

Journal für Kardiologie

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2020

// Practical realization of
ESC-Guidelines to reduce
LDL-cholesterol

Huber K, Drexel H, Alber H, Auer J
Delle Karth G, Ebenbichler C
Fasching P, Globits S, Hödl R
Hoppichler F, Lang W, Ludvik B
Metzler B, Podcizek-Schweighofer A
Roithinger FX, Saely CH
Scherthaner GH, Silbernagel G
Siostrzonek P, Speidl WS, et al.
*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology* 2020; 27
(5), 181-187

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

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

Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2020

Erstautoren: K. Huber¹, H. Drexel², Koautoren: H. Alber³, J. Auer⁴, G. Delle Karth⁵, C. Ebenbichler⁶, P. Fasching⁷, S. Globits⁸, R. Hödl⁹, F. Hoppichler¹⁰, W. Lang¹¹, B. Ludvik¹², B. Metzler¹³, A. Podcizek-Schweighofer¹⁴, F. X. Roithinger¹⁵, C. H. Saely^{2,16}, G. H. Scherthaner¹⁷, G. Silbernagel¹⁸, P. Siostrzonek¹⁹, W. S. Speidl²⁰, T. Stulnig²¹, H. Toplak²², A. Vonbank^{2,23}, T. Wascher²⁴, F. Weidinger²⁵, R. Zweiker²⁶ für das österreichische Expertenteam zur praktischen LDL-C-Senkung

Kurzfassung: Die neuen Leitlinien der ESC zum „Management der Dyslipidämien: Lipidmodifikation zur Senkung des kardiovaskulären Risikos“ stehen im Vordergrund dieses „Update“ und sollen die Umsetzung der neuen Vorgaben in der klinischen Praxis erleichtern.

Schlüsselwörter: Dyslipidämie, ESC-Leitlinie, Lipidmodifikation, kardiovaskuläres Risiko

Abstract: Practical realization of ESC-Guidelines to reduce LDL-cholesterol. The new ESC guidelines for „The Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Car-

diovascular Risk“ stand in the foreground of this update and may help to realize these new specifications in clinical practice. *J Kardiologie* 2020; 27 (5): 181–7.

Key words: Dyslipidemia, ESC-guidelines, lipid modification, cardiovascular risk

■ Einleitung

2017 erschien im *Journal für Kardiologie* der Beitrag „Praktische Umsetzungen der Richtlinien zur LDL-C-Senkung“ [1]. Seither wurden die Ergebnisse der kardiovaskulären PCSK9-Inhibitor-Endpunktstudien ODYSSEY OUTCOMES, SPIRE I und II und FOURIER sowie eine Reihe von Subgruppenanalysen dieser Studien publiziert. Aufgrund dieser neuen Evidenz entschloss sich die European Society of Cardiology (ESC), zusammen mit der European Atherosclerosis Society (EAS), die Dyslipidämie-Guidelines von 2016 bereits 2019 zu erneuern und den üblichen 5-Jahres-Rhythmus zu verkürzen. Diese wurden anlässlich des Kongresses der ESC Anfang September 2019 in Paris präsentiert, wobei die LDL-Cholesterin- (LDL-C-) Zielwerte aufgrund der überzeugenden Datenlage weitergesenkt wurden [2]. Die Guidelines überarbeiteten insbesondere die Empfehlung für Patienten mit sehr hohem Risiko.

Im vorliegenden Positionspapier sollen nun Neuerungen in der Beurteilung und Behandlung der Hypercholesterinämie im Lichte dieser Erkenntnisse diskutiert werden. Versäumnisse im Management der Hypercholesterinämie, die bereits in der vorangegangenen Publikation angesprochen wurden, bestehen zum Teil weiter, weshalb auch an dieser Stelle auf sie hingewiesen wird und mögliche Lösungsansätze präsentiert werden.

■ Labormethoden für LDL-C

Die häufigste Methode zur LDL-C-Abschätzung ist die Friedewald-Formel: LDL-C = Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin minus 1/5 der Triglyzeride, alle Werte in mg/dl. Diese

Formel ist korrekt bis zu einem Triglyzeridwert von 400 mg/dl, schon ab einem Triglyzeridwert von 200 mg/dl sollte das Nicht-HDL-Cholesterin als Differenz von Gesamt-Cholesterin minus HDL-Cholesterin berechnet werden. Die Zielwerte davon sind 30 mg/dl höher als jene des LDL-C. Diese Vorgangsweise ist in den Guidelines explizit empfohlen.

■ Substanzen zur LDL-C-Senkung

Die 3 wichtigsten Substanzklassen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen – Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer – zur Senkung des LDL-Cholesterins für die Praxis sind evidenzbasiert. Tabelle 1 zeigt die zu erwartende LDL-C-Senkung in Abhängigkeit von der Intensität der Therapie [2].

Für alle drei Klassen von Lipidsenkern konnte in randomisierten, kontrollierten Studien der Nachweis erbracht werden, dass die Senkung des LDL-C zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos und der Mortalität führt [3–5]. So führt eine Senkung des LDL-C um 39 mg/dl zu einer Reduktion von Myokardinfarkten um 21 % und zu einer Reduktion der Gesamtmortalität um 12 % [3].

Die Bedeutung des LDL-C-Ausgangswertes für die Reduktion der kardiovaskulären Ereignisse und der Gesamtmortalität wurde in einer Meta-Analyse aus 34 Studien mit insgesamt mehr als 136.000 eingeschlossenen Patienten nachgewiesen. Dabei hat sich gezeigt, dass Patienten mit höheren LDL-C-Ausgangswerten (>100 mg/dl) besonders von einer intensiven LDL-C-Senkung profitieren [6].

