



ESC Congress 2024 London



sanofi



Lipidmanagement

ESC 2024: Fokus auf frühe Risikoreduktion & 4 neue Leitlinien

Kardiovaskuläre Risiken frühzeitig reduzieren, um das erste schwere Ereignis zu verhindern.

Dieses Thema zog sich durch die neuen Leitlinien und viele Studienergebnisse, die beim ESC 2024 präsentiert wurden – besonders beim Lipidmanagement. Lesen Sie mehr in diesem Überblick.

ESC 2024 im Zeichen der personalisierten Herzmedizin

„Spotlight on Personalising Cardiovascular Care“ hieß es beim Jahreskongress 2024 der European Society of Cardiology (ESC 2024) vom 30.08. bis 02.09.2024 in London. Während der 4 Kongresstage erlebten die Teilnehmenden ein umfassendes Programm mit 4 aktualisierten Leitlinien und vielen neuen Studiendaten – insbesondere mit Blick auf das Lipidmanagement –, das von namhaften Expert*innen vorgestellt wurde.¹⁻⁴

Leitlinien-Update zum chronische Koronarsyndrom

Mit der neuen ESC-Leitlinie zum chronischen Koronarsyndrom (CCS, stabile koronare Herzkrankheit, KHK) wurden 2 ältere Leitlinien aus den Jahren 2018 (Myokardiale Revaskularisation) und 2019 (Diagnose und Therapie des CCS) überarbeitet und zusammengefasst. Darin schlugen die Leitlinienautor*innen eine neue Definition des CCS vor, die auch die beeinträchtigte Mikrozirkulation ohne Stenose einschließt: „CCS sind eine Reihe von klinischen Erscheinungsbildern oder Syndromen, die auf strukturelle und/oder funktionelle Veränderungen im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen der Koronararterien und/oder der Mikrozirkulation zurückzuführen sind.“ Die neue Leitlinie empfiehlt ein CCS-Management in 4 Schritten:

1. initiale klinische Untersuchung
2. weiterführende kardiologische Untersuchung
3. Diagnosesicherung und Schätzung der Ereigniswahrscheinlichkeit
4. Behandlung

Weitere wesentliche Neuerungen der aktualisierten CCS-Leitlinie sind:¹

- Mit dem „**Risk-factor weighted clinical likelihood model**“ lässt sich eine Überschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine obstruktive chronische Herzkrankheit (KHK) vermeiden. Das neue Risikomodell berücksichtigt Geschlecht, Alter, Angina-Symptome und die Anzahl der Risikofaktoren und erhöht den Anteil der Patient*innen mit einer sehr geringen ($\leq 5\%$) Wahrscheinlichkeit für eine obstruktive KHK im Vergleich zum ESC-Prä-Test-Wahrscheinlichkeitsmodell (ESC-PTP).¹
- Mit den **Abkürzungen ANOCA** (Angina with Non-Obstructive Coronary Arteries) und **INOCA** (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) beschreibt die neue Leitlinie Angina pectoris-Beschwerden oder Ischämien ohne diagnostisch fassbare Koronarstenosen, die bei Frauen häufiger auftreten als bei Männern.¹
- **Therapie des gesamten CCS-Kontinuums:** Die Empfehlungen zum Therapiemanagement beziehen sich auf das gesamte CCS als funktionelles, anatomisches und klinisches Kontinuum. Sie reichen von Lebensstilinterventionen über die medikamentöse Therapie bis zur Revaskularisation. Neben Neuerungen in der antithrombotischen und antiinflammatorischen Therapie sowie für adipöse Patient*innen empfiehlt die neue Leitlinie eine stärkere Personalisierung bei der Wahl der Revaskularisationsmethode.
- **Lipidsenkende Therapie (LLT):** Die neue Leitlinie betont, dass Patient*innen mit CCS ein sehr hohes kardiovaskuläres (CV) Risiko haben. Daher liegt ihr Zielwert für das LDL-Cholesterin (LDL-C) bei < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) beziehungsweise einer Reduktion des LDL-C-Werts um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert. Die Therapiestrategie soll sich an den Empfehlungen der aktuellen ESC/EAS²-Leitlinie für Dyslipidämien orientieren.^{1,5}

Aktualisierte pAVK-Leitlinie mit neuen Empfehlungen zum Lipidmanagement

Auch mit der neuen Leitlinie zu peripheren Arterien- und Aortenerkrankungen (PAAD) wurden die beiden früheren Einzel-Leitlinien zusammengefasst. Im Mittelpunkt des Updates steht das ganzheitliche und multidisziplinäre Management des Erkrankungsbilds, dessen Prävalenz in den letzten 30 Jahren mit einer Rate von 45 % zugenommen hat. Etwa 113 Millionen Menschen ab 40 Jahren sind weltweit davon betroffen – Frauen stärker als



Männer. Die Erkrankung verläuft anfangs asymptomatisch, weshalb ein Screening wichtig ist. Im Vergleich zur KHK sind PAAD unterdiagnostiziert und untertherapiert. Wichtige neue Empfehlungen der Leitlinie mit Blick auf die **periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)** sind:²

- Eine **frühere Diagnosestellung** ist entscheidend für das Therapieergebnis. Empfohlene Diagnostikmethoden sind der Knöchel-Arm-Index (ABI) und die Duplex-Sonografie. Eine pAVK liegt bei einem ABI $\leq 0,90$ vor. Frauen haben häufig untypische pAVK-Symptome. Daher ist bei ihnen ein Screening besonders wichtig.²
- **Ziele der pAVK-Behandlung** sind die Reduktion von MACE^b und MALE^c sowie die Verbesserung der Lebensqualität.²
- **Das pAVK-Therapiemanagement** besteht aus 3 Elementen: Angeleitetes Bewegungstraining, Pharmakotherapie und Lebensstilintervention (Abb. 1).²

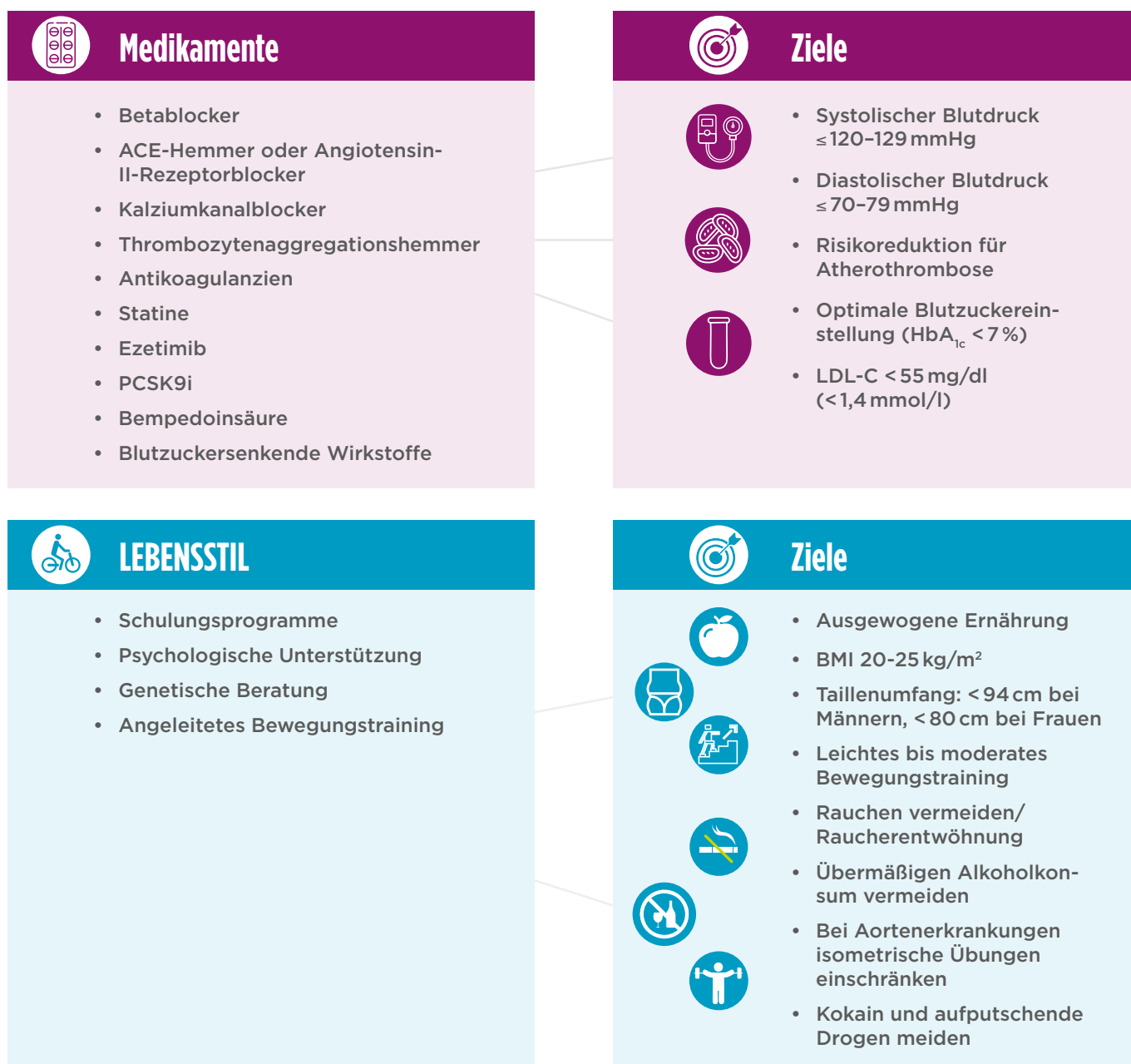


Abb. 1:

Von der ESC-Leitlinie empfohlene Maßnahmen zur Risikoreduktion und Behandlung bei Patient*innen mit peripheren Arterien- und Aortenerkrankungen.²

ACE = angiotensinkonvertierendes Enzym; **BMI** = Body-Mass-Index; **ESC** = European Society of Cardiology; **LDL-C** = Lipoprotein-Cholesterin niedrigerer Dichte; **PCSK9i** = Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitor; **HbA_{1c}** = glykosiliertes Hämoglobin.²



Bei einer asymptomatischen pAVK ist eine Revaskularisation **nicht** empfohlen.²

- Mit den **neuen Empfehlungen zu LLT** soll ein LDL-Zielwert von < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) beziehungsweise einer Reduktion des LDL-C-Werts um $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert erreicht werden (I/A-Empfehlung). Die Details zur empfohlenen LLT fasst **Tabelle 1** zusammen.²

Tab. 1: Neue Empfehlungen der aktualisierten ESC-Leitlinie zur LLT bei Patient*innen mit PAAD²

Empfehlung	Klasse	Evidenz-Level
Wenn der LDL-C-Zielwert [unter einer Statinmonotherapie] nicht erreicht wird, ist zur Zielwelterreichung eine Statin-Ezetimib-Kombinationstherapie angezeigt.	I	B
Wenn der LDL-C-Zielwert mit einer maximal tolerierten Statintherapie und mit Ezetimib nicht erreicht wird, wird Patient*innen mit arteriosklerotischer PAAD die Behandlung mit PCSK9 ^d -Inhibitoren empfohlen, um die Zielwerte zu erreichen	I	A
Bei statinintoleranten Patient*innen mit arteriosklerotischer PAAD und hohem CV-Risiko, die ihren LDL-C-Zielwert unter Ezetimib nicht erreichen, wird die zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure empfohlen – entweder allein oder in Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor.	I	B

- **Für das angeleitete Bewegungstraining** empfiehlt die neue ESC-Leitlinie eine Trainingshäufigkeit und -dauer von 3-mal wöchentlich, 30 Minuten, über 12 Wochen (IIa/B). Erstlinientherapie ist dabei das Gehen.²
- **Kontrolluntersuchungen** sollten bei Patient*innen mit pAVK mindestens einmal jährlich stattfinden.²

Mit Blick auf die **Aortenerkrankungen** schlagen die Leitlinienautor*innen eine Standardisierung für die Nomenklatur und Messung vor. Außerdem geben sie neue Empfehlungen für verschiedene chirurgische Interventionen.²

Neue ESC-Leitlinien zur Hypertonie und zum Vorhofflimmern

Neben den Leitlinien-Updates zur Behandlung des CCS und der PAAD hat die ESC 2 weitere Leitlinien aktualisiert:

- **ESC-Leitlinie 2024 zur Behandlung des erhöhten Blutdrucks und der Hypertonie:** Eine der wichtigsten Änderungen ist die neue Kategorie „erhöhter Blutdruck“ bei Werten von 120-139/70-89 mmHg (ärztlich gemessen), dessen Management sich nach dem Ergebnis eines 4-stufigen Risiko-Assessments richtet.³
- **ESC-Leitlinie 2024 zur Behandlung des Vorhofflimmerns (VHF):** Im Mittelpunkt der neuen Leitlinie steht ein multidisziplinärer Therapieansatz nach dem AF-CARE-Behandlungspfad, in dem das Management von Komorbiditäten einen hohen Stellenwert einnimmt.⁴

Hier finden Sie alle **4 aktualisierten ESC-Leitlinien 2024** als Originalpublikation:

[**2024 ESC-Leitlinie zum CCS**](#)

[**2024 ESC-Leitlinie zur PAAD**](#)

[**2024 ESC-Leitlinie zum erhöhten Blutdruck/Hypertonie**](#)

[**2024 ESC-Leitlinie zum VHF**](#)



Symposium: Frühzeitige Risikoreduktion bei Hochrisikopatient*innen

„Für Hochrisikopatient*innen ist es 5 vor 12 auf der Uhr beim akuten Koronarsyndrom (ACS): Können wir es aufhalten?“ – so lautete der Titel eines Symposiums⁶ unter Leitung von Prof. Deepak Bhatt (New York, USA). In seiner Einführung streifte er kurz die wesentlichen Ursachen und Risikofaktoren für das ACS.⁶

- Eine Ruptur arteriosklerotischer Plaques ist verantwortlich für ca. 60 % der ACS.⁷
- Die Sterblichkeit nach ACS steht in engem Zusammenhang mit dem LDL-C-Wert, wie in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie gezeigt werden konnte. Je niedriger der LDL-C-Wert, desto geringer die Sterblichkeit.⁸
- In der US-amerikanischen NHANES^f-Kohorte verfehlten jedoch über 70 % der Patient*innen mit KHK den in den USA empfohlenen LDL-C-Zielwert von ≤ 70 mg/dl ($\leq 1,8$ mmol/l) und nur etwa 1 von 10 Patient*innen erreichte den in Europa empfohlenen LDL-C-Zielwert von < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l).⁹

Fallbeispiel einer Patientin mit Typ-2-Diabetes

Als Ausgangspunkt für die weiteren Vorträge präsentierte Prof. Bhatt den Fall einer 76-jährigen Patientin mit einem unbehandelten Typ-2-Diabetes, Hypertonie und erhöhtem LDL-C-Wert. Vor 6 Monaten stellte sie sich mit Brustschmerzen vor und wurde mit einem Belastungs-EKG untersucht. Es zeigte sich eine 1 mm horizontale ST-Senkung bei 4 metabolischen Äquivalenten (MET). Das Belastungs-EKG wurde aufgrund von Erschöpfung der Patientin beendet. Ihre weiteren Befunde waren:⁶

- Belastungs-EKG: normale linksventrikuläre Funktion im Ruhe- und Belastungszustand
- CT-Angiografie: 3 betroffene Gefäße, aber keine schwerwiegenden Läsionen
- Body Mass Index: 28 kg/m². Die Patientin versuchte sich gesund zu ernähren und ausreichend zu bewegen.
- Medikation: Therapiebeginn mit täglich 1.000 mg Metformin, 40 mg Atorvastatin und 10 mg Ramipril. Die Patientin war adhärent und berichtete keine Nebenwirkungen.
- Laborwerte: HbA_{1c}: 6,6 %; Blutdruck: 130/80 mmHg; LDL-C-Wert: 105 mg/dl (2,7 mmol/l)

Die weiteren Vortragenden des Symposiums ordneten das CV-Risiko dieser Patientin ein und gaben Empfehlungen zum LLT.⁶

Lipidmanagement bei Patient*innen mit Typ-2-Diabetes

Prof. Nikolaus Marx (Aachen, Deutschland) ging auf das CV-Risiko bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (T2D) ein.¹⁰ Obwohl Herzinfarkte und Schlaganfälle bei Menschen mit T2D in den letzten Jahren rückläufig sind, ist die Sterblichkeitsrate aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse bei ihnen deutlich höher als bei Stoffwechself gesunden.^{11,12} Daher empfiehlt die aktuelle ESC-Leitlinie zum Management kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patient*innen mit Diabetes deren Screening auf arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) einschließlich pAVK. Zudem unterstützt der SCORE²⁹-Diabetes bei der Berechnung des 10-Jahres-Risiko für den Eintritt eines CV-Ereignisses bei Patient*innen mit T2D ab 40 Jahren, die weder eine symptomatische ASCVD noch schwerwiegende Endorganschäden aufweisen. Er erweitert die Kriterien des bekannten SCORE² um diabetespezifische Aspekte wie das Alter zum Zeitpunkt der Diabetes-Diagnose, den HbA_{1c}-Wert und die Nierenfunktion. Damit könnten auch Patient*innen mit T2D zur Gruppe mit einem hohen oder sehr hohen kardiovaskulären Risiko gehören, die nach den früheren Kriterien nicht dazu gezählt hätten. In der Folge würde sich der Risiko-adjustierte LDL-C-Zielwert dieser Patient*innen ändern. Die ESC-Leitlinie empfiehlt für diese Gruppe zum einen eine blutzuckersenkende Therapie mit Substanzen, die das kardiovaskuläre Risiko reduzieren. Zum anderen sollten sie eine LLT mit stufenweiser Eskalation erhalten, um ihre empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen: Zunächst eine Statintherapie, dann zusätzlich Ezetimib und schließlich eine 3-fach-Kombinationstherapie mit PCSK9-Inhibitoren, falls die LDL-C-Zielwerte jeweils nicht erreicht werden.¹³ Prof. Marx empfahl diesen Therapieansatz auch für die Beispielpatientin.¹⁰

