



DGK.

Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.



ESC

European Society
of Cardiology

EAS



ESC/EAS Pocket Guidelines

European Society of Cardiology (ESC)
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK)

Version 2019

Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien

Kommentar

Siehe auch: Weingärtner et al:
Kommentar zu den 2019 ESC/EAS Guidelines
for the management of dyslipidaemias

www.dgk.org

Verlag

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-995-9

2. überarbeitete Auflage

Präambel

Diese Pocket-Leitlinie ist eine von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) übernommene Stellungnahme der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS), die den gegenwärtigen Erkenntnisstand wiedergibt und Ärzten* die Entscheidungsfindung zum Wohle ihrer Patienten erleichtern soll. Die Leitlinie ersetzt nicht die ärztliche Evaluation des individuellen Patienten und die Anpassung der Diagnostik und Therapie an dessen spezifische Situation. Die Pocket-Leitlinie enthält gekennzeichnete Kommentare der Autoren der Pocket-Leitlinie, die deren Einschätzung darstellen und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie getragen werden.

Die Erstellung dieser Leitlinie ist durch eine systematische Aufarbeitung und Zusammenstellung der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz gekennzeichnet. Das vorgeschlagene Vorgehen ergibt sich aus der wissenschaftlichen Evidenz, wobei randomisierte, kontrollierte Studien bevorzugt werden. Der Zusammenhang zwischen der jeweiligen Empfehlung und dem zugehörigen Evidenzgrad ist gekennzeichnet.

Empfehlungsgrade

	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

©ESC

Evidenzgrade

A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

©ESC

* Aus Gründen der Lesbarkeit wird darauf verzichtet, geschlechterspezifische Formulierungen zu verwenden. Personenbezogene Bezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechter.

2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk*

The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology
and the European Atherosclerosis Society (EAS)

Chairpersons

François Mach

Cardiology Department, Geneva University Hospital,
4 Gabrielle Perret-Gentil, 1211 Geneva, Switzerland
Tel: +41 22 372 71 92, Fax: +41 22 372 72 29, E-Mail: francois.mach@hcuge.ch

Colin Baigent

Nuffield Department of Population Health, University of Oxford, Richard Doll Building,
Roosevelt Drive, Oxford OX3 7LF, United Kingdom
Tel: +44 1865743741, Fax: +44 1865743985, E-Mail: colin.baigent@ndph.ox.ac.uk

Alberico L. Catapano¹

Department of Pharmacological and Biomolecular Sciences, University of Milan,
Via Balzaretti, 9, 20133 Milan, and Multimedica IRCCS (MI) Italy
Tel: +39 02 5031 8401, Fax: +39 02 5031 8386, E-Mail: alberico.catapano@unimi.it

Task Force Members:

Konstantinos C. Koskinas (Switzerland), Manuela Casula¹ (Italy), Lina Badimon (Spain), M. John Chapman¹ (France), Guy G. De Backer (Belgium), Victoria Delgado (Netherlands), Brian A. Ference (United Kingdom), Ian Maklim Graham (Ireland), Alison Halliday (United Kingdom), Ulf Landmesser (Germany), Borislava Mihaylova (United Kingdom), Terje R. Pedersen (Norway), Gabriele Riccardi¹ (Italy), Dimitrios J. Richter (Greece), Marc S. Sabatine (United States of America), Marja-Riitta Taskinen¹ (Finland), Lale Tokgozoglu¹ (Turkey), Olov Wiklund¹ (Sweden).

¹Representing the European Atherosclerosis Society (EAS)

ESC entities having participated in the development of this document:

Associations: Acute Cardiovascular Care Association (ACCA), Association of Cardiovascular Nursing & Allied Professions (ACNAP), European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI).

Councils: Council for Cardiology Practice, Council on Hypertension, Council on Stroke.

Working Groups: Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Atherosclerosis and Vascular Biology, Cardiovascular Pharmacotherapy, e-Cardiology, Thrombosis.

Bearbeitet von:

Oliver Weingärtner (Jena), Ulf Landmesser (Berlin)[#], Ulrich Laufs (Leipzig), Winfried März (Mannheim)

[#]Für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK

* Adapted from „2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk“ (European Heart Journal; 2019 - doi:10.1093/eurheartj/ehz455).

Inhalt

Entwicklung der Joint Task Force-Leitlinien	6
1. Kardiovaskuläres Gesamtrisiko	7
1.1 Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos	7
1.2 Risikokategorien	19
1.2.1 Bedeutung nicht-invasiver kardiovaskulärer Bildgebungsverfahren zur Erfassung des kardiovaskulären Gesamtrisikos	22
1.2.2 Risiko-basierte Interventionsstrategien	23
2. Lipide und Lipoproteine	26
2.1 Biologische Funktion der Lipide und Lipoproteine	26
3. Behandlungsvorgaben und -ziele	29
4. Lebensstil-Modifikationen zur Verbesserung des Lipidprofils	32
4.1 Einfluss des Lebensstils auf Gesamtcholesterin- und LDL-Werte	34
4.2 Lebensstil-Empfehlungen zur Verbesserung des Lipidprofils	36
4.3 Nahrungsergänzungsmittel und funktionelle Lebensmittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen	36
4.4 Andere Eigenschaften einer gesunden Ernährung, die zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen	37
5. Medikamente zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen	38
5.1 Statine	38
5.2 Cholesterinresorptionshemmer	42
5.3 Gallensäurebinder	42
5.4 PCSK9-Hemmer	42
5.5 Lomitapid	43
5.6 Mipomersen	43
5.7 Fibrate	44
5.8 n-3-Fettsäuren	44
5.9 Strategien zur Kontrolle des Plasmacholesterins	45
6. Management von Fettstoffwechselstörungen in verschiedenen klinischen Szenarien	49
6.1 Familiäre Hypercholesterinämie	49
6.2 Frauen	53
6.3 Ältere Menschen	53

6.4	Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom	54
6.5	Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen	55
6.6	Schlaganfall	57
6.7	Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen	57
6.8	Chronische Nierenerkrankung	58
6.9	Organtransplantation	58
6.10	Periphere arterielle Verschlusskrankheit	59
6.11	Andere besondere Patientengruppen mit Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen	60
7.	Entzündungsprozesse	60
8.	Überwachung von Lipid- und Enzym-Werten bei Patienten unter einer Lipidsenkertherapie	61
9.	Kosten-Wirksamkeit der kardiovaskulären Prävention durch Lipidmodifikation	64
10.	Strategien zur Förderung der Übernahme einer gesunden Lebensweise und der Adhärenz zu lipidmodifizierenden Therapien	65

Abkürzungen und Akronyme

ACS	Akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
ALT	Alanin-Aminotransferase (alanine aminotransferase)
Apo	Apolipoprotein
ASCVD	Atherosklerotische CVD (atherosclerotic cardiovascular disease)
BMI	Körpermasseindex (Body Mass Index)
CK	Creatin-Kinase
CKD	Chronische Nierenerkrankung (chronic kidney disease)
CT	Computertomographie
CV	kardiovaskulär (cardiovascular)
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
DM	Diabetes mellitus
EAS	European Atherosclerosis Society
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
ESC	European Society of Cardiology
FH	Familiäre Hypercholesterinämie (familial hypercholesterolaemia)
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin (glycated haemoglobin)
HDL	High-density-Lipoprotein
HDL-C	High-density-Lipoprotein Cholesterin (high-density lipoprotein cholesterol)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low-density-Lipoprotein Cholesterin (low-density lipoprotein cholesterol)
Lp(a)	Lipoprotein a
MI	Myokardinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
PCSK9	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (proprotein convertase subtilisin/kexin type 9)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trials)
SCORE	Systematic Coronary Risk Estimation
TC	Gesamtcholesterin (total cholesterol)
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TG	Triglyceride (triglycerides)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TRL	Triglyceridreiches Lipoprotein (triglyceride-rich lipoprotein)
ULN	oberer Referenzwert (upper limit of normal)
VLDL	Very-low-density-Lipoprotein

Entwicklung der Joint Task Force-Leitlinien

Die vorliegenden Leitlinien geben einen Evidenz-basierten Konsensus der European Task Force der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) wieder. Dieses Dokument wurde für Angehörige der Gesundheitsberufe entwickelt, um Patienten besser über ihr kardiovaskuläres (CV) Risiko und die Vorteile eines gesunden Lebensstils sowie einer frühzeitigen Änderung ihres lipidbedingten CV-Risikos aufklären zu können.

Der Evidenzgrad und der Empfehlungsgrad für bestimmte Behandlungsoptionen wurden gewichtet und anhand vordefinierter Maßstäbe eingestuft.

Empfehlungsgrade		
	Definition	Empfohlene Formulierung
I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist	wird empfohlen / ist indiziert
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme	
Ila	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme	sollte erwogen werden
Ilb	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt	kann erwogen werden
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

©ESC

Evidenzgrade	
A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen
B	Daten aus einer randomisierten klinischen Studie oder mehreren großen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

©ESC

1. Kardiovaskuläres Gesamtrisiko

Kardiovaskuläres Risiko im Zusammenhang dieser Leitlinien meint die Wahrscheinlichkeit für eine Person, in einem definierten Zeitraum ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko (CVD) drückt die kombinierte Auswirkung einer Reihe von Risikofaktoren auf diese Risikoabschätzung aus. Diese Leitlinien gehen speziell auf das lipidbezogene kardiovaskuläre Risiko ein.

1.1 Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Alle aktuellen Leitlinien zur Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) in der klinischen Praxis empfehlen die Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Die Prävention von ASCVD bei einer bestimmten Person sollte ihr kardiovaskuläres Gesamtrisiko einbeziehen: je höher das Risiko, desto intensiver sollten die Maßnahmen sein.

Personen mit gesicherter ASCVD, Diabetes Typ 1 oder Typ 2, sehr hohen individuellen Risikofaktoren oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) haben in der Regel ein sehr hohes oder hohes CV-Gesamtrisiko. Bei solchen Personen sind keine Modelle zur Risikoabschätzung erforderlich. Sie alle benötigen eine aktive Behandlung all ihrer Risikofaktoren. Bei allen anderen, anscheinend gesunden Menschen wird der Einsatz eines Systems zur Abschätzung des CV-Gesamtrisikos wie SCORE, das das kumulative 10-Jahres-Risiko für ein erstes tödliches atherosklerotisches Ereignis abschätzt, empfohlen, weil viele Menschen mehrere Risikofaktoren haben, die - in Kombination - zu einem hohen CV-Gesamtrisiko führen können.

Risikoabschätzungen gibt es als Charts für Regionen mit hohem und niedrigem Risiko in Europa (**Abbildungen 1 und 2**, S. 9-10). Dabei wurden alle Diagnoseschlüssel der International Classification of Diseases (ICD) in Zusammenhang mit gefäßbezogenen Todesfällen infolge von Atherosklerose einbezogen.

Die SCORE-Daten zeigen, dass das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse insgesamt bei Männern etwa 3x so hoch ist wie das Risiko für tödliche CVD, so dass ein SCORE-Risiko von 5% ein CVD-Risiko von ~15% für CVD-Endpunkte insgesamt (tödliche + nicht-tödliche) bedeutet. Der Multiplikator ist höher bei Frauen und niedriger bei älteren Menschen.

Das 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung (CVD) in Populationen mit hohem oder niedrigem CVD-Risiko auf Grundlage von CV-Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Rauchen, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterin) ist in den **Abbildungen 1 und 2** (S. 9-10) dargestellt.

Um das Risiko für eine tödliche CVD in das Gesamtrisiko für (tödliche + nicht-tödliche) CVD umzurechnen, muss man bei Männern mit 3 bzw. bei Frauen mit 4 multiplizieren und mit etwas weniger bei älteren Menschen. Hinweis: Das SCORE-Chart ist nicht für Personen mit gesicherter CVD, Diabetes mellitus (Typ 1 oder 2), chronischer Nierenerkrankung, familiärer Hypercholesterinämie oder sehr hohen individuellen Risikofaktoren gedacht. Solche Patienten haben bereits ein hohes Risiko und bedürfen eines intensiven Risikofaktormanagements.

Cholesterin: 1 mmol/l = 38,67 mg/dl.

SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

Die in **Abbildungen 1 und 2** (S. 9-10) dargestellten SCORE-Risiko-Charts weichen geringfügig von denen in den 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias und den 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice ab:

1. Die Altersgrenze wurde von 65 auf 70 Jahre erhöht.
2. Die Interaktion zwischen dem Alter und jedem der anderen Risikofaktoren wurde berücksichtigt, wodurch die Überschätzung des Risikos bei älteren Menschen in den ursprünglichen SCORE-Charts verringert wurde.
3. Der Cholesterin-Schwellenwert von 8 mmol/l wurde entfernt, da solche Personen auf jeden Fall für eine weitere Bewertung in Frage kommen.

Abbildung 1: SCORE-Chart für europäische Bevölkerungen mit hohem kardiovaskulärem Risiko

SCORE-Chart Kardiovaskuläres Risiko
 10-Jahres-Risiko für tödliche CVD
 Hochrisiko-Regionen Europas

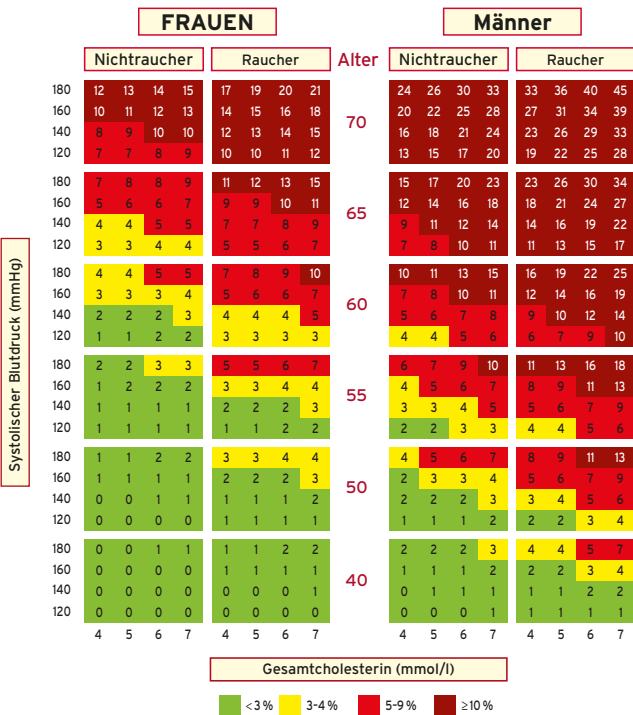
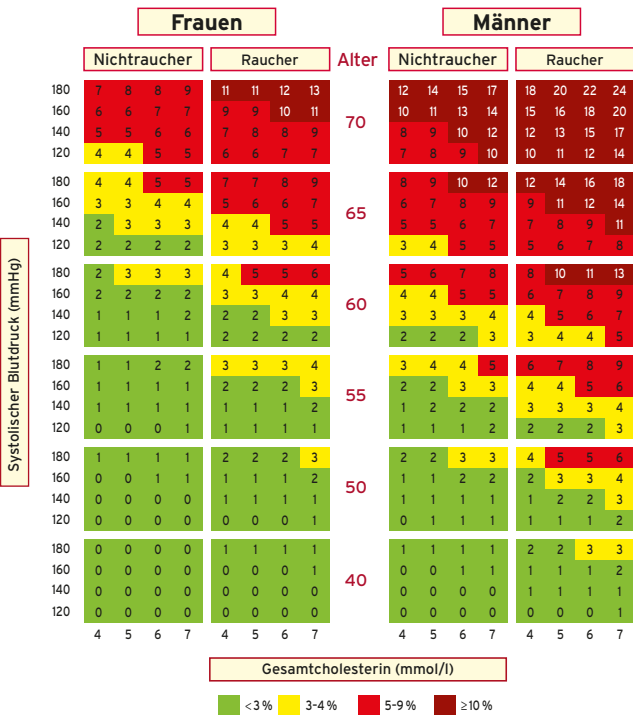


Abbildung 2: SCORE-Chart für europäische Bevölkerungen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko

SCORE-Chart Kardiovaskuläres Risiko
 10-Jahres-Risiko für tödliche CVD
 Niedrigrisiko-Regionen Europas

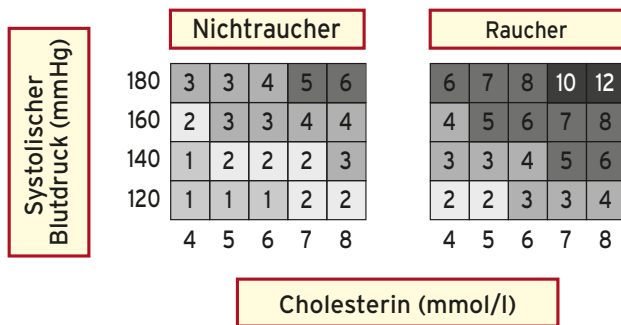


Behandelnde Ärzte fragen oft nach den Schwellenwerten für die Indikation bestimmter Interventionen. Das ist problematisch, weil das Risiko ein Kontinuum darstellt und es keine Schwelle gibt, ab der automatisch z. B. ein Medikament indiziert ist. Dies gilt für alle stetigen Risikofaktoren wie Cholesterin-Plasmaspiegel oder systolischer Blutdruck (SBP). Daher spiegeln die in dieser Leitlinie vorgeschlagenen Ziele dieses Konzept wider.