Eingelangt am 13.02.2020; angenommen am 14.02.2020

Aus der ¹3. Med. Abteilung mit Kardiologie und Internistischer Intensivmedizin, Wilhelminenspital, und Sigmund Freud Privatuniversität, Medizinische Fakultät, Wien; ²VIVIT, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch; ³Abt. f. Innere Med. u. Kardiologie, Klinikum Klagenfurt; ⁴Innere Medizin 1 mit Kardiologie, Interne Intensivmedizin und Akutgeriatrie/Remobilisation, A. ö. KH St. Josef, Braunau; ⁵Abteilung f. Kardiologie, Krankenhaus Nord/ Klinik Floridsdorf, Wien; ⁶Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin I, Innsbruck; ⁷Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie, und Akutgeriatrie, Wilhelminenspital der Stadt Wien; ⁸Herz-Kreislauf-Zentrum Groß Gerungs; ⁹SKA Rehabilitationszentrum St. Radekund für Herz-Kreislauferkrankungen; ¹⁰Interne Abteilung A. ö. Krankenhaus der Barmherzigen Brüder, Salzburg; ¹¹Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, KH der Barmherzigen Brüder Wien; ¹²Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Department für Nephrologie, Rudolfstiftung, Wien; ¹³Department Innere Medizin, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Innsbruck; ¹⁴Medizinische Abteilung mit Kardiologie, SMZ Süd Kaiser-Franz-Josef-Spital, Wien; ¹⁵II. Interne Abteilung mit Kardiologie und Dialyse, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt; ¹⁶Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Triesen, Liechtenstein und Innere Medizin I, LKH Feldkirch; ¹⁷Klin. Abt. für Angiologie, Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Wien; ¹⁸Klin. Abt. f. Angiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz; ¹⁹Interne II: Kardiologie, KH der Barmherzigen Schwestern Linz; ²⁰Univ.-Klinik f. Innere Med. II, Klin. Abt. f. Kardiologie, Wien; ²¹3. Medizinische Abteilung mit Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel, Wien; ²²Univ.-Klinik f. Innere Medizin, Graz; ²³Innere Medizin I, LKH Feldkirch; ²⁴Medizinische Abt. A + Nephrologie, Wilhelminenspital, Wien; ²⁵Med. Abt. mit Kardiologie, Krankenhaus Rudolfstiftung, Wien; ²⁶Klin. Abt. für Kardiologie, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Internistischer, Notaufnahme, Wilhelminenspital, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@wienkav.at

Tabelle 1: Intensität der lipidsenkenden Therapie

Therapie	Durchschnittliche LDL-C-Reduktion
Moderat dosiertes Statin	~ 30 %
Hoch dosiertes Statin	~ 50 %
Hoch dosiertes Statin plus Ezetimib	~ 65 %
PCSK9-Inhibitor	~ 55 %
PCSK9-Inhibitor plus Statin	~ 75 %
PCSK9-Inhibitor plus Statin plus Ezetimib	~ 85 %

Aus den Effektivitätsdaten der einzelnen lipidsenkenden Therapien lässt sich bei Patienten, die bereits unter Therapie mit Statinen sind, auf deren LDL-C-Ausgangswert schließen (siehe Tabelle 2). Es ist jedoch zu beachten, dass es sich dabei um simplifizierte Schätzwerte gemäß aktuellen Fachinformationen und/oder Literatur handelt.

■ Endpunktstudien der PCSK9-Inhibitoren

Mit den beiden PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab stehen 2 hochpotente Substanzen (monoklonale Antikörper) zur Senkung des LDL-Cholesterins zur Verfügung. Meta-Analysen der Daten der ODYSSEY LONGTERM-Studie (mit Alirocumab) bzw. der OSLER-Analyse (mit Evolocumab) haben gezeigt, dass PCSK9-Hemmer in der Lage sind, kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren [7, 8]. Allerdings basierten diese Ergebnisse nicht auf adäquat statistisch gepowerten Patientenzahlen. Aus diesem Grunde wurden mit beiden Substanzen CV-Endpunktstudien durchgeführt, um die Langzeitwirkung hinsichtlich der Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse, aber auch die Langzeitsicherheit der Substanzen zu evaluieren (ODYSSEY OUTCOMES [9], FOURIER [10]). Ein dritter PCSK9-Hemmer, Bocucizumab, führte zu neutralisierenden Antikörpern, weshalb die SPIRE-Studien abgebrochen wurden, obwohl sie ebenfalls günstige Zwischenergebnisse hatten.

In die ODYSSEY OUTCOMES-Studie wurden insgesamt 18.924 Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, welches 1 bis 12 Monate vor Studienbeginn auftrat (Index-Event) und einem LDL-Wert von ≥ 70 mg/dl eingeschlossen. Die Studienmedikation bestand aus Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen oder Placebo zusätzlich zu einer hochpotenten hoch dosierten 1× täglichen Statindosis von Atorvastatin (40/80 mg), Rosuvastatin (20/40 mg) oder gegebenenfalls der maximal verträglichen Statindosis. Im Verum-Arm wurde die Alirocumab-Dosis unter verblindeten Bedingungen soweit angepasst (i. e. auf 150 mg Alirocumab umgestellt), dass LDL-C-Zielwerte zwischen 25 und 50 mg/dl erreicht wurden. Nach 12 Monaten lag der durchschnittliche LDL-C-Wert in der Alirocumab- (+ Statin-) Gruppe bei 48 mg/dl, im Studienarm mit alleiniger Statin-Therapie hingegen bei 96 mg/dl. Nach 48 Monaten betrugen die erzielten Werte 53 mg/dl, respektive 103 mg/dl. Der zusammengesetzte primäre Endpunkt, bestehend aus Tod durch KHK, nicht tödlichem Myokardinfarkt, tödlichem oder nicht tödlichem Schlaganfall sowie Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris, trat im Alirocumab-Arm bei 12,5 % und in der Placebogruppe bei 14,5 % der Patienten auf ($p < 0,001$). Das bedeutet eine NNT („number needed to treat“) von 49 für 4 Jahre Therapie.

