

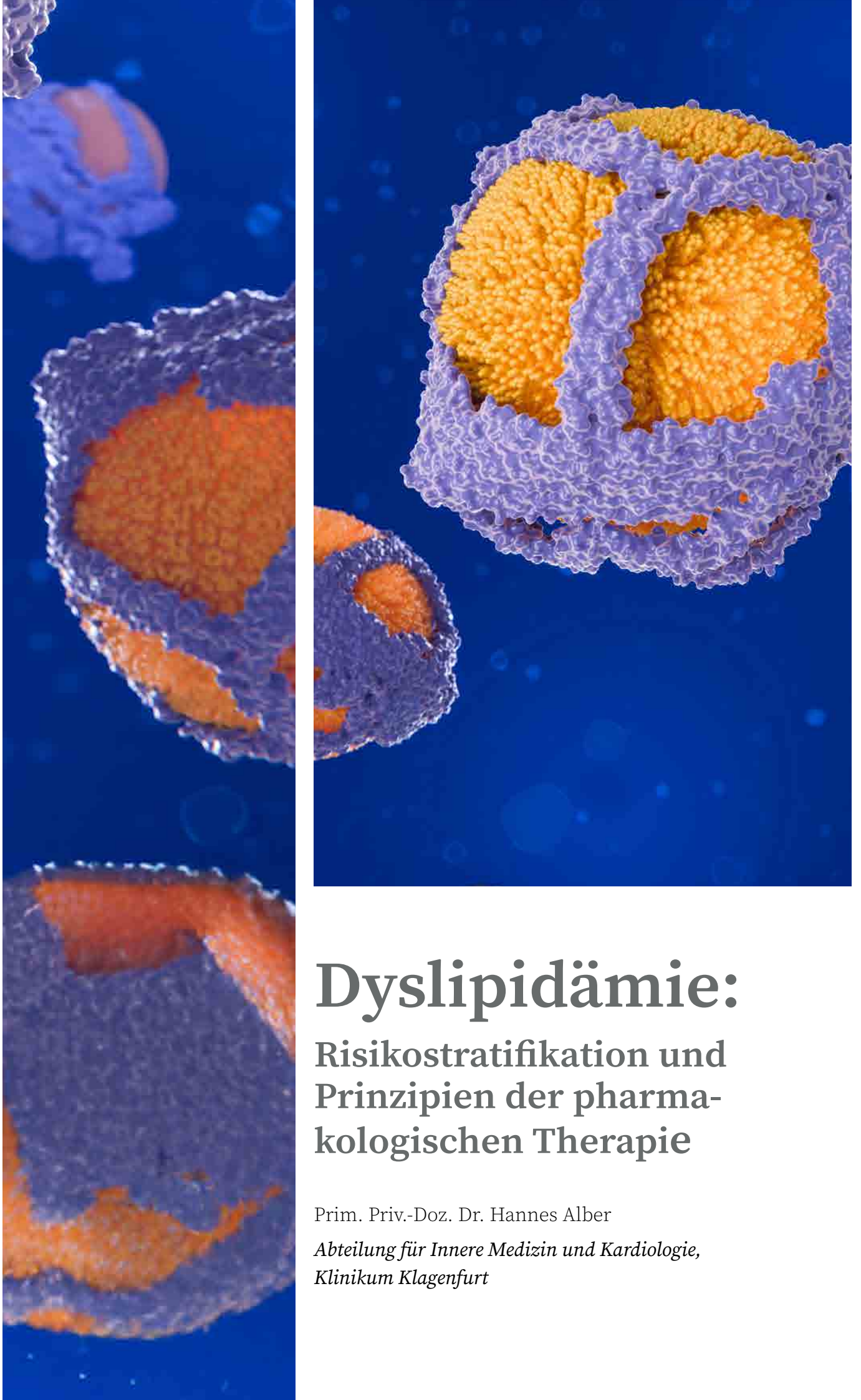
S

Supplementum

„Österreichische
Ärztezeitung

DFP-SUPPLEMENTUM:
DYSLIPIDÄMIE:

Risikostratifikation und
Prinzipien der pharmakologischen
Therapie



Dyslipidämie:

Risikostratifikation und Prinzipien der pharmakologischen Therapie

Prim. Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber

*Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie,
Klinikum Klagenfurt*

Pathologische Auslenkungen der Lipidwerte, speziell des LDL-Cholesterins, tragen in signifikantem Ausmaß zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen bei. Die langfristigen Benefits einer Lipidsenkertherapie konnten durch eine Vielzahl an Studiendaten zweifelsfrei belegt werden. Einer an das individuelle Risiko angepassten Behandlung kommt daher in der Primär- und Sekundärprävention zentrale Bedeutung zu.

Low-Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) ist ein seit langem etablierter Risikofaktor für kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen, gleichzeitig jedoch auch eine direkte Ursache atherosklerotischer Gefäßschäden^[1]. Die Ablagerung von LDL-C und anderer Apolipoprotein-B(ApoB)-haltiger Lipoproteine in der Arterienwand triggert eine Kaskade inflammatorischer Reaktionen, welche die Entstehung und Progression atherosklerotischer Plaques vorantreiben. Über die Zeit hinweg akkumulieren atherogene Lipoproteine in der Gefäßwand, wodurch die Plaque langsam wächst.

Atherosklerotische Plaques zeigen einen typischen Aufbau mit einem Lipidkern, den eine fibröse Kappe vom Gefäßlumen trennt^[2]. Auch angiographisch nicht obstruktive Läsionen können schwere CV Ereignisse (Major Adverse Cardiovascular Events, MACE) auslösen. Als einschlägige Risikofaktoren wurden geringe Kappendicke, hohe Plaquelast und deutliche Einengung des Gefäßlumens identifiziert^[3].

Klinische Bedeutung der Lipidsenkung

Atherosklerose nimmt im Leben eines Menschen zu einem sehr frühen Zeitpunkt ihren Ausgang, de facto bereits vor der Geburt. Analysen der Aorten von Feten und Frühgeborenen belegen Lipidakkumulationen im Bereich der Intima, wobei eine Assoziation mit den Cholesterinwerten der Mütter bestand^[4]. Eine andere Arbeit weist auf die Bedeutung der LDL-C-Exposition während des jungen und mittleren Erwachsenenalters hin^[5]. Über 18.000 Personen wurden im Median 16 Jahre lang beobachtet. Unabhängig von den aktuellen mittleren LDL-C-Werten fand sich eine direkte Korrelation zwischen der kumulativen LDL-C-Exposition im Alter von 18 bis 60 Jahren und dem Neuauftreten einer koronaren Herzerkrankung (KHK). Um das Lebenszeitrisiko zu senken, sind daher bereits im jüngeren Lebensalter optimale LDL-C-Spiegel anzustreben.

Ein Hauptfokus in der Prävention von CV Ereignissen liegt somit auf einer Normalisierung der LDL-C-Plasmaspiegel, was sowohl für die Primärprävention noch vor dem Eintreten von Gefäßkomplikationen als auch für das Vermeiden neuerlicher Ereignisse im Rahmen der Sekundärprävention gilt. Zahlreiche randomisierte Studien demonstrieren eine Reduktion des Risikos für tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte, ischämische Insulte sowie periphere ischämische Ereignisse durch Verringerung der LDL-C-Werte^[6,7]. Eine Analyse des SWEDEHEART-Registers belegt im Setting der Sekundärprävention eine Prognoseverbesserung durch eine rasche und konsequente non-HDL-C-Reduktion^[8]. Bei über 56.000 Patient:innen nach dem ersten Myokardinfarkt war das Risiko für MACE und Tod im Verlauf von 5,4 Jahren in jener Gruppe am geringsten, welche eine frühe und anhaltende Senkung der non-HDL-C-Werte erzielt hatte.