Bei jungen Menschen mit erhöhten Risikofaktoren besteht ein besonderes Problem; hier kann das niedrige absolute Risiko ein sehr hohes relatives Risiko verschleiern, das zumindest eine intensive Beratung zum Lebensstil erfordert. Um junge Menschen (d. h. unter 40 Jahren) zu motivieren, eine Änderung ihres ungesunden Lebensstils nicht hinauszuzögern, kann eine Abschätzung ihres relativen Risikos hilfreich sein, um ihnen zu zeigen, dass Änderungen der Lebensweise das relative Risiko erheblich senken können (**Abbildung 3**).

Abbildung 3: Chart zur Abschätzung des relativen Risikos der kardiovaskulären 10-Jahres-Mortalität bei jungen Menschen

Dieses Chart zeigt - für junge Menschen - das RELATIVE Risiko für die kardiovaskuläre 10-Jahres-Mortalität bei einem Raucher im Vergleich zum Risiko eines Nichtrauchers mit einem systolischen Blutdruck von 120 mmHg und einem Cholesterin-Wert von 4 mmol/l (linke untere Ecke).




Eine alternative Strategie ist die Kommunikation des kardiovaskulären „Risikoalters“. Das Risikoalter einer Person mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren entspricht dem Alter einer Person, die insgesamt dasselbe Risiko, aber eine ideale Risikofaktor-Konstellation aufweist. So kann ein 40-jähriger Hochrisikopatient ein Risikoalter von ≥ 65 Jahren haben. Das Risikoalter kann visuell durch Betrachten des SCORE-Charts abgeschätzt werden (wie in **Abbildung 4**, S. 13 dargestellt). In diesem Chart wird das Risikoalter einer Person mit Risikofaktoren als das Alter definiert, in dem eine Person mit idealer Risikofaktor-Konstellation dieselbe Risikostufe erreichen würde. Als ideale Risikofaktoren werden angenommen: Nichtraucher, Gesamtcholesterin (TC) ≤ 4 mmol/l (≤ 155 mg/dl) und systolischer Blutdruck ≤ 120 mmHg. Das Risikoalter kann mit Hilfe des HeartScore berechnet werden (<http://www.HeartScore.org>).

Das Risikoalter hat sich als unabhängig vom verwendeten CV-Endpunkt gezeigt. Es kann in jeder Population - ungeachtet des Ausgangsrisikos oder langfristiger Veränderungen der Mortalität - genutzt werden, womit die Notwendigkeit einer Neukalibrierung entfällt.

Die Kommunikation des „Lebenszeitrisikos“ ist ein anderer Ansatz, der bei jüngeren Menschen nützlich sein kann, um die Auswirkungen von Risikofaktoren zu veranschaulichen. Je größer die Belastung mit Risikofaktoren, desto höher das Lebenszeitrisiko. Dieser Ansatz führt bei jüngeren Menschen aufgrund ihrer längeren Expositionsdauer zu höheren Risikowerten. Er ist daher eher zur Veranschaulichung des Risikos nützlich als zur Behandlungssteuerung, da sich Therapiestudien auf einen festgelegten Beobachtungszeitraum und nicht auf das Lebenszeitrisiko stützen.

Ein weiteres Problem betrifft ältere Menschen. In einigen Alterskategorien wird die Mehrheit, besonders der Männer, allein aufgrund des Alters ein geschätztes kumulatives kardiovaskuläres 10-Jahres-Sterberisiko von mehr als 5-10% aufweisen, selbst wenn andere kardiovaskuläre Risikofaktoren relativ niedrig sind. Ältere Patienten sollten daher vor Einleitung einer Behandlung sorgfältig untersucht werden. Die relative Stärke von Risikofaktoren variiert mit dem Alter, und SCORE überschätzt das Risiko bei älteren Menschen (d.h. bei über 65-Jährigen). Diese Leitlinien enthalten auch illustrative Charts für ältere Personen (siehe **Abbildungen 1 und 2**, S. 9-10).

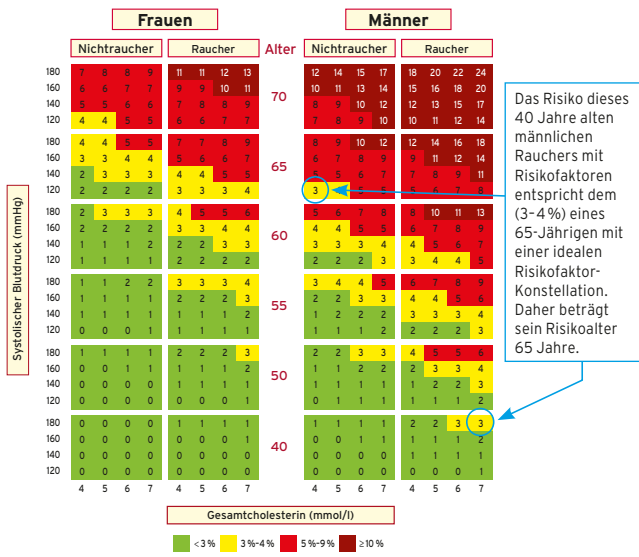
¹  Das Konzept „Risikoalter“ ist neu eingeführt und ermöglicht eine einfache Darstellung des erhöhten kardiovaskulären Risikos, insbesondere bei jungen Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren. Der britische JBS3-Score erfasst das lebenslange kardiovaskuläre Risiko und das Risiko junger Menschen mit kardiovaskulären Risikofaktoren daher besser. (www.jbs3risk.com)

Wenngleich auch ältere Patienten von Raucherentwöhnung sowie der Kontrolle von Bluthochdruck und Hyperlipidämie profitieren, ist eine klinische Beurteilung erforderlich, um Nebenwirkungen infolge einer Übermedikation zu vermeiden.

Abbildung 4: Das Risikoalter-Konzept

10-Jahres-Risiko für tödliche CVD

Niedrigrisiko-Regionen Europas (Alters-Interaktionen berücksichtigt)



©ESC

Die zusätzliche Auswirkung von HDL-C auf die Risikoabschätzung ist in **Abbildungen 5 und 6** (S. 14-15) dargestellt. Mit HDL-C kann die Genauigkeit der Risikobewertung erhöht werden. In diesen Charts wird HDL-C kategorisch verwendet. Die elektronische Version des SCORE, HeartScore (<http://www.heartscore.org>), wurde modifiziert, um HDL-C als eine kontinuierliche Variable zu berücksichtigen. Behandelnden Ärzten sollte bewusst sein, dass bei extrem hohen HDL-C-Werten (oberhalb von etwa 2,3 mmol/l [90 mg/dl]) offenbar ein erhöhtes Risiko einer ASCVD besteht, weshalb HDL-C bei solch hohen Werten nicht als Risikoprädiktor eingesetzt werden kann.

Abbildung 5: Risikofunktion mit HDL-C für Frauen in Populationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko

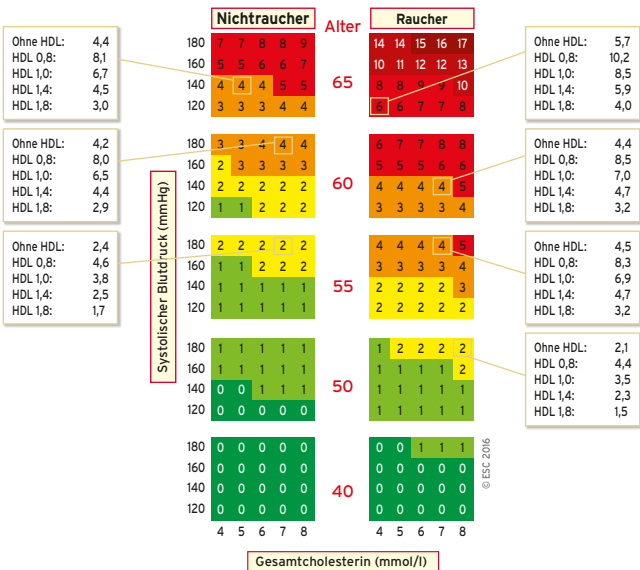
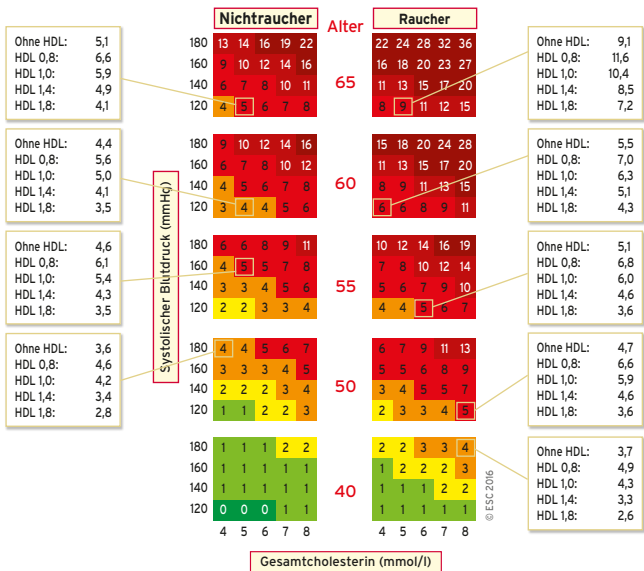


Abbildung 6: Risikofunktion mit HDL-C für Männer in Populationen mit hohem kardiovaskulärem Risiko



Kasten 1: Anwendung der Risiko-Charts

Zur Abschätzung des 10-Jahres-Risiko für kardiovaskulären (CVD) Tod wird die dem Geschlecht, Rauchverhalten und Alter der Person entsprechende Tabelle gewählt. In der Tabelle wird das Feld ausgesucht, das dem Blutdruck-(BP) und Gesamtcholesterin-Wert (TC) der Person am nächsten kommt. Die Risikoabschätzung muss nach oben korrigiert werden, wenn die Person sich der nächsthöheren Alterskategorie nähert.

Das Risiko wird zunächst auf Basis des Gesamtcholesterins und des systolischen Blutdrucks vor Therapiebeginn erfasst, sofern bekannt. Je länger und je wirksamer die Behandlung ist, desto größer die Senkung des Risikos; sie wird i. Allg. aber nicht größer als etwa 1/3 des Ausgangsrisikos sein. Wenn zum Beispiel bei einer Person unter antihypertensiver Medikation und mit unbekanntem Blutdruck vor Therapiebeginn das kardiovaskuläre Gesamtrisiko laut SCORE 6% beträgt, dann könnte das Gesamtrisiko vor Therapiebeginn 9% betragen haben.

Personen mit niedrigem Risiko sollte eine Beratung angeboten werden, um ihren Niedrigrisikostatus zu erhalten. Obwohl kein Schwellenwert universell gültig ist, sollte die Intensität der Beratung der Höhe des Risikos angepasst werden.

Die Charts können genutzt werden, um Patienten einige Hinweise auf die Auswirkung einer Senkung von Risikofaktoren zu geben. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Risikosenkung erst nach einiger Zeit eintritt. Personen, die mit dem Rauchen aufhören, halbieren ihr kumulatives Risiko i. Allg. relativ schnell.

Kasten 2: Risiko-Charts für verschiedene Länder

Die **Niedrigrisiko-Charts** sollten eingesetzt werden für Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Großbritannien, Irland, Island, Israel, Italien, Luxemburg, Malta, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, Schweden, Schweiz, Slowenien, Spanien und Zypern.

Die **Hochrisiko-Charts** sollten eingesetzt werden für Albanien, Algerien, Armenien, Bosnien und Herzegowina, Estland, Kroatien, Lettland, Libanon, Libyen, Litauen, Marokko, Montenegro, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, Tschechien, Tunesien, Türkei und Ungarn.

Einige Länder haben eine CVD-Mortalitätsrate von mehr als 350/100.000, weshalb das **Hochrisiko-Chart das Risiko unterschätzen kann**. Dies sind Ägypten, Aserbaidschan, Bulgarien, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Nordmazedonien, Republik Moldau, Russland, Syrien, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan und Weißrussland.

©ESC

Kasten 3: Anwendungslimitationen

Die Charts können die Risikobeurteilung und die Behandlung unterstützen, müssen aber im Hinblick auf den klinischen Kontext, die ärztliche Erfahrung und die Vortestwahrscheinlichkeit des Patienten für eine CVD interpretiert werden.

Das Risiko wird in Ländern mit abnehmender CVD-Mortalität überschätzt und in Ländern mit zunehmender Mortalität unterschätzt. Deshalb erfolgt eine Neukalibrierung (www.heartscore.org).

Die Risiko-Schätzwerte sind bei Frauen niedriger als bei Männern. Das Risiko ist bei Frauen jedoch lediglich zeitverzögert: das Risiko einer 60-jährigen Frau ist ähnlich dem eines 50-jährigen Mannes. Letztlich sterben mehr Frauen als Männer an CVD.

Das relative Risiko kann bei jungen Personen unerwartet hoch sein, selbst wenn das absolute Risiko niedrig ist. Das Chart zum relativen Risiko (**Abbildung 3**, S. 11) und zum geschätzten Risikoalter (**Abbildung 4**, S. 13) können für die Identifizierung und Beratung solcher Personen hilfreich sein.

