

DYSLIPIDÄMIEN – FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN ERFOLGREICH UND LEITLINIENGERECHT BEHANDELN

Dr. med. Heiner Pasch
Praktischer Arzt, Kürten

MÖGLICHE INTERESSENKONFLIKTE

Der Kursleiter gibt an, dass er Autoorentätigkeiten für
„Arzt und Wirtschaft“ (Medical Tribune Verlagsgesellschaft mbH),
„Der Hausarzt“ (mm medizin + medien Verlag GmbH),
„Abrechnung aktuell (IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH)
„Der Privatarzt“ (MiM Verlagsgesellschaft mbH) und für
den WPV Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH erbringt sowie
einen Beratervertrag mit Fa. Engelhard Arzneimittel GmbH hat.

DYSLIPIDÄMIEN – FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN LEITLINIENGERECHT UND ERFOLGREICH BEHANDELN

1

DYSLIPIDÄMIEN –
DEFINITION UND URSACHEN

2

RISIKOBEWERTUNG UND DIAGNOSE

3

THERAPIE NACH ESC/EAS 2019

4

VORGEHEN IM PRAXISALLTAG

5

TRANSPARENZINFORMATION
IMPRESSUM



KAPITEL 1

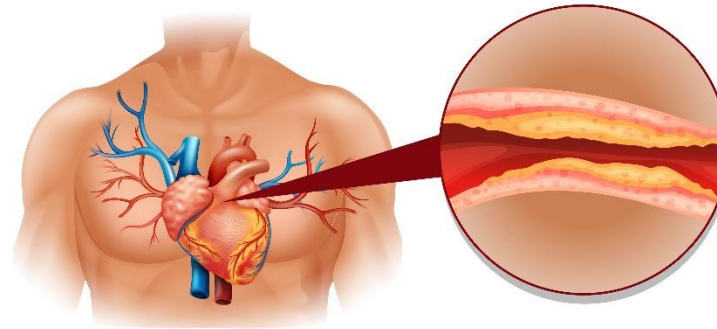
Dyslipidämien

Definition | Ursachen

DEFINITION - DYSLIPIDÄMIEN UND KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN

Dyslipidämien sind:

- Fettstoffwechselstörungen, die durch eine erhöhte oder eine erniedrigte Konzentration von Lipiden (Cholesterin, Triglyceriden oder beides) im Blut charakterisiert sind
- einer der größten Risikofaktoren für die Entstehung der **Atherosklerose** und somit auch der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen



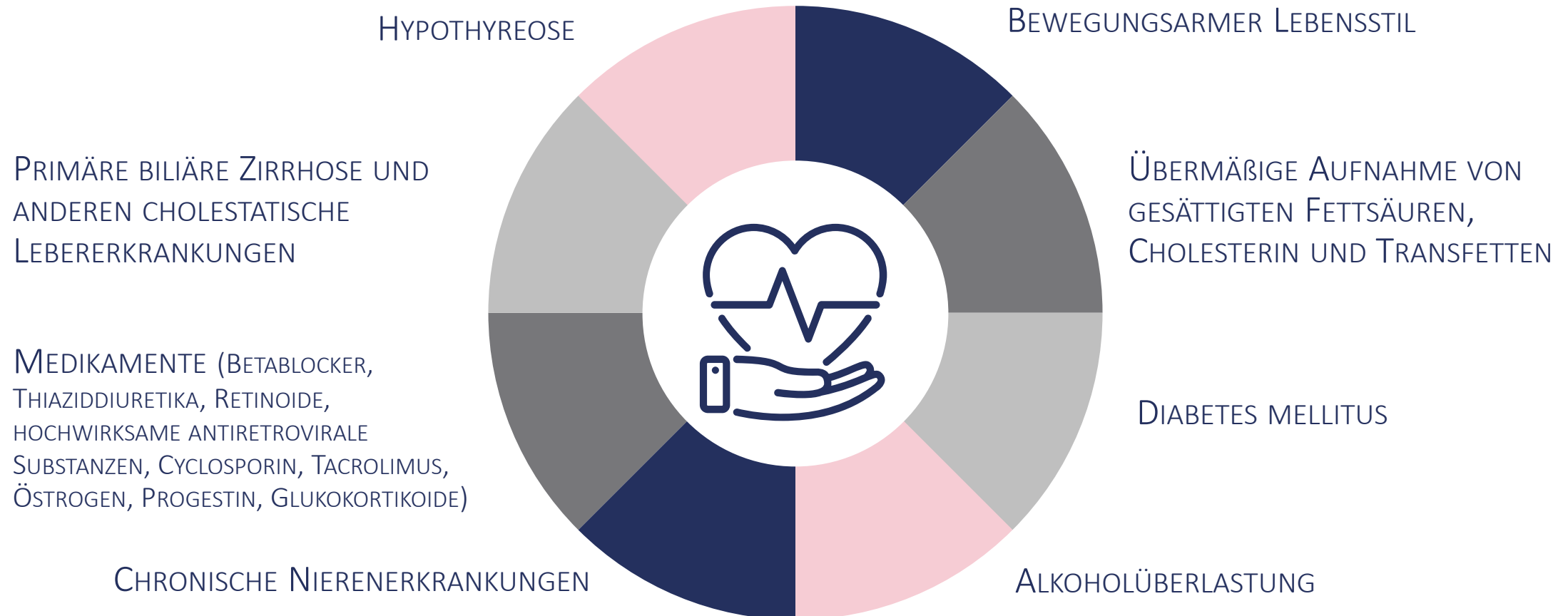
Kardiovaskuläre Erkrankungen, größtenteils verursacht durch Atherosklerose,

- sind ursächlich für > 4 Millionen Tote in Europa pro Jahr, wovon
- mehr Frauen (2,2 Millionen) als Männer (1,8 Millionen) betroffen sind,
- es sterben jedoch mehr Männer (490.000) als Frauen (193.000) unter 65 Jahren

URSACHEN VON DYSLIPIDÄMIEN

Die **Ursachen** von Dyslipidämien sind **primär** (genetisch, z. B. familiäre Hypercholesterinämie) oder **sekundär**.

Ursachen sekundärer Dyslipidämien können sein:





KAPITEL 2

Risikobewertung und Diagnose

Kardiovaskuläre Risikobewertung | Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen |
Diagnose von Dyslipidämien

BEGRIFFE DER RISIKOBEWERTUNG

Kardiovaskuläres Risiko: Wahrscheinlichkeit, in einem definierten Zeitraum ein atherosklerotisches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden

Kardiovaskuläres Gesamtrisiko (CVD) drückt die kombinierte Auswirkung einer Reihe von Risikofaktoren auf diese Risikoabschätzung aus

Leitlinien zur Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen (ASCVD) empfehlen die Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos



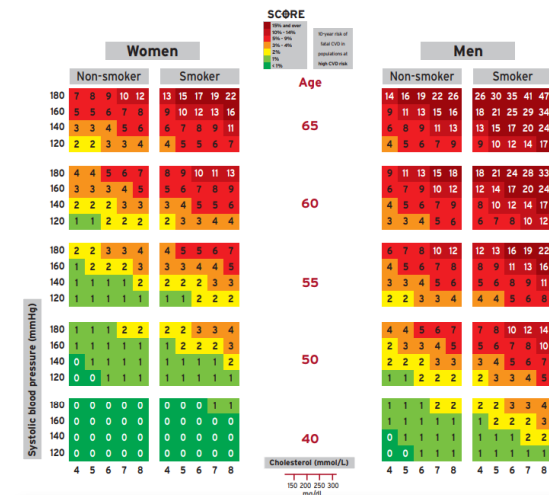
EINSCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN GESAMTRISIKOS I

- Personen mit gesicherter ASCVD, Diabetes Typ 1 oder Typ 2, sehr hohen individuellen Risikofaktoren oder chronischer Nierenerkrankung (CKD) haben in der Regel ein sehr hohes oder hohes CV-Gesamtrisiko, Modelle zur Risikoabschätzung sind nicht erforderlich
- Bei allen anderen wird der Einsatz eines Systems zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos empfohlen
- Die Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos ist die Grundlage von präventiven Maßnahmen

- Zur **Risikobewertung** wird in Europa häufig das **SCORE-**(systematic coronary risk estimation) Tool der ESC/EAS verwendet, welches das individuellen 10-Jahres Risiko einer Person abschätzt, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden
- Kalibrierte, länderspezifische Versionen für verschiedene europäische Länder finden Sie zusätzlich unter: <http://www.heartscore.org>

SCORE - European High Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in high risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



EINSCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN GESAMTRISIKOS II

Folgende **Faktoren** fließen in die Bewertung des SCORE-Risikos ein oder können es zusätzlich beeinflussen:

EINFLIEßENDE FAKTOREN

- Geschlecht
- Alter
- Raucher/Nichtraucher
- systolischer Blutdruck
- Gesamtcholesterin
- Hochrisiko-/ Niedrigrisiko-Regionen Europas

BEINFLUSSENDE FAKTOREN

- soziale Benachteiligung
- Adipositas
- körperliche Inaktivität
- psychosozialer Stress
- Familienanamnese
- chronische immunvermittelte entzündliche Erkrankungen
- chronische Nierenerkrankungen

Das individuelle Risiko wird eingeteilt in sehr hoch, hoch, moderat, niedrig

Der LDL-C-Zielwert richtet sich nach dem ermitteltem individuellen Risiko des Patienten

SCORE

KARDIOVASKULÄRE RISIKOKATEGORIEN

NIEDRIGES/MODERATES RISIKO

Niedrig:

Berechneter SCORE $< 1\%$ ^a

Moderat:

Junge Patienten (Diabetes mellitus Typ 1 < 35 Jahre; Diabetes mellitus Typ 2 < 50 Jahre) mit Diabetes-mellitus seit < 10 Jahren, ohne andere Risikofaktoren

Berechneter SCORE $\geq 1\%$ und $< 5\%$ ^a

HOHES RISIKO

Patienten mit

- deutlich erhöhten Einzelrisikofaktoren, insb. Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C $> 4,9$ mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck $> 180/110$ mmHg
- familiärer Hypercholesterinämie ohne andere Hauptrisikofaktoren
- Diabetes mellitus ohne Organschäden, mit Diabetes-mellitus seit mind. 10 Jahren oder anderen zusätzlichen Risikofaktoren
- moderater chronischer Nierenerkrankung (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²)
- mit berechnetem SCORE $\geq 5\%$ und $< 10\%$ ^a

SEHR HOHES RISIKO

Patienten mit

- dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch oder Bildgebung) Darunter fallen die Anamnese eines akuten Koronarsyndroms (Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris), stabile Angina pectoris, koronare Revaskularisation, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, periphere Arterienerkrankungen
- Diabetes mellitus mit Organschäden oder mindestens drei Hauptrisikofaktoren oder einem frühen Beginn von Diabetes mellitus Typ 1 von langer Dauer (> 20 Jahre)
- schwerer chronischer Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²)
- einem berechneten SCORE $\geq 10\%$ ^a
- familiärer Hypercholesterinämie mit atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung oder einem anderen Hauptrisikofaktor

LDL-C-ZIELWERTE ZUR PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Patienten*	LDL-C-Reduktion gegenüber Ausgangswert	LDL-C-Zielwert	Empfehlung ESC/EAS
Sekundärprävention für Patienten mit sehr hohem Risiko	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	I A
Primärprävention für Personen mit sehr hohem Risiko (ohne Familiäre Hypercholesterinämie)	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	I C
Primärprävention für Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie mit sehr hohem Risiko	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	IIa C
Für Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, die innerhalb von 2 Jahren ein zweites vaskuläres Ereignis erleben, bei maximal verträglicher Statintherapie		< 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL)	IIb B
Bei Patienten mit hohem Risiko	> 50%	< 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL)	I A
Bei Personen mit mittlerem Risiko		< 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL)	IIa A
Bei Personen mit geringem Risiko		< 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL)	IIb A

*) Grundlage für die Therapie ist die Risikobestimmung in Patienten mit sehr hohem, hohem, moderaten oder niedrigen kardiovaskulärem Risiko.

EINSCHÄTZUNG DES KARDIOVASKULÄREN GESAMTRISIKOS III

Es gibt weitere **Risiko-Algorithmen**, die speziell für Deutschland entwickelt bzw. angepasst wurden:

01.

arriba: Absolute und Relative Risikoreduktion: Individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis

- prognostiziert Herzinfarkte oder Schlaganfall innerhalb von 10 Jahren
- Prädiktoren: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Rauchen, Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, blutdrucksenkende Medikation, Diabetes (HbA_{1c}), manifeste KHK bei Verwandten 1. Grades

02.

PROCAM: Prospektive Cardiovaskular Münster Study
prognostiziert Herzinfarkt innerhalb von 10 Jahren

Prädiktoren: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Rauchen, Gesamt- oder LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyceride, Diabetes, bereits bestehende Angina pectoris, Infarkte bei engen Angehörigen

03.

WHO/ ISH-Chart (Eur A)

prognostiziert Herzinfarkte oder Schlaganfall innerhalb von 10 Jahren

Prädiktoren: Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Rauchen, Gesamtcholesterin, Diabetes mellitus

EMPFEHLUNGEN ZUR PRÄVENTION KARDIOVASKULÄRER ERKRANKUNGEN

Empfehlung bei	Mögliche Therapieanpassungen
Rauchen	Keine Tabakwaren jeglicher Art
Ernährung	Gesunde Ernährung mit niedrigem Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit Bevorzugung von Vollkornprodukten, Gemüse, Obst und Fisch
Körperliche Aktivität	3,5-7 Stunden mittelschwere körperliche Aktivität pro Woche oder 30-60 Minuten an den meisten Tagen
Körpergewicht	BMI 20-25 kg/m ² , Taillenumfang <94 cm (Männer) und <80 cm (Frauen)
Blutdruck	<140/90 mmHg
Non-HDL-C	Sekundäre Non-HDL-C-Ziele sind <2,2, 2,6 und 3,4 mmol/l (<85, 100 und 130 mg/dl) für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko.
Apolipoprotein B	Sekundäre ApoB-Ziele sind < 86, 80 und 100 mg/dl für Patienten mit sehr hohem, hohem bzw. mittlerem Risiko
Triglyceride	Kein Zielwert, aber 1,7 mmol/l (<150 mg/dl) deutet auf ein niedriges Risiko. Bei höheren Werten empfiehlt sich das Überprüfen weiterer Risikofaktoren.
Diabetes mellitus	HbA _{1c} : <7% (<53 mmol/mol)

DIAGNOSE – LIPIDBESTIMMUNG I

Die Diagnose von Dyslipidämien erfolgt durch die Messung der **Serumlipide**. Die ESC/EAS Leitlinie (2019) empfiehlt:



- Das **Gesamtcholesterin** soll zur Abschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos mit Hilfe des Score-System genutzt werden (Empfehlung I C)
- Bestimmung des **HDL-C** wird empfohlen, um die Risikoabschätzung zu verbessern (Empfehlung: I C)
- **LDL-C**-Bestimmung ist als die primäre Lipidanalyse für Screening, Diagnose und Behandlung empfohlen (Empfehlung: I C)
- Bestimmung der **Triglyceride (TG)** wird im Rahmen der routinemäßigen Lipidanalyse empfohlen (Empfehlung: I C)
- Bestimmung von **Non-HDL** für die Risikoabschätzung v.a. bei Menschen mit hohen TG-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas oder sehr niedrigen LDL-C-Werten empfohlen (Empfehlung: I C)



DIAGNOSE – LIPIDBESTIMMUNG II

Die Diagnose von Dyslipidämien erfolgt durch die Messung der **Serumlipide**. Die ESC/EAS Leitlinie (2019) empfiehlt:



- **ApoB**-Bestimmung ist für die Risikoabschätzung v.a. bei Menschen mit hohen Triglycerid-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas, metabolischem Syndrom oder sehr niedrigen LDL-C-Werten empfohlen. Die ApoB-Messung kann als Alternative zur LDL-C-Analyse als Primärmessung für Screening, Diagnose und Behandlung und als Alternative gegenüber Non-HDL-C bei Personen mit hohem TG, Diabetes mellitus, Adipositas oder niedrigen LDL-C-Werten genutzt werden (Empfehlung: I C)
- **Lp(a)**-Bestimmung ist mindestens einmal im Leben eines Erwachsenen empfohlen, um diejenigen mit erblich bedingten hohen Werten > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) zu identifizieren (Empfehlung: IIa C)
- **Lp(a)**-Bestimmung ist bei ausgewählten Patienten mit familiärer Vorgeschichte für eine kardiovaskuläre Erkrankung und für Personen, die an der Grenze zwischen moderatem und hohem Risiko liegen empfohlen (Empfehlung: IIa C)





KAPITEL 3

Therapie nach ESC/EAS 2019

Therapie-Empfehlung nach ESC/EAS | Wirkmechanismus und Wechselwirkungen von Lipidsenker | Therapie-Algorithmus