Auch auf bereits bestehende atherosklerotische Plaques wirkt sich eine intensive Lipidsenkung günstig aus, da sie deren Architektur im Sinne einer Kombination aus Rückbildung und Stabilisierung beeinflusst. In Studien, die eine Beurteilung der Koronarien mittels intravaskulärer Bildgebung (intravaskulärer Ultraschall [IVUS] bzw. intravaskuläre optische Kohärenztomographie [OCT]) beinhalteten, konnte eine Korrelation zwischen der erreichten LDL-C-Reduktion und der Regression der Plaquelast einerseits sowie der Dickenzunahme der fibrösen Kappe andererseits etabliert werden^[9].

Risikoeinschätzung und Therapieziele

Die ESC/EAS-Guidelines zum Management der Dyslipidämie halten fest, dass sich die Intensität der angestrebten LDL-C-Senkung am errechneten absoluten Risiko einer Person für ein akutes CV Ereignis orientiert^[10, 11]. Bei Erwachsenen ohne bekannte CV Erkrankung empfiehlt die Task Force die

Tab. 1: Kardiovaskuläre Risikokategorien¹¹

Sehr hohes Risiko	<p>Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> + Dokumentierte ASCVD, entweder klinisch oder eindeutig laut Bildgebung. Dokumentierte ASCVD inkludiert vorangegangenes ACS (MI oder instabile Angina), chronisches Koronarsyndrom, koronare Revaskularisation (PCI, CABG und andere arterielle Revaskularisationsverfahren), Insult und TIA sowie pAVK. Eindeutig dokumentierte ASCVD laut Bildgebung inkludiert Befunde, die bekanntermaßen für klinische Ereignisse prädiktiv sind (z.B. signifikante Plaques^a laut koronarer Angiographie, CT oder laut Sonographie von A. carotis bzw. femoralis oder deutlich erhöhter CAC-Score laut CT^b). + DM mit Zielorganschädigung oder zumindest drei Hauptrisikofaktoren oder lange Typ-1-DM-Dauer nach frühem Beginn (> 20 Jahre) + Schwere CKD (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) + SCORE2 oder SCORE2-OP ≥ 20 % in Bezug auf tödliche oder nicht tödliche CVD in den nächsten 10 Jahren + FH mit ASCVD oder einem anderen Hauptrisikofaktor
Hohes Risiko	<p>Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> + Deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren, im Besonderen Gesamtcholesterin > 310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dl oder Blutdruckwerte ≥ 180/110 mmHg + FH ohne andere Hauptrisikofaktoren + DM ohne Zielorganschädigung^c, DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder ein weiterer zusätzlicher Risikofaktor + Mäßige CKD (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²) + SCORE2 oder SCORE2-OP ≥ 10 % und < 20 % in Bezug auf tödliche oder nicht tödliche CVD in den nächsten 10 Jahren
Mäßiges Risiko	<p>Personen, die eines der folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> + Junge Menschen mit Diabetes (Typ-1-DM bei unter 35-Jährigen bzw. Typ-2-DM bei unter 50-Jährigen) mit DM-Dauer < 10 Jahren ohne andere Risikofaktoren + SCORE2 oder SCORE2-OP ≥ 2 % und < 10 % in Bezug auf tödliche oder nicht tödliche CVD in den nächsten 10 Jahren
Niedriges Risiko	<ul style="list-style-type: none"> + SCORE2 oder SCORE2-OP < 2 % in Bezug auf tödliche oder nicht tödliche CVD in den nächsten 10 Jahren

ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; ACS: akutes Koronarsyndrom; CABG: Koronararterien-Bypass; CAC: koronarer Verkalkungsgrad; CKD: chronische Nierenerkrankung; CVD: kardiovaskuläre Erkrankung; DM: Diabetes mellitus; eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; FH: familiäre Hypercholesterinämie; MI: Myokardinfarkt; PCI: perkutane Koronarintervention; TIA: transiente ischämische Attacke

a Typischerweise definiert als > 50%ige Stenose

b CAC-Score > 300

c Definition der Zielorganschädigung: Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie

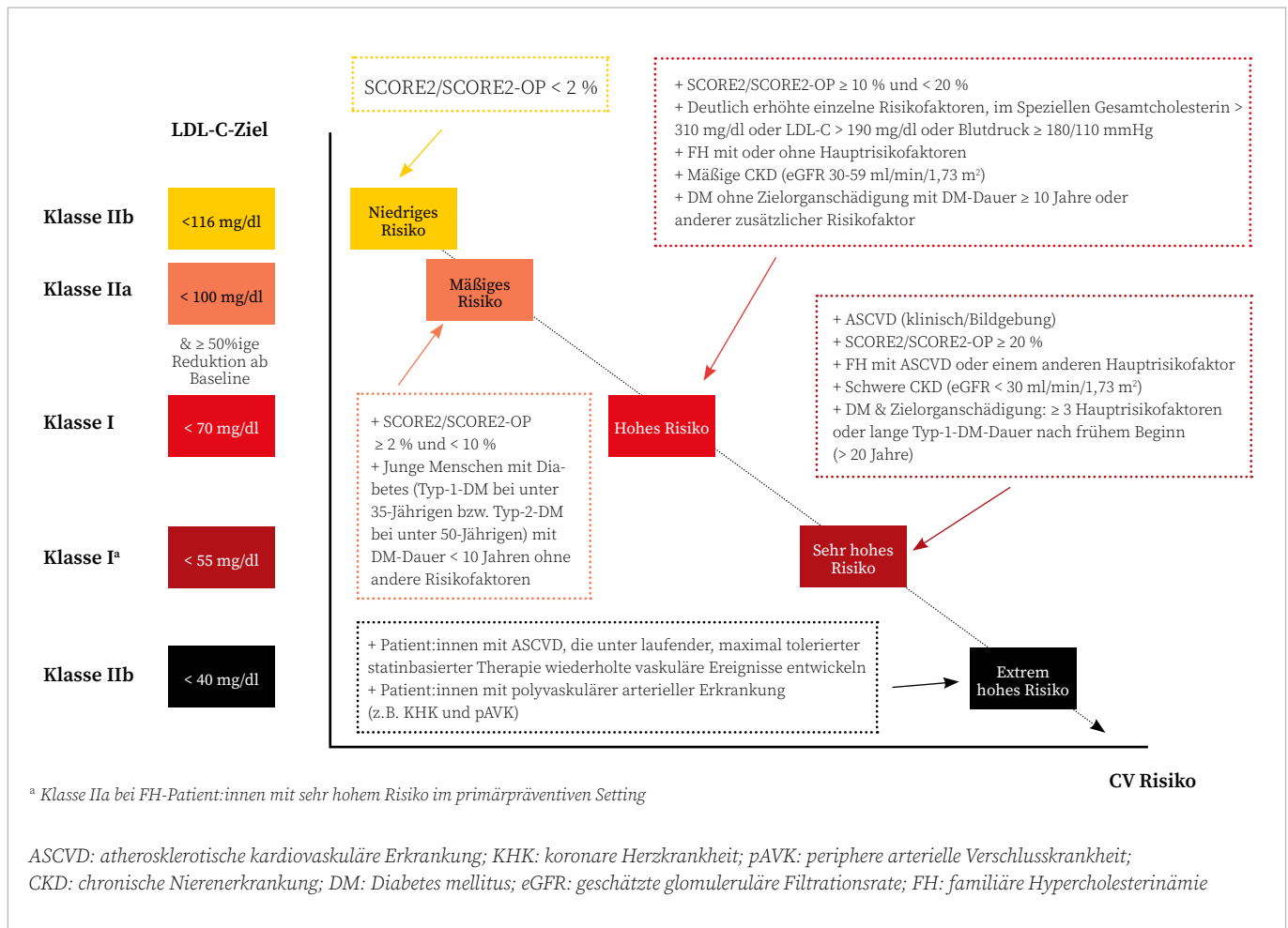
Verwendung der Kalkulatoren Systematic COronary Risk Evaluation 2 (SCORE2 bei Unter-70-Jährigen) bzw. SCORE2-Older Persons (SCORE2-OP für Personen ≥ 70 Jahre) für die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, in den nächsten zehn Jahren einen Myokardinfarkt, einen ischämischen Insult oder ein fatales atherosklerotisches Ereignis zu erleiden ^[11]. Diese Kalkulatoren können online abgerufen oder als App aufs Smartphone heruntergeladen werden.