©ESC

Kasten 4: Faktoren, die das SCORE-Risiko modifizieren können

Soziale Benachteiligung - der Ursprung vieler Ursachen von CVD

Adipositas und Stammfettsucht, gemessen anhand von Körpermasseindex (BMI) und Taillenumfang

Körperliche Inaktivität

Psychosozialer Stress einschließlich vitaler Erschöpfung

Familienanamnese bei frühzeitiger CVD (Männer: <55 Jahre; Frauen: <60 Jahre)

Chronische, immun-vermittelte entzündliche Erkrankungen

Schwere psychiatrische Störung

Behandlung einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)

Vorhofflimmern

Linksventrikuläre Hypertrophie

Chronische Nierenerkrankung

Obstruktive Schlafapnoe

Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung

Kasten 5: Leitgedanken zur Risiko-Abschätzung

Bei scheinbar gesunden Menschen resultiert das kardiovaskuläre Risiko am häufigsten aus mehreren interagierenden Risikofaktoren. Dies ist die Basis dafür, das kardiovaskuläre Gesamtrisiko zum Zweck der Prävention abzuschätzen.

Ein Risikofaktor-Screening einschließlich des Lipidprofils sollte bei Männern >40 Jahre und bei Frauen >50 Jahre oder post-menopausalen Frauen erwogen werden.

Ein Risiko-Abschätzungssystem wie SCORE kann dabei helfen, Behandlungsentscheidungen zu treffen sowie Unter- und Übertherapie zu vermeiden.

Manche Personen haben ein hohes oder sehr hohes CVD-Risiko ohne die Notwendigkeit einer Risikobewertung und benötigen sofortige Aufmerksamkeit gegenüber allen Risikofaktoren. Dies gilt für Patienten mit gesicherter CVD, ältere Personen mit langjährigem Diabetes mellitus, familiärer Hypercholesterinämie, chronischer Nierenerkrankung, Carotis- oder Femoralarterien-Plaques, einem Koronarkalk-Score (CAC) >100 oder extremer Lp(a)-Erhöhung.

Alle Systeme zur Risiko-Abschätzung sind relativ unscharf und erfordern die Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren.

Zusätzliche Faktoren, die das Risiko beeinflussen, können in elektronischen Risiko-Abschätzungssystemen wie HeartScore (www.heartscore.org) berücksichtigt werden.

Der Gesamtrisiko-Ansatz erlaubt eine flexible Strategie. Falls bei einem Risikofaktor keine perfekte Kontrolle erreicht wird, kann eine verstärkte Optimierung von anderen Risikofaktoren das Risiko dennoch verringern.

©ESC

1.2 Risikokategorien

Die Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist Grundlage sämtlicher präventiver Maßnahmen. Die Grenzwerte, die benutzt werden, um ein hohes Risiko zu definieren, basieren auf der Risikoabschätzung in klinischen Studien, bei denen ein Nutzen erkennbar war. In der klinischen Praxis sollten praktische Fragen im Zusammenhang mit den örtlichen Gesundheitssystemen berücksichtigt werden. Neben Hochrisiko-Patienten sollten auch Patienten mit einem mittleren Risiko identifiziert, hinsichtlich Lebensstil-Veränderung beraten und gegebenenfalls behandelt werden.

Personen mit niedrigem Risiko sollten beraten werden, um ihren Status zu erhalten. Die Intensität der präventiven Maßnahmen sollte auf das CV-Gesamtrisiko des Patienten abgestimmt sein. Der stärkste Treiber des CV-Gesamtrisikos ist das Alter, das als „Dauer der Exposition“ für Risikofaktoren betrachtet werden kann.

Aus diesen Gründen schlägt die Task-Force die folgenden Risikokategorien und LDL-C-Ziele vor, die auf der besten verfügbaren Evidenz und einer Idealsituation mit unbegrenzten Ressourcen basieren. Diese Kategorien stellen einen Ratschlag zur Vervollkommnung dar. Diese Idealwerte dienen aber nur der Orientierung; die praktische Entscheidungsfindung muss darauf basieren, was unter den örtlichen Verhältnissen angemessen ist.

Auf Basis dieser Erwägungen schlagen wir die in **Tabelle 1** (S. 21) dargestellten Kategorien für das kardiovaskuläre Gesamtrisiko vor.

Tabelle 1: Kardiovaskuläre Risikokategorien

Sehr hohes Risiko	<p>Personen mit einer der folgenden Eigenschaften:</p> <p>Klinisch oder durch eindeutigen Befund in der Bildgebung dokumentierte ASCVD. Eine dokumentierte ASCVD umfasst die Anamnese eines ACS (MI oder instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare Revaskularisierung, Schlaganfall und TIA sowie periphere arterielle Erkrankungen. Als in der Bildgebung dokumentierte ASCVD gelten Befunde, die sich als prädisponierend für klinische Ereignisse gezeigt haben. Hierzu gehören relevante Plaques in der Koronarangiographie oder im CT (koronare Mehrgefäßerkrankung mit zwei zu >50% stenosierte epikardiale Hauptarterien) oder Plaques in der Ultraschalluntersuchung der Carotis.</p> <p>DM mit Organschäden* oder ≥ 3 Hauptrisikofaktoren oder früher Beginn eines T1DM von langer Dauer (>20 Jahre).</p> <p>Schwere CKD (eGFR <30 ml/min/1,73 m²).</p> <p>Berechneter SCORE $\geq 10\%$ für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.</p> <p>FH mit ASCVD oder mit anderem Hauptrisikofaktor.</p>
Hohes Risiko	<p>Personen mit:</p> <p>Deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin >8 mmol/l (>310 mg/dl), LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl) oder Blutdruck $\geq 180/110$ mmHg.</p> <p>Patienten mit FH ohne andere Hauptrisikofaktoren.</p> <p>Patienten mit DM ohne Organschäden*, mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren.</p> <p>Mittelschwere CKD (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²).</p> <p>Berechneter SCORE $\geq 5\%$ und <10% für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.</p>
Mittleres Risiko	<p>Junge Patienten (T1DM <35 Jahre; T2DM <50 Jahre) mit DM-Dauer <10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren. Berechneter SCORE $\geq 1\%$ und <5% für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD.</p>
Niedriges Risiko	<p>Berechneter SCORE <1% für 10-Jahres-Risiko einer tödlichen CVD</p>

©ESC

*Organschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.
CABG = koronarer Bypass (coronary artery bypass graft)

1.2.1 Bedeutung nicht-invasiver kardiovaskulärer Bildgebungsverfahren zur Erfassung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Nicht-invasive Bildgebungsverfahren können atherosklerotische Gefäßschäden erkennen, deren Ausmaß abschätzen und die klinischen Folgen bewerten. Der Nachweis von Koronararterien-Verkalkung in der Computertomographie (CT) ohne Kontrastmittel liefert eine gute Abschätzung der atherosklerotischen Last und ist stark mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse verbunden.

Empfehlungen für die kardiovaskuläre Bildgebung zur Risikoabschätzung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Die Plaque-Last von Carotis- und/oder Femoralarterie in der Sonographie der arteriellen Gefäße sollte bei Personen mit niedrigem oder mittlerem Risiko als ein Einflussfaktor für das Risiko angesehen werden.	IIa	B
Die CAC-Score-Bewertung mittels CT kann als ein Einflussfaktor für das Risiko bei der Beurteilung des CV-Risikos von symptomatischen Personen mit niedrigem oder mittlerem Risiko angesehen werden.	IIb	B

CAC = Koronararterien-Kalk (coronary artery calcium)

©ESC

1.2.2 Risiko-basierte Interventionsstrategien

Tabelle 2 (S. 24-25) zeigt die vorgeschlagenen Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und vom LDL-C-Spiegel. Dieser abgestufte Ansatz fußt auf Erkenntnissen mehrerer Metaanalysen und einzelner randomisierter kontrollierter Studien (RCT), die eine konsistente und abgestufte absolute Abnahme des ASCVD-Risikos als Reaktion auf die Senkung des Gesamtcholesterin- und LDL-C-Spiegels zeigen (siehe Empfehlungstabelle unten). Diese Studien zeigen konsistent, dass - für jede Höhe des Ausgangsrisikos - die absolute Risikosenkung umso größer ist, je höher der anfängliche LDL-C-Spiegel ist. Denn die relative Risikoreduktion ist sowohl proportional zur absoluten Senkung des LDL-C, wie auch die absolute Senkung des LDL-C durch ein Medikament vom LDL-C-Ausgangswert abhängt.

Tabelle 2: Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko und von einem unbehandelten LDL-Cholesterin-Spiegel

CV-Gesamtrisiko (SCORE) %	Unbehandelte LDL-C-Spiegel					
	<1,4 mmol/l (55 mg/dl)	1,4 bis <1,8 mmol/l (55 bis <70 mg/dl)	1,8 bis <2,6 mmol/l (70 bis <100 mg/dl)	2,6 bis <3,0 mmol/l (100 bis <116 mg/dl)	3,0 bis <4,9 mmol/l (116 bis <190 mg/dl)	≥4,9 mmol/l (≥190 mg/dl)
Primärprävention						
<1 niedriges Risiko	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie
Empf.-grad/ Evidenzgrad	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
≥1 bis <5, oder mittleres Risiko (siehe Tabelle 1, S. 21)	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie
Empf.-grad/ Evidenzgrad	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
≥5 bis <10, oder hohes Risiko (siehe Tabelle 1, S. 21)	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie
Empf.-grad/ Evidenzgrad	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A
≥10, oder sehr hohes Risiko aufgrund einer Risikosituation (siehe Tabelle 1, S. 21)	Lebensstil-Beratung	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie
Empf.-grad/ Evidenzgrad	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
Sekundärprävention						
sehr hohes Risiko	Lebensstil-Änderung; Pharmakotherapie erwägen, wenn unbehandelt	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie	Lebensstil-Änderung und Pharmakotherapie
Empf.-grad/ Evidenzgrad	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A

2. Lipide und Lipoproteine

2.1 Biologische Funktion der Lipide und Lipoproteine

Lipoproteine im Plasma transportieren Lipide ins Gewebe zur Energiegewinnung, Lipidablagerung, Steroidhormonsynthese und Gallensäurebildung. Lipoproteine bestehen aus verestertem und unverestertem Cholesterin, TG, Phospholipiden

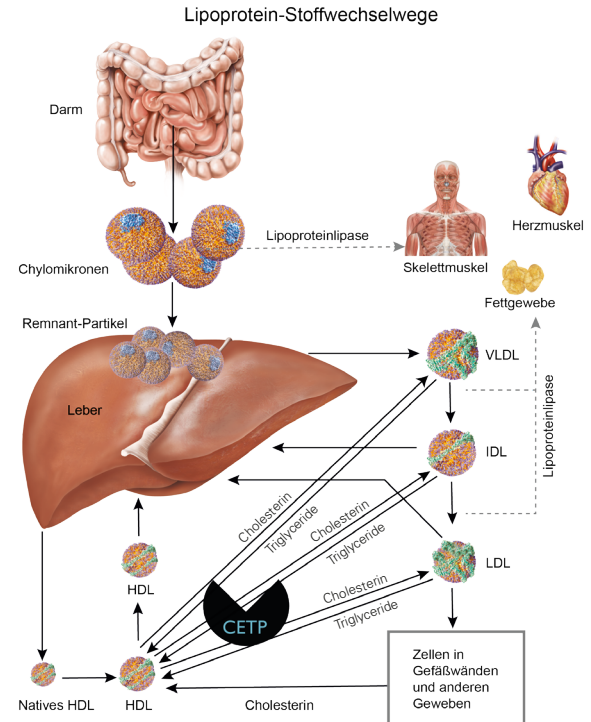
sowie Proteinkomponenten, die als Apolipoproteine bezeichnet werden und als Strukturelemente, Liganden für die zelluläre Rezeptorbindung, Enzymaktivatoren oder -inhibitoren fungieren.

Es gibt im Blut sechs Hauptlipoproteine: Chylomikronen, Very-low-density-Lipoprotein (VLDL), Intermediate-density-Lipoprotein (IDL), Low-density-Lipoprotein (LDL), Lipoprotein(a) (Lp(a)) und High-density-Lipoprotein (HDL) (Abbildung 7).

Abbildung 7: Lipoproteintransport und -stoffwechsel.

Cholesterin wird überwiegend in der Leber synthetisiert, wo es zusammen mit Triglyceriden (TG) in Lipoproteine gepackt wird, die ein Molekül Apolipoprotein B (ApoB) enthalten, oder zur Gallensäure-Synthese verwendet wird. Die ApoB-haltigen Lipoproteine werden als TG-reiche Lipoproteine sehr geringer Dichte (VLDL) ins Plasma sezerniert und hydrolysiert, um TG für Energiespeicherung und -verbrauch freizusetzen und zu kleineren, dichteren TG-reichen Lipoprotein (TRL)-Remnants verstoffwechselt zu werden. Diese Remnant-Partikel können von der Leber aufgenommen werden, die meisten werden aber stufenweise zu Lipoproteinen geringer Dichte (LDL) hydrolysiert. Die meisten der LDL-Partikel werden von den Leberhepatozyten zur weiteren Verstoffwechslung und Ausscheidung in Gallenflüssigkeit aufgenommen. Ein Teil des LDL wird auch von peripheren Zellen als Cholesterinquelle aufgenommen. Apolipoprotein-A1-haltige (apoA1) Lipoprotein-Partikel hoher Dichte (HDL) transportieren überschüssiges Cholesterin von den peripheren Zellen in einem als reverser Cholesterintransport bezeichneten Prozess zurück zur Leber. Die HDL-Partikel können entweder das Cholesterin direkt zurück zur Leber transportieren oder mit dem Cholesterinester-Transferprotein (CETP) interagieren, um Cholesterin gegen TG mit TG-reichen ApoB-haltigen Lipoproteinen auszutauschen. Das transferierte Cholesterin kann dann entweder durch TG-reiche Lipoproteine oder durch LDL-Partikel zur Leber zurücktransportiert werden. TG sind eine wichtige Energiequelle für biologische Prozesse und werden vorwiegend im Fettgewebe gespeichert. TG werden von der Leber zu Muskelzellen zur Energieversorgung transportiert bzw. zu Fettzellen zur Energiespeicherung durch TG-reiche VLDL-Partikel und ihre Remnants. Nahrungsfett in Form von TG wird im Darm verdaut und dann in den Darmepithelzellen wieder in TG umgewandelt. Dort werden TG mit Cholesterin und einer verkürzten Form von ApoB (ApoB48) kombiniert, um TG-reiche Chylomikronen zu produzieren. Diese Partikel sind viel größer und enthalten viel mehr TG als VLDL-Partikel. In den häufigsten Situationen machen VLDL-Partikel und ihre Remnants <10% und Chylomikronen <1% der Gesamtkonzentration an zirkulierenden ApoB-haltigen Lipoproteinen aus, selbst im unmittelbar postprandialen Zustand.

IDL = Intermediate-density-Lipoprotein.