Dabei hatten Patienten mit einem Ausgangs-LDL-C ≥ 100 mg/dl im Vergleich zu jenen mit geringeren Ausgangswerten einen noch größeren absoluten Benefit von der Alirocumab-Therapie, was eine NNT von 16 bedeutet.

Eine präspezifizierte Analyse der ODYSSEY OUTCOMES-Studie hat gezeigt, dass die Gesamtanzahl an verhinderten nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen doppelt so hoch war wie an verhinderten Erstereignissen in ODYSSEY OUTCOMES (vgl. 190 Erstereignisse mit 385 totalen Ereignissen). Somit kann die reduzierte Gesamtereignisrate als umfassenderes Maß für die klinische Effektivität von Alirocumab bei ACS-Patienten gelten als die üblicherweise angegebene Rate an Erstereignissen [5].

Zu Evolocumab hat die FOURIER-Studie [11] bei mehr als 27.000 Patienten gezeigt, dass der PCSK9-Hemmer Evolocu-

Tabelle 2: Abschätzung des LDL-C-Ausgangswertes*

Wirkstoff	Dosierung (mg/Tag)						Faktor
	Atorvastatin	Fluvastatin	Pitavastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin	
Hohe Statindosis	80 40				40 20		×2
Mittlere Statindosis	20 10	80	4 2	80 40	10 5	40 20	×1,67
Niedrige Statindosis		40 20	1	20 10		10	×1,33
Ezetimib/ Fibrate			alle				×1,25
Ionenaustauscher			alle				×1,1
Metabolismus (CYP450)	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C9 (minimal)	CYP3A4 (minimal)	CYP2C9 (minimal)	CYP3A4	

*Simplifizierte Schätzwerte gemäß aktuellen Fachinformationen und/oder Literatur.

Berechnung: Aktueller LDL-C-Wert unter Therapie mal Faktor. Bei Kombinationstherapien die Faktoren multiplizieren (nicht addieren).
→ geschätzter LDL-C-Ausgangswert ohne Therapie. Dieser Wert ist patientenindividuell und kann sehr unterschiedlich sein.

maß „on-top“ der lipidsenkenden Maßnahmen (69 % Hochdosisstatin) zu einer 15%igen relativen Risikoreduktion des kombinierten primären Endpunktes (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris sowie koronare Revaskularisation) und zu einer 20%igen relativen Risikoreduktion des „key secondary endpoint“ (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall) führt.

Subanalysen mit PCSK9-Hemmern haben bei Patienten mit kurz zurückliegendem Myokardinfarkt [12], Patienten mit mehreren Infarkten oder Diabetes [13, 14] sowie Patienten mit Mehrgefäßerkrankungen [15, 16] gezeigt, dass diese besonders von der Behandlung mit dem PCSK9-Inhibitor profitieren, da deren absolut gesehenes Risiko höher ist. Zuletzt konnte eindrucksvoll gezeigt werden, dass bei diesen ACS-Patienten die Rate an ischämischen Insulten durch Alirocumab um ein Viertel gesenkt wurde, ohne dass hämorrhagische Insulte anstiegen. Dies ist ein starker Beweis, dass sehr niedriges LDL-C Insulte verhindert [17].

In beiden kardiovaskulären PCSK9-Hemmer-Endpunktstudien (ODYSSEY OUTCOMES und FOURIER) wurde das Prinzip „The lower, the better“ bestätigt. Mit dieser Erkenntnis sollte es in Zukunft leichter möglich sein, kardiovaskuläre Hoch- und Höchst-Risikopatienten einer adäquaten, „Guideline“-empfohlenen lipidsenkenden Therapie zuzuführen.

Durch „Mendelian Randomization“-Studies wurde zusätzlich bewiesen, dass LDL-C ein kausales Toxin für die Entstehung und Progression der Atherosklerose darstellt. Diese Erkenntnis ist ein weiterer Grund, LDL-C tiefer zu senken. Es gilt das Gesetz der lebenslangen Exposition der Arterienwand für LDL, je stärker und längerdauernd das Toxin einwirkt, umso schlechter; sehr ähnlich also wie die Quantifikation des Rauchens mittels „pack years“. Da das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, durch die kumulative Belastung mit LDL-C und anderen ApoB-enhaltenden Lipoproteinen mitbestimmt wird, ist der frühzeitige Beginn einer effektiven lipidsenkenden Therapie von essenzieller Bedeutung. Es gilt daher neben dem Prinzip „the lower, the better“ auch die

Tabelle 3: Zielwerte der ESC/EAS zur Behandlung der Hypercholesterinämie. Erstellt nach [2].

Das LDL-Ziel für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko SCORE [†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 10 %)	Klasse	Evidenzlevel
Reduktion um min. 50 % UND < 55 mg/dl Dokumentierte atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD), klinisch oder eindeutig durch Bildgebung – Akutes Koronarsyndrom (ACS, Myokardinfarkt [MI] oder instabile Angina pectoris) – Koronare Revaskularisation (PCI) – Bypass (CABG) – andere arterielle Revaskularisationsverfahren – Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke (TIA) – Periphere arterielle Verschlusskrankung (PAVK) – Signifikante Plaques (durch Bildgebung eindeutig dokumentiert**) Diabetes mit Endorganschaden*** oder mit zumindest 3 großen, weiteren Risikofaktoren (z. B. Rauchen, Hypertonie oder Dyslipidämie) Langjähriger (> 20 Jahre) Typ-I-Diabetes mit frühem Beginn in der Kindheit (zwischen dem 1. und 10. Lebensjahr) Schwere chronische Nierenerkrankung (GFR < 30 ml/min/1,73 m ²) Familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder einem anderen großen Risikofaktor SCORE ≥ 10 %	I	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko**** SCORE [†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 5 %); Framingham ^{††} (10-Jahresrisiko > 20 %)		
Reduktion um min. 50 % UND < 70 mg/dl Deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren (z. B. Triglyzeride > 310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dl oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg) FH ohne andere große Risikofaktoren Diabetes ohne Endorganschaden***, mit Diabetesdauer ≥ 10 Jahren oder einem weiteren zusätzlichen Risikofaktor. Mittelgradige chronische Nierenerkrankung (GFR 30–59 ml/min/1,73 m ²) SCORE ≥ 5 % und < 10 %	I	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit moderatem kardiovaskulärem Risiko SCORE [†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≥ 1 % und ≤ 5 %)		
< 100 mg/dl Junge Diabetiker (Typ I < 35 Jahre, Typ II < 50 Jahre) mit Diabetesdauer < 10 Jahren, ohne weitere Risikofaktoren SCORE ≥ 1 % und < 5 %	IIa	A
Das LDL-Ziel für Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko SCORE [†] (10-Jahresrisiko für fatale CVD ≤ 1 % und ≤ 5%)		
< 116 mg/dl Junge Diabetiker (Typ I < 35 Jahre, Typ II < 50 Jahre) mit Diabetesdauer < 10 Jahren, ohne weitere Risikofaktoren SCORE < 1 %	IIb	A

* ohne lipidsenkende Therapie; ** z. B. Koronarangiographie, CT-Scan als Mehrgefäße Koronarerkrankung mit 2 großen Koronargefäßen mit > 50 % Stenosegrad; ***Endorganschaden ist definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie; **** alle anderen Diabetiker (bei jungem Typ 1: auch moderates/niedriges Risiko möglich); † SCORE basiert auf den Daten von 12 europäischen Kohortenstudien mit insgesamt mehr als 205.000 Teilnehmern und gibt Aufschluss über das kardiovaskuläre Mortalitätsrisiko, gerechnet auf 10 Jahre bzw. bis zum 60. Lebensjahr [Conroy RM et al., Eur Heart J 2003; 24: 987–1003]. †† Die Framingham-Tabellen basieren auf Daten der Framingham-Heart-Studie mit rund 5000 Teilnehmern und liefern eine Abschätzung des absoluten KHK-Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren (bezogen auf die Endpunkte tödlicher/nicht tödlicher Myokardinfarkt sowie plötzlicher Herztod [Wilson PW et al., Circulation 1998; 97: 1837–47]).

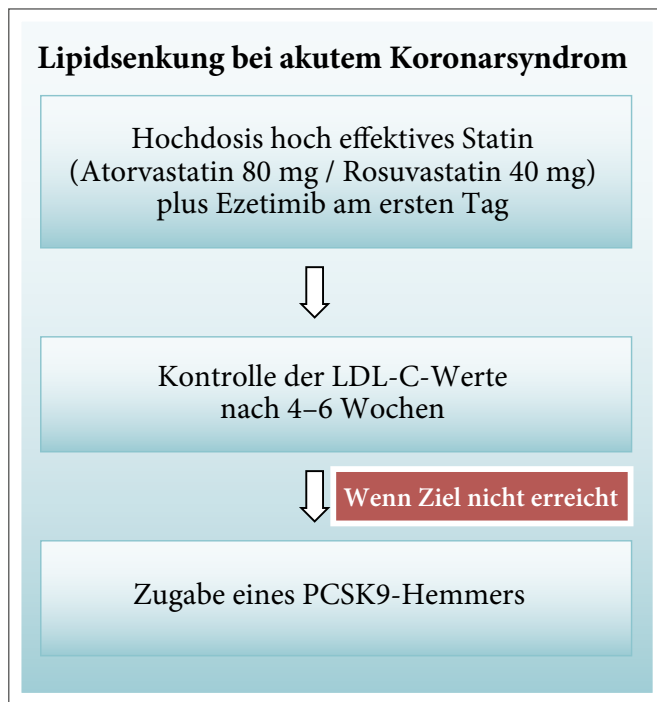


Abbildung 1: Lipidsenkung bei akutem Koronarsyndrom.
© Die Autoren

Prinzipien „the earlier, the better“ bzw. „the longer, the better“ zu berücksichtigen.

■ NEU: LDL-C < 55 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko

Aufgrund der starken Evidenz durch die neuen CV-Endpunktstudien IMPROVE-IT, FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES war es notwendig, die LDL-C-Zielwerte zu senken: Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) der aktualisierten Ausgabe von 2019 empfehlen ein je nach CV-Risiko adaptiertes Vorgehen mit entsprechenden, neuen LDL-C-Zielwerten [2]. So liegt der LDL-C-Zielwert für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko nun bei < 55 mg/dl UND es ist zuerst eine Reduktion um mindestens 50 % vom unbehandelten LDL-Ausgangswert anzustreben (Tab. 3). Ein sehr hohes Risiko haben Patienten mit dokumentierter atherosklerotisch-kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), FH-Patienten mit ASCVD oder in der Primärprävention mit zusätzlichem großem Risikofaktor. Alle Diabetes-Patienten mit Endorganschaden (alleine Mikroalbuminurie genügt!) gelten als Menschen mit sehr hohem Risiko, auch Patienten mit lange bestehendem und früh aufgetretenem Diabetes mellitus Typ I oder mit Endorganschäden sowie Patienten mit schwerer, chronischer Niereninsuffizienz.

Erreichen Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko den LDL-Wert < 55 mg/dl trotz maximal dosierten Statinen in der Kombination mit Ezetimib nicht, so ist die Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen (Empfehlungsgrad IA). Diese Empfehlung basiert auf den Daten der FOURIER- (Evolocumab) [11] und ODYSSEY OUTCOMES-Studie (Alirocumab) [9].

Für Patienten mit einer ASCVD und einem weiteren vaskulären Ereignis innerhalb von 2 Jahren (Re-Event), das trotz ma-

ximal tolerierter Statin-basierter Therapie aufgetreten ist, wird ein LDL-C < 40 mg/dl empfohlen.

Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko ist der Zielwert < 70 mg/dl. Dazu zählen etwa Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie (ohne ASCVD), Diabetiker ohne Endorganschaden und Diabetesdauer über 10 Jahren oder zusätzlichem Risikofaktor oder Patienten mit mittelschwerer chronischer Niereninsuffizienz.

Bei moderatem Risiko empfehlen die ESC/EAS-Guidelines ein LDL-C < 100 mg/dl und selbst Patienten mit geringem Risiko sollten ein LDL-C von < 116 mg/dl unterschreiten.

Für Patienten mit akutem Koronarsyndrom wird, unabhängig vom LDL-C-Wert, die Gabe eines hochpotenten Statins in Höchstdosis 1–4 Tage nach dem CV-Ereignis empfohlen. Nach 4–6 Wochen sollte eine LDL-C-Kontrolle erfolgen. Ist das LDL-C-Ziel von < 55 mg/dl trotz hoch dosiertem Statin plus Ezetimib nicht erreicht, wird die Gabe eines PCSK9-Inhibitors empfohlen. Bei Hochrisikopatienten mit Akut-PCI oder elektiver PCI wird eine Vorbehandlung, sprich „loading“, mit hochpotenten Statinen empfohlen [2].

Viele nationale und internationale Experten empfehlen, noch im Krankenhaus die Statintherapie mit Ezetimib zu kombinieren (Abb. 1) und nicht erst in einem weiteren Schritt Ezetimib zu ergänzen. Dies ist in vielen österreichischen Zentren bereits erprobt, derzeit aber nicht Teil der ESC/EAS-Leitlinien. Ein neues Positionspapier der ESC folgt dieser Strategie [18], vor allen aus Gründen der besseren Adhärenz und früheren Erreichbarkeit der Zielwerte. Sowohl ESC als auch EAS haben Task Forces gebildet, welche die praktischen Aspekte der Implikationen und Implementierung ihrer Guidelines weiter präzisieren sollen.

■ „The higher the risk, the lower the LDL-C“

Das Prinzip „the lower, the better“, derzeit zumindest bis hinab zu LDL-C-Werten von 40 mg/dl, leitet sich aus den Ergebnissen verschiedener Studien ab und entspricht den Normwerten von Neugeborenen oder von extrem gesund ernährten Bevölkerungskollektiven [19–21].

Über die klinischen Auswirkungen extrem niedriger LDL-C-Werte (< 25 mg/dl) ist nur wenig bekannt. Aus Sicht der Autoren spricht jedoch nichts für eine Änderung der lipidsenkenden Therapie, wenn derart niedrige LDL-C-Werte erreicht werden. In den aktuellen, amerikanischen Guidelines der American Heart Association (AHA), die im November 2018 erschienen sind, wird hingegen bei Erreichen von LDL-C-Werten < 25 mg/dl unter Therapie mit einem PCSK9-Inhibitor in 2 aufeinanderfolgenden Messungen eine klinische Einschätzung empfohlen, ob die lipidsenkende Therapie de-intensiviert werden soll, da die Langzeit-Sicherheit derart niedriger LDL-C-Spiegel unbekannt ist [22]. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Messgenauigkeit bzw. die Berechnungsgenauigkeit so niedriger LDL-C-Werte nicht gut ist.

Nicht zuletzt konnte nachgewiesen werden, dass eine intensive LDL-C-Senkung sowohl mit Statinen als auch PCSK9-Inhibi-

toren auf Werte < 70 mg/dl zu einem Rückgang des Plaque-Volumens bzw. zu einer Änderung der Plaquekomposition führen kann [23–28].

■ Was bringt die Zukunft?

Die Senkung des LDL-C hat sich also als eine ideale Intervention zur Prävention und Therapie der Atherosklerose erwiesen. Daher sind derzeit die meisten Entwicklungen auf eine weitere Senkung des LDL-C fokussiert. Das Prinzip ist die Senkung des intrazellulären Cholesterins, dies führt zu erhöhter Zahl von LDL-Rezeptoren, wodurch mehr LDL aus dem Blut in die Gewebe (hauptsächlich in die Leber) aufgenommen werden.

Bempedolsäure blockiert die Cholesterinsynthese auf einer früheren Stufe als die Statine. Die Wirkungsstärke ist etwa in der Größenordnung von Ezetimib, ca. 20 % Senkung des LDL-C. Die Sicherheit ist gut belegt [30]. Outcome-Studien laufen. Das beste Einsatzgebiet könnte Statintoleranz werden, aber auch Kombination mit Statinen und ev. Ezetimib (orale 3-fach-Kombinationstherapie).

Die Hemmung von PCSK9 ist nicht nur mit Antikörpern möglich. Viele andere Ansätze werden geprüft mit der Hoffnung, billigere und vielleicht orale Therapien zu ermöglichen. Inclisiran ist eine „small interfering“ RNA gegen die PCSK9 – RNA, sehr wirksam (ca. 60 % Senkung von LDL-C) und bisher sicher (ORION1). Die Substanz muss nur 2× pro Jahr s.c. injiziert werden. Inclisiran wird in der ORION 4-Outcome-Studie geprüft.

■ LDL-C-Zielwerterreichung optimierbar

Trotz nachgewiesener Vorteile einer konsequenten LDL-C-Senkung werden die empfohlenen Zielwerte oftmals nicht erreicht. So hat die DYSIS-II-Studie, in welcher die Daten von weltweit 10.661 Patienten, davon 6794 mit stabiler KHK und 3867 mit akutem Koronarsyndrom, eingegangen sind, gezeigt, dass nur 29,4 % der Patienten mit stabiler KHK und 18,9 % mit akutem Koronarsyndrom das LDL-C-Ziel < 70 mg/dl erreichten [30]. Auffallend daran ist, dass Frauen weniger intensive lipidsenkende Therapien erhielten und daher auch zu einem (noch) geringeren Prozentsatz die LDL-C-Zielwerte erreichten als Männer.

Einen ähnlichen Befund erbrachte auch die Auswertung der Daten des EUROASPIRE-V-Registers, in das die Daten von mehr als 8000 Patienten mit einer lipidsenkenden Therapie nach einem kardiovaskulären Ereignis eingegangen sind [31]. 84 % der Patienten hatten in diesem Register eine LDL-C-senkende Therapie erhalten, trotzdem erreichten nur 32 % den LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl. Die Autoren der Publikation schließen, dass ein Großteil der Patienten einen ungesunden Lebensstil mit Rauchen, ungesunder Ernährung und wenig Bewegung führte, wodurch die kardiovaskulären Risikofaktoren zusätzlich negativ beeinflusst wurden. Darüber hinaus wurden neben den LDL-C-Zielwerten auch die Blutdruck- und Blutzucker-Ziele häufig nicht erreicht. Die kardiovaskuläre Prävention erfordert demnach moderne Strategien, die den medizinischen und kulturellen Gegebenheiten der betreffenden Länder angepasst sein muss.

■ Wie kann die Situation verbessert werden?

Bereits im vorhergehenden Konsensus-Statement aus dem Jahr 2017 [1] haben die Autoren folgende Maßnahmen zur Verbesserung der Situation vorgeschlagen:

- Vereinfachung und bundesweite Vereinheitlichung der Verschreibungs- und chefärztlichen Bewilligungs-Praxis.
- Bundesweite Standardisierung der Laborbefunde und klare Angabe der LDL-C-Zielwerte für die jeweiligen kardiovaskulären Risikogruppen.
- Verbessertes Entlassungsmanagement und Kommunikation der Wichtigkeit und Dringlichkeit des Erreichens der individuellen LDL-C-Zielwerte (Entlassungsbrief!).
- Lipidbestimmung alle 4–6 Wochen bis das LDL-C-Ziel erreicht wurde, sowie kassenseitige Übernahme der Laborkosten.
- Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, aber auch mit akuten peripheren oder zerebrovaskulären Durchblutungsstörungen, müssen sofort mit hoch dosierten, hochpotenten Statinen (Atorvastatin 40/80 mg bzw. Rosuvastatin 20/40 mg) versorgt werden.
- Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom sollte sofort nach Ereignis mit einer Kombinationstherapie aus hochpotentem Statin und Ezetimib begonnen werden. Wenn das LDL-C-Ziel innerhalb von 4–6 Wochen nicht erreicht wird, soll zusätzlich ein PCSK9-Inhibitor gegeben werden.
- Viele Ärzte haben noch Bedenken gegen zu starke LDL-C-Senkung („nicht gleich übertreiben“). Dem liegt das Hausverstands-Argument zugrunde, dass auch bei Senkung von Blutdruck und Blutzucker „allzuviel ungesund“ ist. Hier bedarf es intensiver Fortbildung. Niedere Blutzucker- und Blutdruckwerte sind als gefährlich erkannt; gesundheitliche Folgen von zu wenig LDL-C durch Therapie sind nicht bekannt. Das Konzept des Toxins bringt LDL-C in Parallele zum Rauchen (s.o.)

■ Zusammenfassung

Erhöhtes LDL-C ist ein wesentlicher kausaler Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose und für kardiovaskuläre Ereignisse. Insbesondere bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko ist eine rasche LDL-C-Senkung innerhalb von 1–3 Monaten essenziell für eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, da dies ein sehr gefährdeter Zeitraum für neuerliche Events ist („vulnerable“ Phase für Plaques). Diese Gefährdung ist auch in den neuen ESC/EAS 2019 Dyslipidämie-Leitlinien zumindest nach weiterem Event insoweit betont, dass Patienten mit einem zweiten Event innerhalb von 2 Jahren noch tiefere LDL-C-Zielwerte von < 40 mg/dl erreichen sollen. Für Patienten mit sehr hohem CV-Risiko, z. B. nach akutem Koronarsyndrom, gilt der LDL-Zielwert von < 55 mg/dl. Es gelten die Prinzipien „The lower, the earlier – the longer, the better“, wobei internationale Guidelines Statine, Ezetimib und bei fehlender Zielwerterreichung zusätzlich den Einsatz von PCSK9-Hemmern fordern.

Ziel sei es, das Bewusstsein für die Wichtigkeit um die Zielwerterreichung unter Einsatz aller verfügbaren Therapieoptionen zu verstärken, um die LDL-C-assoziierte Morbidität und Mortalität zu senken. Eine Änderung der Österreich-spezifischen

Erstattungsrichtlinien für den Einsatz von PCSK9-Hemmern bei Hochrisiko-Patienten verbunden mit einer Erweiterung der Verordnungspraxis (es sollten nicht nur, wie bisher, Endokrinologen, sondern unbedingt auch Kardiologen und Neurologen verordnen dürfen) wird ein weiterer wichtiger Schritt auf diesem Wege sein.

■ Acknowledgements

Kurt Huber und Heinz Drexel haben zu dieser Publikation zu gleichen Anteilen als Erstautoren beigetragen. Dieser Experten-Bericht wurde durch einen „non-restricted grant“ von Sanofi unterstützt.

■ Interessenkonflikt

H. Alber: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi und MSD; J. Auer: Sprecherhonorar und Advisor für Amgen und Sanofi; P. Fasching: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; S. Globits: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Sanofi, Amgen, MSD; K. Huber: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Astra Zeneca, MSD, Pfizer und Sanofi; W. Lang: eingeladen bei Advisory Boards für Amgen und Sanofi; B. Ludvik: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; F. Hoppichler: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; H. Toplak: Vortrags- und Beratertätigkeit für Amgen, Daiichi Sankyo, MSD, Mylan, Sanofi; T. Wascher: Vortrags- und Beratungstätigkeit für Amgen, Sanofi; R. Zweiker: Advisor und Sprecher für Sanofi und Amgen; H. Drexel, R. Hödl, B. Metzler, A. Podczeck-Schweighofer, F. Weidinger: keiner

FACTBOX

Konkrete Beispiele zur Optimierung der Lipidsenkung

Folgende Maßnahmen sind Vorschläge, wie Lipidsenkungsstrategien optimiert werden können:

- Definieren Sie das kardiovaskuläre Risiko Ihrer Patienten.
- Halten Sie sich an die angegebenen Zielwerte (Tab. 3).
- Starten Sie am ersten Tag nach akuten kardiovaskulären Ereignissen (sehr hohes Risiko) mit hochpotenten Statinen in der Höchstdosis ohne Kontrolle der Lipidwerte (weil LDL-C-Werte im akuten Krankheitsbild sehr häufig falsch zu niedrig sind bzw. weil ohnedies die Prinzipien „The lower, the better“ und „The earlier, the better“ gelten sollten).
- Kontrollieren Sie die LDL-C-Werte erstmals nach 3–6 Wochen bei Patienten mit sehr hohem Risiko, sonst nach 6–8 Wochen. Die LDL-C-Bestimmung muss dabei nicht nüchtern erfolgen [32].
- Kombinieren Sie Statine und Ezetimib gemäß der Dual-lipid-lowering therapy (DULT) von Anfang an, um das LDL-C-Ziel mit höherer Wahrscheinlichkeit und rascher zu erreichen (Abb. 1).
- Dokumentieren Sie die verabreichten lipidsenkenden Medikamente und deren Dosierung.
- Reduzieren Sie nach Erreichen bzw. nach Unterschreiten der Zielwerte nicht die Dosis der/des lipidsenkenden Medikamente(s), es sei denn, Nebenwirkungen zwingen Sie dazu.
- Setzen Sie die lipidsenkende Therapie nach Zielwerterreichung keinesfalls ab. Bei stationärer Aufnahme ist ein diesbezüglicher Vermerk im Entlassungsbrief sinnvoll.
- Sollte eine Statin-Unverträglichkeit festgestellt werden, stehen weitere Therapieoptionen mit Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung.
- Erklären Sie Ihren Patienten, dass sie nur durch konsequente lipidsenkende Therapie das Fortschreiten der Atherosklerose und damit einen möglichen Herzinfarkt bzw. weiteres kardiovaskuläres Ereignis verhindern können. Atherosklerose ist eine progressive Erkrankung, deren Fortschreiten mit Statinen zum Stillstand gebracht werden kann.
- Klären Sie Ihre Patienten darüber auf, dass Statine gut verträgliche und sichere Medikamente sind und während der Einnahme auftretende muskuläre Symptome nicht in kausalem Zusammenhang mit der Therapie stehen müssen, sondern auch andere Ursachen haben können und immer zu hinterfragen sind (exzessiver oder neu gestarteter Sport?) [33]. Muskelkrämpfe sind keine Statin-Nebenwirkungen, proximale (i. e. Oberarme, Oberschenkel) Muskelschwäche bzw. -schmerzen hingegen schon.
- Eine Deeskalation der Therapie ist selbst bei sehr niedrigen LDL-C-Werten nicht erforderlich, da die wissenschaftlichen Daten bis jetzt keine Sicherheitssignale zeigten [12] und tiefe LDL-C-Werte sogar zu einem weiteren Rückgang der atherosklerotischen Last führen können [27].

Erstattungsregeln für PCSK9-Inhibitoren, Monatspackung à 2 Fertigpens

- Primäre Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach akutem kardiovaskulärem Ereignis (diagnostisch gesicherte KHK/PAVK/ischämischer Insult).
- Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko, zusätzliche LDL-C-Senkung erforderlich.
- Professionelle Ernährungsberatung, Blutdruckkontrolle, HbA_{1c} < 8,0 %, angestrebte Tabakrauchabstinenz
- LDL-C < 100 mg/dl nicht erreicht:
 - trotz 3-monatiger maximal verträglicher Therapie mit Atorvastatin oder Rosuvastatin in Kombination mit Ezetimib,
 - ODER bei Statinunverträglichkeit[†], Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) und Ezetimib erfolgt

Diagnose, Erhebung der Familienanamnese und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von einem Facharzt für Innere Medizin mit dem Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen (siehe: www.erstattungskodex.at → „PCSK9-Hemmer, Zentren“).