Tabelle 1 listet die Definitionen für ein sehr hohes, hohes, mäßiges und niedriges CV Risiko auf. Alle Personen nach einem akuten Koronarsyndrom (d.h. Myokardinfarkt oder instabile Angina) fallen in die Höchststrisikokategorie, ebenso jene mit chronischem Koronarsyndrom oder Zustand nach koronarer Revaskularisation (PCI, Bypass-Operation etc.). Somit ist beispielsweise jede:r Patient:in nach einer stattgehabten koronaren Intervention selbst bei Beschwerdefrei-

heit als Höchststrisikopatient:in einzustufen. Ebenso hat das Vorhandensein signifikanter Plaques laut Koronarangiographie, CT-Scan oder sonographischer Untersuchung (A. carotis, A. femoralis) die Einordnung in die Kategorie mit dem höchsten Risiko zur Folge. Schlussendlich ist auch der computertomographisch ermittelte koronare Kalzium-Score mit einem Wert von > 300 Units Teil der Höchststrisikodefinition. Über dem Höchststrisikokollektiv wird zudem eine Kategorie mit extremem Risiko definiert, die aus Patient:innen mit rezidivierenden vaskulären Ereignissen trotz maximal tolerierter Statintherapie und jenen mit polyvaskulärer Atherosklerosemanifestation besteht (s. Abb. 1).

Als zusätzliche Parameter (*Risikomodifikatoren*) fließen unter anderem Familienanamnese, Adipositas, chronisch entzündliche Erkrankungen, soziale Deprivation oder schwere psychiatrische Erkrankungen in die Risikobewertung ein.

Abb. 1: LDL-C-Zielwerte in Relation zum kardiovaskulären Risiko¹¹



Risikomodifikatoren sind zur Verbesserung der Einstufung bei Personen relevant, die ein mäßiges Risiko aufweisen oder deren individuelles Risiko sich im Grenzbereich zwischen zwei Kategorien bewegt. In diesen Kollektiven empfehlen die Guidelines auch die Berücksichtigung einer subklinischen koronaren Atherosklerose, welche mittels Bildgebung oder eines erhöhten koronaren Kalzium-Scores dokumentiert ist.

Triglyzeride und Lipoprotein(a)

Die Triglyzeridspiegel zeigen unabhängig von den LDL-C-Werten eine Korrelation mit dem CV Risiko^[12-14]. Ebenso konnte für Lipoprotein(a) ein kausaler und kontinuierlicher Zusammenhang mit einem erhöhten Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) sowie Aortenklappenstenose festgestellt werden^[15]. Lp(a)-Werte ab 50 mg/dl (105 nmol/l) gelten bei Erwachsenen als relevanter Faktor; höhere Spiegel korrelieren mit einem gesteigerten Risiko^[16,17]. Die Plasmakonzentration wird primär durch genetische Faktoren bestimmt und variiert zwischen den Ethnizitäten^[18].

Laut Guidelines soll der Lp(a)-Wert zumindest einmal im Leben erfasst werden^[10]. Ein Screening empfiehlt sich unter anderem bei jüngeren Patient:innen mit familiärer Hypercholesterinämie oder vorzeitiger ASCVD, die keine anderen identifizierbaren Risikofaktoren aufweisen. Inwieweit eine medikamentöse Reduktion zur Risikoverringerung beitragen kann, muss erst noch definitiv geklärt werden. Spezifische Therapien sind derzeit Gegenstand randomisierter klinischer Studien.

Zielwerte

Der klinische Benefit der Lipidsenkung hängt von der erreichten LDL-C-Reduktion ab, weshalb Personen mit hohem und sehr hohem CV Risiko eine intensivere lipidsenkende Therapie erhalten sollten, um ihr Restrisiko absolut gesehen auf dasselbe Niveau abzusenken wie Personen mit niedrigerem Risiko^[11]. Daher gilt es, unabhängig von den jeweiligen LDL-C-Zielwerten bei hohem, höchstem und extremem CV Risiko eine zumindest 50%ige LDL-C-Reduktion zu errei-

chen. In Abbildung 1 sind die LDL-C-Zielwerte in Relation zu den entsprechenden Risikokategorien dargestellt.

Unter allen lipidsenkenden Monotherapien und Kombinationen existiert eine erhebliche interindividuelle Variabilität hinsichtlich des Ansprechens. Aufgrund dessen werden Kontrollen des Therapieeffekts 4-6 Wochen nach einer Neueinstellung bzw. Adaptierung der Behandlung empfohlen [10].

