Journal für
Kardiologie
Austrian Journal of Cardiology
Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauferkrankungen

Innovative Lipidtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten // Innovative lipid therapy in cardiovascular risk patients

Burger AL, Auer J, Binder CJ
Bonderman D, Drexel H, Fasching P
Ludvik B, Schernthaner GH
Serles W, Siostrzonek P, Stulnig T
Huber K

Journal für Kardiologie - Austrian Journal of Cardiology 2022; 29 (5-6), 138-145

Homepage:
www.kup.at/kardiologie
Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche

ÖKG Österreichische Kardiologische Gesellschaft
Offizielles Partnerjournal der ÖKG

EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY®
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,–

Medtronic
Engineering the extraordinary

Expert 2 Expert 2026

15.01. – 17.01.2026, Linz

Gemeinsam für eine bessere Patientenversorgung.

OmniaSecure | Micra 2 | Aurora | Affera | LINQ II | TYRX

Vorabanmeldung aufgrund limitierter Plätze notwendig.
Bei Interesse bitte bei Ihrem Medtronic Außendienstmitarbeiter anfragen.

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

Innovative Lipidtherapie bei kardiovaskulären Risikopatienten

A. L. Burger[1], J. Auer[2], C. J. Binder[3], D. Bondermann[4], H. Drexel[5], P. Fasching[6], B. Ludvik[7], G.-H. Schernthaner[8], W. Serles[9], P. Siostrzonek[10], T. Stulnik[11], K. Huber[1,12]

Kurzfassung: Die effektive Senkung des „low-density lipoprotein cholesterols" (LDL-C) ist ein zentrales Element zur Prävention von ischämischen Ereignissen. Dies gilt insbesondere bei hohem oder sehr hohem Risiko, also bei Patienten mit breitem kardiovaskulärem Risikoprofil oder bereits dokumentierter atherosklerotischer Erkrankung. Aktuelle Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) empfehlen eine Senkung des LDL-C < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) bei Patienten mit sehr hohem Risiko. Darüber hinaus gilt in Hinblick auf die kausale Beziehung zwischen dem Risiko für ischämische Ereignisse und der Höhe des LDL-C-Spiegels der Grundsatz: „the lower – the better". Neue lipidsenkende Therapien zeigen eine ausgeprägte LDL-C-senkende Wirkung, insbesondere als Kombinationstherapie mit hoch-potenten Statinen und Ezetimib. Zu diesen neuen Lipidtherapien zählen die „proprotein convertase subtilisin kexin-9-„(PCSK-9-) Antikörper Alirocumab und Evolocumab, die „small-interfering ribonucleic acid" (si-RNA) Inclisiran und der Cholesterinsynthese-Hemmer Bempedoinsäure.

In dieser Übersichtsarbeit bieten wir einen Überblick über aktuelle Richtlinien und diskutieren innovative Lipidtherapien mit hohem Potential zur LDL-C-Reduktion. Lipidsenkende Therapieoptionen werden aus der Sichtweise der Kardiologie, der Endokrinologie, der Neurologie und der Angiologie betrachtet. Weiters werden Probleme des Schnittstellenmanagements zwischen dem (erst-)behandelnden Krankenhaus und dem niedergelassenen Bereich als zentrales Element zur langfristig erfolgreichen Lipidtherapie diskutiert.

Schlüsselwörter: Lipidtherapie, PCSK9, Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran, Bempedoinsäure

Abstract: Innovative lipid therapy in cardiovascular risk patients. Effective reduction of low-density lipoprotein cholesterols (LDL-C) is a key element to reduce the risk of ischemic events. This is particularly important in patients with high or very-high cardiovascular risk. Recent guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (ESA) recommend a reduction of LDL-C < 55 mg/dL (1.4 mmol/L) in the very-high risk group. Regarding the causal relationship between the plasma level of LDL-C and cardiovascular events, the general principle of "the lower – the better" ensues. Innovative lipid-lowering agents substantially reduce LDL-C, especially in combination with high-intensity statin treatment and ezetimibe. These agents include the proprotein convertase subtilisin kexin-9 (PCSK-9) antibodies alirocumab und evolocumab, the small-interfering ribonucleic acid (si-RNA) inclisiran and the cholesterol biosynthesis inhibitor bempedoic acid.

In this review paper, we summarize current guidelines and review innovative lipid-lowering agents with strong LDL-C reducing properties. Treatment strategies are discussed from a cardiologic, endocrinologic, neurologic and vascular medicine point of view. In addition, potential improvements in the interface between the specialized clinical centers and the long-term treatment by local practitioners are discussed. **J Kardiol 2022; 29 (5-6): 138–45.**

Key words: lipid-lowering therapy, PCSK9, Alirocumab, Evolocumab, Inclisiran, bempedoic acid

Einleitung

Patienten mit bereits bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung, aber auch jene mit langjährigem Diabetes mellitus oder chronischer Niereninsuffizienz gehören einer Population an, die einem sehr hohen Risiko für ischämische Ereignisse wie beispielsweise einem Myokardinfarkt oder einem ischämischen Schlaganfall ausgesetzt ist [1–3]. Für eine effektive Prophylaxe von solchen ischämischen Ereignissen spielt die Kontrolle der Blutfette, insbesondere des „low-density lipoprotein cholesterols" (LDL-C), eine zentrale und entscheidende Rolle [4]. In zahlreichen Studien konnte gezeigt werden, dass eine Senkung des LDL-C mit einer signifikant niedrigeren Ereignisrate von ischämischen Komplikationen verbunden ist [4, 5], wobei das „the lower – the better" Prinzip besondere Bedeutung erlangt hat. Neue Richtlinien der ESC/EAS (European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society) empfehlen eine konsequente und anhaltende Senkung des LDL-C unter Zielwerte, die durch die Risikokonstellation und durch Ko-Morbiditäten der Patienten vorgegeben sind [6, 7]. Mit den erweiterten lipidsenkenden Therapieoptionen durch die „proprotein convertase subtilisin kexin-9"- (PCSK-9-) Antikörper Alirocumab und Evolocumab, sowie die erst kürzlich zugelassenen Lipidsenker Inclisiran, einer „small-interfering ribonucleic acid" (si-RNA), und die Bempedoinsäure steht nun eine breite Auswahl an hocheffektiven lipidsenkenden Therapien zu Verfügung [8–11]. Eine anhaltend erfolgreiche lipidsenkende Therapie kann jedoch nur durch eine Optimierung der Schnittstellen zwischen den spezialisierten Zentren (Kardiologie, Neurologie, Endokrinologie und Angiologie) und der weiterführenden Betreuung im niedergelassenen Bereich erfolgen [12]. Eine individuelle Risikoabschätzung, die richtige Auswahl und Kombination der dafür am besten geeigneten lipidsenkenden Medikamente und die kontinuierliche Weiterbetreuung der Patienten im niedergelassenen Bereich können eine optimale Behandlung auf lange Sicht sichern [6].

