

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Editorial-Serie: Die neuen
Guidelines der ESC 2019 European
Society of Cardiology (ESC) /
European Society of Atherosclerosis
(EAS) Guidelines for the Management
of Dyslipidaemias: Lipid
Modification to reduce
cardiovascular Risk**

Zweiker R

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2019; 26
(11-12), 295-297*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Krause & Pachernegg GmbH • Verlag für Medizin und Wirtschaft • A-3003 Gablitz

P.b.b. 02Z031105M,

Verlagsort: 3003 Gablitz, Linzerstraße 177A/21

Preis: EUR 10,-

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

2019 European Society of Cardiology (ESC) / European Society of Atherosclerosis (EAS) Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to reduce cardiovascular Risk

R. Zweiker

■ Einleitung

Die herausragende Bedeutung von erhöhten Blutfettwerten als einer der wichtigsten Risikofaktoren für die Atherosklerose ist unumstritten. In großen epidemiologischen Studien können sämtliche gefäßassoziierten Ereignisse wie akute und chronische Koronarsyndrome, zerebrovaskuläre Ereignisse oder die arterielle Verschlusskrankung der unteren Extremitäten mit erhöhten LDL-Spiegeln, dem Apolipoprotein B, aber auch anderen weniger bekannten Blutfettwerten wie dem Lipoprotein(a) korreliert werden. Es ist somit nicht mehr von einer LDL-„Hypothese“ als wesentlichen treibenden Faktor der Atherosklerose auszugehen. Dieser Zusammenhang kann als gesichert angesehen und LDL mit einem „Toxin“ [persönliche Kommunikation H. Drexel, Feldkirch] verglichen werden. Als Konsequenz aus dieser Datenlage wurden zahlreiche Studien zur Auswirkung der Lipidsenkung auf atherosklerotische Ereignisse durchgeführt, wobei vor allem durch die Einführung der PCSK9-Antikörper-Therapie mit der Veröffentlichung von Endpunktstudien mit 46.000 Patienten ein neuer wesentlicher Meilenstein in der Lipidtherapie gesetzt werden konnte.

Aus diesen Gründen wurde die neue ESC-Richtlinie zur Abklärung und Behandlung von erhöhten Lipidwerten Anfang September 2019 in Paris beim Weltkongress für Kardiologie vorgestellt und gleichzeitig im *European Heart Journal* veröffentlicht [1]. Das Dokument umfasst 78 Seiten, die Bibliographie 608 Zitate, es wurde somit eine ausführliche Darstellung der Evidenzlage und der daraus ableitbaren Empfehlungen vorgelegt.

■ Was sind die wesentlichen Neuerungen 2019?

Risikostratifizierung

Die Entwicklung der Atherosklerose wird als Kontinuum angesehen, im Rahmen dessen es zu einer über die Lebenszeit kumulierten Belastung des Gefäßsystems durch LDL-Cholesterin (und sämtlicher weiterer Risikofaktoren wie Blutdruck, Blutzucker etc.) kommt. Dem entsprechend wird der individuellen Risikostratifizierung breiter Raum eingeräumt. Dies deshalb, weil bei besonders hohem atherosklerotischem Risiko noch größere Vorteile aus einer gravierenden Reduktion von LDL gezogen werden können. Selbstverständlich können auch bei Niedrigrisikopatienten Ereignisse durch eine medikamentöse Lipidsenkung vermieden werden, der absolute Behandlungsvorteil ist auf kurze Sicht geringer und tritt später zutage. Um



Univ.-Prof.
Dr. Robert Zweiker

das Risiko besser einschätzen zu können, ist eine scharfe Trennlinie zwischen Primärprävention (= Personen ohne Atherosklerose) und Sekundärprävention (= Patienten nach durchgemachtem atherosklerotischem Ereignis) nicht mehr aufrecht zu erhalten, da auch eine subklinische Atherosklerose erhöhte Risiken bedeutet. Diesbezüglich wird in den Richtlinien eine differenzierte Bildgebung vorgeschlagen: Koronar-CT mit Agatston-Score >100 | FCDS der Karotis oder der Femoralis mit > 50 % lumeneinengenden Plaques bedeuten ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ansonsten wird für die Risikostratifizierung in der Primärprävention die Verwendung der graphischen SCORE- (Systematic Coronary Risk Estimation-) Tabelle empfohlen. Plakativ wird die Verwendung des „Risikoalters“ in der Primärprävention vorgeschlagen (die Ereigniswahrscheinlichkeit bei einem 40-jährigen Raucher mit Risikofaktoren ist ident mit der eines 65-jährigen ohne manifeste Risikofaktoren). Patienten mit bereits manifester atherosklerotischer Erkrankung sowie Diabetiker werden durch das SCORE-System nicht erfasst, sie weisen ohnehin ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf (Tab. 1).