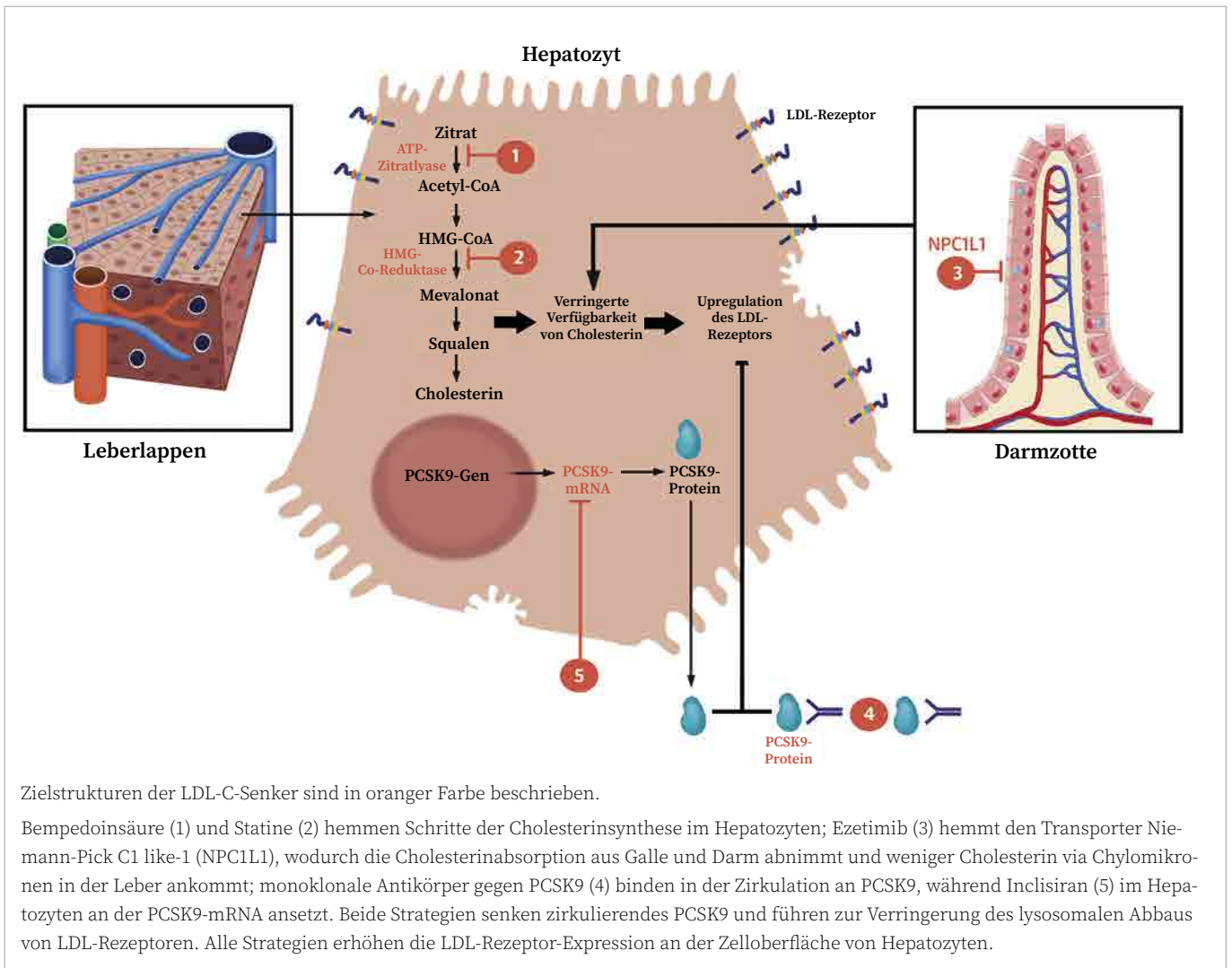
Therapie

Für die Modifikation der LDL-C-Werte stehen mittlerweile einige Medikamentenklassen zur Verfügung, die an unterschiedlichen Stellen des LDL-C-Stoffwechsels ansetzen (Abb. 2) [19].

Mit potenten Lipidsenkern wie den PCSK9-Inhibitoren werden heute niedrigere LDL-C-Spiegel erreicht als mit den oralen Substanzen als Monotherapie. Dies kann unter anderem in der Sekundärprävention eine wesentliche Rolle spielen. Bereits vor zwei Jahrzehnten wiesen Forschungsergebnisse eine klare Assoziation zwischen einer intensiven Lipidsenkung und besseren Outcomes bei Patient:innen nach akutem Koronarsyndrom nach („the lower the better“) [20, 21].

Weltweit bilden Statine nach wie vor die Basis multipler lipidsenkender Strategien. Werden aufgrund von Nebenwirkungen die Zielwerte mit den maximal tolerablen Statindosen nicht erreicht, empfehlen die Guidelines Nichtstatine mit bewiesenem CV-Benefit wie Ezetimib, PCSK9-hemmenden

Abb. 2: Schematische Darstellung der Wirkmechanismen von Bempedoinsäure, Ezetimib, Statinen, Inclisiran und den PCSK9-Antikörpern¹⁹



Zielstrukturen der LDL-C-Senker sind in oranger Farbe beschrieben.

Bempedoinsäure (1) und Statine (2) hemmen Schritte der Cholesterinsynthese im Hepatozyten; Ezetimib (3) hemmt den Transporter Niemann-Pick C1 like-1 (NPC1L1), wodurch die Cholesterinabsorption aus Galle und Darm abnimmt und weniger Cholesterin via Chylomikronen in der Leber ankommt; monoklonale Antikörper gegen PCSK9 (4) binden in der Zirkulation an PCSK9, während Inclisiran (5) im Hepatozyten an der PCSK9-mRNA ansetzt. Beide Strategien senken zirkulierendes PCSK9 und führen zur Verringerung des lysosomalen Abbaus von LDL-Rezeptoren. Alle Strategien erhöhen die LDL-Rezeptor-Expression an der Zelloberfläche von Hepatozyten.

de Antikörper oder Bempedoinsäure alleine oder in Kombination^[11]. Für das PCSK9-inhibierende Small Interfering RNA-Molekül Inclisiran ist eine effektive LDL-Senkung bereits bewiesen^[22]. Die ORION-4-Studie, welche die Effekte von Inclisiran auf das klinische Outcome bei Patient:innen mit CV Erkrankungen prüft, befindet sich derzeit noch im Laufen (geschätzte primäre Vervollständigung Juli 2026 laut Zugriff auf <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03705234> am 04.12.2025). Für die Behandlungswahl geben das Ausmaß der zusätzlich notwendigen LDL-C-Senkung, Patient:innenpräferenz, Verfügbarkeit der Therapien und Kosten den Ausschlag. Kombinationen verschiedener Substanzgruppen sind fast ohne Einschränkungen möglich.

Einer rezenten Publikation zufolge stellen orale Tripelkombinationen aus Statinen, Ezetimib und Bempedoinsäure bereits in der Erstlinie bei ausgewählten Patient:innen mit sehr hohem Risiko und hohen LDL-C-Werten eine Option dar^[23]. Zudem kommt diese Strategie im Rahmen eines schrittweisen Intensivierungsalgorithmus sowie bei partieller Statintoleranz in Betracht. Abbildung 3 fasst die unter verschiedenen Therapien bzw. Kombinationen zu erwartenden durchschnittlichen LDL-C-Reduktionen zusammen^[11].

Indikationsstellung

In der Primärprävention empfehlen die Guidelines eine pharmakologische Lipidsenker-Therapie bei Personen mit

- sehr hohem Risiko und LDL-C-Werten ≥ 70 mg/dl
 - hohem Risiko und LDL-C-Werten ≥ 100 mg/dl
- trotz optimaler Umsetzung nicht-pharmakologischer Maßnahmen^[11].

Weiters sollte eine primärpräventive Lipidsenkung unter folgenden Bedingungen erwogen werden:

- Sehr hohes Risiko und LDL-C-Werte ≥ 55 mg/dl aber < 70 mg/dl
- hohes Risiko und LDL-C-Werte ≥ 70 mg/dl aber < 100 mg/dl
- mäßiges Risiko und LDL-C-Werte ≥ 100 mg/dl aber < 190 mg/dl
- niedriges Risiko und LDL-C-Werte ≥ 116 mg/dl aber < 190 mg/dl

trotz optimaler Umsetzung nicht-pharmakologischer Maßnahmen.