Empfehlungen für Lipidanalysen zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Das Gesamtcholesterin soll zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos mittels SCORE-System genutzt werden.	I	C
HDL-C-Bestimmung wird empfohlen, um die Risikoabschätzung mittels des Online-SCORE-Systems weiter zu verfeinern.	I	C
LDL-C-Bestimmung wird als die primäre Lipidanalyse für Screening, Diagnose und Behandlung empfohlen.	I	C
TG-Bestimmung wird als Bestandteil der routinemäßigen Lipidanalyse empfohlen.	I	C
Non-HDL-C-Bestimmung wird für die Risikobewertung empfohlen, besonders bei Personen mit hohen TG-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas oder sehr niedrigem LDL-C.	I	C
ApoB-Analyse wird für die Risikobewertung, besonders bei Personen mit hohen TG-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas oder metabolischem Syndrom oder sehr niedrigem LDL-C empfohlen. Es kann, sofern verfügbar, alternativ zur LDL-C-Analyse als primäre Messung für Screening, Diagnose und Behandlung genutzt werden. Möglicherweise ist die ApoB-Analyse gegenüber Non-HDL-C bei Personen mit hohem TG, Diabetes mellitus, Adipositas oder sehr niedrigen LDL-C-Werten vorzuziehen.	I	C
Lp(a)-Bestimmung sollte mindestens einmal im Leben jedes Erwachsenen erwogen werden, um diejenigen mit erblich bedingt sehr hohem Lp(a)-Spiegel >180 mg/dl (>430 nmol/l) zu identifizieren, die ein Lebenszeitrisko für ASCVD haben, das dem mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie verbundenen Risiko ähnlich ist.	IIa	C

Empfehlungen für Lipidanalysen zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Lp(a)-Bestimmung sollte bei ausgewählten Patienten mit frühzeitiger CVD in der Familiengeschichte und zur Risikostratifizierung von Personen mit grenzwertigem Risiko - zwischen moderatem und hohem Risiko - erwogen werden.	IIa	C

©ESC

3. Behandlungsvorgaben und -ziele

Tabelle 3: Behandlungsempfehlungen und Ziele zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Rauchen	Keine Tabakwaren jeglicher Art
Ernährung	Gesunde Ernährung mit niedrigem Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit Bevorzugung von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch
Körperliche Aktivität	3,5-7 Stunden mittelschwere körperliche Aktivität pro Woche oder 30-60 Minuten an den meisten Tagen.
Körpergewicht	BMI 20-25 kg/m ² , Taillenumfang <94 cm (Männer) und <80 cm (Frauen).
Blutdruck	<140/90 mmHg ^a

©ESC

^aFür die meisten behandelten Hochdruckpatienten werden niedrigere Behandlungsvorgaben empfohlen, sofern die Behandlung gut vertragen wird.


- 2  In der revidierten Fassung der ESC/EAS-Leitlinie wird erstmalig auch Lipoprotein(a) (Lp(a)) als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor gesehen. Deshalb wird in der weiteren Abklärung von kardiovaskulären Risikofaktoren auch die Bestimmung von Lp(a) empfohlen. Eine Lp(a)-Konzentration von >180 mg/dl entspricht danach dem Risiko einer familiären Hyperlipoproteinämie. Das kardiovaskuläre Risiko (z.B. Herzinfarkt, Schlaganfall) nimmt jedoch bereits ab ca. 20 mg/dl kontinuierlich zu. Ab einer Lp(a)-Konzentration von >50 mg/dl findet sich eine zunehmende Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse.

Tabelle 3: Behandlungsempfehlungen und Ziele zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (Fortsetzung)

LDL-C	<p>Zur Primär- oder Sekundärprävention bei sehr hohem Risiko: LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert^b und LDL-C-Zielwert $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl). Aktuell kein Statin: stark wirksames Statin nötig. Aktuell mit lipidsenkender Therapie: Steigerung der Intensität</p> <p>Hohes Risiko: LDL-C-Senkung $\geq 50\%$ vom Ausgangswert^b und LDL-C-Zielwert $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl). Mittleres Risiko: LDL-C $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl). Niedriges Risiko: LDL-C $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl)</p>
Non-HDL-C	Sekundäre Non-HDL-C-Ziele sind $< 2,2, 2,6$ und $3,4$ mmol/l ($< 85, 100$ und 130 mg/dl) für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko.
Apolipoprotein B	Sekundäre ApoB-Ziele sind $< 65, 80$ und 100 mg/dl für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko.
Triglyceride	Kein Zielwert, aber $< 1,7$ mmol/l (< 150 mg/dl) deutet auf ein niedriges Risiko. Bei höheren Werten empfiehlt sich das Überprüfen weiterer Risikofaktoren.
Diabetes mellitus	HbA _{1c} : $< 7\%$ (< 53 mmol/mol).

^bDer Ausdruck „Ausgangswert“ bezieht sich auf den LDL-C-Spiegel bei einer Person, die keinerlei lipidsenkende Medikamente einnimmt oder auf den extrapolierten Ausgangswert derjenigen, die aktuell in Behandlung stehen.

Empfehlungen für LDL-Cholesterin-Therapieziele

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Zur Sekundärprävention bei Patienten mit sehr hohem Risiko ^a wird eine LDL-C-Senkung von $\geq 50\%$ vom Ausgangswert ^b und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) empfohlen.	I	A

Empfehlungen für LDL-Cholesterin-Therapieziele (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Zur Primärprävention für Personen mit sehr hohem Risiko aber ohne FH ^a wird eine LDL-C-Senkung von $\geq 50\%$ vom Ausgangswert ^b und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) empfohlen.	I	C
Zur Primärprävention für Personen mit FH und sehr hohem Risiko sollte eine LDL-C-Senkung von $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) erwogen werden.	IIa	C
Für Patienten mit ASCVD, die innerhalb von 2 Jahren ein zweites vaskuläres Ereignis (nicht unbedingt derselben Art wie das erste Ereignis) erleiden, obwohl sie die maximal verträgliche Statintherapie erhielten, kann ein LDL-C-Zielwert von $< 1,0$ mmol/l (< 40 mg/dl) erwogen werden.	IIb	B
Bei Patienten mit hohem Risiko ^a wird eine LDL-C-Senkung von $\geq 50\%$ vom Ausgangswert ^b und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,8$ mmol/l (< 70 mg/dl) empfohlen.	I	A
Bei Personen mit moderatem Risiko ^a sollte ein LDL-C-Zielwert von $< 2,6$ mmol/l (< 100 mg/dl) erwogen werden.	IIa	A
Bei Personen mit niedrigem Risiko ^a kann ein LDL-C-Zielwert von $< 3,0$ mmol/l (< 116 mg/dl) erwogen werden.	IIb	A

^a Definitionen siehe **Tabelle 1** (S. 21).

^b Der Ausdruck „Ausgangswert“ bezieht sich auf den LDL-C-Spiegel bei einer Person, die keinerlei LDL-C-senkende Medikamente einnimmt. Bei Personen, die LDL-C-senkende Medikamente einnehmen, sollte der projizierte (unbehandelt) LDL-C-Ausgangswert geschätzt werden. Dies sollte auf Grundlage der durchschnittlichen LDL-C-senkenden Wirksamkeit des jeweiligen Medikaments oder der Kombination von Medikamenten basieren.

©ESC

Sekundäre Zielwerte sind auch für Non-HDL-C und für ApoB festgelegt worden. Sie erhalten eine moderate Bewertung, weil sie noch nicht umfassend in RCT untersucht wurden. Der spezifische Zielwert für Non-HDL-C sollte $0,8$ mmol/l (30 mg/dl)

höher als der entsprechende LDL-C-Zielwert sein. Eine Anpassung der lipidsenkenden Therapie anhand dieser sekundären Zielwerte kann nach Erreichen eines LDL-C-Zielwerts bei Patienten mit sehr hohem CV-Risiko erwogen werden, obwohl die klinischen Vorteile dieses Ansatzes hinsichtlich der Ergebnisse noch geklärt werden müssen. Wenn sekundäre Zielwerte genutzt werden, lauten die Empfehlungen:

- Non-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl), <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) bzw. <3,4 mmol/l (<130 mg/dl) bei Personen mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem CV-Risiko.
- ApoB <65 mg/dl, <80 mg/dl bzw. <100 mg/dl bei sehr hohem, hohem bzw. mittlerem CV-Gesamtrisiko.

Bislang wurden keine spezifischen Zielwerte für HDL-C oder TG in klinischen Studien ermittelt, obwohl HDL-C-Anstiege eine Atherosklerose-Regression vorhersagen und niedriges HDL-C bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit (KHK) mit einer erhöhten Ereignisrate und Mortalität verbunden ist, selbst bei niedrigem LDL. Ärzte sollten ihre klinische Erfahrung nutzen, wenn sie bei Patienten mit hohem oder sehr hohem CV-Gesamtrisiko eine weitere Intensivierung der Behandlung erwägen.

4. Lebensstil-Modifikationen zur Verbesserung des Lipidprofils

Tabelle 4: Auswirkung bestimmter Lebensstil-Veränderungen auf die Lipidwerte

	Größe des Effekts	Evidenzgrad
Lebensstil-Veränderungen zur Senkung der TC- und LDL-C-Spiegel		
Vermeidung von Transfetten in der Nahrung	++	A
Senkung der gesättigten Fette in der Nahrung	+++	A
Erhöhung des Ballaststoff-Anteils in der Nahrung	++	A
Mit Phytosterolen angereicherte „funktionelle Lebensmittel“ nutzen	++	A
Rot fermentierten Reis als Nahrungsergänzungsmittel nutzen	++	A

Tabelle 4: Auswirkung bestimmter Lebensstil-Veränderungen auf die Lipidwerte (Fortsetzung)

	Größe des Effekts	Evidenzgrad
Lebensstil-Veränderungen zur Senkung der TC- und LDL-C-Spiegel (Fortsetzung)		
Senkung eines massiv erhöhten Körpergewichts	++	A
Senkung des Cholesterins in der Nahrung	+	B
Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltagsleben	+	B
Lebensstil-Veränderungen zur Senkung der TG-reichen Lipoprotein-Spiegel		
Senkung eines massiv erhöhten Körpergewichts	+	A
Senkung des Alkoholkonsums	+++	A
Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltagsleben	++	A
Senkung der Gesamtaufnahme an Kohlenhydraten in der Nahrung	++	A
Omega-3-Fettsäuren als Nahrungsergänzungsmittel nutzen	++	A
Senkung der Aufnahme von Mono- und Disacchariden	++	B
Gesättigte Fette durch einfach oder mehrfach ungesättigte Fette ersetzen	+	B
Lebensstil-Veränderungen zur Steigerung der HDL-C-Spiegel		
Vermeidung von Transfetten in der Nahrung	++	A
Steigerung der körperlichen Aktivität im Alltagsleben	+++	A
Senkung eines massiv erhöhten Körpergewichts	++	A
Senkung der Aufnahme von Kohlenhydraten und Ersatz durch ungesättigte Fette	++	A

©ESC

Tabelle 4: Auswirkung bestimmter Lebensstil-Veränderungen auf die Lipidwerte (Fortsetzung)

	Größe des Effekts	Evidenzgrad
Lebensstil-Veränderungen zur Steigerung der HDL-C-Spiegel (Fortsetzung)		
Ein maßvoller Alkoholkonsum kann fortgesetzt werden	++	B
Rauchen einstellen	+	B

Die Größe des Effekts (+++ = mehr als 10%, ++ = zwischen 5% und 10%, + = weniger als 5%) und der Evidenzgrad beziehen sich auf die Auswirkung jeder Ernährungsveränderung auf den Plasmaspiegel einer spezifischen Lipoprotein-Klasse.

©ESC

4.1 Einfluss des Lebensstils auf Gesamtcholesterin- und LDL-Werte

Tabelle 5: Lebensmittel-Auswahl zur Senkung von LDL-Cholesterin und zur Verbesserung des gesamten Blutfett-Profiles

Lebensmittel	Zu bevorzugen	Maßvoll konsumieren	Kann gelegentlich in begrenztem Umfang konsumiert werden
Getreide	Vollkorn	Weißbrot, Reis und Nudeln, Gebäck, Cornflakes	Backwaren, Muffins, Pasteten, Croissants
Gemüse	Rohes und gekochtes Gemüse	Kartoffeln	Gemüse in Butter oder Sahne zubereitet
Hülsenfrüchte	Linsen, Bohnen, Saubohnen, Erbsen, Kichererbsen, Sojabohnen		

©ESC

Tabelle 5: Lebensmittel-Auswahl zur Senkung von LDL-Cholesterin und zur Verbesserung des gesamten Blutfett-Profiles (Fortsetzung)

Lebensmittel	Zu bevorzugen	Maßvoll konsumieren	Kann gelegentlich in begrenztem Umfang konsumiert werden
Früchte	Frische oder gefrorene Früchte	Trockenfrüchte, Gelee, Marmelade, Obstkonserven, Sorbets, Wassereis, Fruchtsaft	
Süßigkeiten und Süßstoffe	Süßstoffe ohne Kaloriengehalt	Zucker, Honig, Schokolade, Süßwaren	Kuchen, Eiscreme, Fruktose, alkoholfreie Getränke
Fleisch und Fisch	Magerer und fetter Fisch, Geflügel ohne Haut	Mageres Rind-, Lamm-, Schweine- oder Kalbfleisch, Meeresfrüchte, Schalentiere	Wurstchen, Salami, Speck, Spareribs, Hotdogs, Innereien
Milchprodukte und Eier	Magermilch und -joghurt	Fettarme Milch, fettarmer Käse und andere Milchprodukte, Eier	Käse, Sahne, Vollmilch und Joghurt
Kochfett und Soßen	Essig, Senf, fettfreie Soßen	Olivenöl, nicht-tropische pflanzliche Öle, Margarine, Salatsoßen, Mayonnaise, Ketchup	Transfette und gehärtete Margarine (besser vermeiden), Palm- und Kokosnussöl, Butter, Schmalz, Schinkenspeck

©ESC

Tabelle 5: Lebensmittel-Auswahl zur Senkung von LDL-Cholesterin und zur Verbesserung des gesamten Blutfett-Profiles (Fortsetzung)

Lebensmittel	Zu bevorzugen	Maßvoll konsumieren	Kann gelegentlich in begrenztem Umfang konsumiert werden
Nüsse/ Körner		Alle, ungesalzen (außer Kokosnuss)	Kokosnuss
Zubereitungsweisen	Grillen, Kochen, Dampfgaren	Frittieren, Rösten	Braten


©ESC

4.2 Lebensstil-Empfehlungen zur Verbesserung des Lipidprofils

Da Übergewicht, Fettleibigkeit und besonders Stammfettsucht oft zu einer Dyslipidämie beitragen, sollte bei Übergewicht und/oder Stammfettsucht die Kalorienaufnahme verringert und der Energieverbrauch erhöht werden.

4.3 Nahrungsergänzungsmittel und funktionelle Lebensmittel zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

Die Ernährungsbewertung funktioneller Lebensmittel umfasst nicht nur die Suche nach klinischer Evidenz für vorteilhafte Wirkungen, die für eine verbesserte Gesundheit oder Reduzierung von Krankheitsrisiken relevant sind, sondern auch den Nachweis guter Verträglichkeit. Insgesamt ist die bislang verfügbare Evidenz zu funktionellen Lebensmitteln unvollständig. Die Hauptlücke ist das Fehlen von diätetischen Interventionsstudien von ausreichender Dauer, um für den natürlichen Verlauf von Fettstoffwechselstörungen und CVD relevant zu sein.