Internationale Empfehlungen und Zielwerte

Rezente Leitlinien der ESC/EAS empfehlen, Patienten in Risikogruppen einzuteilen und eine daran orientierte LDL-C-Zielwert-Bestimmung vorzunehmen (Tab. 1) [6]. Patienten mit bereits bestehender Koronarsklerose, peripherer oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit sind der Höchst-

Eingelangt und angenommen am 23.03.2022

Aus der [1]3. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Klinik Ottakring, Wien; der [2]Abteilung für Innere Medizin 1 mit Kardiologie und internistischer Intensivmedizin, Krankenhaus St. Josef Braunau; dem [3]Klinischen Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Wien; der [4]5. Medizinischen Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien; der [5]Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Bregenz, Bregenz und Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT), Feldkirch; der [6]5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien; der [7]1. Medizinischen Abteilung, Klinik Landstraße und Karl Landsteiner Institut für Adipositas und Stoffwechselerkrankungen, Wien, der [8]Medizinischen Universität Wien, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Abteilung für Angiologie; der [9]Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Wien, Wien; der [10]Abteilung für Kardiologie, Ordensklinikum Linz, Barmherzige Schwestern Elisabethinen, Linz; der [11]3. Medizinischen Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien und der [12]Sigmund-Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien, Österreich

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, 3. Medizinische Abteilung mit Kardiologie und Intensivmedizin, Klinik Ottakring, A-1160 Wien, Montleartstraße 37; E-Mail: kurt.huber@meduniwien.ac.at

Risikogruppe zuzuordnen. Deren LDL-C-Werte sollen in den Zielbereich von < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) und um zumindest 50 % vom Ausgangswert gesenkt werden. Bei Patienten, die innerhalb von zwei Jahren ein zweites ischämisches Ereignis durchgemacht haben, wird sogar ein LDL-C-Zielwert von < 40 mg/dL (1,0 mmol/L) empfohlen. Ein Wert von LDL-C < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) ist auch bei Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 2 (DM-2) und Endorganschäden, sowie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30 mL/min/1,73 m^2) bzw. bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor das Ziel (Tab. 1) [6].

Bei der Patientenpopulation, die als Hochrisiko gilt, ist eine LDL-C-Reduktion von < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) das therapeutische Ziel. Auch Patienten mit DM-2 ohne Endorganschäden, familiärer Hypercholesterinämie ohne weiteren Risikofaktor oder mit moderater Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m^2) gehören zu dieser Risikogruppe. Ein Zielwert von LDL-C < 100 mg/dL (2,6 mmol/L) soll bei Patienten mit moderatem Risiko angestrebt werden. Dazu zählen jüngere Patienten (DM-1 < 35 Jahre, DM-2 < 50 Jahre) oder Patienten mit einer Diabetes-Dauer von weniger als 10 Jahren ohne zusätzliche Grunderkrankungen [6].

Tabelle 1: LDL-C-Zielwerte gemäß individueller Risikobestimmung nach Grunderkrankung und Ko-Morbiditäten. Mod. nach [6].

	LDL-C-Zielwert	Grunderkrankung und Ko-Morbiditäten
Höchst-Risiko	< 55 mg/dL (1,4 mmol/L)	Atherosklerotische Herz-Kreislauferkrankung FH + Risikofaktor Schwere Niereninsuffizienz (eGFR < 30 ml/min) DM-2 + Endorganschaden SCORE ≥ 10 %
Hoch-Risiko	< 70 mg/dL (1,8 mmol/L)	FH ohne Risikofaktor Moderate Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min) DM-2 für ≥ 10 Jahre ohne Endorganschaden SCORE ≥ 5– < 10 %
Moderates Risiko	< 100 mg/dL (2,6 mmol/L)	DM-2 mit kurzer Krankheitsdauer < 10 Jahre SCORE ≥ 1– < 5%
Niedriges Risiko	< 116 mg/dL (3,0 mmol/L)	SCORE < 1 %

DM: Diabetes mellitus, eGFR: estimated glomerular filtration rate, FH: familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, SCORE: Systematic Coronary Risk Estimation

Lipidsenkende Maßnahmen

Zur Erreichung der LDL-C-Ziele stehen hocheffektive Medikamente zu Verfügung (Abb. 1). Neben den Statinen mit oder ohne Ezetimib als Eckpfeiler der Lipidtherapie [13, 14] sind in den vergangenen Jahren die PCSK-9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab, sowie erst kürzlich die si-RNA Inclisiran und die Bempedoinsäure verfügbar geworden [15–17]. Neben einer robusten und langanhaltenden LDL-C-Reduktion zeigen diese Therapien zudem eine gute Verträglichkeit [15–17]. Durch Kombination dieser Lipidsenker kann eine LDL-C- Reduktion von bis zu 85 % erreicht werden. Tabelle 2 bietet einen Überblick über mögliche Therapiekombinationen und den zu erwartenden LDL-C-senkenden Effekt.

Statine

Eine Therapie mit Statinen reduziert die Cholesterinsynthese vorwiegend in der Leber durch kompetitive Hemmung des Enzyms HMG-CoA-Reduktase (Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A) [18]. Die Hemmung der intrazellulären Cholesterinsynthese bewirkt in Folge eine vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen [18]. In weiterer

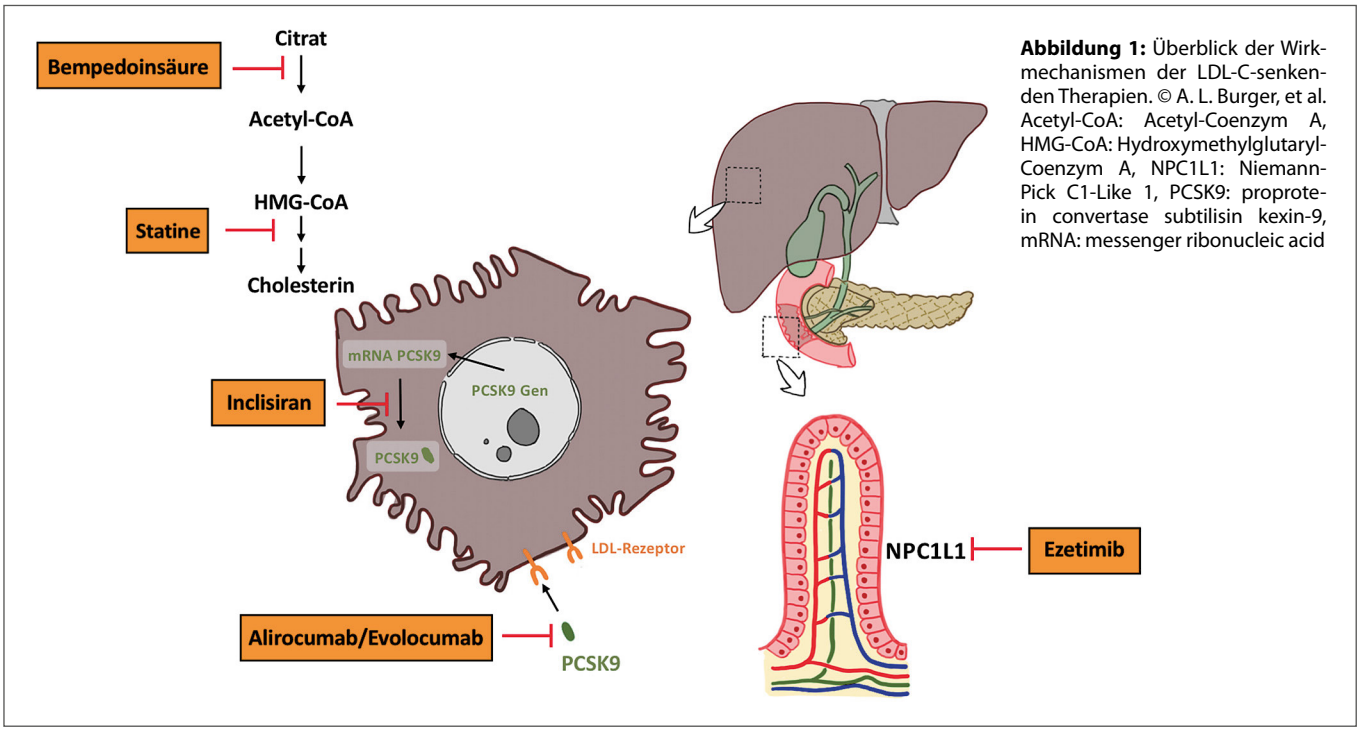

Abbildung 1: Überblick der Wirkmechanismen der LDL-C-senkenden Therapien. © A. L. Burger, et al. Acetyl-CoA: Acetyl-Coenzym A, HMG-CoA: Hydroxymethylglutaryl-Coenzym A, NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1, PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin-9, mRNA: messenger ribonucleic acid

Tabelle 2: Zu erwartender LDL-C-senkender Effekt verschiedener lipidsenkender Therapiekombinationen. Erstellt nach [6, 14, 17, 20, 23, 24, 31–33, 38, 41, 83].

Medikation	LDL-C-Reduktion
Moderat wirksames Statin	30 %
Hoch wirksames Statin	50 %
Ezetimib	20 %
PCSK9-AK	50 %
Inclisiran	40 %
Bempedoinsäure	20–25 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib	65 %
Hoch wirksames Statin + PCSK9-AK	75 %
Hoch wirksames Statin + Inclisiran	70–75 %
Hochwirksames Statin + Bempedoinsäure	60 %
Bempedoinsäure + Ezetimib	40–45 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + PCSK-9-AK	85 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + Inclisiran	80 %
Hoch wirksames Statin + Ezetimib + Bempedoinsäure	60–65 %

AK: Antikörper, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin-9

Folge kommt es neben der verringerten Syntheseleistung von Cholesterin zu einer erhöhten Aufnahme von LDL-C aus dem Blut und zu einer verminderten Plasmakonzentration von LDL-C und anderen Apo-B-haltigen Lipoproteinen [18, 19]. Mit den hochwirksamen Statinen Atorvastatin und Rosuvastatin lässt sich unter Monotherapie eine LDL-C-Reduktion von etwa 50 % erreichen (Tab. 2) [6, 20].

Ezetimib

Ezetimib ist ein Vertreter der Cholesterin-Absorptionshemmer und verringert die intestinale Aufnahme von Cholesterin aus der Nahrung und dem biliären Kreislauf durch Interaktion mit dem „Niemann-Pick C1-Like 1-“ (NPC1L1-) Rezeptor [21]. Wegen der verminderten Cholesterinabsorption erhöht Ezetimib die LDL-C-Rezeptor-Expression an der Oberfläche der Leberzellen und somit die Aufnahme von LDL-C in die Zelle [22]. Ezetimib als Monosubstanz angewendet, führt zu einer LDL-C-Senkung um ungefähr 20 % [23]. Durch eine Kombinationstherapie aus einem hochwirksamen Statin und Ezetimib lässt sich eine effektive LDL-C-Senkung im Ausmaß von bis zu 65 % erreichen und die Ereignisrate von ischämischen Ereignissen signifikant verringern [14, 24].

PCSK-9-Inhibition durch monoklonale Antikörper

Alirocumab und Evolocumab sind humane monoklonale Antikörper, die nach subkutaner Injektion das Protein „proprotein convertase subtilisin kexin-9“ (PCSK-9) hemmen [25, 26]. Dieses zentrale Schlüsselprotein in der LDL-C-Rezeptorregulation zirkuliert im Plasma und bindet an LDL-C-Rezeptoren auf der Oberfläche der Leberzellen [27]. Es kommt zu einer Internalisierung der LDL-C-Rezeptoren in die Leberzellen und zu deren intrazellulärem Abbau [27]. Dadurch sinkt die Rezeptordichte auf der Zelloberfläche und die LDL-C-Aufnahme wird verringert [27]. Durch Hemmung des PCSK-9 lässt sich eine signifikante Erhöhung der LDL-C-Rezeptoren erreichen, die mit einer effektiven LDL-C-Senkung verbunden ist [28, 29].

Als Monotherapie führen PCSK9-Antikörper zu einer LDL-C-Reduktion bis zu 60 % [30]. Eine Kombinationstherapie eines PCSK9-Antikörpers mit einer Hochdosis-Statintherapie und Ezetimib bewirkt eine LDL-C-senkende Wirkung um bis zu 85 % [6, 31].

PCSK-9-Inhibition durch Hemmung der Translation – Inclisiran

Inclisiran ist eine synthetische „small interfering RNA“ (siRNA), die durch eine spezifische Aufnahme in die Leberzellen die Translation von PCSK-9 hemmt [11, 32]. Nach Internalisierung in die Zelle aktiviert Inclisiran den „RNA-induced silencing complex“ (RISC) zur selektiven Hemmung und Abbau der „messenger-RNA“ des PCSK-9 [11, 32]. Folglich kann eine hochselektive Inhibition des PCSK-9-Gens mit einer wirksamen Hemmung der PCSK-9-Proteinsynthese erreicht werden [11, 32].

Inclisiran in Kombination mit einer bereits etablierten Statin-Therapie senkt LDL-C um weitere 50 % [33]. Dass die subkutane Verabreichung von Inclisiran in der Langzeittherapie nur halbjährlich erforderlich ist, ist für viele Patienten vorteilhaft [33]. Allerdings liegen zum jetzigen Zeitpunkt für Inclisiran noch keine Langzeitdaten hinsichtlich einer signifikanten Verringerung der kardiovaskulären Ereignisrate vor. Die Ergebnisse der noch laufenden ORION-4-Studie (NCT03705234) werden hier Klarheit schaffen [34].

Bempedoinsäure

Die Bempedoinsäure ist eine oral verfügbare „pro-drug“, die die Cholesterin-Biosynthese durch Hemmung des Enzyms ATP-Citrat-Lyase reduziert [35, 36]. Die Bempedoinsäure wird spezifisch in der Leberzelle durch enzymatische Aktivierung in seine wirksame Form metabolisiert [35, 36]. Anders als Statine wirkt die Bempedoinsäure nicht in der Muskelzelle und führt daher nicht zu Myopathien [37]. Die Wirksamkeit und Sicherheit der Bempedoinsäure wurde im Rahmen des CLEAR-Studienprogramms untersucht [38–41].

In Kombination mit einem hochwirksamen Statin lässt sich eine zusätzliche Senkung des LDL-C um etwa 18 % nachweisen [38, 39]. Bei Patienten mit Statinunverträglichkeit kann durch eine Bempedoinsäure-Monotherapie eine LDL-C-Senkung um etwa 20–25 % erreicht werden [40, 41]. Auch für die Bempedoinsäure liegen derzeit keine klinischen Endpunktdaten vor, diese werden in der noch laufende CLEAR-OUTCOMES-Studie (NCT02993406) untersucht [42].

Lipidsenkende Therapie aus kardiologischer Sicht

Aus zahlreichen „Landmark“-Studien gibt es eine breite Evidenz über den Zusammenhang zwischen der Plasmakonzentration des LDL-C und des Risikos für ischämische Ereignisse [43–46]. Demnach ist eine Senkung des LDL-C um 1 mmol/l (38 mg/dL) mit einem um 21 % verringerten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verbunden [46]. Gemäß dem „the lower – the better“-Prinzip profitieren auch Patienten mit bereits niedrigen Ausgangswerten zum Zeitpunkt eines ischämischen Ereignisses von einer weiteren intensiven LDL-C-Senkung [5]. In zwei *Posthoc*-Analysen der ODYSSEY OUTCOME- und der

FOURIER-Studien konnte zudem gezeigt werden, dass Patienten, die ein LDL-C < 30 mg/dL (0,77 mmol/L) erreichen, ein besonders niedriges Risiko für ischämische Ereignisse haben [47, 48]. Bedenken hinsichtlich potentieller negativer Aspekte, wie einem erhöhten Demenz-Risiko durch eine sehr tiefe LDL-C-Senkung, haben sich in den bisher vorliegenden Studien nicht erhärtet [49, 50]. In der rezenten HYUGENS-Studie konnte unter Verwendung intrakoronarer Bildgebung gezeigt werden, dass eine Therapie mit Evolocumab mit einem signifikanten Plaque-stabilisierenden Effekt verbunden ist [51, 52]. Weiters konnte in der GLAGOV-Studie eine signifikante Abnahme der Plaque-Größe unter Therapie mit Evolocumab nachgewiesen werden [53]. Aus kardiologischer Sicht ist somit in der Höchst-Risikopopulation eine möglichst tiefe und anhaltende LDL-Senkung wünschenswert.

Lipidsenkende Therapie aus endokrinologischer Sicht

DM-2 und ein länger bestehender DM-1 sind unabhängige Risikofaktoren für die Entstehung einer atherosklerotischen Herz-Kreislauferkrankung und mit einem signifikant erhöhten Risiko für ischämische Ereignisse verbunden [1]. Von besonderer Bedeutung sind Endorganschäden wie eine Mikroalbuminurie, eine Retinopathie oder eine periphere Neuropathie, die das Risiko für ischämische Komplikationen signifikant erhöhen [54].

Zu den lipidsenkenden Maßnahmen bei Patienten mit DM-2 hat die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖGD) Leitlinien erarbeitet, deren Therapiestrategie und Zielwerte mit den europäischen Empfehlungen übereinstimmen [7, 55]. Die medikamentösen Eckpfeiler der Lipidtherapie bei DM-2-Patienten sind hochwirksame Statine, die das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Population ähnlich stark senken wie bei Patienten ohne DM-2 [56]. Eine *Posthoc*-Analyse der IMPROVE-IT-Studie konnte auch für Ezetimib bei DM-2-Patienten eine signifikante absolute Risikoreduktion um 5,5 % des kombinierten Endpunktes aus kardiovaskulärer Mortalität und ischämischen Ereignissen belegen [57]. Daten der FOURIER- und der ODYSSEY-OUTCOME-Studie zeigen, dass DM-2-Patienten durch eine Therapie mit Evolocumab oder Alirocumab von einer etwa 17%igen relativen Risikoreduktion für ischämische Ereignisse profitieren [58, 59]. Klinische Endpunktdaten für Inclisiran und die Bempedoinsäure liegen derzeit auch für Patienten mit Diabetes noch nicht vor und werden in laufenden Studien untersucht [34, 42].

Lipidsenkende Therapie aus neurologischer Sicht

Ischämische Schlaganfälle sind in ungefähr 30–35 % auf eine Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße zurückzuführen [60]. Entgegen den Empfehlungen der ESC/EAS wird in den Leitlinien der American Stroke Association (ASA) und einem Positionspapier der österreichischen Schlaganfallgesellschaft bei Patienten nach ischämischem Schlaganfall derzeit nur eine LDL-C-Reduktion < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) empfohlen [6, 61, 62]. Der Grundsatz der Lipidtherapie von „the lower – the better“ wird jedoch prinzipiell betont [62].

Diese Empfehlung wird unterstützt durch rezente Daten einer prospektiv randomisierten Studie, bei der Patienten nach ischämischem Schlaganfall in eine Gruppe mit dem Zielwert LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) oder in eine Gruppe mit einem Zielbereich von 90–110 mg/dL (2,3–2,8 mmol/L) randomisiert wurden [63]. Nach einer medianen Beobachtungszeit von 3,5 Jahren zeigte sich eine signifikante Reduktion des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärer Mortalität und ischämischer Ereignisrate in der Gruppe mit dem Zielwert von LDL-C < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) (HR = 0,78, 95-%-CI: 0,61–0,98; p = 0,04) [63]. Eine Subanalyse der ODYSSEY- OUTCOME-Studie konnte zeigen, dass eine Therapie mit Alirocumab das Risiko für ischämische Schlaganfälle signifikant reduzieren konnte (HR = 0,73, 95-%-CI: 0,57–0,93, p = 0,01), ohne das Risiko für hämorrhagische Insulte zu erhöhen (HR = 0,83, 95-%-CI: 0,42–1,65, p = 0,59) [29]. Vergleichbare Ergebnisse wurden in der FOURIER-Studie gefunden: Die Therapie mit Evolocumab war mit einem signifikant geringeren Risiko für einen ischämischen Insult verbunden (HR = 0,75, 95-%-CI: 0,62–0,92; p = 0,005) [64].

Lipidsenkende Therapie aus angiologischer Sicht

Patienten mit einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) sind gemäß den ESC/EAS-Guidelines zur lipidsenkenden Therapie als Höchst-Risikopatienten einzustufen, womit das prinzipielle Ziel der LDL-C-Senkung < 55 mg/dL in Anlehnung an die koronare Herzkrankheit (KHK) gilt [6]. Randomisierte kontrollierte Studien in alleinigen PAVK-Kollektiven wurden bislang jedoch noch nicht durchgeführt.

Die Evidenz für diese Empfehlung stützt sich vor allem auf zwei randomisierte kontrollierte Studien, die spezifische PAVK- Subpopulationen auch ohne KHK eingeschlossen haben. In der Heart-Protection-Studie konnte Simvastatin sowohl kardiale als auch vaskuläre Ereignisse in der PAVK-Subkohorte signifikant verringern [45, 65]. Zudem konnte aus der FOURIER-Studie entnommen werden, dass durch PCSK9i-Therapie mit Evolocumab in der PAVK-Subpopulation nicht nur eine signifikante Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse resultiert, sondern sogar ein größerer Nutzen im Vergleich zur KHK-Subpopulation besteht [28, 66]. Darüber hinaus reduzierte die potente LDL-C-Senkung mit Evolocumab auch das Risiko für „major adverse limb events“ (MALE) [66]. In beiden genannten Studien fiel auch besonders auf, dass es keinen unteren LDL-C-Wert gab, bei dem ein Effekt zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine LDL-C-Senkung nicht mehr ersichtlich war, sodass auch in der PAVK das „the lower – the better“-Prinzip Anwendung findet. Aus angiologischer Sicht kommt somit der adäquaten LDL-C-Senkung ein besonderer Stellenwert zu.

Familiäre Hypercholesterinämie

Die familiäre Hypercholesterinämie (FH) ist eine genetische Erkrankung des Lipidstoffwechsels, die zu einer lebenslang deutlich erhöhten LDL-C-Plasmakonzentration führt [67]. Als Ursache gelten homozygote oder heterozygot vererbte „loss-of-

Tabelle 3: Dutch Lipid Score zur Diagnose der familiären Hypercholesterinämie. Erstellt nach [6, 84].

Kriterien	Punkte
Familienanamnese	
– Verwandter ersten Grades mit vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung (Mann < 55a, Frau < 60a) oder einem LDL-C über der 95-%-Perzentile	1
– Verwandter ersten Grades mit Xanthomen, Arcus cornealis oder Kinder mit einem LDL-C über der 95-%-Perzentile	2
Patientenanamnese	
– Vorzeitige koronare Herzkrankheit (Mann < 55a, Frau < 60a)	2
– Vorzeitige periphere oder zerebrale Verschlusserkrankung (Mann < 55a, Frau < 60a)	1
Physikalische Untersuchung	
– Xanthom	6
– Arcus cornealis im Alter von < 45a	4
LDL-C-Wert vor Therapiebeginn	
– LDL-C ≥ 325 mg/dL (8,5mmol/L)	8
– LDL-C 251–325 mg/dL (6,5–8,4 mmol/L)	5
– LDL-C 191–250 mg/dL (5,0–6,4 mmol/L)	3
– LDL-C 155–190 mg/dL (4,0–4,9 mmol/L)	1
LDL-C-Wert vor Therapiebeginn	
– Nachgewiesene Mutation in LDL-R, ApoB oder PCSK9-Genen	8
Diagnose	
– definitive familiäre Hypercholesterinämie	> 8
– wahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie	6–8
– mögliche familiäre Hypercholesterinämie	3–5
– unwahrscheinliche familiäre Hypercholesterinämie	< 3

ApoB: Apolipoprotein B, LDL-C: low density lipoprotein cholesterol, LDL-R: low density lipoprotein receptor, PCSK9: proprotein convertase subtilisin kexin-9

Tabelle 4: Kriterien zur Bestimmung einer Statin-Intoleranz. Erstellt nach [6, 85, 86].

Medikation	Beschwerden unter zumindest zwei verschiedenen Statinen (inklusive Atorvastatin und Rosuvastatin)
Myopathie **Klinische Symptomatik**	Rosenson-Score [85] – Lokalisation ○ symmetrisch Oberschenkel: 3 Pkt. ○ symmetrisch Wade/Schulter: 2 Pkt. ○ unspezifisch/asymmetrisch: 1 Pkt. – Assoziation mit Therapiebeginn ○ symptomatisch nach < 4 Wochen: 3 Pkt. ○ symptomatisch nach 4–12 Wochen: 2 Pkt. ○ symptomatisch nach > 12 Wochen: 1 Pkt. – Assoziation mit Therapieende ○ asymptomatisch nach < 2 Wochen: 2 Pkt. ○ asymptomatisch nach 2–4 Wochen: 1 Pkt. ○ keine Besserung: 0 Pkt. – Reexposition ○ symptomatisch nach < 4 Wochen: 3 Pkt. ○ symptomatisch nach 4–12 Wochen: 1 Pkt. – Gesamtpunkte ○ Statin-Assoziation wahrscheinlich: 9–11 Pkt. ○ Statin-Assoziation möglich: 7–8 Pkt. ○ Statin-Assoziation unwahrscheinlich < 7 Pkt.
Myopathie – Labor	Signifikanter Anstieg der CK ≥ 3 ULN

ALT: Alanin-Aminotransferase, CK: Creatin-Kinase, GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase, ULN: Upper Limit of the Norm (oberer Grenzwert)

function"-Mutationen im Bereich des LDL-Rezeptors, seltener auch das Apolipoprotein B betreffend, oder eine „gain-of-function"-Mutation im PCSK-9-Gen [68]. Durch die lebenslang erhöhte Konzentration an Plasmalipiden tragen diese Patienten ein massiv erhöhtes Risiko, frühzeitig kardiovaskuläre Ereignisse zu erleiden, die ohne therapeutische Intervention bei Patienten mit der heterozygoten Variante typisch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr auftreten können [68, 69]. Patienten mit der homozygoten Form haben ein noch höheres Risiko und es treten atherosklerotisch-ischämische Komplikationen nicht selten bereits im Jugendalter auf [68, 69].

Die Prävalenz für die homozygote FH liegt bei etwa 1:300.000 und ist jedoch für die heterozygote Form mit 1:200–250 deutlich häufiger [68, 70, 71]. Unglücklicherweise wird die FH in der klinischen Praxis selten frühzeitig erkannt und oft erst nach stattgehabtem ischämischem Ereignis diagnostiziert (Tab. 3) [72]. Patienten mit FH gelten grundsätzlich als Hoch-Risikopopulation, bei der ein LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dL (1,8 mmol/L) empfohlen wird [6]. Besteht zudem ein zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor oder eine bereits dokumentierte atherosklerotische Herz-Kreislauferkrankung, sind auch diese Patienten als Höchst-Risikogruppe anzusehen und es wird leitliniengemäß ein LDL-C-Zielwert von < 55 mg/dL (1,4 mmol/L) empfohlen [6].

Therapieadhärenz und Schnittstellenmanagement als zentrale Erfolgselemente

Obwohl die Bedeutung der LDL-C-Reduktion bei Risiko-Kollektiven sehr gut belegt ist und hocheffektive Therapiestrategien zu Verfügung stehen, werden die empfohlenen LDL-C-Zielwerte in der klinischen Routine bei bis zu 80 % der Höchst-Risikopatienten nicht erreicht [73, 74]. Ein Absetzen der lipidsenkenden Maßnahmen bei potentiellen, aber insgesamt seltenen Nebenwirkungen dürften hierbei nur eine untergeordnete Rolle spielen [75]. Die Häufigkeit einer echten Statin-Intoleranz wird in der Literatur mit 8–10 % quantifiziert und sollte nur bei Erfüllung bestimmter Kriterien diagnostiziert werden (Tab. 4) [75].

Zur Verbesserung der Therapieziel-Erreichung spielt eine enge und konstruktive Zusammenarbeit zwischen dem (erst-) behandelnden Krankenhaus und die kontinuierliche weiterführende Betreuung der Patienten in der Niederlassung eine entscheidende Rolle. Dies ist vor allem deswegen bedeutsam, weil kardiologische oder neurologische Abteilungen oft keine eigene Lipid-Ambulanz haben und auf die Kooperation mit endokrinologischen Abteilungen angewiesen sind, die ihrerseits mit der großen Zahl an potentiellen Patienten überlastet sind. In der Niederlassung sollte auch der Therapieerfolg einer

Lipidtherapie überprüft und gegebenenfalls intensiviert, sowie die Therapie-Adhärenz der Patienten gewährleisten werden.

Besonderes Augenmerk sollte auf die Entlassungsbriefe gerichtet werden, die für die Weiterbetreuung im niedergelassenen Bereich klare Vorgaben und weiterführende Empfehlungen beinhalten müssen (etwa die Einschätzung des individuellen Risikos, Angabe der empfohlenen Zielwerte, Kontrollabstände, Art der Therapieoptimierung etc.). Um der derzeitigen Schnittstellenproblematik zu entgehen und Patienten möglichst rasch adäquat zu therapieren, haben einige kardiologische Abteilungen in Österreich spezielle Lipidambulanzen eingerichtet, die eine erste Kontrolle von Höchst-Risikopatienten 4–6 Wochen nach Entlassung der Patienten durchführen. Hierbei kann die Entlassungstherapie, entweder ein hochwirksames Statin als Monotherapie oder in Kombination mit Ezetimib, frühzeitig um den zusätzlichen Einsatz von PCSK9-Antikörpern, Inclisiran oder Bempedoinsäure erweitert werden. Erst danach werden diese Höchst-Risikopatienten in der Niederlassung weiterbetreut.

Zusammenfassung

Innovative Lipidtherapien erweitern die Möglichkeiten zur effektiven LDL-C-Senkung als Ergänzung zur etablierten Therapie mit Statinen und Ezetimib. Diese hochpotenten Therapiekombinationen sind Garant für eine besonders starke LDL-C-Reduktion unterhalb der empfohlenen Zielwerte, was vor allem für Patienten der Höchst-Risikogruppe mit bereits bestehenden atherosklerotischen Herz-Kreislauferkrankung von Bedeutung ist.

Für den langfristigen Therapieerfolg entscheidend ist eine konsequente und dauerhafte Fortführung der lipidsenkenden Maßnahmen. Dies gilt nach dem „the lower – the better"-Prinzip auch dann, wenn empfohlene Zielwerte bereits unterschritten wurden. Eine Reduktion der lipidsenkenden Maßnahmen nach Erreichen niedriger LDL-C-Werte sollte daher unterlassen werden. Eine enge Kooperation der Ärztinnen und Ärzte in der Niederlassung mit den erstversorgenden Krankenhäusern durch ein optimiertes Schnittstellenmanagement ist von großer Bedeutung und bedarf weiterer intensiver Bemühungen.

Die Zukunft

Ein neues Denkmodell für die Lipidsenkung bei Höchst-Risikopatienten, das „strike early and strong"- (SES-) Prinzip, hat in den vergangenen Monaten zunehmend zu Diskussionen und der Planung neuer Studien geführt [76]. Dieses Prinzip beruht auf der Tatsache, dass nach Myokardinfarkten oder Schlaganfällen neuerliche atherosklerotische Ereignisse (Re-Infarkte, Schlaganfälle) bereits in den ersten wenigen Wochen bis Monaten nach dem „Index"-Ereignis auftreten [2]. Eine pathophysiologische Begründung liegt häufig im Vorhandensein von zusätzlichen, instabilen, entzündlichen und Ruptur-gefährdeten Plaques [77]. Sowohl für Statine als auch für PCSK9-Antikörper wurde bisher ein Plaque-stabilisierende Wirkung beschrieben [52, 78, 79]. Eine massive und frühe LDL-C-Senkung dürfte aber ganz generell zu einer Plaque-Stabilisierung beitragen. Es können daher vermutlich alle lipidsenkenden Maßnahmen, die ein rasches Erreichen des Therapieziels ermöglichen, zu einer Verhinderung oder Reduktion von frühen kardiovaskulären Komplikationen nach einem „Index"-Ereignis beitragen.

Einige klinische Studien haben bei frühzeitigem Einsatz von Statinen bereits vor der Akut-Intervention bei Myokardinfarkten bessere klinische Outcome-Daten ergeben [80, 81]. Daher ist es überlegenswert, bereits am Tag der stationären Aufnahme mit einer optimalen Therapie bzw. Therapiekombination zu beginnen und die geforderten LDL-C-Zielwerte in wenigen Tagen bis Wochen zu erreichen. Aufgrund der bisherigen Verschreibungsoption für die lipidsenkende Therapie, die nur eine schrittweise Erweiterung der medikamentösen Maßnahmen ermöglicht, kann es unter den derzeitigen Vorgaben bis zu drei Monate bis zur Zielwerterreichung dauern [6, 82].

Interessenkonflikt

ALB: berichtet keinen Interessenkonflikt
JA: Vortragshonorare von Sanofi Aventis, Amgen, Novartis und Daiichi Sankyo
CJB: Vortragshonorare von Amgen, Daiichi Sankyo, SOBI, Novartis
DB: berichtet keinen Interessenkonflikt
HD: berichtet keinen Interessenkonflikt
PF: berichtet keinen Interessenkonflikt
BL: Honorare für Vorträge, Advisory Boards und Forschungsunterstützung von Amgen, Sanofi, Daiichi Sankyo
GHS: „unrestricted scientific grants" und/oder „unrestricted educational grants" und/oder Kongressunterstützung und/oder „slide honoraria" und/oder Vortragshonorare und/oder Advisory-Board-Honorare und/oder „contract research" und/oder „partner research" von/mit Amgen, Ariad, Astra Zeneca, Daiichi Sankyo, Esperion, Merck, Pfizer, Sanofi und Sanofi-Regeneron.
WS: Vortragshonorare von Novartis
PS: berichtet keinen Interessenkonflikt
TS: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Novartis, Sanofi Aventis
KH: Vortragshonorare von Amgen, AstraZeneca, Daiichi Sankyo, Pfizer, Sanofi Aventis

Literatur:

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet 2010; 375: 2215–22.

2. Song J, Murugiah K, Hu S, Gao Y, Li X, et al. Incidence, predictors, and prognostic impact of recurrent acute myocardial infarction in China. Heart 2020; 107: 313–8.

3. Sacre JW, Magliano DJ, Shaw JE. Heart failure hospitalisation relative to major atherosclerotic events in type 2 diabetes with versus without chronic kidney disease: A meta-analysis of cardiovascular outcomes trials. Diabetes Metab 2021; 47: 101249.

4. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J 2017; 38: 2459–72.

5. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010; 376: 1670–81.

6. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–88.

7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2021; 42: 3227–337.

8. Stein EA, Mellis S, Yancopoulos GD, Stahl N, Logan D, et al. Effect of a monoclonal antibody

to PCSK9 on LDL cholesterol. N Engl J Med 2012; 366: 1108–18.

9. Blom DJ, Hala T, Bolognese M, Lillestol MJ, Toth PD, et al. A 52-week placebo-controlled trial of evolocumab in hyperlipidemia. N Engl J Med 2014; 370: 1809–19.

10. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an investigational inhibitor of ATP citrate lyase. Curr Atheroscler Rep 2016; 18: 61.

11. Fitzgerald K, White S, Borodovsky A, Bettencourt BR, Strahs A, et al. A highly durable RNAi therapeutic inhibitor of PCSK9. N Engl J Med 2017; 376: 41–51.

12. Watts GF, Gidding SS, Mata P, Pang J, Sullivan DR, et al. Familial hypercholesterolaemia: evolving knowledge for designing adaptive models of care. Nat Rev Cardiol 2020; 17: 360–77.

13. Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, et al. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: A systematic review and meta-analysis. JAMA 2016; 316: 1289–97.

14. Savarese G, De Ferrari GM, Rosano GM, Perrone-Filardi P. Safety and efficacy of ezetimibe: A meta-analysis. Int J Cardiol 2015; 201: 247–52.

15. Gallego-Colon E, Daum A, Yosefy C. Statins and PCSK9 inhibitors: A new lipid-lowering therapy. Eur J Pharmacol 2020; 878: 173114.

16. Banach M, Duell PB, Gotto AM, Jr., Laufs U, Leiter LA, et al. Association of bempedoic acid administration with atherogenic lipid levels in phase 3 randomized clinical trials of patients with hypercholesterolemia. JAMA 2020; 5: 1124–35.

17. Wright RS, Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros M, et al. Pooled patient-level analysis of inclisiran trials in patients with familial hypercholesterolemia or atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2021; 77: 1182–93.

18. Sirtori CR. The pharmacology of statins. Pharmacol Res 2014; 88: 3–11.

19. Lamon-Fava S, Diffenderfer MR, Barrett PH, Buchsbaum A, Matthan NR, et al. Effects of different doses of atorvastatin on human apolipoprotein B-100, B-48, and A-I metabolism. J Lipid Res 2007; 48: 1746–53.

20. Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. Eur Heart J 2016; 37: 1373–9.

21. Sudhop T, Lütjohann D, Kodal A, Igel M, Tribble DL, et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. Circulation 2002; 106: 1943–8.

22. Smith BA, Wright C, Davidson M. Role of ezetimibe in lipid-lowering and cardiovascular disease prevention. Curr Atheroscler Rep 2015; 17: 72.

23. Pearson TA, Ballantyne CM, Veltri E, Shah A, Bird S, et al. Pooled analyses of effects on C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol in placebo-controlled trials of ezetimibe monotherapy or ezetimibe added to baseline statin therapy. Am J Cardiol 2009; 103: 369–74.

24. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387–97.

25. McKenney JM, Koren MJ, Kereiakes DJ, Hanotin C, Ferrand AC, Stein EA. Safety and efficacy of a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease, SAR236553/REGN727, in patients with primary hypercholesterolemia receiving ongoing stable atorvastatin therapy. J Am Coll Cardiol 2012; 59: 2344–53.

26. Raal F, Scott R, Somaratne R, Bridges I, Li G, et al. Low-density lipoprotein cholesterol-lowering effects of AMG 145, a monoclonal antibody to proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 serine protease in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the Reduction of LDL-C with PCSK9 Inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder (RUTHERFORD) randomized trial. Circulation 2012; 126: 2408–17.

27. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. J Lipid Res 2009; 50 (Suppl): S172–7.

28. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017; 376: 1713–22.

29. Jukema JW, Zijlstra LE, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Effect of alirocumab on stroke in ODYSSEY OUTCOMES. Circulation 2019; 140: 2054–62.

30. Nissen SE, Stroes E, Dent-Acosta RE, Rosenson RS, Lehman SJ, et al. Efficacy and tolerability of evolocumab vs ezetimibe in patients with muscle-related statin intolerance: The GAUSS-3 randomized clinical trial. JAMA 2016; 315: 1580–90.

31. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J, Luc G, et al. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. N Engl J Med 2015; 372: 1489–99.

32. Fitzgerald K, Frank-Kamenetsky M, Shulga-Morskaya S, Liebow A, Bettencourt BR, et al. Effect of an RNA interference drug on the synthesis of proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) and the concentration of serum LDL cholesterol in healthy volunteers: a randomised, single-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. Lancet 2014; 383: 60–8.

33. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med 2020; 382: 1507–19.

34. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03705234. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234. (Accessed January 29, 2022).

35. Pinkosky SL, Filippov S, Srivastava RA, Hanselman JC, Bradshaw CD, et al. AMP-activated protein kinase and ATP-citrate lyase are two distinct molecular targets for ETC-1002, a novel small molecule regulator of lipid and carbohydrate metabolism. J Lip Res 2013; 54: 134–51.

36. Burke AC, Telford DE, Huff MW. Bempedoic acid: effects on lipoprotein metabolism and atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2019; 30: 1–9.

37. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. Nat Commun 2016; 7: 13457.

38. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med 2019; 380: 1022–32.

39. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, Baum SJ, Hanselman JC, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: The CLEAR wisdom randomized clinical Trial. JAMA 2019; 322: 1780–8.

40. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. J Am Heart Assoc 2019; 8: e011662.

41. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis 2018; 277: 195–203.

42. Evaluation of major cardiovascular events in patients with, or at high risk for, cardiovascular disease who are statin intolerant treated with bempedoic acid (ETC-1002) or placebo (CLEAR Outcomes). NCT02993406. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02993406. (Accessed February 28, 2022).

43. No authors listed. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383–9.

44. Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. Eur Heart J 2018; 39: 1172–80.

45. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360: 7–22.

46. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, 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.

47. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-choleserol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. Lancet 2017; 390: 1962–71.

48. Schwartz GG, Gabriel Steg P, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Clinical efficacy and safety of alirocumab after acute coronary syndrome according to achieved level of low-density lipoprotein cholesterol: A propensity score-matched analysis of the ODYSSEY OUTCOMES trial. Circulation 2021; 143: 1109–22.

49. Benn M, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Tybjærg-Hansen A. Low LDL cholesterol, PCSK9 and HMGCR genetic variation, and risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: Mendelian randomisation study. BMJ 2017; 357: j1648.

50. Zingel R, Bohlken J, Riedel-Heller S, Barth S, Kostev K. Association between low-density lipoprotein cholesterol levels, statin use, and dementia in patients followed in german general practices. J Alzheimer's Dis 2021; 79: 37–46.

51. Nicholls SJ, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Kataoka Y, et al. Assessing the impact of PCSK9 inhibition on coronary plaque phenotype with optical coherence tomography: rationale and design of the randomized, placebo-controlled HUYGENS study. Cardiovasc Diagn Ther 2021; 11: 120–9.

52. Imaging of coronary plaques in participants treated with evolocumab. NCT03570697. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03570697. (Accessed February 27, 2022).

53. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L,et al. Effect of evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: The GLAGOV randomized clinical trial. JAMA 2016; 316: 2373–84.

54. Brownrigg JR, Hughes CO, Burleigh D, Karthikesalingam A, Patterson BO, et al. Microvascular disease and risk of cardiovascular events among individuals with type 2 diabetes: a population-level cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2016; 4: 588–97.

55. Wascher C, Paulweber B, Toplak H, Saely CH, Drexel H, et al. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes Mellitus. Österreichische Diabetes Gesellschaft. Wien Klin Wochenschr 2019; 131 (Suppl 1): S136–S138.

56. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. Lancet 2008; 371: 117–25.

57. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). Circulation 2018; 137: 1571–82.

58. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, Giugliano RP, Deedwania P, 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.

59. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, et al. 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.

60. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2015; 131: e29–322.

61. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, Cockroft KM, Gutierrez J, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: A guideline from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2021; 52: e364–e467.

62. Österreichische Schlaganfall Gesellschaft. Positionspapier Update 2019. Neurologisch 2019; Suppl. 2/2019. www.ögsf.at/wp-content/uploads/2016/11/neuro-SUP-2-PosPa-OeGSF-2019.pdf. (Zuletzt gesehen 30.03.2022).

63. Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. N Engl J Med 2020; 382: 9.

64. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, Sever PS, Keech AC, et al. Stroke prevention with the PCSK9 (Proprotein Convertase Subtilisin-Kexin Type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. Stroke 2020; 51: 1546–54.

65. Heart Protection Study Collaborative Group. Randomized trial of the effects of cholesterol-lowering with simvastatin on peripheral vascular and other major vascular outcomes in 20,536 people with peripheral arterial disease and other high-risk conditions. J Vasc Surg 2007; 45: 645–54.

66. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, et al. Low-density lipoprotein cho-

lesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: Insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation 2018; 137: 338–50.

67. Sjouke B, Kusters DM, Kindt I, Besseling J, Defesche JC, et al. Homozygous autosomal dominant hypercholesterolaemia in the Netherlands: prevalence, genotype-phenotype relationship, and clinical outcome. Eur Heart J 2015; 36: 560–5.

68. Cuchel M, Bruckert E, Ginsberg HN, Raal FJ, Santos RD, et al. Homozygous familial hypercholesterolaemia: new insights and guidance for clinicians to improve detection and clinical management. A position paper from the consensus panel on familial hypercholesterolaemia of the european atherosclerosis Society. Eur Heart J 2014; 35: 2146–57.

69. Luirink IK, Wiegman A, Kusters DM, Hof MH, Groothoff JW, et al. 20-year follow-up of statins in children with familial hypercholesterolemia. New Engl J Med 2019; 381: 1547–56.

70. Akioyamen LE, Genest J, Shan SD, Reel RL, Albaum JM, et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ open 2017; 7: e016461.

71. Brandts J, Ray KK. Familial hypercholesterolemia: JACC focus seminar 4/4. J Am Coll Cardiol 2021; 78: 1831–43.

72. De Backer G, Besseling J, Chapman J, Hovingh GK, Kastelein JJ, et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology. Atherosclerosis 2015; 241: 169–75.

73. Carballo D, Rodondi N, Auer R, Carballo S, Nanchen D, et al. Clinical impact of a structured secondary cardiovascular prevention program following acute coronary syndromes: A prospective multicenter healthcare intervention. PloS One 2019; 14: e0211464.

74. März W, Dippel FW, Theobald K, Gorcyca K, Iorga Ş R, Ansell D. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: Real-world evidence from Germany. Atherosclerosis 2018; 268: 99–107.

75. Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J 2022; 16; ehac015.

76. Evolocumab or normal strategies to reach LDL objectives in acute myocardial infarction upbound to PCI (AMUNDSEN). NCT04951856. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04951856. (Accessed February 8, 2022).

77. Joshi NV, Toor I, Shah AS, Carruthers K, Vesey AT, et al. Systemic atherosclerotic inflammation following acute myocardial infarction: Myocardial infarction begets myocardial Infarction. J Am Heart Assoc 2015; 4: e001956.

78. Singh P, Emami H, Subramanian S, Maurovich-Horvat P, Marincheva-Savcheva G, et al. Coronary plaque morphology and the anti-inflammatory impact of atorvastatin: A multicenter 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic/computed tomographic study. Circulation Cardiovasc Imaging 2016; 9: e004195.

79. Almeida SO, Budoff M. Effect of statins on atherosclerotic plaque. Trends Cardiovasc Med 2019; 29: 451–5.

80. Lopes RD, de Barros ESPGM, de Andrade Jesuíno I, Santucci EV, Barbosa LM, et al. Timing of loading dose of atorvastatin in patients undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes: insights from the SECURE-PCI randomized clinical trial. JAMA 2018; 3: 1113–8.

81. Navarese EP, Kowalewski M, Andreotti F, van Wely M, Camaro C, et al. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2014; 113: 1753–64.

82. Leucker TM, Blaha MJ, Jones SR, Vavuranakis MA, Williams MS, et al. Effect of evolocumab on atherogenic lipoproteins during the peri- and early postinfarction period: A placebo-controlled, randomized trial. Circulation 2020; 142: 419–21.

83. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ. Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. Atherosclerosis 2021; 320: 122–8.

84. Dutch Lipid Score. https://www.athero.org.au/fh/wp-content/uploads/Dutch-Lipid-Clinic-Network-Score2.pdf. (Accessed March 16, 2022).

85. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert P. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. J Clin Lipol 2014; 8 (3 Suppl): S58–71.

86. Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian consensus working group update. Can J Cardiol 2016; 32 (7 Suppl): S35–65.

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**