Alle Patient:innen, die im Rahmen der Sekundärprävention behandelt werden, fallen per definitionem in die Kategorie mit sehr hohem Risiko. Hier wird unabhängig von den LDL-C-Werten eine Kombination aus Lebensstilmodifikation und pharmakologischer Intervention empfohlen. Bei allen Patient:innen nach akutem Koronarsyndrom legen die Guidelines eine frühe und intensive LDL-C-Reduktion unter Verwendung von Kombinationsstrategien nahe („strike early and strong“).

Statine

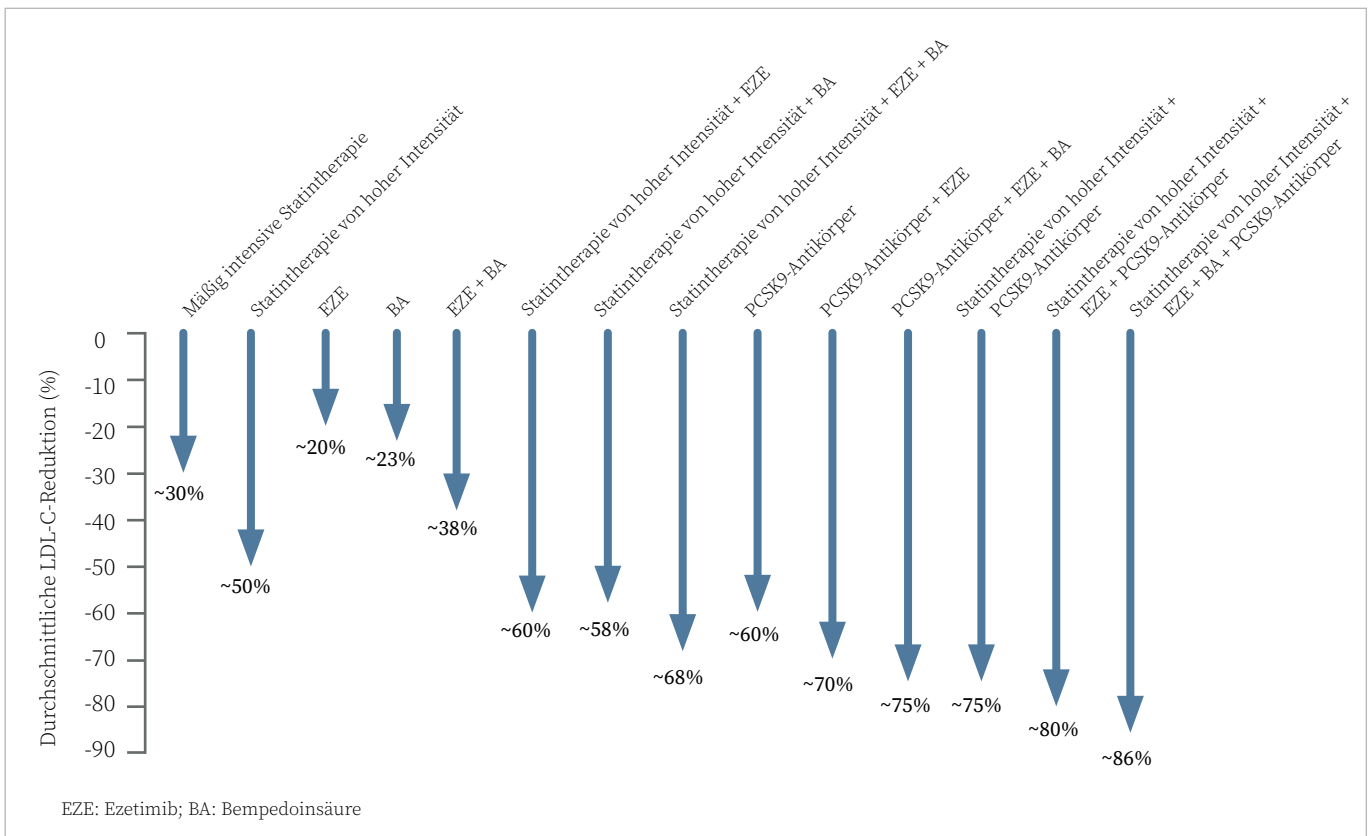
Der Wirkmechanismus der Statine basiert auf der Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese und nachfolgenden verstärkten LDL-Rezeptorexpression. Dies führt zu einer erhöhten Aufnahme von LDL-C sowie ApoB-hältiger Lipoproteine einschließlich triglyzeridreicher Partikel aus dem Blut. Als hochpotente Vertreter gelten Atorvastatin und Rosuvastatin. Pitavastatin und Simvastatin spielen de facto keine Rolle mehr.

Das Ausmaß der LDL-C-Reduktion ist dosisabhängig und variiert zwischen den verschiedenen Vertretern der Substanzklasse. Therapieschemata mit hoher Intensität führen definitionsgemäß zu durchschnittlichen Reduktionen um ≥ 50 %, mäßig intensive Verordnungen bewirken Verringerungen um 30-50 %. Die Triglyzeridspiegel nehmen unter einer Statintherapie im Allgemeinen um 10-20 % ab, während sich der Anstieg der HDL-C-Spiegel im Bereich von 1-10 % bewegt^[24, 25]. Lp(a)-Werte zeigen unter einer Statintherapie nur marginale Änderungen^[26, 27]. Neben dem Haupteffekt der LDL-C-Senkung wird den Statinen antiinflammatorische und antioxidative Wirkung zugeschrieben, diese konnte allerdings bisher nur in vitro und experimentell demonstriert werden, während ihre klinische Relevanz weniger klar ist^[28-30].

Zahlreiche Metaanalysen belegen die Senkung der CV Morbidität und Mortalität durch die Statintherapie^[6, 31-38]. Anhand der Daten von über 170.000 Patient:innen aus 26 randomisierten, kontrollierten Studien ließ sich eine Verringerung schwerer CV Ereignisse (Myokardinfarkt, KHK-bedingter Tod, Insult oder koronare Revaskularisation) um rund 22 % pro LDL-C-Reduktion um 1 mmol/l feststellen^[6]; die Mortalität im Verlauf von fünf Jahren sank pro 1 mmol/l um 10 %. Das Risiko für nicht kardiovaskuläre Todesursachen einschließlich Krebs war nicht erhöht.

Eine Herausforderung im Zusammenhang mit der Therapie besteht in der Statintoleranz, deren weltweite Prävalenz mit 8-9 % angegeben wird^[39]. Die Myopathie bildet die klinisch relevanteste Nebenwirkung, wobei Rhabdomyolyse als schwerste Form der Statin-induzierten Muskelschädigung mit einer Inzidenz von 1-3 Fällen/100.000 Patientenjahren auftritt^[40]. Allgemein berichten mit Statinen behandelte Patient:innen häufig über sogenannte Statin-assoziierte Muskelsymptome (SAMS). In nicht randomisierten Beobachtungsstudien fand sich eine Assoziation der Therapie mit Myalgien ohne CK-Erhöhung oder schwere funktionelle Beeinträchtigungen, wobei die SAMS-Häufigkeit 10-15 % betrug^[41-43]. Dagegen wurde in verblindeten, randomisierten Studien gegenüber Placebo nur eine gering erhöhte oder vergleichbare Inzidenz verzeichnet^[44, 45]; dies ist teilweise jedoch auch auf das Design der Studien zurückzuführen. Die

Abb. 3: Durchschnittliche LDL-C-Reduktion unter verschiedenen lipidsenkenden Therapien/Kombinationen¹¹



Kombination aus Statinen und Gemfibrozil soll vermieden werden, da sie das Risiko für Myopathien deutlich erhöht, während sich die Zugabe anderer Fibrate diesbezüglich weniger bis gar nicht auswirkt^[46, 47].