Plaques stabilisieren und CV-Ereignisse verhindern

Prof. Dariusz Zbigniew Dudek (Krakau, Polen) erläuterte in seinem Vortrag die Rolle vulnerabler arteriosklerotischer Plaques als wesentliche Ursache von CV-Ereignissen.¹⁴ Um sie zu verhindern, ist die Plaque-Regression entscheidend. Es gilt, das Plaque-Volumen zu reduzieren und die Plaque-Zusammensetzung so zu verändern, dass es nicht zu einer Ruptur kommt. Die vulnerablen Plaques sollten so früh wie möglich stabilisiert werden, da sie sich in späteren Entwicklungsstadien nicht mehr zurückbilden können.¹⁵ Verantwortlich für diese Plaque-Last – und damit das CV-Risiko – ist die kumulative LDL-C-Exposition der Gefäße im Laufe des Lebens.¹⁶



Mit einer LDL-C-Reduktion vermindert sich hingegen die Anzahl der LDL-C-Partikel, die in die Gefäßwände gelangen. So verlangsamt sich die Plaque-Entwicklung und das CV-Risiko sinkt.¹⁷ Die Bildgebungsstudie PACMAN-AMI mit Patient*innen nach einem ACS bestätigte den Plaque-stabilisierenden Nutzen einer starken LDL-C-Senkung durch eine Therapie mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab:

- In der Studie verminderte sich das Plaques-Volumen in der Gruppe mit einer Kombinationstherapie aus einem hochpotenten Statin und Alirocumab signifikant stärker als in der Kontrollgruppe unter einer Statin-monotherapie.¹⁸
- Bei manchen Patient*innen nahm außerdem die Dicke der fibrösen Kappe zu und es verminderte sich der Lipidkern der Plaques (3-fache Regression).^{18,19}
- Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass die Therapie mit Alirocumab und eine hohe Lipidakkumulation bei Studienbeginn unabhängige Prädiktoren für die 3-fache Regression waren, die wiederum mit einer niedrigeren CV-Ereignisrate assoziiert war.¹⁹

Prof. Dudek empfahl die Computertomografie-Koronarangiografie (CCTA), um Plaques frühzeitig zu identifizieren, eine subklinische ASCVD zu diagnostizieren und eine LLT zu initiieren.¹⁴ Seiner Meinung nach könnte man mit der Behandlung einer subklinischen ASCVD als neue Form der CV-Prävention das erste CV-Ereignis verhindern (Abb. 2).^{14,20}

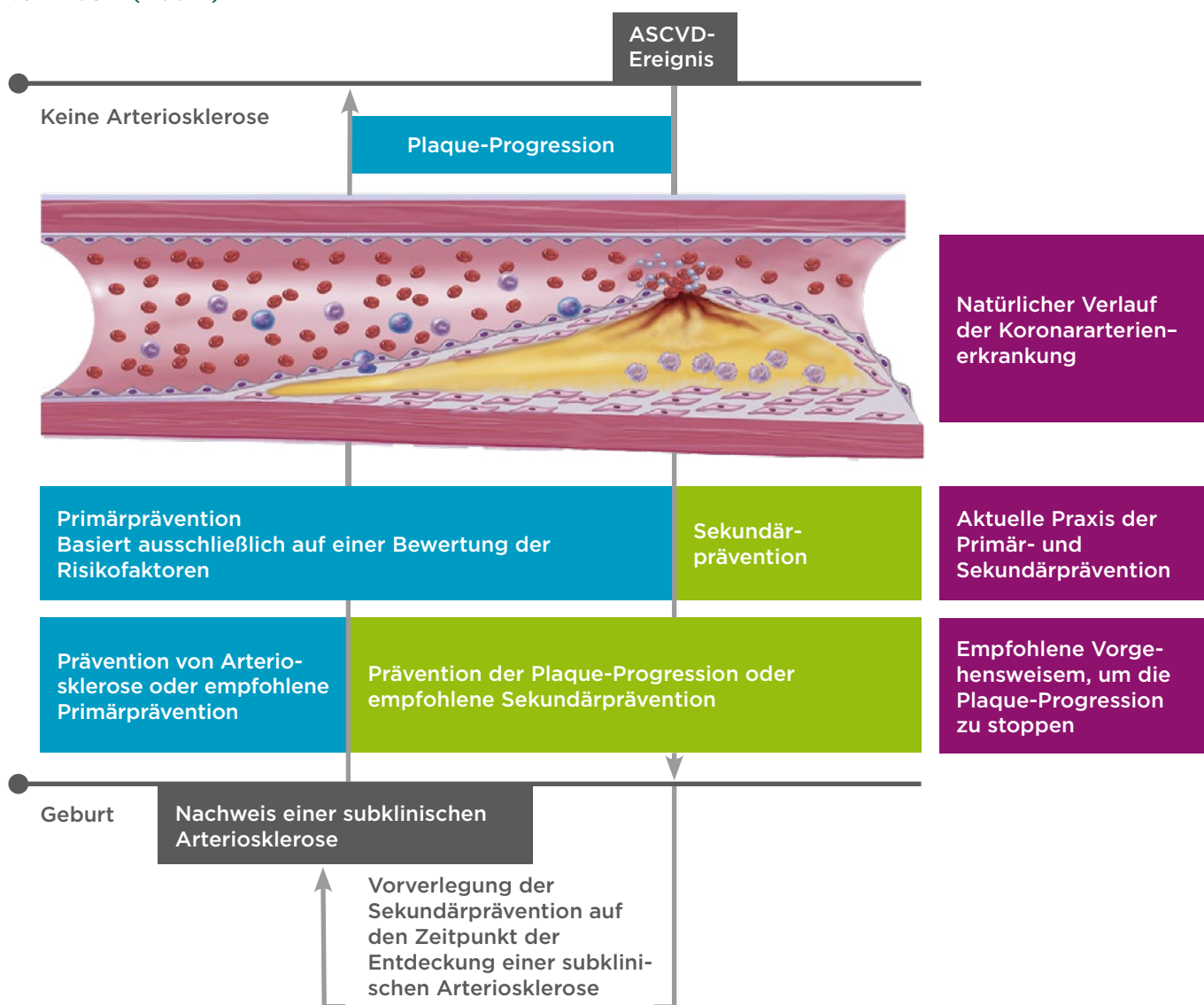


Abb. 2: Prävention des ersten CV-Ereignisses durch die Identifikation und Behandlung subklinischer ASCVD²⁰

ASCVD = arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; CV = kardiovaskulär.



Strategien für die LDL-C-Reduktion

Im 3. Vortrag des Symposiums griff Prof. Lale Tokgözoğlu (Ankara, Türkei) den Beispielfall auf und bezifferte den SCORE2-Diabetes-Score der Patientin mit 22 %^h. Damit beträgt ihr LDL-C-Zielwert <55 mg/dl (<1,4 mmol/l).²¹ Nach dem Empfehlungen der bereits vorgestellten ESC-Leitlinie für Patient*innen mit Diabetes sollte sie neben einer Lebensstilintervention zunächst mit einer Statintherapie und – bei Nicht-Erreichung des LDL-C-Zielwerts – mit einer Kombinations-LLT behandelt werden.¹³ Allerdings reicht eine Hochdosis-Statinothérapie bei Patient*innen mit ASCVD und T2D nicht aus, da das 10-Jahresrisiko für ein CV-Ereignis trotz Statintherapie 28 % bis 38 % beträgt.²² Dagegen zeigen die Ergebnisse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie, dass die Kombinationstherapie mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab das MACE-Risiko signifikant reduzieren kann.²³ Der risikominimierende Effekt zeigt sich auch bei sehr niedrigen LDL-C-Werten (keine „J“-Kurve).²⁴

Prof. Tokgözoğlu stellte ergänzend 2 neue Publikationen zum Nutzen von PCSK9-Inhibitoren bei Patient*innen ohne vorhergehendes CV-Ereignis vor:

- **Klinische Studien:** In einer Analyse gepoolter Daten aus dem ODYSSEY-Studienprogramm wurden rund 3.100 Patient*innen mit KHK und Diabetes oder mit schwerer KHK, aber noch ohne CV-Ereignis, untersucht. Bei diesen Patient*innen mit einem LDL-C-Wert von >70 mg/dl (>1,8 mmol/l) zu Studienbeginn reduzierte sich in der Alirocumab-Gruppe der LDL-C-Wert signifikant ($p < 0,001$) stärker im Vergleich zu den Kontrollgruppen (Statinmonotherapie oder Ezetimib).²⁵
- **Real World-Daten:** Bhatt et al. analysierten die Daten von über 45.200 US-amerikanischen Patient*innen mit ASCVD ohne vorbestehendes ischämisches Ereignis aus den Jahren 2016 bis 2022. Etwa 15.000 von ihnen wurden mit PCSK9-Inhibitoren behandelt. Ihnen wurden jeweils 2 ähnliche Patient*innen ohne PCSK9-Inhibitortherapie zugeordnet (Propensity Score Matching). Dann wurden die 5-Jahres-Ereignisraten für 2 Populationen berechnet:
 - Intention-to-Treat (ITT): nur die Behandlungszuweisung zum Zeitpunkt der PCSK9-Inhibitor-Erstverordnung wird als Intervention betrachtet
 - Per-Protocol (PP): Berechnung des Effekts einer anhaltenden PCSK9-Inhibitor-Therapie über einen längeren Zeitraum

In beiden Szenarien war die PCSK9-Inhibitor-Therapie bei Patienten mit ASCVD, aber ohne vorherige ischämische Ereignisse mit einem signifikant und wesentlich geringeren relativen und absoluten Risiko für ischämische Ereignisse assoziiert (Abb. 3A und 3B).²⁶

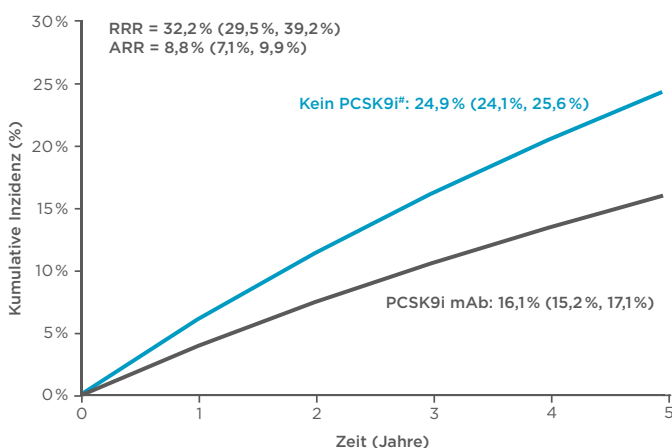


Abb. 3A: Kumulative Inzidenz für ein ischämisches Ereignis (ITT)²⁶

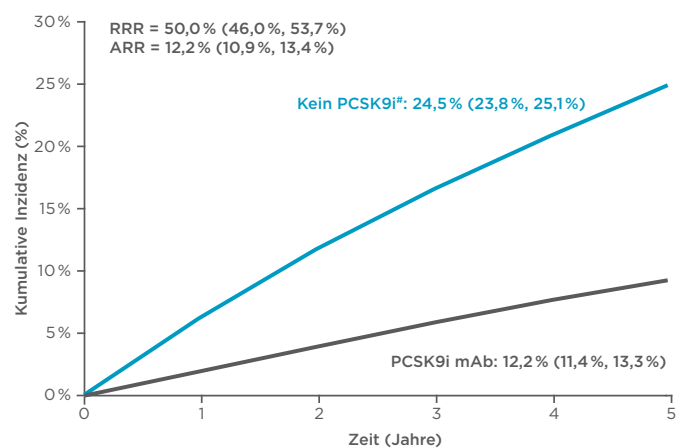


Abb. 3B: Kumulative Inzidenz für ein ischämisches Ereignis (PP)²⁶

Kein PCSK9i bedeutet kein PCSK9i-monoklonaler Antikörper oder kein PCSK9i small interfering RNA.

ARR = absolute Risikoreduktion; ITT = Intention-to-treat; mAb = monoklonaler Antikörper; PCSK9i = Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-Inhibitor; PP = Per-Protokoll; RRR = relative Risikoreduktion.



In ihrer Zusammenfassung wies Prof. Tokgözoğlu darauf hin, dass eine intensive LLT bei Menschen mit chronischem Koronarsyndrom wichtig ist, um das erste CV-Ereignis zu verhindern.²¹

Fazit: Zum Abschluss betonte Prof. Bhatt, dass der Behandlungsfokus auf der Verhinderung des ersten CV-Ereignisses liegen sollte. Mit Blick auf das Management kardiovaskulärer Risikofaktoren kommt der intensiven LDL-C-Kontrolle – meist als Kombinationstherapie – eine Schlüsselrolle zu.⁶

Interaktive Falldiskussion: In den Fußstapfen von Hochrisikopatient*innen

Um Patient*innenfälle ging es auch in einem interaktiven und immersiven Workshop beim ESC 2024. Unter Leitung von Prof. Jose Tuñón Fernandez (Madrid, Spanien) und Prof. Michal Vrablik (Prag, Tschechien) diskutierten die Teilnehmenden die folgenden 4 Fallbeispiele:

- Patient 1: 38 Jahre, mit Diabetes mellitus
- Patient 2: 48 Jahre, mit Diabetes mellitus, Bluthochdruck und hohem LDL-C-Wert
- Patient 3: 55 Jahre, mit Diabetes mellitus, pAVK, Bluthochdruck und hohem LDL-C-Wert
- Patient 4: 68 Jahre, mit Diabetes mellitus, pAVK, KHK, Bluthochdruck und hohem LDL-C-Wert

Im Mittelpunkt der Diskussion, unter dem Motto „Prevent the first Event“, stand die Prävention des ersten CV-Ereignisses bei Patient*innen mit ASCVD. Dabei ging es unter anderem auch um die folgenden Fragestellungen und Themen:

- Was sollten die LDL-C-Ziele sein und warum?
- Bestehende Lücken in der LDL-C-Kontrolle bei Hochrisikopatient*innen
- ESC/EAS-Leitlinienempfehlungen für das Dyslipidämie-Management
- Wann und bei welchen Patient*innen ist ein LLT mit PCSK9-Inhibitor sinnvoll?
- Die Rolle von PCSK9-Inhibitoren und die Vorteile der Behandlung von Patient*innen mit sehr hohem Risiko.

Außerdem hatten die Teilnehmenden die Möglichkeit, sich realitätsnah in das Alltagsleben eines*einer Patient*in mit ASCVD einschließlich der Lebens- und Wohnverhältnisse hineinzusetzen. Am Ende des Workshops stellte sich überraschend heraus, dass es sich bei den 4 oben beschriebenen Personen immer um denselben Patienten handelte, dessen Erkrankung sich im Zeitverlauf weiterentwickelt hatte.²⁷

Welche Faktoren beeinflussen eine personalisierte LLT?

Personalisierung war das Leitmotiv des ESC 2024. So liegt es nahe, dass sich eine Sitzung mit der Frage beschäftigte: „Wie kann man – angesichts so vieler Möglichkeiten – die LLT personalisieren?“ Die Vortragenden beleuchteten verschiedene Einflussfaktoren einer personalisierten LLT.²⁸

Polygenetische Risikoscores (PRS)

Prof. Anne Tybjaerg-Hansen (Kopenhagen, Dänemark) gab einen Überblick zu den klinischen Implikationen der PRS und stellte zu Beginn klar: Die Intention von PRS besteht in einer Risikoprädiktion und nicht in der Diagnose einer KHK.²⁹ PRS ermöglichen einerseits eine frühe Identifikation von Risikopatient*innen im Alter von <40 Jahren noch vor dem Auftreten klinischer Risikofaktoren. Andererseits können sie die Risikoschätzung (ergänzend zu anderen Faktoren) bei Menschen zwischen 40 und 55 Jahren präzisieren.³⁰ So würde die Integration von PRS in die von Leitlinien empfohlene Risikoevaluation mit dem SCORE2 bei jeweils circa 10 % Patient*innen zu einer „Hochstufung“ von der niedrigen in die moderate beziehungsweise von der moderaten in die hohe Risikoklasse führen.³¹ Die PRS haben zudem Einfluss auf die mögliche Risikoreduktion unter verschiedenen LLT. So wäre beispielsweise die rechnerische absolute Risikoreduktion unter Alirocumab bei Menschen mit einem hohen PRS mit 6 % etwa 4-mal so hoch wie bei Menschen mit einem niedrigen PRS.³² Nach Ansicht von Prof. Tybjaerg-Hansen könnten möglicherweise Patient*innen mit einem intermediären Risiko und junge Patient*innen mit einem erhöhten Langzeitrisiko von PRS profitieren.²⁹ Dazu wird in Kürze ein Konsensus-Statement der ESC veröffentlicht.³²

