Triglyzeride. Die Triglyzeride $> 1,7$ mmol/L (150 mg/dL) beziehen sich in diesem Kontext - neben der Statineinnahme- nur auf die adressierte Patienten-Population.

Der Behandlungsstandard zur Lipid-Therapie bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten unter einer Statintherapie und erhöhten Triglyzerid-Werten ist primär die in kardiovaskulären Endpunktstudien evidenzbelegte weitere LDL-Cholesterin-Senkung, z.B. durch Kombination mit weiteren Evidenz-belegten LDL-Cholesterin-senkenden Medikamenten, z.B. Ezetimib oder ggf. PCSK9-Hemmung.

Dies entspricht nationalen wie internationalen Behandlungsempfehlungen oder Leitlinien, wie z.B. der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [1], der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft [2] und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie sowie Atherosklerose [3].

Die Versorgungspraxis spiegelt dies nur unzureichend wider. Laut Krankenkassen-Daten (2019) werden ca. 10 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung mit einer Kombination eines Statins mit Ezetimib behandelt.

Welchen Stellenwert haben Fibrate bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l?

Kontaktdaten

[DGK\(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Es gibt bisher keine Evidenz für eine kardioprotektive Wirksamkeit von Fibraten bei Statin-behandelten Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Es gibt nur Hypothesen-generierende Hinweise in sekundären Endpunkten, bei denen allerdings der primäre Endpunkt negativ war.

Zu der spezifischen Frage, ob die Hinzugabe eines Fibrats (Fenofibrat) zu einer bereits bestehenden Statintherapie einen kardioprotektiven Mehrwert hat, wurde vom National Institute of Health (NIH) die sogenannte ACCORD-Lipid Studie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt [4]. Es wurden 5518 Patienten eingeschlossen und der Effekt einer Kombinationsbehandlung (Fibrat + Statin) versus Statin allein über im Mittel 4,7 Jahre auf den primären Endpunkt, d.h. kombinierte Ereignisrate für kardiovaskulären Tod, nicht-tödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Es gab Hypothesen-generierende Hinweise, dass eventuell Patienten mit Triglyzeriden (≥ 204 mg/dL) und gleichzeitig niedrigem HDL-Cholesterin (≤ 34 mg/dL) profitieren könnten. Dies ist aber bisher nicht prospektiv evaluiert.

Daher wird die Kombination mit Fibraten zur weiteren kardiovaskulären Risikoreduktion nicht empfohlen, sondern nur als eine mögliche Option (Evidenzgrad C) formuliert [3]. Daher werden Fibrate in der Versorgungspraxis auch praktisch nicht eingesetzt bzw. bei deutlich weniger als 2 % der Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung (Verschreibungsdaten von Krankenkassendaten für das Jahr 2019).

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der „Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l (bei nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung oder Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor)“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Für eine Differentialtherapie steht allein das kardiovaskuläre Risiko des Patienten im Vordergrund und die zu ihrer Senkung vorhandene Evidenz aus klinischen Endpunktstudien.

Daher ist die primäre Therapie der Wahl eine Risiko-bezogene Zielwert-orientierte Senkung des LDL-Cholesterins durch Statine und ggf. Kombinationen, z.B. mit Ezetimib und entsprechend des Verordnungsausschlusses des G-BA einer PCSK-9-Hemmung [3].

Kontaktdaten

[DGK\(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Triglyzeride werden primär durch therapeutische Lebensstilmassnahmen gesenkt.

Ausnahme und Indikation für Fibrate sind ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Triglyzeridwerten >10 mmol/L bzw 800mg/dL. Letzteres bezieht sich aber nicht auf eine kardiovaskuläre Risikoreduktion.

Fischöle bzw Omega-3-Fettsäuren sind auch eine Option zur Senkung der Triglyzeride, die aber alle bisher in kardiovaskulären Endpunktstudien keine kardiovaskuläre Risikoreduktion gezeigt haben. Diese Studien wurden allerdings alle mit einer Mischung verschiedener Fischöle durchgeführt. Frage war daher, ob eine Präparation mit einer Mono-Substanz von Eicosa-pentaensäure (EPA) einen kardioprotektiven Effekt haben könnte.

Dies wurde in der sogenannten REDUCE-IT Studie untersucht [5]. In dieser kardiovaskulären Endpunktstudie wurden 8179 Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko eingeschlossen und im Mittel über 4,9 Jahre auf den primären kombinierten Endpunkt bestehend aus kardiovaskulären Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall, Revaskularisation oder instabile Angina untersucht; im sekundären Endpunkt wurde separat der Effekt von EPA auf kardiovaskulären Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt oder Schlaganfall analysiert. In beiden Fällen zeigte sich ein hoch-signifikanter Effekt. Die relative Risikoreduktion für den primären Endpunkt war 25%, mit einer absoluten Risikoreduktion von 4,8% (17,2% versus 22,0%). Die Reduktion des sekundären Endpunktes war relativ 26% und absolut 3,6% (11,2% versus 14,8%). Dies entspricht einer Number-Needed-to-Treat (NNT) von nur 21 bzw. 28 über die Studienzeit für den primären und sekundären Endpunkt.

Auf Grund dieser eindeutig positiven Ergebnisse, die im Januar 2019 publiziert wurden [5], wurde die entsprechende Behandlung mit Icosapent-Ethyl (EPA) in der Studienmedikation von 2x2g/Tag auch bereits 2019 in die gemeinsamen Leitlinien der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sowie Atherosklerose (EAS) übernommen [3].

Die konkrete Empfehlung zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit Hypertriglyzeridämie bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko werden hier zitiert (kursive Schrift aus Seite 38 in [3]):

- *In high-risk (or above) patients with TG levels between 1.5 - 5.6 mmol/L (135 - 499 mg/dL) despite statin treatment, n-3 PUFAs (icosapent ethyl 2 x 2 g/day) should be considered in combination with a statin. Recommendation Class IIa, Class B*

Kontaktdaten

[DGK \(federf.\)](#)

Unter Zustimmung der Fachgesellschaft:

[DDG](#)

Indikation gemäß Beratungsantrag

wird angewendet zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse bei mit Statinen behandelten erwachsenen Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und **erhöhten Triglyceridwerten ≥ 1.7 mmol/l** sowie:

- nachgewiesener kardiovaskulärer Erkrankung

oder

- Diabetes und mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor

Grundsätzlich kann festgestellt werden, dass es -bis auf die Evidenz aus der o.a. REDUCE-IT-Studie mit EPA- zur Zeit keinen „Behandlungsstandard mit hoher Evidenz bei kardiovaskulären Hochrisiko-Patienten mit Triglyceridwerten $\geq 1,7$ mmol/L gibt.

Literatur:

1. Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W et al. Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes. DDG Praxisempfehlung. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S160-S165.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care 2021; 44 (Suppl 1): S125-150.
3. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019; 41: 111-181.
4. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. New Engl J Med 2019; 362: 1563-74.
5. Bhatt DL, Steg G, Miller M et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. New Engl J Med 2019; 380: 11-22.