Andere mögliche Nebenwirkungen umfassen ALT-Auslenkungen und ein gesteigertes Risiko für Dysglykämien sowie die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes. Im Verlauf einer vierjährigen Therapie beträgt die Wahrscheinlichkeit für die Neuentstehung eines Typ-2-Diabetes 1:255^[48]. Potentere Statine in hohen Dosen bedingen ein vergleichsweise höheres Risiko^[49]. Insgesamt wiegt die absolute Reduktion des CV Risikos jedoch diesen geringen Anstieg der Diabetesinzidenz auf^[50].

Beachtung verdienen auch einige wichtige Interaktionen der Statine, etwa mit Azolen, Erythromycin, Kalziumantagonisten, Ciclosporin und Amiodaron.

Ezetimib

Ezetimib entfaltet seine Effekte über die Hemmung der intestinalen Aufnahme von Cholesterin ohne gleichzeitige Beeinträchtigung der Absorption fettlöslicher Nährstoffe. In klinischen Studien bewirkte Ezetimib 10 mg/d als Mono-

therapie bei Patient:innen mit Hypercholesterinämie eine LDL-C-Reduktion um 15-22 %, wobei die interindividuelle Variation relativ hoch ist^[51]. Eine Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien mit mehr als 2.700 Patient:innen erbrachte eine LDL-C-Reduktion um 18,5 % vs. Placebo^[52]. Zudem fand sich eine signifikante Zunahme von HDL-C um 3 % und eine signifikante Triglyzerid-Reduktion um 8 %. Als Nebenwirkungen von Ezetimib werden gastrointestinale Beschwerden und Fatigue beobachtet.

Die Zugabe von Ezetimib zu einer Statintherapie führt verglichen mit Placebo zu einer zusätzlichen LDL-C-Reduktion um 21-27 %^[53]. Gegenüber einer Verdopplung der Statindosis, welche in aller Regel eine weitere LDL-C-Reduktion um 6 % mit sich bringt, lässt sich durch die Kombination von Ezetimib mit einem Statin eine signifikant verbesserte Reduktion erreichen (13-20 %). Auch die Kombination mit Anionenaustauscherharzen und PCSK9-Inhibitoren hat eine optimierte LDL-C-Senkung zur Folge^[54, 55].

Bempedoinsäure

Der ATP-Citrat-Lyase-Inhibitor Bempedoinsäure wirkt zwei Stufen oberhalb der Statine über die Hemmung der hepatischen Cholesterinsynthese. Als Monotherapie reduziert die

Therapie die LDL-C-Spiegel um ca. 23 %, zusammen mit Statinen um zusätzliche 18 % und als Fixkombination mit Ezetimib um ca. 38 %^[56-59]. Die CLEAR Outcomes-Studie beinhaltete einen placebokontrollierten, randomisierten Vergleich bei 13.970 Statin-intoleranten Patient:innen mit hohem MACE-Risiko^[60]. Gegenüber Placebo bedingte Bempedoin-säure eine Reduktion der LDL-C-Werte um 22 mg/dl und der MACE-Rate um 13 %. Nebenwirkungen der Therapie umfassen unter anderem Transaminasenanstiege, Einschränkung der Nierenfunktion und Hyperurikämie.

Bempedoin-säure wird für Patient:innen empfohlen, die keine Statintherapie durchführen können^[11]. Bei hohem oder sehr hohem CV Risiko sollte die Zugabe zur maximal tolerierten Statindosis mit oder ohne Ezetimib erwogen werden.

PCSK9-Inhibitoren

Als rezenteste Entwicklung im Bereich der Lipidsenker konnten Substanzen etabliert werden, die am Protein PCSK9 (Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) ansetzen. Während die Antikörper Alirocumab und Evolocumab PCSK9 direkt inhibieren, übt Inclisiran als Small Interfering RNA-Molekül einen hemmenden Effekt auf die PCSK9-Synthese aus. Die Folge ist eine Steigerung der LDL-Rezeptorexpression mit Absinken der LDL-C-Plasmakonzentrationen^[61]. Da Statine zu einer Erhöhung der zirkulierenden PCSK9-Serumspiegel führen, zeigen die Antikörper ihre stärksten Effekte im Rahmen von Kombinationstherapien^[62]. Auch bewirken sie eine Verringerung der Triglyzeridspiegel sowie einen Anstieg von HDL-C und ApoA-I^[63, 64]. Im Unterschied zur Statintherapie kann unter Alirocumab ein Rückgang der Lp(a)-Werte erwartet werden, der laut gepoolten Analysen bis zu 30 % beträgt^[65].

In klinischen Studien bedingten Alirocumab und Evolocumab dosisabhängig als Monotherapien oder in Kombination mit Statinen bzw. anderen Lipidsenkern durchschnittliche Reduktionen der LDL-C-Spiegel um 60 %. Bei gemeinsamer Gabe mit einer Statintherapie hoher Intensität bzw. maximal tolerablen Statindosen überstiegen die Reduktionen die unter Placebo beobachteten Effekte um 46-73 %, und die Steigerung gegenüber Ezetimib betrug 30 %. Outcome-Studien wie die mit Evolocumab durchgeführte FOURIER-Studie und ihre Extension FOURIER-OLE belegen signifikante Reduktionen von CV Endpunkten bei Zugabe zu einer Statintherapie in der Sekundärprävention^[66, 67]. Dabei profitierten Populationen mit erhöhtem Risiko (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit, rezenter Myokardinfarkt) in besonderem Maße^[68, 69]. Auch wurden positive Effekte einer LDL-C-Senkung unter die empfohlenen Grenzwerte evident; es fand sich eine lineare Assoziation zwischen Werten < 20 mg/dl und der Prävention schwerer Ereignisse^[70, 71]. Sicherheitsbedenken ergaben

sich im Zusammenhang mit sehr niedrigen LDL-C-Spiegeln bis dato nicht. Insofern sollte die Therapie auch nach dem Unterschreiten der Grenzwerte nicht abgesetzt werden (Bestätigung der „The lower the better“-Strategie).

Darüber hinausgehend demonstrierten die Studien HUYGENS und PACMAN-AMI eine Verbesserung der Größe und Zusammensetzung von Plaques nach akutem Koronarsyndrom durch eine intensive LDL-C-Reduktion mit Evolocumab bzw. Alirocumab^[72, 73]. In der HUYGENS-Studie zeigte sich eine lineare Assoziation zwischen der LDL-C-Reduktion und der Zunahme der Dicke der fibrösen Kappe; letztere stieg unter Evolocumab signifikant stärker an als unter Placebo (+42,7 µm vs. +21,5 µm)^[72].

Inclisiran bewirkte in Phase-III-Studien LDL-C-Senkungen um rund 50 %^[74]. Zwei Untersuchungen evaluieren derzeit den Effekt der Therapie auf CV Outcomes (NCT03705234, NCT05030428). Die Guidelines führen Inclisiran als Alternative zu Alirocumab und Evolocumab an^[11].

Die Antikörper werden mittels subkutaner Injektion alle zwei oder vier Wochen verabreicht, Inclisiran alle sechs Monate nach zwei initialen Dosen im Abstand von drei Monaten. Häufige Nebenwirkungen umfassen Juckreiz an der Einstichstelle und Influenza-artige Symptome^[75]. Ein potenzielles Problem der Antikörpertherapie stellt das Auftreten von Autoantikörpern dar, hier wurden jedoch nur sehr wenige Fälle beschrieben. Interaktionen mit oralen Therapien sind nicht zu erwarten.

Hypertriglyzeridämie

Vonseiten der Guidelines werden Statine nach wie vor als Therapie der Wahl zur Reduktion des CV Risikos bei Hochrisikopatient:innen mit Hypertriglyzeridämie empfohlen^[10]. Die gegenwärtig verfügbaren Fibrat (Gemfibrozil, Fenofibrat, Bezafibrat) weisen nur mäßige triglyzeridsenkende Effekte auf^[76-78]. Fenofibrat und Bezafibrat bewirken überdies geringe LDL-C-Abnahmen, zeigten bei statinbehandelten Patient:innen jedoch keine Benefits in Bezug auf MACE oder Gesamtmortalität.

Auch Omega-3-Fettsäuren spielen therapeutisch eine Rolle. Bei Nüchtern-Triglyzeridwerten von 135-499 mg/dl sollte auf Basis der REDUCE-IT-Studie bei Personen mit hohem oder sehr hohem CV Risiko, die bereits ein Statin erhalten, an eine zusätzliche Behandlung mit hoch dosiertem Icosapent-Ethylester (2 x 2 g/d) gedacht werden^[11, 79].

Schließlich kann das Antisense-Oligonukleotid Volanesorsen bei schwerer Hypertriglyzeridämie (> 750 mg/dl) aufgrund eines familiären Chylomikronämie-Syndroms die Werte senken und das Risiko einer Pankreatitis reduzieren.

Randomisierte, kontrollierte Studien evaluieren derzeit innovative triglyzeridsenkende Substanzen.

Wer verschreibt welche Therapie?

Statine, Ezetimib und Bempedoinsäure können im niedergelassenen Bereich ebenso verordnet werden wie intramural. Die Erstverordnung der PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab ist nun auch im niedergelassenen Bereich durch Internist:innen und Neurolog:innen ohne chefärztliche Vorabbeurteilung möglich (RE2 hellgelbe Box). Dies erleichtert den Zugang für die Patient:innen und verkürzt Wege. Jedoch können auch weiterhin Zuweisungen zur Erstverordnung an PCSK9-Zentren erfolgen, um dortselbst eine

durchgehende Betreuung komplexer Fälle zu gewährleisten. Inclisiran wird bis dato (November 2025) unverändert nur an Zentren erstverordnet.

Autor:

Priv.-Doz. Dr. Hannes Alber, Abteilung für Innere Medizin und Kardiologie, Klinikum Klagenfurt, E-Mail: Hannes.Alber@kabeg.at

Lecture Board:

*Univ.-Prof. Dr. Guy Friedrich/Tirol Kliniken
Priv.-Doz. Dr. Gersina Rega-Kaun/Klinik Ottakring*

Ärztlicher Fortbildungsanbieter

MedFor - Verein zur medizinischen Fortbildung von Ärzt/innen

Referenzen:

- 1 Ference BA et al., Eur Heart J 2017;38(32):2459-2472
- 2 Vergallo R, Crea F, N Engl J Med 2020;383(9):846-857
- 3 Stone GW et al., N Engl J Med 2011;364(3):226-235
- 4 Napoli C et al., J Clin Invest 1997;100(11):2680-2690
- 5 Zhang Y et al., JAMA Cardiol 2021;6(12):1406-1413
- 6 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Lancet 2010;376(9753):1670-1681
- 7 Oyama K et al., Eur Heart J 2021;42(47):4821-4829
- 8 Schubert J et al., Eur Heart J 2024;45(39):4204-4215
- 9 Di Giovanni G, Nicholls SJ, Am J Prev Cardiol 2022;11:100366
- 10 Mach F et al., Eur Heart J 2020;41(1):111-188
- 11 Mach F et al., Eur Heart J 2025 Aug 29;ehaf190. doi: 10.1093/eurheartj/ehaf190
- 12 Wadstrom BN et al., Eur Heart J 2023;44(16):1432-1445
- 13 Balling M et al., J Am Coll Cardiol 2023;81(2):136-152
- 14 Raposeiras-Roubin SV et al., J Am Coll Cardiol 2021;77(24):3031-3041
- 15 Kronenberg F et al., Eur Heart J 2022;43(39):3925-3946
- 16 Patel AP et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 2021;41(1):465-474
- 17 Berman AN et al., J Am Coll Cardiol 2024;83(9):873-886
- 18 Nordestgaard BG, Langsted A, Lancet 2024;404(10459):1255-1264
- 19 Preiss D et al., J Am Coll Cardiol 2020;75(16):1945-1955
- 20 de Lemos JA et al., JAMA 2004;292(11):1307-1316
- 21 Ray KK et al., J Am Coll Cardiol 2005;46(8):1405-1410
- 22 Burnett H et al., J Cardiovasc Pharmacol. 2025 May 13. doi: 10.1097/FJC.0000000000001712
- 23 Parhofer KG et al., Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2025;11(4):367-379
- 24 Reiner Z. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2013;23(9):799-807
- 25 Barter PJ et al., J Lipid Res 2010;51(6):1546-1553
- 26 Tsimikas S et al., Circulation 2004;110(11):1406-1412
- 27 Khera AV et al., Circulation 2014;129(6):635-642
- 28 Davignon J, Circulation 2004;109(23 Suppl 1):III39-III43
- 29 Oesterle A et al., Circ Res 2017;120(1):229-243
- 30 Pedersen TR, Am J Cardiovasc Drugs 2010;10 Suppl 1:10-17
- 31 Genser B, März W, Clin Res Cardiol 2006;95(8):393-404
- 32 Gould AL et al., Circulation 1995;91(8):2274-2282
- 33 Gould AL et al., Circulation 1998;97(10):946-952
- 34 LaRosa JC et al., JAMA 1999;282(24):2340-2346
- 35 Mills EJ et al., QJM 2011;104(2):109-124
- 36 Ray KK et al., Arch Intern Med 2010;170(12):1024-1031
- 37 Taylor F et al., Cochrane Database Syst Rev 2013;2013(1):CD004816
- 38 Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Lancet Diabetes Endocrinol 2016;4(10):829-839
- 39 Bytyci I et al., Eur Heart J 2022;43(34):3213-3223
- 40 Law M, Rudnicka AR. Am J Cardiol 2006;97(8A):52C-60C
- 41 Bruckert E et al., Cardiovasc Drugs Ther 2005;19(6):403-414
- 42 Davidson MH et al., Am J Cardiol 2006;97(8A):32C-43C
- 43 Gupta A et al., Lancet 2017;389(10088):2473-2481
- 44 Finegold JA et al., Eur J Prev Cardiol 2014;21(4):464-474
- 45 Naci H et al., Circ Cardiovasc Qual Outcomes 2013;6(4):390-399
- 46 Franssen R et al., Diabetes Obes Metab 2009;11(2):89-94
- 47 Holoshitz N et al., Am J Cardiol 2008;101(1):95-97
- 48 Sattar N et al., Lancet 2010;375(9716):735-742
- 49 Preiss D et al., JAMA 2011;305(24):2556-2564
- 50 Collins R et al., Lancet 2016;388(10059):2532-2561
- 51 Phan BA et al., Vasc Health Risk Manag 2012;8:415-427
- 52 Pandor A et al., J Intern Med 2009;265(5):568-580
- 53 Morrone D et al., Atherosclerosis 2012;223(2):251-261
- 54 Jones MR, Nwose OM. Am J Cardiovasc Drugs 2013;13(5):315-323
- 55 Nissen SE et al., JAMA 2016;315(15):1580-1590
- 56 Ruscica M et al., Curr Atheroscler Rep 2022;24(10):791-801
- 57 Ray KK et al., N Engl J Med 2019;380(11):1022-1032
- 58 Bays HE et al., Am J Prev Cardiol 2021;8:100278
- 59 Ballantyne CM et al., Eur J Prev Cardiol 2020;27(6):593-603
- 60 Nissen SE et al., N Engl J Med 2023;388(15):1353-1364
- 61 Norata GD et al., Annu Rev Pharmacol Toxicol 2014;54:273-293
- 62 Nozue T, J Atheroscler Thromb 2017;24(9):895-907
- 63 Robinson JG et al., N Engl J Med 2015;372(16):1489-1499
- 64 Stein EA, Turner TA, Expert Rev Cardiovasc Ther 2017;15(7):491-494
- 65 Gaudet D et al., Am J Cardiol 2014;114(5):711-715
- 66 Sabatine MS et al., N Engl J Med 2017;376(18):1713-1722
- 67 O'Donoghue ML et al., Circulation 2022;146(15):1109-1119
- 68 Bonaca MP et al., Circulation 2018;137(4):338-350
- 69 Gencer B et al., JAMA Cardiol 2020;5(8):952-957
- 70 Giugliano RP et al., Lancet 2017;390(10106):1962-1971
- 71 Gaba P et al., Circulation 2023;147(16):1192-1203
- 72 Nicholls SJ et al., JACC Cardiovasc Imaging 2022;15(7):1308-1321
- 73 Raber L et al., JAMA 2022;327(18):1771-1781
- 74 Ray KK et al., N Engl J Med 2020;382(16):1507-1519
- 75 Cicero AF et al., Expert Opin Drug Saf 2014;13(8):1023-1030
- 76 Wang D et al., Cochrane Database Syst Rev 2015;2015:CD009580
- 77 ACCORD Study Group, N Engl J Med 2010;362(17):1563-1574
- 78 Keech A et al., Lancet 2005;366(9500):1849-1861
- 79 Bhatt DL et al., N Engl J Med 2019;380(1):11-22

Dyslipidämie

Insgesamt müssen vier von sechs Fragen richtig beantwortet sein, um zwei DFP-Punkte im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms der Österreichischen Ärztekammer zu erwerben. Eine Frage gilt als korrekt beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten markiert sind. E-Mail: dfp@aerzterverlagshaus.at

Name:

Adresse:

ÖÄK-Arztnummer:

Telefon:

E-Mail-Adresse:

1. Ein 57-jähriger Patient mit peripherer arterieller Verschluss-erkrankung, 50%iger asymptomatischer Stenose in der Carotis-sonographie, unauffälligem Herz-CT und Raucheranamnese wird mit LDL-C-Werten um 150 mg/dl vorstellig. Welcher Risiko-kategorie muss er zugeordnet werden und welcher LDL-C-Ziel-wertbereich ist anzustreben? (Eine Antwort ist richtig)	
a)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 116 mg/dl
b)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 100 mg/dl
c)	Hohes Risiko; LDL-C < 70 mg/dl
d)	Hohes Risiko; LDL-C < 55 mg/dl
e)	Sehr hohes Risiko; LDL-C < 55 mg/dl
f)	Extrem hohes Risiko; LDL-C < 40 mg/dl
2. Bei einer 25-jährigen Frau ohne andere kardiovaskuläre Risi-kofaktoren besteht seit acht Jahren ein Typ-1-Diabetes. Welcher Risikokategorie muss sie zugeordnet werden und welcher LDL-C-Zielwertbereich ist anzustreben? (Eine Antwort ist richtig)	
a)	Niedriges Risiko; LDL-C < 130 mg/dl
b)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 116 mg/dl
c)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 100 mg/dl
d)	Hohes Risiko; LDL-C < 70 mg/dl
e)	Hohes Risiko; LDL-C < 55 mg/dl
3. Ein 47-jähriger Patient leidet an einer Hypertonie mit Werten um 190/120 mmHg ohne sonstige augenscheinliche kardio-vaskuläre Risikofaktoren. Welcher Risikokategorie muss er zugeordnet werden und welcher LDL-C-Zielwertbereich ist anzustreben? (Eine Antwort ist richtig)	
a)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 116 mg/dl
b)	Mäßiges Risiko; LDL-C < 100 mg/dl
c)	Hohes Risiko; LDL-C < 70 mg/dl
d)	Hohes Risiko; LDL-C < 55 mg/dl
e)	Sehr hohes Risiko; LDL-C < 55 mg/dl
f)	Sehr hohes Risiko; LDL-C < 40 mg/dl

4. Folgende durchschnittliche LDL-C-Reduktionen können unter den genannten Therapien/Kombinationen erwartet werden: (Mehrfachantworten sind möglich)	
a)	Statine hoher Intensität plus Ezetimib: 40 %
b)	PCSK9-Antikörper: 60 %
c)	Bempedoinsäure: 38 %
d)	Statine hoher Intensität plus Ezetimib plus PCSK9-Antikörper: 80 %
e)	Statine hoher Intensität: 40 %
5. Folgende Aussagen sind zutreffend: (Mehrfachantworten sind möglich)	
a)	Primärpräventiv behandelte Patient:innen sollen bei hohem Risiko und LDL-C-Werten ≥ 100 mg/dl eine pharmakologische Lipidsenkertherapie erhalten.
b)	Lp(a)-Werte ab 25 mg/dl führen bei Erwachsenen zu einer relevanten Erhöhung des kardiovaskulären Risikos.
c)	Bei Hypertriglyzeridämie gelten Fibrate als Therapie der Wahl.
d)	Eine hochdosierte Gabe von Icosapent-Ethylester kann bei Hochrisikopatient:innen mit Hypertriglyzeridämie und bestehender Statintherapie das kardiovaskuläre Risiko senken.
6. Folgende Aussagen sind zutreffend: (Mehrfachantworten sind möglich)	
a)	Kombinationen aus Statinen und Bezafibrat sollen vermieden werden, da sie das Risiko für Myopathien steigern.
b)	Zu beachten sind Interaktionen der Statintherapie mit Azolen und Kalziumantagonisten.
c)	Bempedoinsäure wird für Patient:innen empfohlen, die keine Statintherapie erhalten können.
d)	PCSK9-Inhibitoren bewirken eine Verringerung der Triglyzeridspiegel, beeinflussen jedoch die HDL-C-Werte nicht.
e)	Die Erstverordnung von PCSK9-Inhibitoren kann nur an spezialisierten Zentren erfolgen.



Den Test zur Erlangung der DFP-Punkte finden Sie auch mithilfe dieses QR-Codes oder unter www.meindfp.at
Bitte halten Sie Ihr „meindfp“-Passwort bereit.