- ³  Zentrale Argumentation für Ernährungsempfehlungen ist die starke Evidenz für die kausale Rolle des LDL-C in der Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen. Senkt eine Maßnahme das LDL-C reproduzierbar, ist davon auszugehen, dass auch kardiovaskuläre Ereignisse reduziert werden. Jedoch müssen einzelne LDL-senkende therapeutische Maßnahmen auf ihre klinische Effizienz und Sicherheit geprüft werden, wie man am Beispiel des Cholesterin-Ester-Transfer-Protein (CETP)-Hemmers Torcetrapib sehen konnte. Vor diesem Hintergrund sind auch für Nahrungsergänzungsmittel wie für alle Medikamente Endpunkt-Studien zu fordern.

4.4 Andere Eigenschaften einer gesunden Ernährung, die zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen

Kasten 6: Zusammenfassung von Lebensstil-Maßnahmen und gesunder Ernährung mit vermuteter Senkung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Diätetische Empfehlungen sollten stets die lokalen Ernährungsgewohnheiten berücksichtigen. Allerdings sollte auch das Interesse an gesunden Nahrungsmitteln aus anderen Kulturen gefördert werden.

Es sollte eine Vielfalt an Nahrungsmitteln konsumiert werden. Die Kalorienaufnahme sollte angepasst werden, um Übergewicht und Adipositas vorzubeugen.

Der Konsum von Früchten, Gemüse, Hülsenfrüchten, Nüssen, Vollkornprodukten und Fisch (vor allem fetter Fisch) sollte gefördert werden.

An Transfetten reiche Lebensmittel sollten ganz vermieden werden. An gesättigten Fetten (SFA) reiche Lebensmittel (tropische Öle, fettes oder verarbeitetes Fleisch, Süßigkeiten, Sahne, Butter, nicht magerer Käse) sollten durch die o. g. Lebensmittel und durch einfach (natives Olivenöl Extra) und mehrfach ungesättigte Fette (nicht-tropische Pflanzenöle) ersetzt werden, um die SFA-Zufuhr auf $<10\%$ ($<7\%$ wenn der Cholesterin-Plasmaspiegel hoch ist) zu senken.

Die Salzaufnahme sollte auf <5 g/Tag durch Vermeidung von Nachsalzen und begrenzten Salzzusatz beim Kochen sowie durch Verwendung frischer oder gefrorener ungesalzener Nahrungsmittel gesenkt werden. Viele verarbeitete Speisen und Fertiggerichte, einschließlich Brot, enthalten viel Salz.

Beim Konsum alkoholischer Getränke ist Mäßigung angeraten (<10 g/Tag für Frauen und Männer). Patienten mit Hypertriglyceridämie sollten keinen Alkohol konsumieren.

Der Konsum von Getränken und Nahrungsmitteln mit Zuckerzusatz, besonders Softdrinks, sollte begrenzt werden - vor allem bei Personen mit Übergewicht, Hypertriglyceridämie, metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus.

Körperliche Aktivität sollte mit dem Ziel einer regelmäßigen körperlichen Betätigung von täglich mindestens 30 Minuten gefördert werden.

Gebrauch von Tabakprodukten und Passivrauchen sollten vermieden werden.

5. Medikamente zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen

5.1 Statine

In einer Metaanalyse von 26 RCT, in denen ein Statin vs. Kontrollgruppe bzw. ein mehr vs. weniger intensives Statintherapieschema untersucht wurde, verringerte die Statin- bzw. intensivierte Statintherapie für jedes 1 mmol/l Senkung an LDL-C schwerwiegende vaskulären Ereignisse (MI, KHK-bedingter Tod, jeglicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisation) um etwa 22 %, größere Koronarereignisse um 23 %, KHK-bedingten Tod um 20 %, Schlaganfallrate insgesamt um 17% und die Gesamtmortalität über 5 Jahre um 10 %. Die proportionalen Effekte (pro mmol/l-Senkung an LDL-C) auf größere vaskuläre Ereignisse waren in allen untersuchten Subgruppen ähnlich, so dass die absolute Risikoreduktion proportional zum absoluten Basisrisiko war. Der relative Nutzen war im ersten Jahr halb so groß wie in den Folgejahren.

Folgendes Schema wird vorgeschlagen:

- Kardiovaskuläres Gesamtrisiko des Patienten bewerten.
- Behandlungsziele festlegen (abhängig vom aktuellen Risiko).
- Patienten bei Entscheidungen zum CV-Risikomanagement einbeziehen.
- Ein Statintherapieschema und, falls erforderlich, zusätzliche Medikamente (Ezetimib, PCSK9-Hemmer) wählen, womit die Behandlungsziele (Prozent und Absolutwert) erreicht werden können.
- Da das Ansprechen auf eine Statintherapie variabel ist, kann eine Auftitration der Statindosis erforderlich sein, bevor zusätzliche LDL-senkende Behandlungen eingeleitet werden.

Dies sind allgemeine Kriterien für die Wahl des Arzneimittels. Faktoren wie der klinische Zustand des Patienten, Begleitmedikamente, Arzneimittelverträglichkeit, örtliche Behandlungsgewohnheiten und Arzneimittelkosten werden bei der endgültigen Wahl des Arzneimittels und der Dosierung eine wichtige Rolle spielen.

Wenngleich Statine i. Allg. gut vertragen werden, haben sie einige spezifische Nebenwirkungen. Myopathie ist die klinisch relevanteste Nebenwirkung von Statinen. Unter den Risikofaktoren für eine Myopathie sollte besonders auf die Interaktion mit einer medikamentösen Begleittherapie geachtet werden (siehe Tabelle 6, S. 39). Die empfohlene praktische Behandlung von Muskelsymptomen zeigt **Abbildung 8** (S. 40-41).

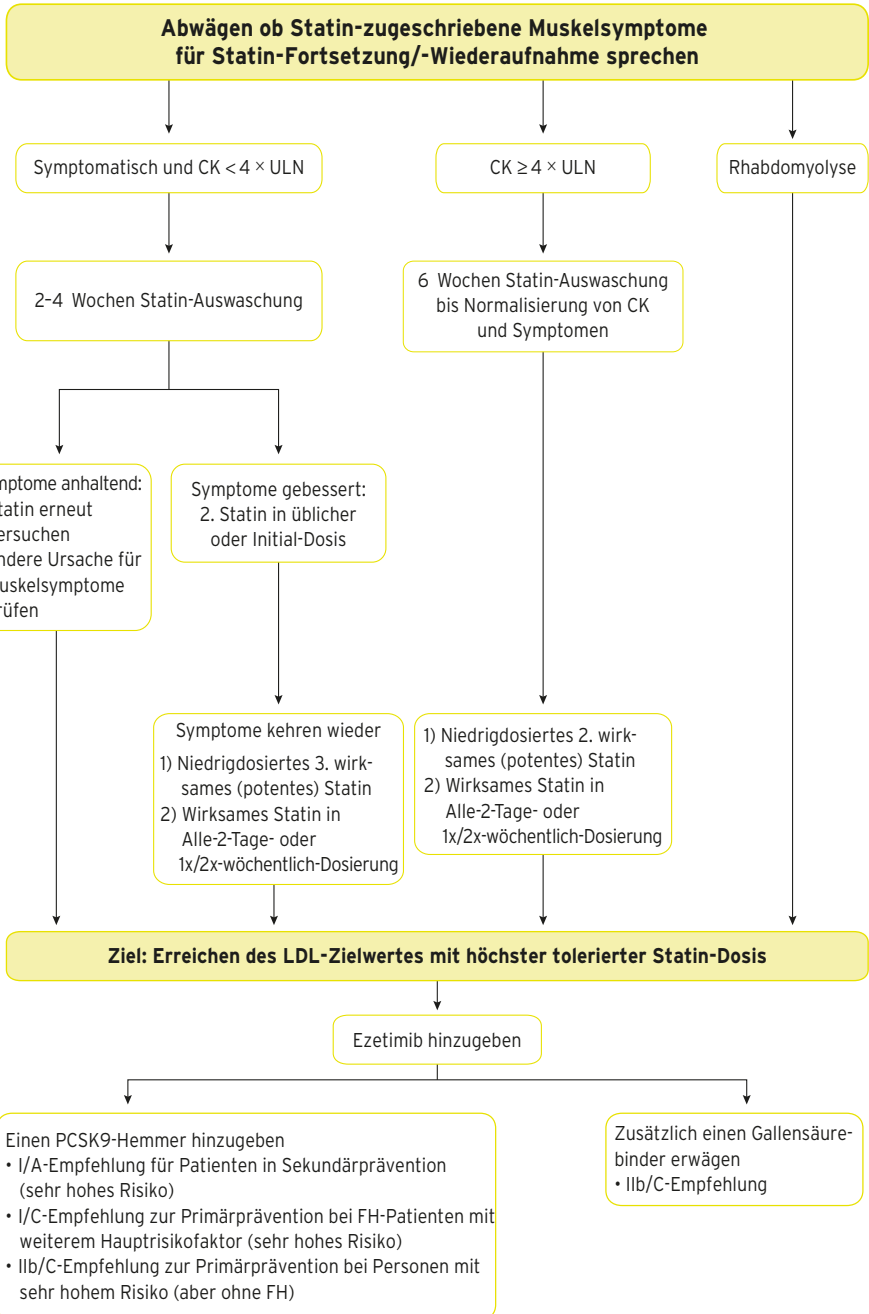
Tabelle 6: Medikamente, die möglicherweise mit CYP3A4-verstoffwech-selten Statinen interagieren und das Risiko von Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen

Antinfektiva	Calciumantagonisten	Sonstige
Itraconazol	Verapamil	Ciclosporin
Ketoconazol	Diltiazem	Danazol
Posaconazol	Amlodipin	Amiodaron
Erythromycin		Ranolazin
Clarithromycin		Grapefruitsaft
Telithromycin		Nefazodon
HIV-Protease-Inhibitoren		Gemfibrozil

© ESC

Die Kombination von Statinen mit Gemfibrozil erhöht das Risiko einer Myopathie, weshalb diese Kombination zu vermeiden ist. Bei Kombination von Statinen mit anderen Fibraten wie Fenofibrat, Bezafibrat oder Ciprofibrat besteht kein oder ein nur gering erhöhtes Myopathierisiko.

Abbildung 8: Algorithmus zur Behandlung muskulärer Symptome während Statintherapie.



5.2 Cholesterinresorptionshemmer

Randomisierte Studien stützen den Einsatz von Ezetimib als Zweitlinientherapie in Verbindung mit Statinen, wenn das Therapieziel mit der höchsten vertragenen Statindosis nicht erreicht wird oder wenn kein Statin verschrieben werden kann.

Alter, Geschlecht oder Rasse haben keine klinisch signifikante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ezetimib. Bei Patienten mit leicht gestörter Leberfunktion oder leichter bis schwerer Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich. Lebensbedrohliches Leberversagen unter Ezetimib-Monotherapie oder in Kombination mit Statinen ist äußerst selten. Die Zugabe von Ezetimib zur Statintherapie scheint die Inzidenz erhöhter Creatin-Kinase-Spiegel nicht über das von einer alleinigen Statintherapie bekannte Maß hinaus zu erhöhen.

4 


5 5.3 Gallensäurebinder


In klinischen Studien haben Gallensäurebinder in hohem Maße zum Nachweis der Wirksamkeit der LDL-C-Senkung bei der Reduktion von CV-Ereignissen bei Patienten mit Hypercholesterinämie beigetragen, wobei der Nutzen proportional zum Grad der LDL-C-Senkung ist. Diese Studien haben allerdings stattgefunden, bevor viele der heutigen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar waren.

Gastrointestinale Nebenwirkungen (am häufigsten Flatulenz, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit) treten bei diesen Medikamenten häufig auf, selbst bei niedriger Dosierung, was ihre praktische Anwendung einschränkt. Diese unerwünschten Wirkungen können durch Beginn der Behandlung mit niedriger Dosierung und gleichzeitiger Einnahme von reichlich Flüssigkeit gemildert werden.

5.4 PCSK9-Hemmer

Seit kurzem ist eine neue Wirkstoffklasse, Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Hemmer, verfügbar, die auf ein an der Steuerung des LDL-Rezeptors beteiligtes Protein (PCSK9) zielen. Vorläufige Daten aus Phase 3-Studien deuten auf eine Reduktion der Rate kardiovaskulärer Ereignisse in Einklang mit der erzielten LDL-C-Senkung.

4  Aktuelle Publikationen weisen bei Patienten über 75 Jahren auf einen Effekt der Ezetimib-Therapie auf die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen hin. Sekundärprävention: Bach R.G. et al. JAMA Cardiology 2019; 4 (9): 846-54. Primärprävention: Ouchi Y. et al. Circulation 2019; 40 (12):992-1003.

5  Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils werden diese Substanzen in der klinischen Praxis kaum noch eingesetzt.

In der FOURIER-Studie (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk), nach einer Beobachtungsdauer von im Median 2,2 Jahren, reduzierte die Behandlung mit Evolocumab das Risiko den primären Endpunkt (zusammengesetzt aus: kardiovaskulärer Tod, MI, Schlaganfall, stationäre Aufnahme wegen instabiler Angina pectoris oder koronare Revaskularisation) zu erreichen statistisch signifikant um 15 %. In der Outcomes-Studie ODYSSEY (Evaluation of Outcomes Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab) wurde nach einer Beobachtungsdauer von im Median 2,8 Jahren eine relative Reduktion des primären Endpunkts (zusammengesetzt aus KHK-Tod, nicht-tödlicher MI, ischämischer Schlaganfall oder zu stationärer Aufnahme führende instabile Angina pectoris) um 15 % festgestellt (Risikoquotient 0,85, 95%-CI 0,78-0,93).

Monoklonale Anti-PCSK9-Antikörper werden subkutan injiziert, alle 2 Wochen oder einmal im Monat, in unterschiedlicher Dosierung, je nach Präparat. Zu den am häufigsten berichteten jedoch absolut sehr seltenen Nebenwirkungen zählen Juckreiz an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome.


Obwohl PCSK9-Hemmer sehr wirksame Arzneimittel sind, die LDL-C und CV-Ereignisse noch über die Statin- und/oder Ezetimib-Therapie hinaus senken können, können sie - angesichts der Behandlungskosten und der begrenzten Daten zur langfristigen Sicherheit - wahrscheinlich nur bei Patienten mit sehr hohem Risiko für ASCVD als kosteneffektiv betrachtet werden. Ihr Einsatz könnte in einigen Ländern mit begrenzten Ressourcen für die Gesundheitsversorgung nicht möglich sein.

5.5 Lomitapid

Lomitapid ist ein Hemmer des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins, der zur einmal täglichen oralen Behandlung bei homozygoter FH entwickelt wurde. Die Auswirkung der Substanz auf kardiovaskuläre Endpunkte wurde noch nicht ermittelt. Als Folge seines Wirkmechanismus hat sich gezeigt, dass Lomitapid mit erhöhten Aminotransferase-Spiegeln verbunden ist, die wahrscheinlich das erhöhte Fett in der Leber sowie eine schlechte gastrointestinale Verträglichkeit widerspiegeln.

5.6 Mipomersen

Mipomersen ist ein Antisense-Oligonukleotid, das die messenger-RNA (mRNA) von ApoB-100 binden kann, was den selektiven Abbau von mRNA-Molekülen auslöst.