Lipoproteine

Lipoproteine mit einer Größe < 70 nm können die Endothelbarriere überwinden und somit zur Cholesterinablagerung beitragen. Dies betrifft vor allem ApoB-haltige Lipoproteine. Über diese und vor allem über die LDL-Konzentration im Plasma ist die lebenslange atherosklerotische Gesamtbelastung

Tabelle 1: Atherosklerose: Risikostratifizierung. Mod. nach [1]. © R. Zweiker

Sehr hohes Risiko	– Atherosklerotische Erkrankung – Herz-CT: 2 Plaques > 50 % Agatston-Score > 100 – FCDS Karotis/Femoralis: Plaque > 50 % – Diabetes + Endorganschaden oder 3 Risikofaktoren – Niereninsuffizienz GFR < 30 – SCORE > 10 % – Familiäre Hyperlipidämie + Risikofaktor
Hohes Risiko	– Triglyzeride > 310 oder LDL > 190 – Familiäre Hyperlipidämie – Diabetes > 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 5 % < 10 %
Moderates Risiko	– Diabetes < 10 Jahre – Niereninsuffizienz GFR 30–59 – SCORE > 1 % < 5 %
Niedriges Risiko	– SCORE < 1 % < 5 %

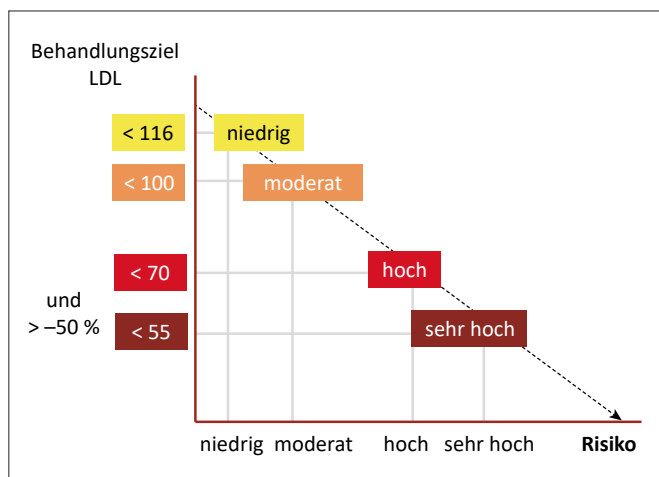


Abbildung 1: LDL-Zielwerte für die Lipidtherapie in Abhängigkeit vom atherosklerotischen Risiko. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

für den Organismus definierbar. Beachtung verdient auch das Lipoprotein(a), extrem erhöhte Spiegel (> 180 mg/dl) bedingen ein stark erhöhtes Atheroskleroserisiko, 90 % des Lp(a)-Spiegels sind erblicher Natur. Für die Messung der Blutfettwerte sind im Allgemeinen keine Nüchtern-Werte erforderlich.

Empfohlen wird die Messung von Gesamtcholesterin, HDL und Triglyzeriden. Bei Triglyzeridspiegeln < 400 kann LDL mittels der Friedewald-Formel berechnet werden. Bei Triglyzeriden > 400 , sehr niedrigen LDL-Spiegeln, Diabetes oder Übergewicht wird eine Bestimmung des Non-HDL-Cholesterins empfohlen. Apo-B-Spiegel sind unabhängiger von Begleitfaktoren und weisen eine erhöhte Genauigkeit in der Prognose des atherosklerotischen Risikos auf. Lp(a) soll einmal im Leben gemessen werden, um Personen mit sehr hohem Risiko (> 180 mg/dl) zu erkennen.

Zielwertdefinition

Daten aus den großen multizentrischen Studien zeigen einen direkten Zusammenhang zwischen der Reduktion des LDL-Spiegels und dem dadurch erzielbaren Rückgang von atherosklerotischen Ereignissen. Dies ist konsistent für Therapiestudien mit Statinen, Ezetimib und den PCSK9-Inhibitoren. Es kann bislang kein Grenzwert für das LDL festgemacht werden, unter dem das Risiko wieder ansteigt. In Abstimmung auf das individuelle Risiko wird daher ein individuelles Behandlungsziel festgelegt, wobei sich die durch die Evidenzlage abgesicherten Zielwerte seit den Richtlinien 2016 deutlich nach unten bewegt haben. So wird bei Hochrisikopatienten ein LDL-Ziel < 55 mg/dl, jedenfalls aber eine Reduktion von -50 % angestrebt, bei Rezidivereignissen wird sogar < 40 mg/dl als LDL-Zielwert definiert (Abb. 1).