Coronary Artery Calcium (CAC)-Score

Im Vortrag von Prof. Matthew Budoff (Torrance, USA) ging es um die Aussagekraft und die Anwendung des Koronarkalzium-Scores (CAC-Score). Er stellte zunächst verschiedene Studienergebnisse vor:³³



- Ein hoher CAC-Score von >300 ist mit einer erhöhten Inzidenzrate für CV-Ereignisse assoziiert.³⁴
- Der CAC-Score beeinflusst den Nutzen einer LLT. So zeigte beispielsweise die St. Francis-Studie, dass die Subgruppe mit einem CAC-Score >400 signifikant stärker von einer Statintherapie profitierte als die Gesamtpopulation. Bei ihnen halbierte sich die Number Needed to Treat (NNT) von 33 in der Gesamtpopulation auf 16.³⁵
- Ein CAC-Score >300 erhöht das CV-Risiko ähnlich stark wie eine vorbestehende ASCVD.³⁶

Die europäischen und die US-amerikanischen Leitlinien empfehlen den CAC-Score bei Menschen mit intermediärem Risiko, wenn es um die Entscheidung für oder gegen eine Statintherapie geht.^{5,37} Prof. Budhoff wies abschließend auf einen weiteren Vorteil der CAC-Messung hin: Die Bildgebung kann die Motivation der Patient*innen für die Therapie und die Therapieergebnisse signifikant verbessern.³⁸

Biomarker für eine personalisierte LLT

Welche weiteren Biomarker, neben dem LDL-C-Wert, können helfen, das CV-Risiko besser einzuschätzen? Mit dieser Frage befasste sich der Vortrag von Dr. Pam Taub (La Jolla, USA). In ihrem umfassenden Überblick ging sie kurz auf verschiedene Biomarker für das sogenannte „Restrisiko“ ein, zum Beispiel:³⁹

- Apolipoprotein B (ApoB) ist die Grundstruktur für alle atherogenen Lipide.⁴⁰
- Lipoprotein(a) (Lp(a)) ist der stärkste vererbte Einzel-Risikofaktor für KHK.⁴¹
- Der Triglyzerid-Spiegel ist mit der Non-HDL-Konzentration assoziiert.⁴¹
- Das hoch-sensitive C-reaktive Protein (hs-CRP) ist ein Parameter für inflammatorische Prozesse.⁴¹
- CAC-Score (siehe Vortrag Prof. M. Budoff)³⁶

Abschließend empfahl sie eine multimodale Evaluation des CV-Risikos.³⁹

Künstliche Intelligenz (KI) und personalisierte LLT

Im Abschlussvortrag dieser Sitzung gab Prof. Brian A. Ference (Cambridge, Großbritannien) einen Ausblick, wie KI-Algorithmen bei einer personalisierten LLT unterstützen könnten. Er stellte verschiedene Szenarien vor und bezog sich dabei auf KI-Algorithmen die mit Daten zu den Ursachen und Risikofaktoren von CV-Ereignissen trainiert wurden („causal AI“). Demnach ermöglicht die „causal AI“, die ...⁴²

- Vorhersage der kumulativen LDL-C-Exposition, der daraus entstehenden Plaque-Progression und des Plaque-Schwellenwerts für ein CV-Ereignis.
- Vorhersage der erforderlichen LDL-C-Reduktion, damit der Plaque-Schwellenwert nicht erreicht wird.
- Vorhersage des optimalen Zeitpunkts und des Ausmaßes einer LDL-C-Senkung.
- Veranschaulichung des individuellen Lebenszeitriskos für ein CV-Ereignis. Diese Anwendung könnte dazu beitragen, das Präventionsparadoxon zu lösen.

In der Zukunft können die KI-Algorithmen, neben dem LDL-C-Wert, weitere Biomarker in ihren Vorhersagen berücksichtigen.⁴²

Debatte: „Fire & Forget“ versus „Personalisierung“ in der LLT

Eine weitere ESC-Veranstaltung griff das Thema „Personalisierung in der LLT“ in Form einer Debatte auf. Zur Diskussion stand der Gegensatz zwischen „Fire & Forget“ (fixes LLT-Regime unabhängig vom LDL-C-Wert) und „Personalisierung“ (individuelle Anpassung der LLT nach dem LDL-C-Wert).⁴³

PRO: Plädoyer für ein pragmatisches „Fire & Forget“

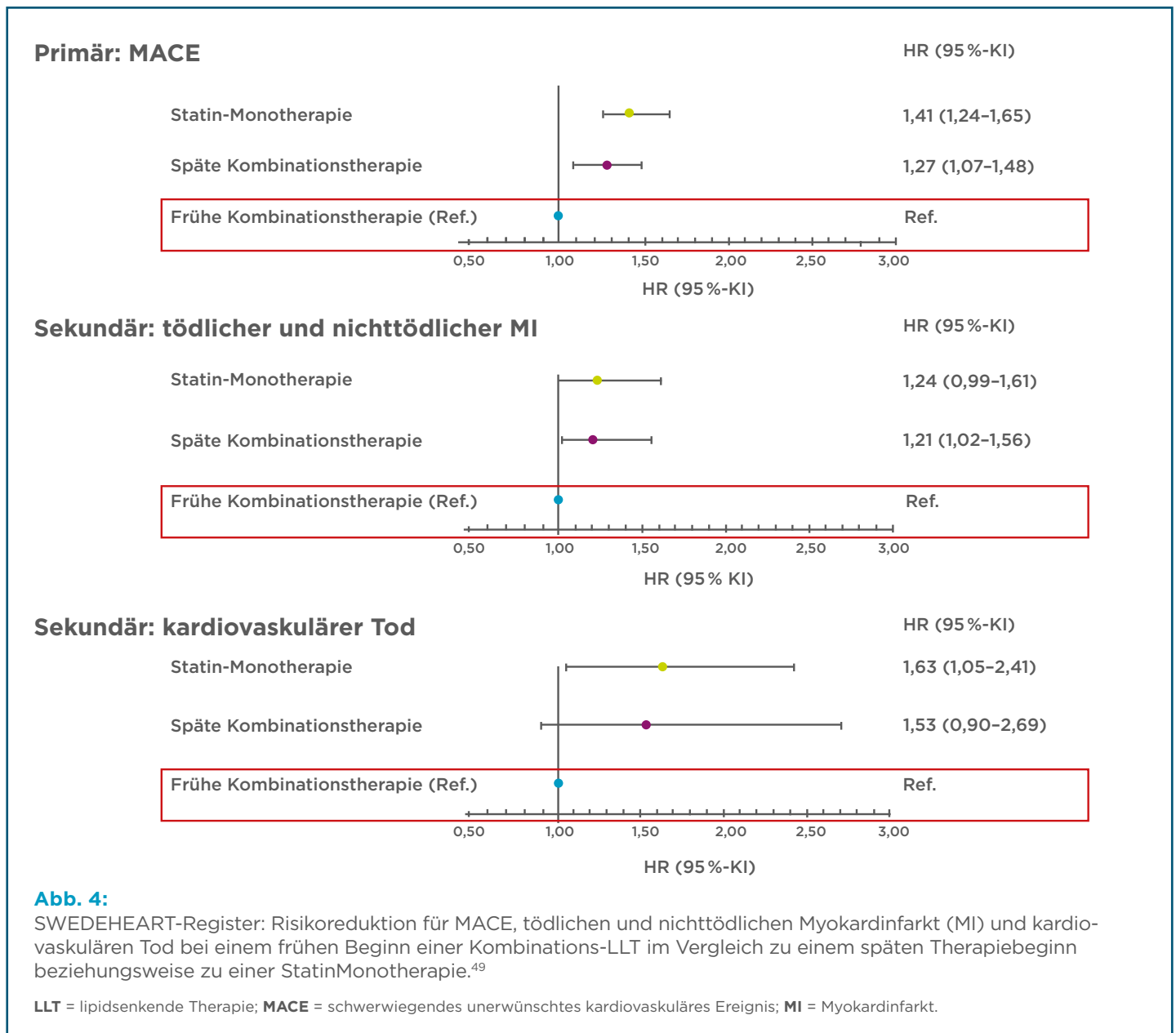
Prof. Kausik K. Ray (London, Großbritannien) trat für eine „Fire & Forget“-Strategie ein. Dabei stützte er sich auf die folgenden Argumente:⁴⁴

- Großangelegte Metaanalysen haben gezeigt, dass eine frühzeitige LDL-C-Senkung um 39 mg/dl (1 mmol/l) in der Primärprävention das CV-Risiko stärker senken kann, als bei Patient*innen mit ASCVD (Sekundärprävention).⁴⁵ Die Risikoreduktion ist dabei unabhängig von der Art der LLT. Entscheidend ist das Ausmaß der LDL-C-Senkung.⁴⁶



- Die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie empfiehlt eine Stufentherapie, um die LDL-C-Zielwerte zu erreichen.⁵ Diese Empfehlung hat 2 Nachteile: (1.) Es kann wertvolle Zeit verloren gehen.⁴⁴ (2.) Real World-Studien wie Da Vinci oder SANTORINI zeigen, dass die Empfehlungen in der Routineversorgung nicht breit umgesetzt werden.^{47,48}
- Dagegen zeigen jüngste Real World-Daten des SWEDEHEART-Registers, dass der frühe Beginn einer Kombinations-LLT innerhalb der ersten 12 Wochen nach einem ACS entscheidend für die Reduktion des CV-Risikos ist. Im Vergleich dazu können ein späterer Therapiebeginn (Hazard Ratio (HR): 1,27; 95 %-Konfidenzintervall (KI): 1,07-1,48) oder eine Statinmonotherapie (HR: 1,41; 95 %-KI: 1,24-1,65) das Risiko für MACE signifikant erhöhen (Abb. 4).⁴⁹
- Die Bestimmung des individuellen CV-Risikos ist kompliziert und in der Praxis nicht umsetzbar.⁴⁴

Daher plädierte Prof. Ray für einen pragmatischen „Fire & Forget“-Ansatz: Alle Patient*innen erhalten sofort nach einem ACS eine Kombinationstherapie mit 2 LLT-Substanzen und Patient*innen mit wiederholtem ACS („frequent flyer“) eine lipidsenkende 3-fach-Kombinationstherapie.⁴⁴





CONTRA: Argumente für eine personalisierte LLT

Die Gegenposition vertrat Prof. Eugenia Gianos (New York, USA) und stellte ihre Argumente für eine personalisierte LLT vor:⁵⁰

- Die frühere US-amerikanische Leitlinie (2013) empfahl die „Fire & Forget“-Strategie, was jedoch in der Praxis nicht die gewünschten Therapieergebnisse brachte. Es fehlte die regelmäßige LDL-C-Wert-Kontrolle, die Eskalation der LLT und der Einsatz von Kombinations-LLT.^{50,51}
- Alle relevanten Fachgesellschaften empfehlen heute eine personalisierte LLT nach dem Treat-to-Target-Prinzip – mehrheitlich mit einem LDL-C-Zielwert für Hochrisikopatient*innen von <55 mg/dl (<1,4 mmol/l).^{5,50}
- Heute steht ein umfangreiches Armamentarium an lipidsenkenden Substanzen zur Verfügung, die mit vielfältigen Wirkmechanismen den LDL-C-Wert in unterschiedlichem Ausmaß senken können.^{50,52}
- Verschiedene Endpunktstudien wie ODYSSEY OUTCOMES haben gezeigt, dass eine frühe und intensive LDL-C-Senkung das Risiko bei Hochrisikopatient*innen signifikant reduzieren kann.^{23,50}

Neben diesen Studiendaten wies Prof. Gianos auf **6 patientenindividuelle Faktoren** hin, die die Wahl der LLT beeinflussen sollten:^{50,52}

1. bevorzugte Art der Verabreichung
2. bevorzugte Häufigkeit der Verabreichung,
3. medikamentenspezifische Nebenwirkungen,
4. klinisches Profil der*des Patient*in
5. potenzielle LDL-C-Reduktion
6. potenzielle Lp(a)-Reduktion

Darüber hinaus spielen weitere patientenabhängige Aspekte eine Rolle für die Wahl der LLT – darunter Adhärenz und individuelles Ansprechen. Außerdem müsse der LDL-C-Wert regelmäßig kontrolliert und die LLT entsprechend angepasst werden. Daher sprach sie sich für eine personalisierte LLT aus.⁵⁰

Möglicher Paradigmenwechsel für den Tag 1 nach einem ACS

Wie könnte sich das Therapiemanagement unmittelbar nach einem ACS ändern? Dazu erläuterten 3 Expert*innen Optionen für einen möglichen Paradigmenwechsel in Bezug auf die bislang gängige Hochdosis-Statinmonotherapie.⁵³

Warum die Therapie mit PCSK9-Inhibitoren ab Tag 1 sinnvoll sein kann

Prof. Shamir R. Mehta (Hamilton, Kanada) erklärte zunächst die Plaque-Morphologie nach einem ACS. 50 % der nicht am ACS beteiligten Plaques („non-culprit“) sind instabil. Sie haben vor allem eine dünne fibröse Kappe.^{54,55} Bildgebungsstudien wie PACMAN-AMI zeigen, dass die Gabe von PCSK9-Inhibitoren unmittelbar nach einem ACS diese Plaques langfristig stabilisieren können.¹⁸ Prof. Mehta ging mit der EPIC-STEMI-Studie noch einen Schritt weiter und hat einen Studienarm mit ACS-Patient*innen vor einer perkutanen Koronarintervention (PCI) sowie **2 und 4 Wochen nach der PCI 2-mal** mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab behandelt. Zudem haben sie, wie die Patient*innen im Kontrollarm, eine Hochdosis-Statintherapie erhalten. Der primäre Endpunkt war die LDL-C-Reduktion in Woche 6 nach der PCI. Die Studie brachte die folgenden Ergebnisse:⁵⁶

- Die Patient*innen im PCSK9-Inhibitor-Arm profitierten in Woche 6 post-PCI von einer signifikant stärkeren LDL-C-Reduktion um 22,3 % (95 %-KI: -31,1 bis -13,5; p<0,001) im Vergleich zur Kontrollgruppe.⁵⁶
- In der Gruppe mit der PCSK9-Inhibitor-Gabe erreichte ein größerer Anteil der Patient*innen den empfohlenen LDL-C-Zielwert.⁵⁶
- Von der PCSK9-Inhibitor-Behandlung profitierten vor allem jene Patient*innen, die bereits vor dem ACS eine Statintherapie erhalten hatten.⁵⁶



Kombinationstherapie und antiinflammatorische Substanzen ab Tag 1

In zwei weiteren Vorträgen wurden neue Therapieansätze für den unmittelbaren Zeitraum nach einem ACS vorgestellt:

- Prof. Maddalena Lettino (Monza, Italien) plädierte in ihrem Vortrag für eine frühzeitige **Kombinationstherapie mit einem hochpotenten Statin und Ezetimib**, um die empfohlenen LDL-C-Zielwerte zu erreichen. Eine Statinmonotherapie reiche dafür nicht aus.⁵⁷
- Prof. Marc Sabatine (Boston, USA) stellte die Studienlage für eine **zusätzliche antiinflammatorische Therapie** bei Patient*innen mit ACS vor.⁵⁸ So empfiehlt beispielsweise die aktuelle ESC-Leitlinie niedrig dosiertes Colchicin.⁵⁹ Außerdem laufen derzeit Studien mit Interleukin-6-Inhibitoren.⁵⁸

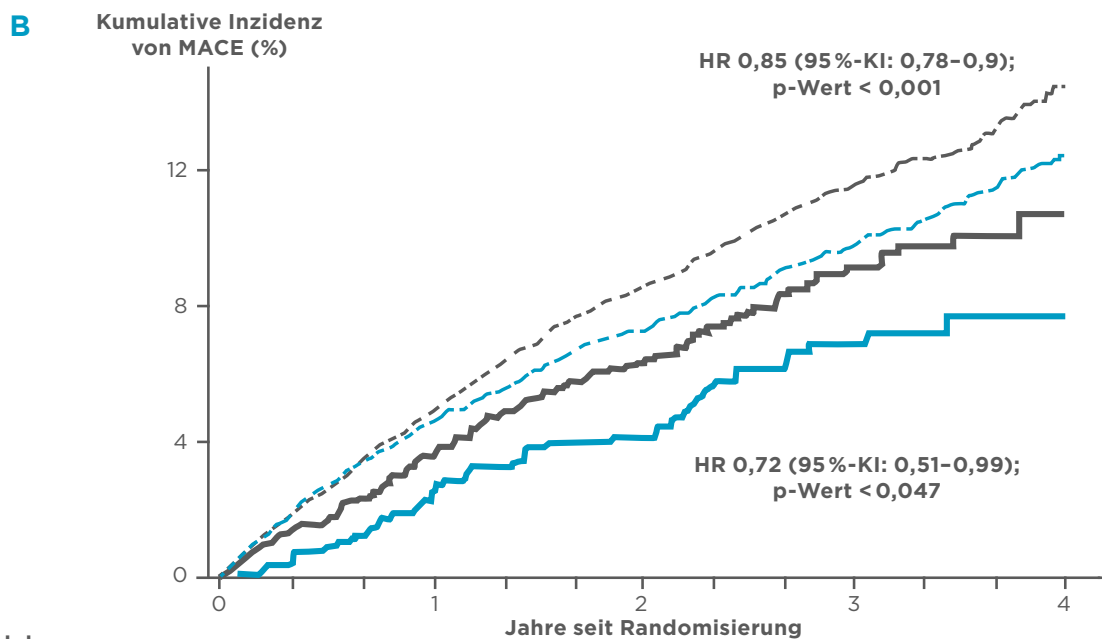
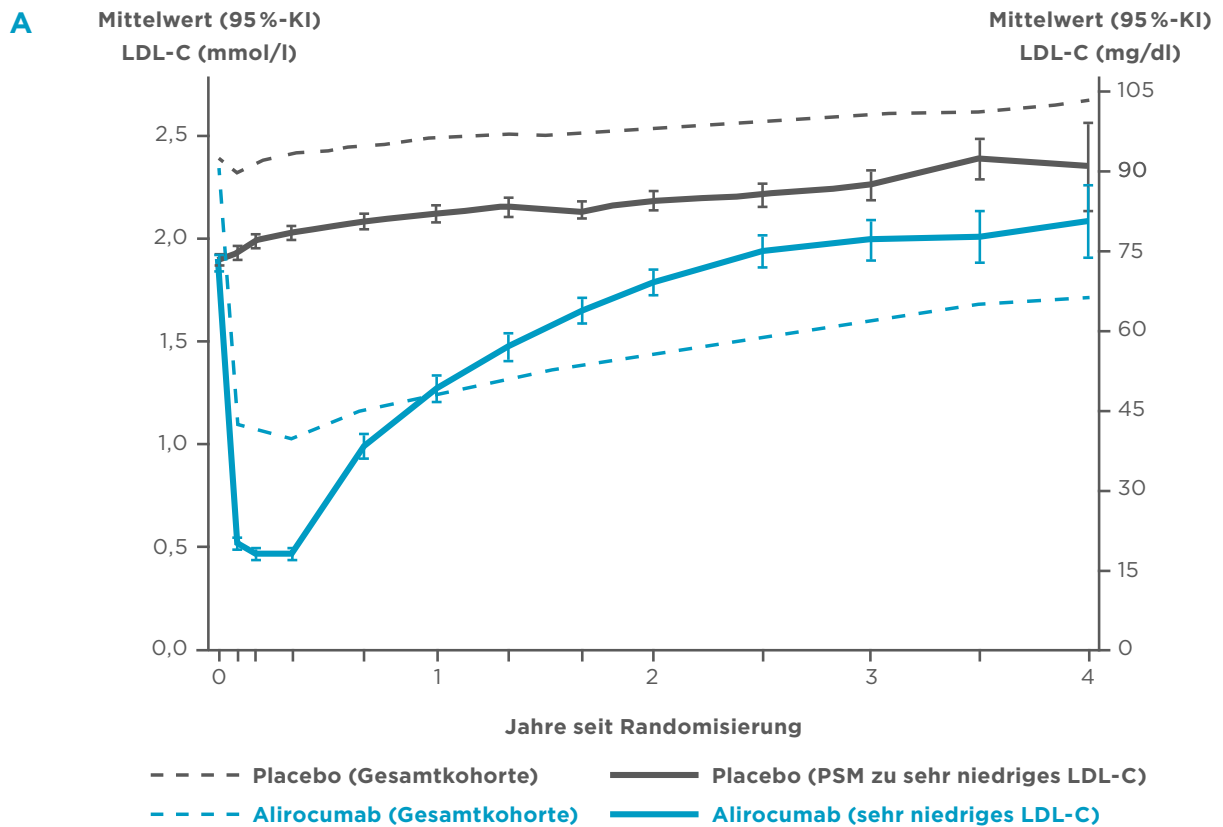
Jenseits der Statintherapie – weitere Optionen zur LDL-C-Reduktion

Mit Ergänzungen beziehungsweise Alternativen zur Statintherapie befasste sich eine weitere Sitzung im Rahmen des ESC 2024.⁶⁰

Neue Daten zu PCSK9-Inhibitoren

Prof. Lorenz Räber (Bern, Schweiz) präsentierte neue Erkenntnisse zur Lipidsenkung mit PCSK9-Inhibitoren:⁶¹

- **Neue Post-hoc-Analyse der PACMAN-AMI-Studie:** Zunächst ergänzte er die bereits in anderen Vorträgen besprochenen Ergebnisse der Bildgebungsstudie PACMAN-AMI mit den während des ESC 2024 publizierten Daten einer Post-hoc-Analyse. Biccirè et al. untersuchten, wie die frühe post-ACS-Behandlung mit dem PCSK9-Inhibitor Alirocumab das Plaque-Volumen auf der Ebene der Läsionen und der minimalen Lumenfläche (MLA) beeinflusst. Die bisher veröffentlichten Studiendaten bezogen sich ausschließlich auf die Gefäßebene. Nach der neuen Post-hoc-Analyse kann eine intensive LLT mit Alirocumab nach 52 Wochen das Plaque-Volumen auch auf der Ebene der Läsionen (-4,86 %) und der MLA (-10,14 %) signifikant stärker senken (jeweils $p < 0,001$) als eine Statinmonotherapie (-2,78 % beziehungsweise -6,70 %). Diese stärkere Volumenabnahme unter der PCSK9-Inhibition geht vermutlich auch mit einer häufigeren Plaque-Stabilisierung einher.⁶²
- **PCSK9-Inhibition mit Legacy-Effekt:** In einer anderen Post-hoc-Analyse der ODYSSEY OUTCOMES-Daten wurden 730 Patient*innen untersucht, die unter der Alirocumab-/Statin-Therapie während der Studie konsekutiv 2-mal innerhalb von 6 Monaten einen LDL-C-Wert von < 15 mg/ml ($< 0,39$ mmol/l) erreichten und deshalb bis zum Studienende verblindet mit Placebo und einer Statinmonotherapie behandelt wurden. Dieser Gruppe wurden 1.460 Patient*innen aus der Placebo-Gruppe hinsichtlich vergleichbarer Baseline-Parameter zugeordnet (Propensity Score Matching). Es zeigte sich, dass diese Subgruppe mit kurzzeitig starker LDL-C-Reduktion während der medianen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren ein geringeres MACE-Risiko als die Vergleichsgruppe (Abb. 5) hatte. Möglicherweise könnte eine frühe, kurzzeitig starke LDL-C-Absenkung unter Alirocumab einen langfristig günstigen Effekt (Legacy-Effekt) auf das MACE-Risiko haben.⁶³



Anzahl der Risikopatient*innen

Placebo (Gesamtkohorte)	9.462	8.805	8.201	3.471	629
Alirocumab (Gesamtkohorte)	9.462	8.846	8.345	3.574	653
Placebo (PSM)	1.460	1.359	1.244	494	89
Alirocumab (sehr niedriges LDL-C)	730	702	669	309	78

Abb. 5:

LDL-C-Reduktion (A) und MACE-Ereignisraten (B) bei Patient*innen mit transient sehr niedrigen LDL-C-Werten von < 15 mg/ml (< 0,39 mmol/l) in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie⁶³



- **PCSK9-Inhibition und Lp(a):** In randomisierten Studien konnten PCSK9-Inhibitoren auch die Lp(a)-Konzentration senken, was mit einem kardiovaskulären Nutzen für Patient*innen mit einem stabilen CCS und für jene nach einem ACS einherging.⁶⁴

Weitere Substanzen in klinischen Studien

In den übrigen Vorträgen dieser Sitzung wurden aktuell laufende Studien vorgestellt, in denen weitere LLT-Ansätze erprobt werden, darunter:⁶⁰

- Lp(a)-Inhibitoren
- Substanzen zur Senkung der Triglyzerid-Konzentration
- Inhibitoren des Cholesterylester-Transferproteins (CETP)
- Therapien, um die Ausscheidung (Efflux) des LDL-C zu steigern

Fußnoten:

^aESC/EAS: European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society

^bMACE: major adverse cardiac event

^cMALE: major adverse limb event

^dPCSK9: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9

^eMedizinische Fortbildung von Medscape - unterstützt durch ein unabhängiges Bildungsstipendium von Sanofi

^fNHANES: National Health and Nutrition Examination Survey

^gSCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

^hAnnahmen: normale Nierenfunktion, Herkunftsland mit moderatem Risiko und Diabetes-Dauer <10 Jahre

Alle Referenzen werden von Sanofi auf Anfrage zur Verfügung gestellt.

Quellen:

1. Vrints C et al. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes: Developed by the task force for the management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Eur Heart J. (2024); ehae177, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177>;
2. Mazzolai L et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases: Developed by the task force on the management of peripheral arterial and aortic diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases (VASCERN), and the European Society of Vascular Medicine (ESVM), Eur Heart J. (2024); ehae179, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>;
3. McEvoy JW et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension: Developed by the task force on the management of elevated blood pressure and hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and endorsed by the European Society of Endocrinology (ESE) and the European Stroke Organisation (ESO), Eur Heart J. (2024); ehae178, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>;
4. Van Gelder IC et al. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Developed by the task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC), with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO), Eur Heart J. (2024); ehae176, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>;
5. Mach F et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. (2020);41(1):111-188;
6. For high-risk patients it's 15 minutes to midnight on the acute coronary syndrome (ACS) clock: can we stop it? Medizinische Fortbildung von Medscape - unterstützt durch ein unabhängiges Bildungsstipendium von Sanofi anlässlich des ESC 2024, 31.08.2024, London;
7. Bhatt DL et al. Diagnosis and Treatment of Acute Coronary Syndromes: A Review. JAMA. (2022);327(17):1710;
8. Steg PG et al. Effect of Alirocumab on Mortality After Acute Coronary Syndromes. Circulation. (2019);140(4):e171;
9. Aggarwal , et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Adults With Coronary Artery Disease in the US, January 2015 to March 2020. JAMA. (2023);330(1):80-82;
10. Marx N. Identifying the severe ASCVD patient. Vortrag im Rahmen der medizinischen Fortbildung von Medscape - unterstützt durch ein unabhängiges Bildungsstipendium von Sanofi anlässlich des ESC 2024, 31.08.2024, London;
11. Gregg EW et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. N Engl J Med. (2014);370(16):1514-1523;
12. Rawshani A et al. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. N Engl J Med. (2017);376(15):1407-1418;
13. Marx N et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. (2023);44(48):5060;
14. Dudek DZ. The vulnerable plaque. Vortrag im Rahmen der medizinischen Fortbildung von Medscape - unterstützt durch ein unabhängiges Bildungsstipendium von Sanofi anlässlich des ESC 2024, 31.08.2024, London;
15. Dawson LP et al. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. (2022);79(1):66-82;
16. Ference BA et al. Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. J Am Coll Cardiol. (2018);72(10):1141-1156;
17. Sniderman AD et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. JAMA Cardiol. (2019);4(12):1287-1295;
18. Räber L et al. PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. JAMA. (2022);327(18):1771-1781;
19. Biccire FG. Frequency, predictors and clinical outcomes of AMI patients with triple regression of coronary atherosclerosis: A sub-analysis of the PACMAN AMI trial. Vortrag anlässlich des ESC 2023, 26.08.2023, Amsterdam;
20. Ahmadi A et al. From Subclinical Atherosclerosis to Plaque Progression and Acute Coronary Events: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. (2019);74(12):1608-1617;
21. Tokgozoglu L. Strategies to reach target lipid levels. Vortrag im Rahmen der medizinischen Fortbildung von Medscape - unterstützt durch ein unabhängiges Bildungsstipendium von Sanofi anlässlich des ESC 2024, 31.08.2024, London;
22. Annemans L et al. „Highest risk-highest benefit“ strategy: a pragmatic, cost-effective approach to targeting use of PCSK9 inhibitor therapies. Eur Heart J. (2018);39(27):2546-2550;
23. Schwartz GG et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. (2018);379(22):2097-2107;
24. Ray KK et al. Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. Circulation. (2016);134(24):1931-1943;
25. Perrone-Filardi P, et al. Results of a pooled analysis of 12 RCTs from the ODYSSEY phase 3 trial program, in patients with ASCVD without a history of an acute ischemic event. Poster anlässlich des Jahreskongresses der European Atherosclerosis Society (EAS). 26.-29.05.2024, Lyon;
26. Bhatt D et al. Lower rate of ischemic events with PCSK9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease but without prior ischemic events. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 30.08.2024, London;
27. Walking in the shoes of your high-risk atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) patients: an interactive case study on preventing the first event. Tutorial von Sanofi im Rahmen des ESC 2024, 01.09.2024, London;
28. How to personalise lipid-lowering therapy with so many choices. Sitzung im Rahmen des ESC 2024, 01.09.2024, London;
29. Tybjaerg-Hansen A. Genetic scores are the future of personalised lipid-lowering. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
30. Patel AP et al. A multi-ancestry polygenic risk score improves risk prediction for coronary artery disease. Nat Med. (2023);29(7):1793-1803;
31. Ling L et al. Integration of a polygenic score into guideline-recommended prediction of cardiovascular disease. Eur Heart J. (2024);45(20):1843-1852;



32. Schunkert H, et al. Clinical utility and implementation of polygenetic risk scores for the prediction of cardiovascular disease. A consensus statement of ESC. *Eur Heart J.* in press;
33. Budoff M. Imaging to personalise lipid-lowering. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
34. Budoff MJ et al. Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J.* (2018);39(25):2401-2408;
35. Arad Y et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C, and vitamin E: the St. Francis Heart Study randomized clinical trial. *J Am Coll Cardiol.* (2005);46(1):166-172;
36. Budoff MJ et al. When Does a Calcium Score Equate to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* (2023);16(9):1181-1189;
37. Arnett DK et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* (2019);140(11):e649-e650;
38. Rozanski A et al. Impact of coronary artery calcium scanning on coronary risk factors and downstream testing the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) prospective randomized trial. *J Am Coll Cardiol.* (2011);57(15):1622-1632;
39. Taub P. Biomarkers to personalise lipid-lowering. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
40. Sniderman AD et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol.* (2019);4(12):1287-1295;
41. Lawler PR et al. Targeting cardiovascular inflammation: next steps in clinical translation. *Eur Heart J.* (2021);42(1):113-131;
42. Ference BA. Personalised lipid-lowering: bringing it all together with artificial intelligence. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
43. Great Debate: 'fire and forget' beats personalised lipid-lowering treatment. Sitzung im Rahmen des ESC 2024, 01.09.2024, London;
44. Ray KK. 'Fire and forget' beats personalised lipid-lowering treatment: pro. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
45. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, 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(9841):581-590;
46. Hong SJ et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* (2023);329(13):1078-1087;
47. Ray KK et al. DA VINCI study, EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* (2021);28(11):1279-1289;
48. Ray KK et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. *Lancet Reg Health Eur.* (2023);29:100624;
49. Leosdottir M. Association of early versus late use of combination lipid-lowering therapy with major cardiovascular outcomes after myocardial infarction: data from the SWEDEHEART registry. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
50. Gianos E. 'Fire and forget' beats personalised lipid-lowering treatment: con. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
51. Stone NJ 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(25 Suppl 2):S46-8;
52. Safarova M et al. Advances in targeting LDL cholesterol: PCSK9 inhibitors and beyond. *Am J Prev Cardiol.* (2024);19:100701;
53. Possible shifts in paradigms for lipid-lowering therapies in acute coronary syndrome patients. Sitzung im Rahmen des ESC 2024, 02.09.2024, London;
54. Mehta SR. Possible shifts in paradigms for lipid-lowering therapies in acute coronary syndrome patients: PCSK9 inhibitors from Day 1. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 02.09.2024, London;
55. Pinilla-Echeverri N et al. Nonculprit Lesion Plaque Morphology in Patients With ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Results From the COMPLETE Trial Optical Coherence Tomography Substudy. *Circ Cardiovasc Interv.* (2020);13(7):e008768;
56. Mehta SR et al. Effects of routine early treatment with PCSK9 inhibitors in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: a randomised, double-blind, sham-controlled trial. *EuroIntervention.* (2022);18(11):e888-e896;
57. Lettino M. Possible shifts in paradigms for lipid-lowering therapies in acute coronary syndrome patients: combination therapy from Day 1. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 02.09.2024, London;
58. Sabatine M. Possible shifts in paradigms for lipid-lowering therapies in acute coronary syndrome patients: together with anti-inflammatory therapy from Day 1. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 02.09.2024, London;
59. Byrne RA et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* (2023);44(38):3720-3826;
60. Targeting lipids above and beyond statins: key new players. Sitzung im Rahmen des ESC 2024, 01.09.2024, London;
61. Räber L. PCSK9 inhibition: new insights. Vortrag anlässlich des ESC 2024, 01.09.2024, London;
62. Biccirè FG et al. Lesion-Level Effects of LDL-C-Lowering Therapy in Patients With Acute Myocardial Infarction: A Post Hoc Analysis of the PACMAN-AMI Trial. *JAMA Cardiol.* (2024); doi:10.1001/jamacardio.2024.3200;
63. Schwartz GG et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J.* (2023);ehad144;
64. O'Donoghue ML et al. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. *Circulation.* (2019);139(12):1483-1492.