 Neben der FOURIER-Studie (Evolocumab) hat auch ODYSSEY Outcomes (Alirocumab) harte klinische Endpunkte reduziert. In Deutschland ist aktuell nur Evolocumab erhältlich. Der G-BA verpflichtet die behandelnden Ärzte zur Dokumentation.

Als Ergänzung zu lipidsenkenden Medikamenten und Diät ist Mipomersen zur LDL-C-Senkung bei Patienten mit homozygoter FH (HoFH) indiziert. Mipomersen ist derzeit von der US Food and Drug Administration (FDA) zugelassen, jedoch nicht von der European Medicines Agency (EMA).

Reaktionen an der Injektionsstelle sind die häufigsten Nebenwirkungen, die bei Mipomersen-behandelten Patienten beobachtet wurden. Die Hauptbedenken hinsichtlich der Sicherheit von Mipomersen beziehen sich jedoch auf die Lebertoxizität.

5.7 Fibrate

Fibrate sind Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors- α (PPAR- α), der über Transkriptionsfaktoren wirkt und u.a. verschiedene Schritte im Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsel steuert. Infolgedessen haben Fibrate eine gute Wirksamkeit bei der Senkung der TG-Nüchternspiegel sowie der postprandialen TG und TG-reichen Lipoprotein (TRL)-Remnant-Partikel. In CV-Endpunkt-Studien mit Fibraten schien die Risikoreduktion proportional zum Grad der Non-HDL-C-Senkung zu sein, allerdings liegt kein klinischer Wirksamkeitsbeleg aus einer randomisierten Studie für Fibrate zusätzlich zu Statinen vor.

Fibrate werden gewöhnlich gut vertragen, mit nur leichten Nebenwirkungen: über gastrointestinale Beschwerden berichten <5% und Hautausschläge 2% der Patienten. Im allgemeinen sind Myopathie, Leberenzym-Erhöhungen und Gallensteine die bekanntesten Nebenwirkungen der Fibrattherapie.

5.8 n-3-Fettsäuren

n-3- (oder Omega-3-) Fettsäuren (Eicosapentaensäure [EPA] und Docosahexaensäure [DHA]) werden in pharmakologischer Dosierung zur TG-Senkung eingesetzt. n-3-Fettsäuren (2-4 g/Tag) beeinflussen Serumlipide und Lipoproteine, besonders die VLDL-Konzentration.

Eine Metaanalyse von 79 Studien ergab keinen Gesamteffekt von Omega-3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren auf die Gesamt mortalität. Eine kürzlich durchgeführte Studie zur Sekundärprävention, REDUCE IT, zeigte, dass 4 g/Tag reines EPA die kardiovaskulären Ereignisse signifikant reduzieren.

Die Verabreichung von n-3-Fettsäuren scheint sicher und frei von klinisch signifikanten Wechselwirkungen zu sein. Die häufigste Nebenwirkung waren gastrointestinale Beschwerden.

5.9 Strategien zur Kontrolle des Plasmacholesterins

Empfehlungen zur medikamentösen Senkung des LDL-Cholesterins		
Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Es wird empfohlen, ein hochintensives Statin bis zur höchsten vertragenen Dosis zu verordnen, um die für den spezifischen Risikograd festgesetzten Zielwerte ^a zu erreichen.	I	A
Werden die Zielwerte mit der höchsten vertragenen Statin-Dosis nicht erreicht, wird eine Kombination mit Ezetimib empfohlen.	I	B
Zur Primärprävention bei Patienten mit sehr hohem Risiko, aber ohne FH, wenn das LDL-C-Ziel unter der höchsten vertragenen Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreicht wird, könnte die Kombination mit einem PCSK9-Hemmer erwogen werden.	IIb	C
Zur Sekundärprävention bei Patienten mit sehr hohem Risiko, die ihren Zielwert ^a unter der höchsten vertragenen Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen, wird die Kombination mit einem PCSK9-Hemmer empfohlen.	I	A
Bei FH-Patienten mit sehr hohem Risiko (d.h. mit ASCVD oder anderem Hauptrisikofaktor), die ihren Zielwert ^a mit der höchsten vertragenen Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen, wird die Kombination mit einem PCSK9-Hemmer empfohlen.	I	C
Wird eine Statin-basierte Therapie in keiner Dosierung vertragen (selbst nach erneuter Exposition), sollte Ezetimib erwogen werden.	IIa	C
Wird eine Statin-basierte Therapie in keiner Dosierung vertragen (selbst nach erneuter Exposition), kann auch ein PCSK9-Hemmer zusätzlich zu Ezetimib erwogen werden.	IIb	C
Wird der Zielwert ^a nicht erreicht, kann die Kombination eines Statins mit einem Gallensäurebinder erwogen werden.	IIb	C

^aDefinitionen siehe **Tabelle 1** (S. 21).

Abbildung 9: Erwarteter klinischer Nutzen LDL-Cholesterin-senkender Therapien.

Der erwartete klinische Nutzen einer LDL-C-senkenden Behandlung kann für jede Person abgeschätzt werden. Er hängt von der Intensität der Therapie ab, dem LDL-C-Ausgangswert, der erwarteten absoluten LDL-C-Senkung und dem geschätzten Ausgangsrisiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD). Die Intensität der Therapie sollte so gewählt werden, dass die empfohlene proportionale LDL-C-Senkung auf Basis des geschätzten ASCVD-Risikos der Person erreicht wird. Durch Multiplizieren der proportionalen LDL-C-Senkung mit dem LDL-C-Ausgangswert des Patienten lässt sich die erwartete absolute LDL-C-Abnahme abschätzen, die mit dieser Therapie wahrscheinlich erreicht wird. Da jede absolute LDL-C-Senkung um 1,0 mmol/l mit einer Abnahme des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse um 20% verbunden ist, führen größere absolute LDL-C-Senkungen zu größeren proportionalen Risikoreduktionen. Durch Multiplizieren der proportionalen Risikoreduktion, die für die erzielte absolute LDL-C-Abnahme erwartet wird, mit dem abgeschätzten Ausgangsrisiko des Patienten für ASCVD lässt sich die erwartete absolute Risikoreduktion dieses Patienten bestimmen.

Intensität der lipidsenkenden Therapie	
Therapie	durchschnittl. LDL-C-Senkung
moderat intensives Statin	≈ 30 %
hochintensives Statin	≈ 50 %
hochintensives Statin plus Ezetimib	≈ 65 %
PCSK9-Hemmer	≈ 60 %
PCSK9-Hemmer plus hochintensives Statin	≈ 75 %
PCSK9-Hemmer plus hochintensives Statin plus Ezetimib	≈ 85 %

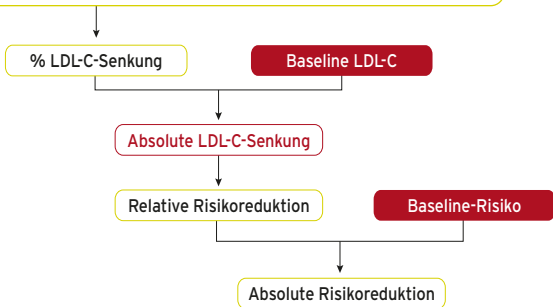


Tabelle 7: Erreichbare Senkung des LDL-Cholesterins als Funktion des Therapieansatzes

LDL-C-Startwert mmol/l (mg/dl)	Mit verschiedenen Therapiestrategien erreichbare LDL-C-Spiegel				
	moderatintensive Statine		hochintensive Statine		PCSK9- Hemmer plus hoch- intensives Statin
		plus Ezetimib		plus Ezetimib	
4,5 (175)	3,2 (123)	2,5 (96)	2,3 (88)	1,6 (61)	0,9 (35)
4,3 (165)	3,0 (116)	2,4 (91)	2,2 (83)	1,5 (58)	0,9 (33)
4,0 (155)	2,8 (109)	2,2 (85)	2,0 (78)	1,4 (54)	0,8 (31)
3,7 (145)	2,6 (102)	2,0 (80)	1,9 (73)	1,3 (51)	0,7 (29)
3,5 (135)	2,5 (95)	1,9 (74)	1,8 (68)	1,2 (47)	0,7 (27)
3,2 (125)	2,2 (88)	1,8 (69)	1,6 (63)	1,1 (44)	0,6 (25)
3,0 (116)	2,1 (81)	1,7 (63)	1,5 (58)	1,1 (40)	0,6 (23)
2,7 (105)	1,9 (74)	1,5 (58)	1,4 (53)	0,9 (37)	0,5 (21)
2,5 (95)	1,8 (67)	1,4 (52)	1,3 (48)	0,9 (33)	0,5 (19)
2,2 (85)	1,5 (60)	1,2 (47)	1,1 (43)	0,8 (30)	0,4 (17)
1,9 (75)	1,3 (53)	1,0 (41)	1,0 (38)	0,7 (26)	0,4 (15)

©ESC

Abbildung 10: Number needed to treat (über 5 Jahre) in Abhängigkeit vom geschätzten 10-Jahres-Risiko für ein zukünftiges atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis, dem LDL-C-Startwert (unter optimierter Statin/Ezetimib-Therapie) und der durchschnittlichen relativen Risikoreduktion, die mit einem Medikamenten-induzierten LDL-C-Abfall von 60% (mit anti-PCSK9 monoklonalen Antikörpern) verbunden ist.

Die vorhergesagte relative Risikoreduktion (RRR) in der ersten Spalte steht in Zusammenhang mit einer PCSK9-Hemmer-induzierten LDL-C-Senkung um 60%, basierend auf einer Risikoreduktion um 22% pro 1,0 mmol/l (38,7 mg/dl) LDL-C-Absenkung.

LDL-C bei optimierter Rx (mmol/l; mg/dl)	RRR	Absolutes Risiko über 10 Jahre						
		10 %	20 %	30 %	40 %			
5,0 194	53 %	38	25	19	15	13	10	9
4,0 155	45 %	44	30	22	18	15	13	11
3,0 114	36 %	56	37	28	22	19	16	14
2,0 77	26 %	77	51	38	31	26	22	19

Rx = Behandlung

Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung von Patienten mit Hypertriglyceridämie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Hochrisikopatienten mit Hypertriglyceridämie (TG >2,3 mmol/l (>200 mg/dl)) werden Statine als Therapie der ersten Wahl empfohlen, um das CVD-Risiko zu senken.	I	B
Bei Hochrisikopatienten (oder höher) mit TG-Werten von 1,5-5,6 mmol/l (135-499 mg/dl), trotz Statintherapie, sollten n-3-PUFA (Eicosapentaensäure 2 x 2 g/Tag) in Kombination mit einem Statin erwogen werden.	IIa	B
Zur Primärprävention bei Patienten, die auf ihrem LDL-C-Zielwert sind, aber TG >2,3 mmol/l (>200 mg/dl) haben, kann Fenofibrat oder Bezafibrat in Kombination mit Statinen erwogen werden.	IIb	B
Bei Hochrisiko-Patienten, die auf ihrem LDL-C-Zielwert sind, aber TG >2,3 mmol/l (>200 mg/dl) haben, kann Fenofibrat oder Bezafibrat in Kombination mit Statinen erwogen werden.	IIb	C

©ESC

PUFA = mehrfach ungesättigte Fettsäuren (polyunsaturated fatty acid)

6. Management von Fettstoffwechselstörungen in verschiedenen klinischen Szenarien

6.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine häufige kodominant monogene Fettstoffwechselstörung, die frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen infolge einer lebenslangen Erhöhung der LDL-C-Plasmaspiegel verursacht. Die häufig verwendeten Diagnosekriterien des Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) sind in **Tabelle 8** (S. 50) aufgeführt.

Tabelle 8: Diagnosekriterien des Dutch Lipid Clinic Network für familiäre Hypercholesterinämie

Kriterien	Punkte
1) Familiäre Vorgeschichte	
Verwandter 1. Grades* mit bekannter frühzeitiger Koronar- oder Gefäßerkrankung (Männer <55 Jahre; Frauen <60 Jahre) oder Verwandter 1. Grades* mit bekanntem LDL-C-Spiegel >95. Perzentile	1
Verwandter 1. Grades* mit Sehnenxanthom und/oder Arcus cornealis oder Kinder <18 Jahre mit LDL-C-Spiegel > 95. Perzentile	2
2) Klinische Vorgeschichte	
Patient mit frühzeitiger KHK (Männer <55 Jahre; Frauen <60 Jahre)	2
Patient mit frühzeitiger zerebrovaskulärer oder peripher-vaskulärer Erkrankung (Männer <55 Jahre; Frauen <60 Jahre)	1
3) Körperliche Untersuchung^a	
Sehnenxanthome	6
Arcus cornealis vor einem Alter von 45 Jahren	4
4) LDL-C-Spiegel (ohne Behandlung)	
LDL-C $\geq 8,5$ mmol/l (≥ 325 mg/dl)	8
LDL-C 6,5-8,4 mmol/l (251-325 mg/dl)	5
LDL-C 5,0-6,4 mmol/l (191-250 mg/dl)	3
LDL-C 4,0-4,9 mmol/l (155-190 mg/dl)	1
5) DNA-Analyse	
Funktionelle Mutation in den <i>LDLR</i> -, <i>ApoB</i> - oder <i>PCSK9</i> -Genen	8

Tabelle 8: Diagnosekriterien des Dutch Lipid Clinic Network für familiäre Hypercholesterinämie (Fortsetzung)

Pro Gruppe nur einen Punktwert, den höchsten zutreffenden, wählen
(Die Diagnose basiert auf der Gesamtzahl der erhaltenen Punkte)

Eine „eindeutige“ FH-Diagnose erfordert >8 Punkte

Eine „wahrscheinliche“ FH-Diagnose erfordert 6-8 Punkte

Eine „mögliche“ FH-Diagnose erfordert 3-5 Punkte

©ESC

* Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen.

^aSchließen sich gegenseitig aus (d. h. maximal 6 Punkte, wenn beides vorliegt).

Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Verdachtsdiagnose auf FH besteht bei Patienten mit KHK im Alter <55 Jahre für Männer und <60 Jahre für Frauen, bei Personen mit Verwandten, die frühzeitig eine tödliche oder nicht-tödliche CVD erlitten oder Sehnenxanthome haben, sowie bei Personen mit stark erhöhtem LDL-C (bei Erwachsenen >5 mmol/l [>190 mg/dl], bei Kindern >4 mmol/l [>150 mg/dl]), und bei Verwandten 1. Grades* von FH-Patienten.	I	C
Es wird empfohlen, die FH-Diagnose anhand klinischer Kriterien zu stellen und, wenn verfügbar, mittels DNA-Analyse zu bestätigen.	I	C
Sobald ein Indexpatient mit FH diagnostiziert wurde, wird eine Familienuntersuchung empfohlen.	I	C
Es wird empfohlen, FH-Patienten mit ASCVD oder einem anderen Hauptrisikofaktor als Höchstisiko und jene ohne vorbestehende ASCVD oder andere Risikofaktoren als Hochrisiko zu behandeln.	I	C

©ESC

Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Für FH-Patienten mit ASCVD und sehr hohem Risiko sollte die Behandlung eine Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) anstreben. Falls diese Ziele nicht erreicht werden, wird eine Kombinationstherapie empfohlen.	I	C
Zur Primärprävention für FH-Patienten mit sehr hohem Risiko sollte eine LDL-C-Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von $< 1,4$ mmol/l (< 55 mg/dl) erwogen werden.	IIa	C
Behandlung mit einem PCSK9-Hemmer wird bei FH-Patienten mit sehr hohem Risiko empfohlen, wenn das Therapieziel trotz maximal vertragener Statin-Dosis plus Ezetimib nicht erreicht wurde.	I	C
Bei Kindern wird eine FH-Diagnostik ab dem Alter von 5 Jahren empfohlen oder früher, falls eine homozygote FH vermutet wird.	I	C
Kinder mit FH sollten dazu erzogen werden, sich richtig zu ernähren, und ab 8-10 Jahren mit einem Statin behandelt werden. Therapieziel sollte ab einem Alter > 10 Jahren ein LDL-C $< 3,5$ mmol/l (< 135 mg/dl) sein.	IIa	C

* Abweichend vom sonstigen deutschen Sprachgebrauch sind hierin auch Geschwister eingeschlossen.