Als sekundäres Therapieziel wird ein Non-HDL-Cholesterinziel angestrebt, das jeweils 30 mg/dl über den LDL-Zielwerten liegt.

Nicht-medikamentöse Lipidsenkung

Epidemiologische Studien zeigen, dass eine frucht- und gemüseriche Kost mit Nüssen, Fisch, Joghurt und Vollkorn und eine Reduktion von rotem Fleisch, Kohlenhydraten und Salz die kardiovaskuläre Ereignisrate reduzieren. Weiters wirken sich pflanzliche anstelle von tierischen Fetten sowie das Ver-

wenden von mehrfach ungesättigten Fetten sowie Olivenöl günstig auf Atherosklerose-Endpunkte aus.

Gesättigte Fettsäuren haben den stärksten Effekt auf das LDL. Je 1 % mehr Energie-Zufuhr steigt das LDL um 0,8–1,6 mg/dl. Erhöhte Zufuhr von ungesättigten Fetten gewonnen aus Sonnenblumen, Raps, Oliven etc. reduzieren das LDL um 0,26–0,4 mg/dl. Bei Übergewicht reduziert eine Gewichtsabnahme von 10 kg das LDL nur um 0,2 mg/dl. Auch vermehrte körperliche Bewegung bewirkt eine Senkung des LDL-Wertes. Beides führt jedoch zu einer Steigerung der HDL-Werte (4 mg/dl bei -10 kg Körpergewicht).

Die ideale Kost besteht aus ca. 45–55 % Kohlenhydraten, < 35 % Fett (va. pflanzlich) und aus Proteinen.

Nahrungsergänzungsmittel

Eine geringe Senkung von erhöhten Lipidwerten ist durch folgende Nahrungsergänzungen gezeigt:

Phytosterole (LDL -7 bis 10 %) | Roter Hefereis (LDL bis zu -20 %) | Ballaststoffe (LDL -3 bis 5 %).

Medikamentöse Lipidsenkung

Auf Basis der breit etablierten Therapie mit Statinen, dem Resorptionshemmer Ezetimib sowie mit Einschränkungen von Fibraten und den Gallensäurehemmern Cholestyramin bzw. Cholestipol stellen die PCSK9-Inhibitoren eine bislang unerreichte Qualität in Bezug auf die Erreichbarkeit niedrigerer Ziellipidwerte dar.

Die mittels Statintherapie erzielte LDL-Senkung um 1 mmol (ca. 39 mg/dl) bewirkt eine Reduktion von -22 % der Gefäßereignisse, -23 % der koronaren Ereignisse, -20 % koronare Todesfälle, -17 % weniger Schlaganfälle und -10 % Gesamtmortalität innerhalb von 5 Jahren. Die Ereignisreduktion ist im ersten Jahr der Statineinnahme geringer, verdoppelt sich aber bereits ab dem 2. Jahr. Nebenwirkungen wie Myopathien treten in randomisierten klinischen Studien sehr selten auf. Sie sollten nur in seltenen Fällen als tatsächliche Statinunverträglichkeit gewertet werden.

Studien mit den Antikörpern gegen das Protein PCSK9 (Evolocumab, Alirocumab) wurden an > 46.000 Patienten umfassenden Trials (FOURIER, ODYSSEY-OUTCOME) untersucht. PCSK9 bewirkt den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren, die von der Leberzellmembran in den Hepatozyten gelangen. Mit dessen Hemmung gelangen mehr LDL-Rezeptoren wieder an die Leberzelloberfläche, wodurch eine Senkung des LDL-Spiegels um bis zu -60 % kann erreicht werden. Kardiovaskuläre Endpunkte konnten trotz kurzer Studiendauer in eindrucksvoller Weise reduziert werden (-15 % MACE-Rate). Befürchtete Auswirkungen von sehr stark erniedrigten LDL-Spiegeln auf die Kognition konnten in Studien nicht gezeigt werden, sodass es bislang für den LDL-Spiegel keinen Hinweis auf einen unteren Grenzwert gibt. PCSK9-Inhibitoren sind indiziert, wenn es mit der maximal tolerierten Statindosis in Kombination mit Ezetimib nicht gelingt, den durch das Ausgangsrisiko definierten LDL-Zielwert zu erreichen (Tab. 2).

Der vorgeschlagene Therapiealgorithmus findet sich in Abbildung 2.