Regelmäßige Kontrollen nur durch entsprechende Fachabteilungen, Zentren oder mit Fettstoffwechselstörungen erfahrene Fachärzte.

Laborkontrolle 2–3 Monate nach Therapiebeginn mit Praluent®: LDL-C um mind. 40 % gesenkt bzw. LDL-C < 70 mg/dl.

[†]Statinunverträglichkeit gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen (jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin) zu Myopathien mit Anstieg der CK $\geq 5 \times$ ULN führten oder eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Textbausteine für die Begründung zur Statintherapie im Arztbrief/Patientenblatt**Infoblatt für Patienten**

Aufgrund meiner Vorerkrankungen und den bestehenden Risikofaktoren

muss mein LDL-Cholesterin-Zielwert mindestens: mg/dl unterschreiten.

Dieser Zielwert soll möglichst bald (nach Herzinfarkt innerhalb von 6 Wochen) erreicht werden und auch weiter erhalten bleiben.

Arztbrief

Nach akutem Koronarsyndrom ist das rasche und nachhaltige Erreichen des LDL-Cholesterin-Zielwertes laut ESC/EAS-Leitlinien 2019* von mindestens < 55 mg/dl unabdingbar. Eine effektive cholesterinsenkende Therapie mit einem hochpotenten Statin (z. B. Atorvastatin 40/80 mg oder Rosuvastatin 20/40 mg) plus Ezetimib wurde bereits begonnen.

Wir bitten um eine Lipidkontrolle 4–6 Wochen nach Entlassung. Sollte der LDL-Cholesterin-Zielwert von < 55 mg/dl nicht erreicht werden oder eine Statin-Unverträglichkeit auftreten, bitten wir um Vorstellung in der Lipidambulanz zur Einleitung der Therapie mit einem PCSK9-Hemmer. Die gesamte Therapie ist auch nach Erreichen des Zielwerts dauerhaft beizubehalten, d. h. wird weder abgesetzt noch verringert/titriert.

*Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.

Literatur:

- Huber K, Drexel H, Alber H, et al. Praktische Umsetzung der Richtlinien zur LDL-C-Senkung 2017. J Kardiologie 2017; 5-6: 1–7.
- Mach F, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005; 366: 1267–78.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97.
- Szarek M, White HD, Schwartz GG, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: The ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 387–96.
- Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, et al. Association between baseline LDL-C level and total and cardiovascular mortality after LDL-C lowering: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2018; 319: 1566–79.
- Lipinski MJ, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolaemia: a network meta-analysis. Eur Heart J 2016; 37: 536–45.
- Navarese EP, Kolodziejczak M, Schulze V, et al. Effects of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 antibodies in adults with hypercholesterolemia. A systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2015; 163: 40–51.
- Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018; 379: 2097–107.
- Sabatine MS, et al. Rationale and design of the further cardiovascular outcomes research with PCSK9 inhibition in subjects with elevated risk trial. Am Heart J 2016; 173: 94–101.
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–22.
- Sabatine MS, De Ferrari GM, Giugliano RP, et al. Clinical benefit of evolocumab by severity and extent of coronary artery disease. Circulation 2018; 138: 756–66.
- Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 618–28.
- Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 941–50.
- Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES Trial. J Am Coll Cardiol 2019; 74: 1167–76.
- Murphy SA, Pedersen TR, Gaciong ZA, et al. Effect of the PCSK9 Inhibitor Evolocumab on total cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: A prespecified analysis from the FOURIER Trial. JAMA Cardiol 2019; 4: 613–9.
- Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019; 140: 2054–62.
- Drexel H, Coats AJS, Spoleitini I, et al. ESC Position paper on statins adherence and implementation of new lipid-lowering medications: barriers to be overcome. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2019 [Epub ahead of print].
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005; 352: 1425–35.
- Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004; 350: 1495–504.
- Wiviott SD, Cannon CP, Morrow DA, et al.; PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Can low-density lipoprotein be too low? The safety and efficacy of achieving very low low-density lipoprotein with intensive statin therapy: a PROVE IT-TIMI 22 substudy. J Am Coll Cardiol 2005; 46: 1411–6.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73: 3168–209.
- Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, et al.; PRECISE-IVUS Investigators. Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. J Am Coll Cardiol 2015; 66: 495–507.
- Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al.; REVERSAL Investigators. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1071–80.
- Ballantyne CM, Raichlen JS, Nicholls SJ, et al.; ASTEROID Investigators. Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden. Circulation 2008; 117: 2458–66.
- Puri R, Nissen SE, Shao M, et al. Anti-atherosclerotic effects of long-term maximally intensive statin therapy after acute coronary syndrome: insights from study of coronary atheroma by intravascular ultrasound: Effect of rosuvastatin versus atorvastatin. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2014; 34: 2465–72.
- Puri R, Nissen SE, Somaratne R, et al. Impact of PCSK9 inhibition on coronary atheroma progression: rationale and design of global assessment of plaque regression with a PCSK9 antibody as measured by intravascular ultrasound (GLAGOV). Am Heart J 2016; 176: 83–92.
- Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 2373–84.
- Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al.; CLEAR Harmony Trial. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019; 380: 1022–32.
- Gitt AK, Lautsch D, Ferrières J, et al. Cholesterol target value attainment and lipid-lowering therapy in patients with stable or acute coronary heart disease: Results from the Dyslipidemia International Study II. Atherosclerosis 2017; 266: 158–66.
- Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, et al.; EUROASPIRE Investigators. Life-style and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Eur J Prev Cardiol 2019; 26: 824–35.
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J 2016; 37: 1944–58.
- Vonbank A, Drexel H, Agewall S, et al. Reasons for disparity in statin adherence rates between clinical trials and real-world observations: a review. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 2018; 4: 230–6.

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](#)