6.2 Frauen

Kasten 7: Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Frauen

Bei Frauen mit hohem Risiko wird zur Primärprävention von ASCVD eine Statintherapie empfohlen.

Statine werden zur Sekundärprävention bei Frauen mit denselben Indikationen und Zielwerten wie bei Männern empfohlen.

Lipidsenker sollten nicht gegeben werden, wenn eine Schwangerschaft geplant ist, während einer Schwangerschaft oder der Stillzeit. Bei Patienten mit schwerer FH können jedoch Gallensäurebinder (die nicht absorbiert werden) und/oder eine LDL-Apherese erwogen werden.

©ESC

6.3 Ältere Menschen

Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei älteren Patienten (>65 Jahre)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Behandlung mit Statinen wird für ältere Personen mit ASCVD in gleicher Weise wie für jüngere Patienten empfohlen.	I	A
Zur Primärprävention wird bei älteren Menschen ≤ 75 Jahre, gemäß dem Risikograd eine Behandlung mit Statinen empfohlen.	I	A
Die Einleitung einer Statintherapie zur Primärprävention kann bei älteren Menschen > 75 Jahre erwogen werden, wenn sie ein mindestens hohes Risiko aufweisen.	IIb	B
Falls eine bedeutsame Nierenfunktionsstörung und/oder Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen bestehen, sollte mit einer niedrigen Statindosis begonnen und dann auftitriert werden, um die LDL-C-Therapieziele zu erreichen.	I	C

©ESC

6.4 Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom

Kasten 8: Zusammenfassung der Fettstoffwechselstörung beim metabolischen Syndrom und Diabetes mellitus Typ 2

Die Dyslipidämie stellt eine Gruppe von Lipid- und Lipoprotein-Anomalien dar, einschließlich der Erhöhung von sowohl Nüchtern- als auch postprandialen TG, ApoB, „small dense LDL“ und niedrigem HDL-C und ApoA1.

Non-HDL-C oder ApoB sind gute Surrogatmarker für TRL und Remnants und stellen sekundäre Therapieziele dar. Non-HDL-C <2,6 mmol/l (<100 mg/dl) und ApoB <80 mg/dl sind wünschenswert bei Hochrisikopersonen, bzw. Non-HDL-C <2,2 mmol/l (<85 mg/dl) und ApoB <65 mg/dl bei Personen mit sehr hohem Risiko. Bei Patienten mit sehr hohem Risiko und rezidivierenden ASCVD-Ereignissen könnte ein Ziel von Non-HDL-C <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) und ApoB <55 mg/dl erwogen werden.

Eine atherogene Fettstoffwechselstörung ist einer der Hauptrisikofaktoren für CVD bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und bei Personen mit Stammfettsucht und Insulinresistenz oder gestörter Glukosetoleranz.

©ESC

Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei T2DM-Patienten mit sehr hohem Risiko ^a wird eine LDL-C-Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) empfohlen.	I	A
Bei T2DM-Patienten mit hohem Risiko ^a wird eine LDL-C-Senkung um $\geq 50\%$ vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) empfohlen.	I	A
Statine werden bei T1DM-Patienten mit hohem oder sehr hohem Risiko ^a empfohlen.	I	A
Vor der Aufnahme einer Kombinationstherapie sollte eine Intensivierung der Statintherapie erwogen werden.	IIa	C
Wenn das Therapieziel nicht erreicht wird, sollte eine Kombination von Statin und Ezetimib erwogen werden.	IIa	B

©ESC

Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes mellitus (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Eine Statintherapie wird nicht empfohlen bei prämenopausalen Patientinnen mit Diabetes mellitus, die eine Schwangerschaft erwägen oder keine adäquate Kontrazeption nutzen.	III	C
Eine Statintherapie kann bei T1DM- und T2DM-Patienten ≤30 Jahren mit Hinweis auf Organschäden und/oder LDL-C >2,5 mmol/l (>100 mg/dl) erwogen werden, sofern keine Schwangerschaft beabsichtigt ist.	IIb	C

©ESC

^aSiehe **Tabelle 1** (S. 21).

6.5 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Patienten, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen

Empfehlungen zur lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und sehr hohem Risiko

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei allen ACS-Patienten ohne Kontraindikation oder bekannte Unverträglichkeit sollte so bald wie möglich eine hoch dosierte Statintherapie begonnen oder fortgesetzt werden, ungeachtet der anfänglichen LDL-C-Werte.	I	A
4-6 Wochen nach einem ACS sollten die Lipidwerte erneut gemessen werden, um zu überprüfen, ob eine Senkung um ≥50% vom Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert <1,4 mmol/l (<55 mg/dl) erreicht wurden. Zum selben Zeitpunkt sollte die Verträglichkeit beurteilt und die Statindosierung entsprechend angepasst werden.	IIa	C
Falls das LDL-C-Ziel nach 4-6 Wochen mit der höchsten vertragenen Statindosis nicht erreicht wurde, wird eine Kombination mit Ezetimib empfohlen.	I	B

©ESC

Empfehlungen zur lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom und sehr hohem Risiko (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Falls das LDL-C-Ziel nach 4-6 Wochen mit der höchsten vertragenen Statindosis plus Ezetimib nicht erreicht wurde, wird empfohlen einen PCSK9-Hemmer hinzuzunehmen.	I	B
Bei Patienten mit gesicherter Statin-Unverträglichkeit oder einer Statin-Kontraindikation sollte Ezetimib erwogen werden.	Ila	C
Bei Patienten mit einem ACS, die trotz Einnahme der höchsten vertragenen Statindosis plus Ezetimib nicht ihren LDL-C-Zielwert erreichen, sollte die frühzeitige Zugabe eines PCSK9-Hemmers (wenn möglich während der ACS-bedingten Hospitalisierung) erwogen werden.	Ila	C

©ESC

Empfehlungen zur lipidsenkenden Therapie bei Patienten mit sehr hohem Risiko, die sich einer perkutanen Koronarintervention unterziehen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Bei Patienten vor elektiver PCI oder PCI wegen eines ACS sollte routinemäßig eine Vorbehandlung oder Intensivierung (vor dem Hintergrund der Dauertherapie) mit hoch dosiertem Statin erwogen werden.	Ila	B

©ESC

6.6 Schlaganfall

Empfehlungen für die Lipidsenkung zur Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit einem früheren ischämischen Schlaganfall

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Patienten mit ischämischem Schlaganfall oder TIA in der Anamnese haben ein sehr hohes Risiko für ASCVD, besonders für rezidivierenden ischämischen Schlaganfall, weshalb sie eine intensive LDL-C-senkende Therapie erhalten sollten.	I	A

©ESC

6.7 Herzinsuffizienz und Herzklappenerkrankungen

Empfehlungen zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Herzinsuffizienz oder Herzklappenerkrankungen

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird die Einleitung einer lipidsenkenden Therapie nicht empfohlen, falls keine anderen Indikationen für ihren Einsatz vorliegen.	III	A
Bei Patienten mit Aortenklappenstenose ohne KHK wird eine lipidsenkende Therapie zur Verlangsamung der Progression der Aortenklappenstenose nicht empfohlen, falls keine anderen Indikationen für ihren Einsatz vorliegen.	III	A

©ESC

6.8 Chronische Nierenerkrankung

Empfehlungen zur Lipidsenkung bei Patienten mit mäßiggradiger bis schwerer (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative-Stadien 3-5)* chronischer Nierenerkrankung

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Es wird empfohlen bei Patienten in den CKD-Stadien 3-5* der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative von einem hohen oder sehr hohen Risiko für ASCVD auszugehen.	I	A
Bei Patienten mit nicht-dialysepflichtiger CKD der Stadien 3-5 wird der Einsatz von Statinen oder Statin/Ezetimib-Kombinationen empfohlen.	I	A
Bei Patienten, die bei Dialysebeginn bereits ein Statin, Ezetimib oder eine Statin/Ezetimib-Kombination erhalten, sollte die Fortsetzung dieser Therapie erwogen werden, besonders bei Patienten mit ASCVD.	IIa	C
Bei Patienten mit dialysepflichtiger CKD, aber ohne Anzeichen von ASCVD sollte keine Statintherapie begonnen werden.	III	A

*Definiert als eGFR <60 ml/min/1,73m² bei zwei Messungen in mindestens 3 Monaten Abstand.

©ESC

6.9 Organtransplantation

Empfehlungen zur LDL-Senkung bei Patienten nach Organtransplantation

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten nach Transplantation sollten Statine als Mittel der ersten Wahl betrachtet werden. Die Therapie sollte niedrig dosiert begonnen und vorsichtig auftitriert werden und mögliche Medikamenten-Wechselwirkungen berücksichtigen, besonders bei Patienten unter Ciclosporin.	IIa	B

©ESC

Empfehlungen zur LDL-Senkung bei Patienten nach Organtransplantation (Fortsetzung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten, die Statine nicht vertragen oder trotz höchster vertragener Statintherapie eine bedeutsame Fettstoffwechselstörung haben, können alternative oder zusätzliche Therapien mit Ezetimib erwogen werden.	IIb	C

©ESC

6.10 Periphere arterielle Verschlusskrankheit

Empfehlungen zur lipidsenkenden Medikation bei Patienten mit peripherer arterieller Erkrankung (einschl. Carotiserkrankung)

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenz-grad
Bei Patienten mit PAD wird eine lipidsenkende Therapie mit der höchsten vertragenen Statindosis, plus Ezetimib oder in Kombination mit einem PCSK9-Hemmer - sofern erforderlich - empfohlen, um das Risiko für ASCVD-Ereignisse zu verringern.	I	A

©ESC

PAD = periphere arterielle Verschlusskrankheit.

6.11 Andere besondere Patientengruppen mit Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen

Empfehlungen für die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit einer schweren psychischen Erkrankung

Empfehlungen	Empf.-grad	Evidenzgrad
Es wird empfohlen, schwere psychische Erkrankungen als einen Einflussfaktor bei der Abschätzung des ASCVD-Gesamtrisikos zu nutzen.	I	C
Es wird empfohlen, bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen dieselben Leitlinien für die Behandlung des ASCVD-Gesamtrisikos anzuwenden wie bei Patienten ohne diese Erkrankung.	I	C
Bei Patienten mit schweren psychischen Erkrankungen sollte besondere Aufmerksamkeit auf die Einhaltung von Lebensstil-Änderungen und die Compliance mit der Pharmakotherapie gelegt werden.	I	C

©ESC

7. Entzündungsprozesse

Jüngste Ergebnisse der Grundlagenforschung haben eine grundsätzliche Bedeutung von niederschwelliger chronischer Entzündung bei der Vermittlung aller Stadien der Atherosklerose gefunden, vom Beginn über das Fortschreiten bis schließlich zur Plaqueruptur und den daraus folgenden thrombotischen Komplikationen der Atherosklerose.

Während entzündlicher Prozesse wurde eine große Anzahl von Akute-Phase-Proteinen identifiziert. In mehreren klinischen Studien hat sich C-reaktives Protein (CRP) als nützlichster Serummarker für Entzündungen gezeigt, obwohl es nur geringe Spezifität für irgendeinen bestimmten Entzündungsprozess, einschließlich Atherosklerose, aufweist.

8. Überwachung von Lipid- und Enzym-Werten bei Patienten unter einer Lipidsenktherapie

Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Überwachung von Lipiden und Enzymen bei Patienten vor und unter lipidsenkender Therapie

Lipidwerte bestimmen

Wie häufig sollten Blutfette bestimmt werden?

- › Vor Beginn einer lipidsenkenden Medikation sollten mindestens 2 Bestimmungen im Abstand von 1-12 Wochen erfolgen, mit der Ausnahme von Umständen, in denen eine sofortige Pharmakotherapie empfohlen wird, wie bei ACS und Patienten mit sehr hohem Risiko.

Wie häufig sollten die Lipidwerte nach Beginn einer lipidsenkenden Therapie bestimmt werden?

- › Nach Beginn der Therapie: 8 (\pm 4) Wochen .
- › Nach Anpassung der Therapie: 8 (\pm 4) Wochen bis der Zielwert erreicht ist.

Wie häufig sollten Blutfette bestimmt werden, wenn ein Patient das Therapieziel oder einen optimalen Lipidspiegel erreicht hat?

- › Jährlich (falls nicht Adhärenzprobleme oder andere spezifische Gründe für eine häufigere Bestimmung sprechen).

Überwachung von Leber- und Muskelenzymen

Wie häufig sollten Leberenzyme (ALT) routinemäßig bei Patienten unter lipidsenkender Medikation bestimmt werden?

- › Vor der Therapie.
- › Einmal 8-12 Wochen nach Therapiebeginn und nach einer Dosiserhöhung.
- › Danach wird eine routinemäßige Kontrolle der ALT während der Statintherapie nicht empfohlen, es sei denn, es entwickeln sich Symptome, die auf eine Lebererkrankung deuten. Während einer Behandlung mit Fibraten wird weiterhin eine Kontrolle der ALT empfohlen.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Überwachung von Lipiden und Enzymen bei Patienten vor und unter lipidsenkender Therapie (Fortsetzung)

Überwachung von Leber- und Muskelenzymen (Fortsetzung)

Was tun, wenn die Leberenzyme bei Patienten unter lipidsenkender Medikation ansteigen?

Wenn ALT $<3x$ erhöht ist gegenüber dem oberen Referenzwert (ULN):

- › Therapie fortsetzen.
- › Erneute Kontrolle der Leberenzyme in 4- bis 6-wöchigem Abstand.

Wenn ALT auf $\geq 3x$ oberer Referenzwert ansteigt:

- › Lipidsenkende Therapie abbrechen oder die Dosis reduzieren und erneute Kontrolle der Leberenzyme binnen 4-6 Wochen.
- › Vorsichtige Wiederaufnahme der Therapie kann nach Normalisierung der ALT erwogen werden.
- › Wenn ALT erhöht bleibt, nach anderen Ursachen dafür suchen.

Wie häufig sollte die Creatin-Kinase (CK) bei Patienten unter lipidsenkender Medikation bestimmt werden?

Vor Behandlungsbeginn:

- › Vor Einleitung der Therapie.
- › Falls CK-Ausgangswert $>4x$ oberer Referenzwert, Pharmakotherapie nicht einleiten; CK-Messung wiederholen.