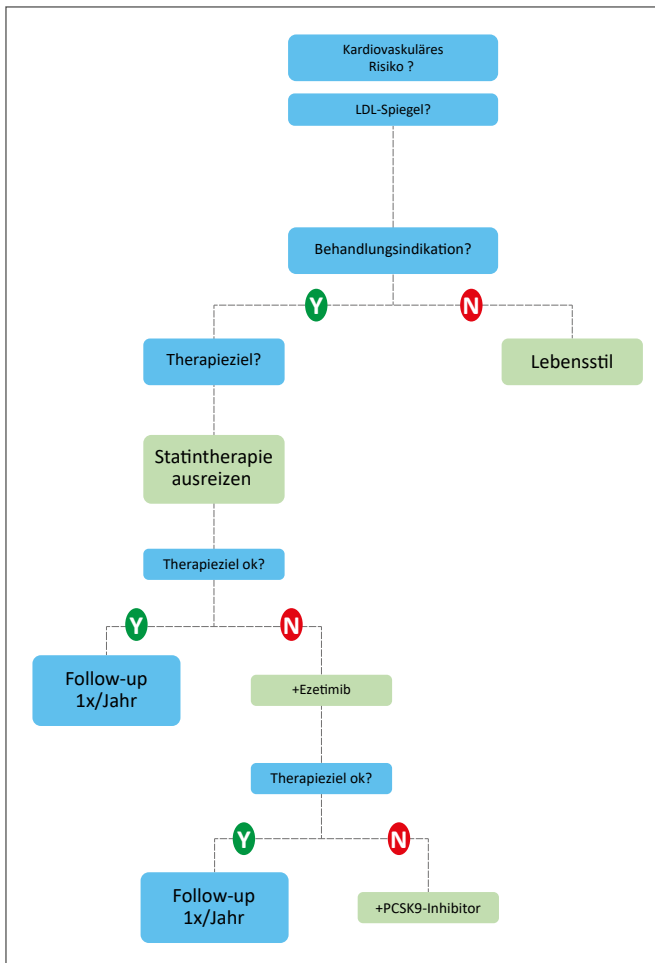


Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die Therapie mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko und dem LDL-Zielwert. Erstellt nach [1]. © R. Zweiker

Literatur:

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskiran MR, Tokgozlu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2019. pii: ehz455. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455 [E-pub ahead of print].

Korrespondenzadresse:

Univ.-Prof. Dr. Robert Zweiker

Abteilung für Kardiologie

Medizinische Universität Graz

A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15

E-Mail: robert.zweiker@medunigraz.at

Tabelle 2: LDL-Senkung durch Statine/Ezetimib/PCSK9-Inhibitoren bzw. Kombinationen. © R. Zweiker

Cholesterinsenker	Ausmaß der LDL-Senkung
Niedrig-wirksames Statin	–30 %
Hoch-wirksames Statin	–50 %
Hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–65 %
PCSK9-Inhibitor	–60 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin	–75 %
PCSK9-Inhibitor + hoch-wirksames Statin + Ezetimib	–85 %

Zusammenfassung

1. Die Rolle des LDL in der Entstehung der Atherosklerose sowie die Ereignisverminderung durch eine entsprechende LDL-Senkung sind eindrucksvoll belegt.
2. PCSK9-Inhibitoren ermöglichen in kardiovaskulären Hochrisikopatienten zusätzlich zur Basistherapie mit Statinen und Ezetimib eine klinisch signifikante Ereignisreduktion.
3. Durch bessere bildgebende Techniken ist eine frühzeitige Erfassung einer subklinischen Atherosklerose und somit eines erhöhten Ereignisrisikos möglich.
4. Die Messung des Apolipoprotein-B-Spiegels stellt bei speziellen Patientenkollektiven (Übergewicht, hohe Triglyzeride, sehr niedrige LDL-Spiegel, Diabetes) ein genaueres Maß für die atherosklerotische Risikobeurteilung dar.
5. Eine einmalige Messung von Lipoprotein(a) kann eine Hochrisikopopulation erfolgreich identifizieren.
6. Der LDL-Zielwert liegt bei Hochrisikopatienten bei –50 % vom (unbehandelten) Ausgangs-LDL und absolut bei < 55 mg/dl bei sehr hohem und < 70 mg/dl bei hohem Risiko.
7. Wenn nach einem akuten Koronarereignis nach 4–6 Wochen der Zielwert trotz Hochdosisstatin + Ezetimib nicht erreicht ist, ist ein PCSK9-Inhibitor indiziert.
8. Eine Statintherapie ist nicht indiziert bei Dialysepatienten ohne Vortherapie oder bei > 75-Jährigen mit einer primärpräventiven Indikation.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung