

SOP Lipidmanagement

David Sinning, Ulf Landmesser



Eine Fettstoffwechselstörung findet sich sehr häufig und ist einer der entscheidenden und gut behandelbaren kardiovaskulären Risikofaktoren. Insbesondere das LDL-Cholesterin ist an der Entstehung und Progression atherosklerotischer Gefäßerkrankungen, wie der koronaren Herzerkrankung, beteiligt. Durch eine frühzeitige und adäquate Therapie einer Fettstoffwechselstörung können Morbidität und Letalität kardiovaskulärer Erkrankungen reduziert werden.

Einleitung

ABKÜRZUNGEN

C	Cholesterin
HDL	High-Density Lipoprotein
LDL	Low-Density Lipoprotein
PCSK9	Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9
SOP	Standard operating Procedure

Primäres Ziel bei der Behandlung von Fettstoffwechselstörungen ist es, das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren.

Auf das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung sollten untersucht werden:

- Patienten mit stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis,
- Patienten mit weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren,
- Frauen ≥ 50 Jahre (oder postmenopausal),
- Männer ≥ 40 Jahre.

Neben der Familienanamnese (Fettstoffwechselstörungen, vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen?) kann auch die klinische Untersuchung (Xanthelasma, Xanthome, Arcus corneae?) bereits Hinweise auf das Vorliegen einer Fettstoffwechselstörung liefern. Die laborchemische Untersuchung kann dann am nicht nüchternen Patienten erfolgen.

Bestimmt werden:

- LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin, Gesamtcholesterin, Triglyzeride,
- bei Personen mit vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung, familiärer Hypercholesterinämie, positiver Familienanamnese für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder Hyperlipoproteinämie (a), rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen trotz lipidsenkender Therapie oder insgesamt erhöhtem kardiovaskulärem Risikoprofil: Lipoprotein (a) (genetisch determiniert, somit einmalige Bestimmung i. d. R. ausreichend).

Anhand der jeweils erhöhten Lipidfraktion werden dann im Wesentlichen fünf verschiedene Entitäten voneinander abgegrenzt (► **Tab. 1**).

► **Tab. 1** Fettstoffwechselstörungen: praxisbezogene Einteilung.

	Gesamtcholesterin	Triglyzeride	LDL-C	HDL-C
LDL-Hypercholesterinämie	↑	–	↑	–
Hypertriglyzeridämie	↑	↑	–	↓
gemischte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	↓
HDL-C-Erniedrigung	–	–	–	↓
Lipoprotein-(a)-Erhöhung	1. isoliert 2. kombiniert mit anderen Fettstoffwechselstörungen			

C: Cholesterin, HDL: High-Density Lipoprotein, LDL: Low-Density Lipoprotein, ↑ : erhöht, ↓ : erniedrigt, –: unverändert

Merke

Fettstoffwechselstörungen können sekundäre Folge anderer Erkrankungen sein (z. B. Hypothyreose, Cushing-Syndrom, Lymphome). Hier muss primär zunächst die Grunderkrankung therapiert werden.

Umfang dieser SOP

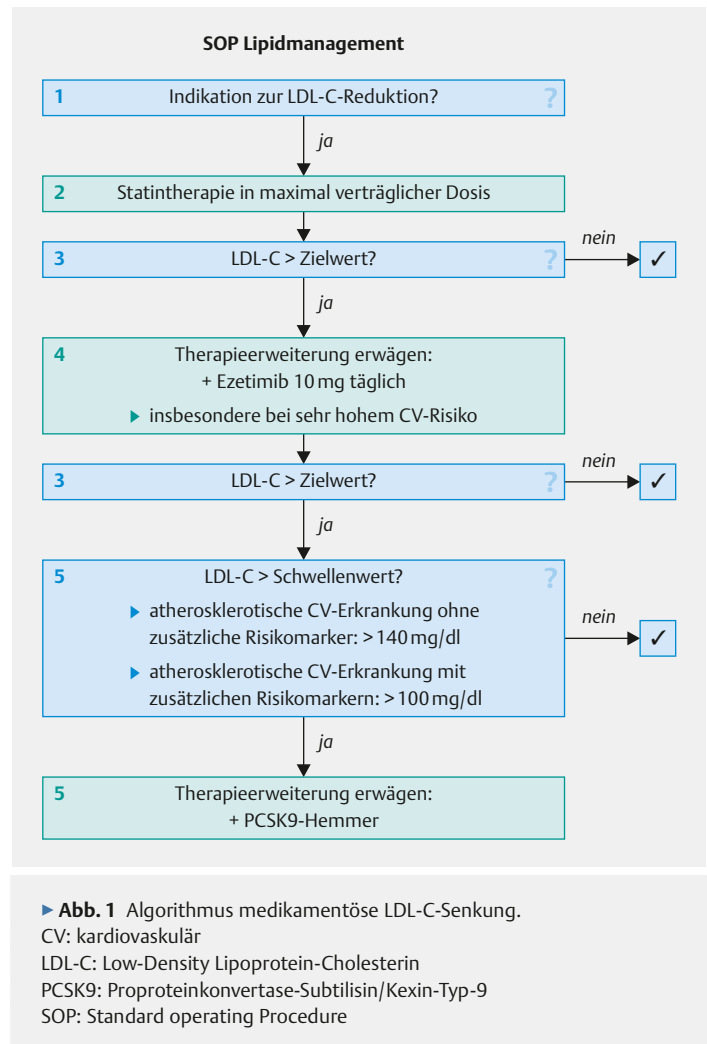
In dieser SOP beschränken wir uns im Wesentlichen auf Empfehlungen zur Absenkung des LDL-C. Der Hintergrund ist, dass:

- ein kausaler Zusammenhang zwischen LDL-C und dem Risiko für die Entwicklung einer atherosklerotischen Erkrankung bzw. ihrer Progression besteht [1],
- eine Absenkung des LDL-C mit einem verringerten Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis einhergeht [2],
- LDL-C nach den aktuell gültigen Leitlinien (deshalb weiterhin als primärer Lipidmarker für Screening, Risikostratifizierung, Diagnosestellung und Therapiekontrolle empfohlen wird [3].

Erläuterungen

Im Folgenden erläutern wir die wichtigsten Punkte, die im abgebildeten Algorithmus mit den entsprechenden Ziffern markiert sind (► **Abb. 1**).

1. Eine Indikation zur LDL-C-Senkung besteht bei Patienten mit bereits stattgehabtem kardiovaskulärem Ereignis immer, d. h. unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert [3]. Ansonsten wird eine cholesterinsenkende Therapie in Abhängigkeit des LDL-C-Ausgangswerts und des individuellen kardiovaskulären Gesamtrisikos empfohlen (► **Tab. 2**).
2. Lebensstilmodifizierende Maßnahmen (bedarfsgerechte Anpassung der Ernährung, regelmäßige und vermehrte körperliche Aktivität, Gewichtsreduktion, Rauchstopp) sind Grundlage der Therapie von Fettstoffwechselstörungen, da sie das kardiovaskuläre Risiko reduzieren können. Eine suffiziente LDL-C-Reduktion kann jedoch häufig bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko nicht allein nichtmedikamentös erreicht werden, sodass in der Regel eine medikamentöse Therapie eingeleitet wird. Hier stellen Statine, aufgrund prognoseverbessernder Ergebnisse in Interventionsstudien einerseits und aufgrund hoher Sicherheit andererseits, nach wie vor den evidenzbasierten Standard dar [4]. Die größte LDL-C-Reduktion wird mittels Atorvastatin bzw. Rosuvastatin erreicht, sodass diese Statine bevorzugt zum Einsatz kommen sollten [5]. Bei einer inkompletten Statinintoleranz wird zumindest mit der vom Patienten vertragenen Statindosis therapiert oder das Statin probatorisch gewechselt. Liegt eine komplette Statinintoleranz vor oder bestehen Kontraindikationen für eine Statintherapie, so



sollten alternative Optionen zur medikamentösen LDL-C-Absenkung erwogen werden [3]. Zur weiteren Diagnostik und Therapie ist dann die Anbindung des Patienten an eine Lipidsprechstunde sinnvoll.

3. Der individuelle LDL-C-Zielwert richtet sich nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko des Patienten (► **Tab. 2**). Zudem gilt: Bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Risiko, aber nur gering oder moderat erhöhten Ausgangswerten, ist eine Reduktion des LDL-Cholesterins um mindestens 50% anzustreben (► **Tab. 2**), denn der kardiovaskulär präventive Effekt einer LDL-C-Senkung wird weitestgehend durch die absolute LDL-C-Senkung bestimmt [6]. Außerdem ist ein LDL-C-Spiegel, bei dessen Unterschreitung kein weiterer kardiovaskulär präventiver Effekt mehr auftritt bzw. dessen Unterschreitung möglicherweise schädlich sein könnte, nicht bekannt [7].

► **Tab. 2** Risikokategorien, Indikation zur LDL-C-Reduktion und LDL-C-Zielwerte [3].

kardiovaskuläres Risiko	Definition	Indikation zur LDL-C-Reduktion	LDL-C-Zielwert
sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ CVD (MI, ACS, PCI, ACVB), Schlaganfall/TIA, PAVK ▪ DM mit Endorganschaden oder weiterem Risikofaktor (NA, HTN, HLP) ▪ schwere NI (GFR < 30 ml/min/1,73 m²) ▪ SCORE ≥ 10 % 	CV-Ereignis: unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert kein CV-Ereignis: LDL-C-Ausgangswert > 70 mg/dl	< 70 mg/dl oder LDL-C-Reduktion um mindestens 50%, wenn der LDL-C-Ausgangswert zwischen 70 und 135 mg/dl (1,8 und 3,5 mmol/l) liegt
hoch	<ul style="list-style-type: none"> ▪ deutlich erhöhte einzelne Risikofaktoren, insbesondere TC > 310 mg/dl (z. B. FH) oder RR > 180/110 mmHg ▪ DM (welcher nicht die obigen Kriterien erfüllt, jüngere Patienten mit DM Typ I haben möglicherweise ein moderates oder niedriges Risiko) ▪ moderate NI (GFR 30–50 ml/min/1,73 m²) ▪ SCORE ≥ 5 % und ≤ 10 % 	LDL-C-Ausgangswert > 70 mg/dl	< 100 mg/dl (1,8 mmol/l) oder LDL-C-Reduktion um mindestens 50%, wenn der LDL-C-Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl (2,6 und 5,2 mmol/l) liegt
moderat	SCORE ≥ 1 % und ≤ 5 %	LDL-C-Ausgangswert > 100 mg/dl	< 115 mg/dl (1,8 mmol/l)
niedrig	SCORE ≤ 1 %	LDL-C-Ausgangswert > 190 mg/dl	< 115 mg/dl (3,0 mmol/l)

CV: kardiovaskulär, CVD: kardiovaskuläre Erkrankung, MI: Myokardinfarkt, ACS: akutes Koronarsyndrom, ACVB: operative Koronarrevaskularisation, PCI: interventionelle Koronarrevaskularisation, NA: Nikotinabusus, HTN: arterielle Hypertonie, HLP: Dyslipidämie, NI: Niereninsuffizienz, GFR: glomeruläre Filtrationsrate, SCORE: Systematic coronary Risk Estimation (www.heartscore.org), TC: Gesamtcholesterin, FH: familiäre Hyperlipoproteinämie, DM: Diabetes mellitus, LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterin

4. Wird trotz mindestens 4 Wochen bestehender Statintherapie in maximal verträglicher Dosis der LDL-C-Zielwert überschritten, sollte eine Erweiterung der medikamentösen Therapie um Ezetimib 10 mg täglich erwogen werden, insbesondere bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko [3]. Dieses Vorgehen wird durch die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie unterstützt, in welcher die zu Simvastatin und Ezetimib randomisierten Patienten nach akutem Koronarsyndrom gegenüber den zu Simvastatin und Placebo randomisierten Patienten im Beobachtungszeitraum signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse erlitten [8].
5. Ergebnisse großer Endpunktstudien zeigen, dass bei Hochrisikopatienten mit bereits bestehender Statintherapie (mit oder ohne zusätzlicher Ezetimibtherapie) eine LDL-C-Reduktion mittels monoklonaler Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9-(PCSK9-)Antikörper (durchschnittlich um etwa 60%) das Auftreten nicht tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse reduziert [9, 10]. Der LDL-C-Schwellenwert beschreibt dasjenige Ausmaß der LDL-C-Erhöhung, ab welcher, in

Abhängigkeit einer definierten Risikokategorie und trotz bereits mindestens 4 Wochen bestehender Statin- und Ezetimibtherapie, eine PCSK9-Hemmung erwogen werden sollte (wohingegen der LDL-C-Zielwert das Target der Therapie beschreibt) (► **Tab. 3**) [11, 12]. Zur Indikationsstellung bzw. Initiierung einer PCSK9-Hemmer-Therapie sollte die Vorstellung des Patienten in einer Lipidsprechstunde erwogen werden.

Fazit

Primäres Therapieziel bei Patienten mit Fettstoffwechselstörung ist die Absenkung des LDL-Cholesterins; dabei stehen lebensstiloptimierende Maßnahmen am Anfang der Therapie. Statine bilden den evidenzbasierten Goldstandard bei der medikamentösen Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Mit Ezetimib und PCSK9-Hemmern stehen weitere sichere Optionen zur LDL-C-Reduktion zur Verfügung. Ihr Einsatz sollte bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und trotz Statintherapie in maximal verträglicher Dosis weiterhin erhöhten LDL-C-Werten erwogen werden.

► **Tab. 3** PCSK9-Hemmer – aktueller Stand und LDL-C-Schwellenwerte [11, 12].

PCSK9-Hemmer – aktueller Stand	
bisher zwei zugelassene PCSK9-Hemmer:	
<ul style="list-style-type: none"> Alirocumab (Praluent®) Evolocumab (Repatha®) 	
subkutane Injektion, Dosierung:	
<ul style="list-style-type: none"> Alirocumab: 75 mg oder 150 mg zweiwöchentlich Evolocumab: 140 mg zweiwöchentlich oder 420 mg monatlich 	
Risikokategorie ⁵	LDL-C-Schwellenwert ⁵
Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, symptomatische pAVK, ischämischer Schlaganfall) – ohne zusätzliche Risikomarker*	> 140 mg/dl , unter bestehender maximal verträglicher Statintherapie und Ezetimib
Patienten mit atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (KHK, symptomatische pAVK, ischämischer Schlaganfall) – mit zusätzlichen Risikomarkern*	> 100 mg/dl , unter bestehender maximal verträglicher Statintherapie und Ezetimib
Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ohne atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung – ohne zusätzliche Risikomarker [§]	> 180 mg/dl , unter bestehender maximal verträglicher Statintherapie und Ezetimib
Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ohne atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung – mit zusätzlichen Risikomarkern [§]	> 140 mg/dl , unter bestehender maximal verträglicher Statintherapie und Ezetimib
<p>KHK: koronare Herzerkrankung, LDL-C: Low-Density Lipoprotein-Cholesterin, pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, PCSK9: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9</p> <p>* hierzu zählen: familiäre Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus mit Endorganschaden (z. B. Proteinurie) oder einem weiteren deutlichen Risikofaktor (z. B. Hypertonie \geq 160/100 mmHg), schwere atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (z. B. 3-KHK oder KHK mit Hauptstambeteiligung), rasch progrediente atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>§ hierzu zählen: Diabetes mellitus mit Endorganschaden (z. B. Proteinurie) oder einem weiteren deutlichen Risikofaktor (z. B. Hypertonie \geq 160/100 mmHg), Lipoprotein (a) > 50 mg/dl, Nikotinabusus, Hypertonie \geq 160/100 mmHg, Alter > 40 Jahre (ohne vorbestehende lipidsenkende Therapie), positive Familienanamnese für vorzeitige atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (weiblich < 60 Jahre, männlich < 55 Jahre)</p> <p>⁵ siehe Erläuterungen, Punkt 5.</p>	

Interessenkonflikt

D. Sinning hat Vortrags- bzw. Beratungshonorare von Amgen und Berlin-Chemie erhalten. U. Landmesser hat Vortrags- bzw. Beratungshonorare von MSD, Amgen, Sanofi, Pfizer, Medicines Company und Berlin-Chemie erhalten.

Autorinnen / Autoren



David Sinning

Dr. med. David Sinning ist Teilbereichsleiter der privatärztlichen Versorgung und Leiter der Lipidsprechstunde an der Klinik für Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. david.sinning@charite.de



Ulf Landmesser

Prof. Dr. med. Ulf Landmesser ist Direktor der Klinik für Kardiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin und Ärztlicher Leiter des Zentrums Kardiovaskuläre Medizin der Charité – Universitätsmedizin Berlin. ulf.landmesser@charite.de

Korrespondenzadresse

Dr. med. David Sinning

Klinik für Kardiologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
david.sinning@charite.de

Prof. Dr. med. Ulf Landmesser

Ärztliche Leitung
Direktor der Klinik für Kardiologie
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charité Centrum für Herz-Kreislauf- und Gefäßmedizin
Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30
12203 Berlin
ulf.landmesser@charite.de

Literatur

- [1] Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Sarwar N et al. Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619
- [2] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, Fulcher J, O'Connell R et al. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397–1405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4
- [3] Catapano AL, Graham I, De Backer G et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37: 2999–3058. doi:10.1093/eurheartj/ehw272
- [4] Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L 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: 1670–1681. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5
- [5] Weng TC, Yang YH, Lin SJ et al. A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 139–151. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01085.x
- [6] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581–590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5
- [7] Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 485–494. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.615
- [8] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387–2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
- [9] Ridker PM, Revkin J, Amarenco P et al. Cardiovascular efficacy and safety of bococizumab in high-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1527–1539. doi:10.1056/NEJMoa1701488
- [10] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
- [11] Landmesser U, Chapman MJ, Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2017; 38: 2245–2255. doi:10.1093/eurheartj/ehw480
- [12] Landmesser U, Chapman MJ, Stock JK et al. 2017 Update of ESC/EAS Task Force on practical clinical guidance for proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibition in patients with atherosclerotic cardiovascular disease or in familial hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2017. doi:10.1093/eurheartj/ehx549

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0509-2676>
 Kardiologie up2date 2018; 14: 10–14
 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 1611-6534