Überwachung:

- › Routinemäßige Überwachung der CK ist nicht erforderlich.
 - › CK bei Patienten kontrollieren, die eine Myalgie entwickeln.
- Aufmerksam sein hinsichtlich Myopathie und CK-Erhöhung bei gefährdeten Patienten wie: ältere Patienten, Begleittherapie mit Wechselwirkungspotenzial, Mehrfachmedikation, Leber- oder Nierenerkrankung oder Leistungssportler.

Tabelle 9: Zusammenfassung der Empfehlungen zur Überwachung von Lipiden und Enzymen bei Patienten vor und unter lipidsenkender Therapie (Fortsetzung)

Überwachung von Leber- und Muskelenzymen (Fortsetzung)

Was tun, wenn die CK bei Patienten unter lipidsenkender Medikation ansteigt? Indikation für die Statintherapie erneut bewerten

Falls $\geq 4x$ oberer Referenzwert:

- Falls CK $>10x$ oberer Referenzwert: Therapie abbrechen, Nierenfunktion prüfen und CK alle 2 Wochen kontrollieren.
- Falls CK $<10x$ oberer Referenzwert: wenn keine Symptome bestehen, lipidsenkende Therapie fortsetzen und CK alle 2 bis 6 Wochen überwachen.
- Falls CK $<10x$ oberer Referenzwert: wenn Symptome bestehen, Statintherapie abbrechen und Normalisierung der CK überwachen; danach neuer Versuch mit niedrigerer Statindosis.
- Die Möglichkeit einer vorübergehenden CK-Erhöhung aus anderen Gründen wie körperliche Anstrengung in Betracht ziehen.
- Falls CK erhöht bleibt, Myopathie in Betracht ziehen.
- Kombinationstherapie oder anderes Medikament in Betracht ziehen.

Falls $<4x$ oberer Referenzwert:

- Wenn keine muskulären Symptome bestehen, Statin fortsetzen (Patienten auffordern, Symptome zu berichten; CK prüfen).
- Wenn muskuläre Symptome bestehen, Symptome und CK regelmäßig kontrollieren.
- Wenn die Symptome anhalten, Statin abbrechen und Symptome nach 6 Wochen neu bewerten; Indikation für Statintherapie erneut bewerten.
- Wiederaufnahme mit demselben oder einem anderen Statin erwägen.
- Niedrigdosiertes Statin mit Dosierungsschema jeden 2. Tag oder 1x/2x wöchentlich oder eine Kombinationstherapie erwägen.

Für einen Algorithmus zur CK-Erhöhung und Behandlung muskulärer Symptome während Statintherapie siehe **Abbildung 8** (S. 40-41).

Bei welchen Patienten sollte glykiertes Hämoglobin (HbA_{1c}) oder der Blutzucker überprüft werden?

- Regelmäßige Kontrollen von HbA_{1c} oder Glukose sollten bei Patienten mit hohem Diabetes-Risiko und unter hoch dosierter Statintherapie erwogen werden.
- Für eine Blutzuckerkontrolle in Betracht zu ziehen, sind ältere Menschen und Patienten mit metabolischem Syndrom, Adipositas oder anderen Anzeichen einer Insulinresistenz.

9. Kosten-Wirksamkeit der kardiovaskulären Prävention durch Lipidmodifikation

Kosten-Wirksamkeits-Analysen werden in ganz Europa zunehmend erforderlich. Sie können dazu beitragen, Ressourcen gezielt für Maßnahmen einzusetzen, bei denen der Nettogewinn an Gesundheit im Verhältnis zu den eingesetzten Nettoressourcen am größten ist. Die Kosten-Wirksamkeit hängt aber von den verfügbaren Ressourcen ab, den Kosten der Dienstleistungen und dem Krankheitsrisiko in der jeweiligen Bevölkerung, weshalb die in einem Land erzielten Ergebnisse in einem anderen Land möglicherweise nicht gültig sind.

Die sog. „health impact pyramid“ fasst die Daten zu den relativen Aufwendungen und Kosten in Bezug auf die Auswirkung auf die Gesundheit (Siehe **Figure 5 in der Langfassung, S. 54**) zusammen. Dabei stehen Maßnahmen mit der größten Auswirkung auf die Bevölkerung an der Basis der Pyramide und Maßnahmen, die erhebliche individuelle Anstrengungen erfordern, an ihrer Spitze.

Kasten 9: Leitgedanken

Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen (CVD) durch Lebensstil-Änderung, Arzneimittel oder beides ist in vielen Szenarien kostenwirksam, einschließlich bevölkerungsbasierter Ansätze und Maßnahmen, die sich an Personen mit erhöhtem CVD-Risiko richten.

Die Kosten-Wirksamkeit hängt von mehreren Faktoren ab, einschließlich CVD-Ausgangsrisiko und LDL-Werten, Behandlungskosten und der Aufnahme von Präventionsstrategien.

Interventionen zur Vorbeugung von CVD sind bei Personen und Populationen mit höherem CVD-Risiko kostenwirksamer.

Kosten-Nutzen-Analysen werden maßgeblich durch Annahmen über die langfristige Krankheitsprognose und die Behandlungseffekte beeinflusst. Es wird empfohlen, die Nachweise für diese Annahmen zu stärken.

10. Strategien zur Förderung der Übernahme einer gesunden Lebensweise und der Adhärenz zu lipidmodifizierenden Therapien

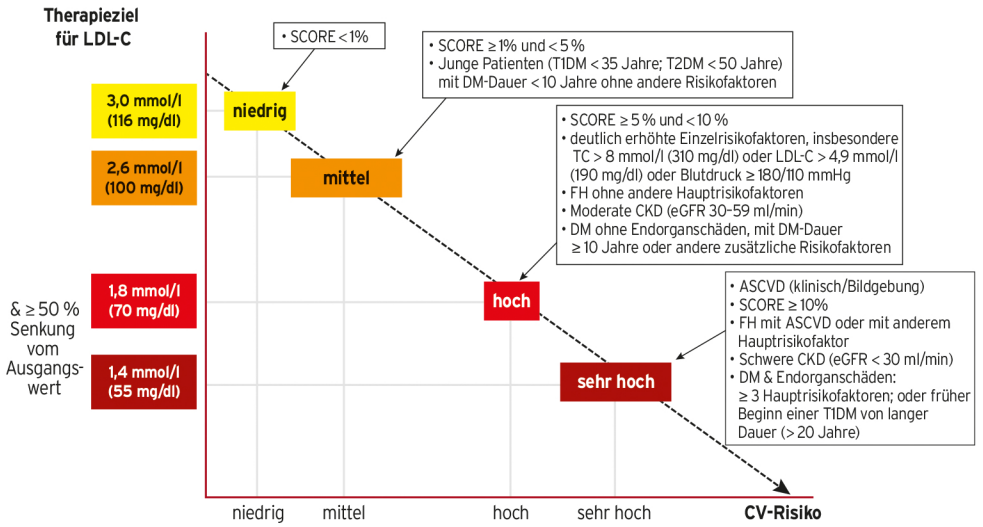
Kasten 10: Hinweise zur Förderung der Adhärenz zu Lebensstil-Änderungen

1. Motivation erkunden und Ambivalenzen identifizieren. Vor- und Nachteile der Änderung abwägen, Selbstwirksamkeit und -vertrauen bewerten und aufbauen, zirkuläre Diskussionen vermeiden.
2. Unterstützung anbieten und eine Allianz mit dem Patienten und der Familie aufbauen.
3. Einbeziehung des Partners, anderer Haushaltsmitglieder oder des Betreuers, die Einfluss auf den Lebensstil des Patienten haben können.
4. Bei Diskussion von Verhaltensänderungen die **OARS**-Methode¹ (offene Fragen, Würdigung, reflektierendes Zuhören, Zusammenfassen) anwenden.
5. Beratung auf die Kultur, Gewohnheiten und Situation des einzelnen Patienten zuschneiden.
6. Nutze **SMART**-Zielsetzung² (Ziele für Veränderungen verhandeln, die spezifisch, messbar, erreichbar, realistisch und fristgerecht sind). Nachverfolgen der Ziele und Aufzeichnen der Fortschritte in einem gemeinsamen Datensatz.

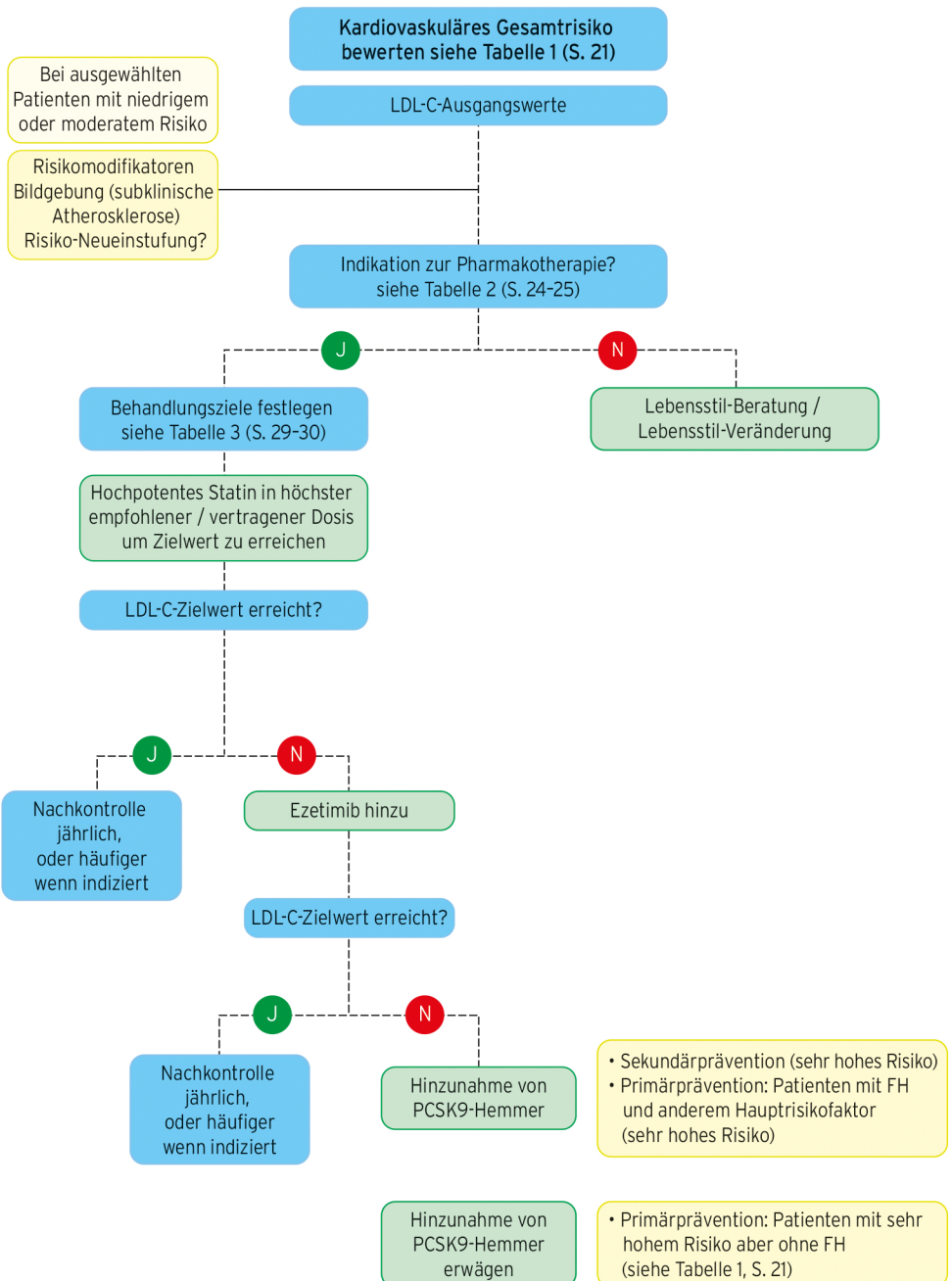
¹ **OARS**: **O**pen-ended questions, **A**ffirmation, **R**eflective listening, **S**ummarising

² **SMART**: **S**pecific, **M**easurable, **A**chievable, **R**ealistic and **T**imely

Zentrale Abbildung A) Obere Tafel: LDL-Cholesterin-Therapiezielwerte (LDL-C) in verschiedenen Kategorien des kardiovaskulären Gesamtrisikos.



Zentrale Abbildung B) Untere Tafel: Behandlungsalgorithmus zur medikamentösen LDL-C-Senkung





ESC

European Society
of Cardiology

© 2019 European Society of Cardiology

Diese Pocket-Leitlinie darf in keiner Form, auch nicht auszugsweise, ohne ausdrückliche Erlaubnis der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. vervielfältigt oder übersetzt werden.

Dieser Kurzfassung liegen die „2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk“ zugrunde.

European Heart Journal; 2019 - doi: 10.1093/eurheartj/ehz455

Herausgeber ist der Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V.; bearbeitet wurden die Leitlinien im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin.

Haftungsausschluss: Die von der DGK adaptierten ESC-Leitlinien geben die Ansichten der ESC/DGK wieder und wurden unter sorgfältiger Prüfung der wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnisse und der zum Zeitpunkt ihrer Datierung verfügbaren Evidenz erstellt.

Die DGK ist nicht verantwortlich für Widersprüche, Diskrepanzen und/oder Uneindeutigkeiten zwischen den DGK-Leitlinien und anderen von den zuständigen Gesundheitsinstitutionen veröffentlichten offiziellen Empfehlungen oder Leitlinien, insbesondere in Bezug auf gebotene Maßnahmen zur Gesundheitsversorgung oder auf Behandlungsstrategien. Die Angehörigen der Heilberufe werden ermutigt, die DGK-Leitlinien bei der Ausübung ihrer klinischen Diagnosen sowie bei der Festlegung und Umsetzung präventiver, diagnostischer oder therapeutischer medizinischer Strategien umfänglich zu berücksichtigen. Die DGK-Leitlinien heben jedoch in keiner Weise die individuelle Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe auf, angemessene und sachgerechte Entscheidungen unter Berücksichtigung des Gesundheitszustands des einzelnen Patienten und gegebenenfalls in Absprache mit diesem und dem Pflegepersonal des Patienten zu treffen. Die DGK-Leitlinien befreien die Angehörigen der Heilberufe auch nicht davon, die einschlägigen offiziellen aktualisierten Empfehlungen oder Leitlinien der zuständigen Gesundheitsinstitutionen sorgfältig und umfassend zu berücksichtigen, um den Fall jedes einzelnen Patienten im Lichte der wissenschaftlichen Erkenntnisse und gemäß den jeweiligen einschlägigen ethischen und beruflichen Pflichten zu behandeln. Ebenso liegt es in der Verantwortung der Angehörigen der Heilberufe, die zum Zeitpunkt der Verordnung geltenden Regeln und Vorschriften für Arzneimittel und Medizinprodukte zu beachten.



**Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
– Herz- und Kreislaufforschung e.V.
*German Cardiac Society***

Grafenberger Allee 100 · D-40237 Düsseldorf
Tel.: +49 (0)211600692-0 · Fax: +49 (0)211600692-10
E-Mail: info@dgk.org · Internet: www.dgk.org

www.escardio.org / www.dgk.org

Börm Bruckmeier Verlag GmbH

978-3-89862-995-9



9 783898 629959