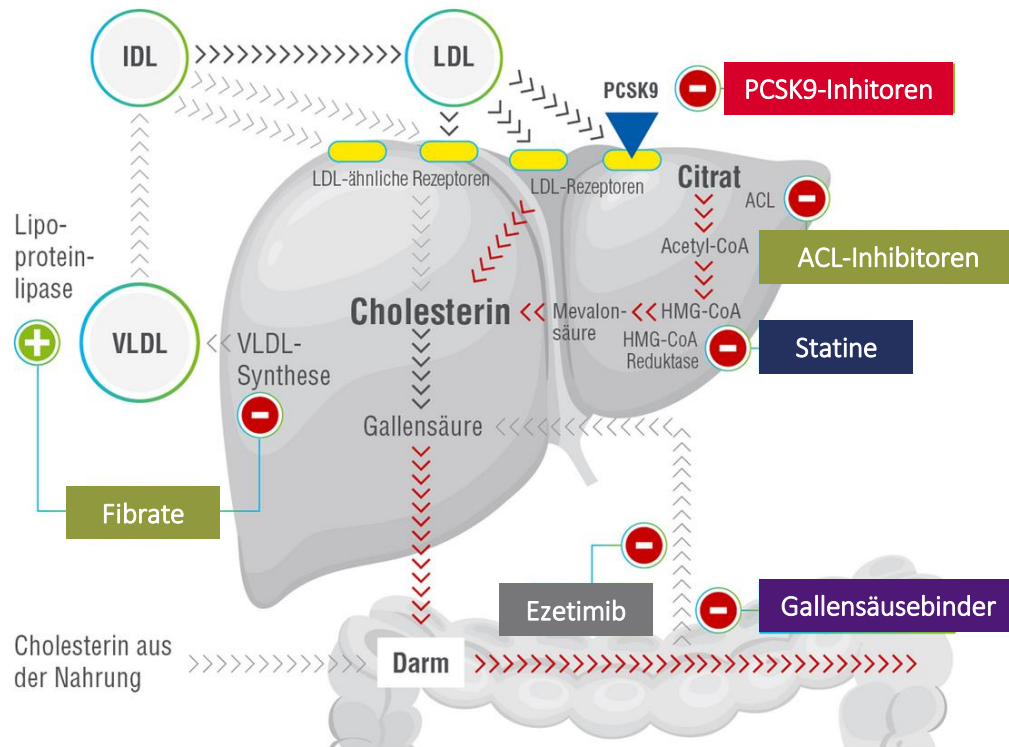
THERAPIE NACH ESC/EAS 2019

In den vergangenen Jahren lieferten zahlreiche Studien neue **evidenzbasierte Erkenntnisse**, die in der aktuellen ESC/EAS Leitlinie 2019 berücksichtigt werden:

- Wichtigstes auslösendes Ereignis bei der Atherogenese: Die Retention von LDL-C und anderen cholesterinreichen Apolipoprotein-B-(Apo-B)-haltigen Lipoproteinen in der Arterienwand
- Je niedriger die erreichten **LDL-C-Werte** sind, desto geringer ist auch das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse
- Studien zur klinischen Sicherheit haben gezeigt, dass die anzustrebenden sehr niedrigen LDL-C-Werte unbedenklich sind, Beobachtungen über einen längeren Zeitraum stehen allerdings noch aus
- Nicht länger eine "LDL-C-Hypothese", sondern Fakten: Erhöhte LDL-C-Werte hängen ursächlich mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen zusammen und die Senkung von LDL-C und anderen ApoB-haltigen Lipoproteinen reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse so weit wie möglich
- **Hauptindikation** für die Behandlung von Dyslipidämien ist die Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen.
- Die **nichtmedikamentöse Therapie** besteht in der Anpassung der Ernährung, in der Gewichtsreduktion und regelmäßigem körperlichem Training sowie Tabak- und Alkoholkarenz

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE - LIPIDSENKER IN DER ÜBERSICHT

Zur Behandlung von Dyslipidämien stehen mehrere **Lipidsenker** zur Verfügung. Diese greifen an verschiedenen Angriffspunkten an, um den LDL-C-Wert zu senken: der Cholesterinbiosynthese in der Leber, der Cholesterinresorption im Darm, dem enterohepatischen Kreislauf und dem Abbau von LDL-Rezeptoren. In dieser und in den folgenden Folien stellen wir Ihnen deren Eigenschaften vor:



- **Statine** sind der Goldstandard in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. Ein Problem der Statin-Therapie stellt die niedrige Adhärenz aufgrund von Nebenwirkungen dar
- **PCSK9-Inhibitoren** verstärken in Kombination mit Statinen den LDL-C-senkenden Effekt
- **Gallensäurebinder** werden von ESC/EAS vor und in der Schwangerschaft oder in der Stillzeit empfohlen
- **Fibrate** werden vor allem bei moderaten Hypertriglyzeridämien eingesetzt

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – WIRKMECHANISMUS LIPIDSENKER



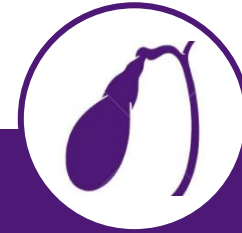
STATINE

- **Statine** hemmen kompetitiv die HMG-CoA-Reduktase, das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese.
- Hierdurch sinkt die intrazelluläre Cholesterinkonzentration in den Hepatozyten.
- Es folgt eine Gegenregulation mit Zunahme der LDL-Rezeptoraktivität an den Hepatozyten und einer vermehrten Aufnahme des LDL-Cholesterins aus der Blutbahn.



CHOLESTERINRESORPTIONS- HEMMER

- Das Niemann-Pick-C1-like-1-Protein (NPC1L1) ist ein Protein in den intestinalen Zellen, das die Resorption von Cholesterin fördert.
- Durch die selektive Hemmung von NPC1L1 wird die intestinale Resorption von Cholesterin reduziert, was zu einer Verringerung des LDL-C-Spiegels führt.
- **Ezetimib** ist der einzige verfügbare Cholesterinresorptionshemmer.



GALLENSÄUREBINDER

- Die **Gallensäurebinder** binden im Dünndarm Gallensäuren und unterbrechen somit deren enterohepatischen Kreislauf.
- Die gebundenen Gallensäuren werden mit Fäzes ausgeschieden.
- Um den Verlust an Gallensäuren zu kompensieren, wird in der Leber die Cholesterin-Neusynthese gesteigert.
- Dadurch nimmt die LDL-Rezeptoraktivität an den Hepatozyten zu und es wird mehr LDL-C aus dem Blut aufgenommen, was eine Senkung des LDL-Cholesterins zur Folge hat.



PCSK9-INHIBITOREN

- Das Enzym PCSK9 spielt in der Leber eine wichtige Rolle beim Abbau von LDL-Cholesterin-Rezeptoren, was die Plasmakonzentration von LDL-C erhöht. Die **PCSK9-Inhibitoren** hemmen als monoklonale Antikörper dieses Enzym.
- Sie sorgen für mehr LDL-Rezeptoren auf den Hepatozyten und steigern dadurch die LDL-Aufnahme aus dem Blut in die Leberzelle.
- Neben diesem Effekt können sie zudem den LDL-C-senkenden Effekt von Statinen verstärken.

STATINE

Zur Verfügung stehen die Statine **Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pitavastatin, Pravastatin, Rosuvastatin** und **Simvastatin**

Diese haben unterschiedliche Eigenschaften, was sich auch in der klinischen Wirksamkeit zeigt

Metaanalyse von über 170.000 Teilnehmer in 26 RCT :

- untersucht wurde ein Statin vs. Kontrollgruppe bzw. ein mehr vs. weniger intensives Statintherapieschema
- Die Statin- bzw. intensivierte Statintherapie verringerte für jedes 1 mmol/l Senkung an LDL-C
 - schwerwiegende vaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Koronare Herzkrankheit-bedingter Tod, jeglicher Schlaganfall oder koronare Revaskularisation) um ca. 22 %
 - größere Koronarereignisse um ca. 23 %
 - Koronare Herzkrankheit-bedingter Tod um ca. 20 %
 - Schlaganfallrate insgesamt um ca. 17 %
 - die Gesamtmortalität über 5 Jahre um ca. 10 %
- Das Ansprechen auf eine Statintherapie ist variabel. Es kann eine Auftitration der Statindosis erforderlich sein, bevor weitere LDL-senkende Behandlungen eingeleitet werden.

STATINE - WECHSELWIRKUNGEN

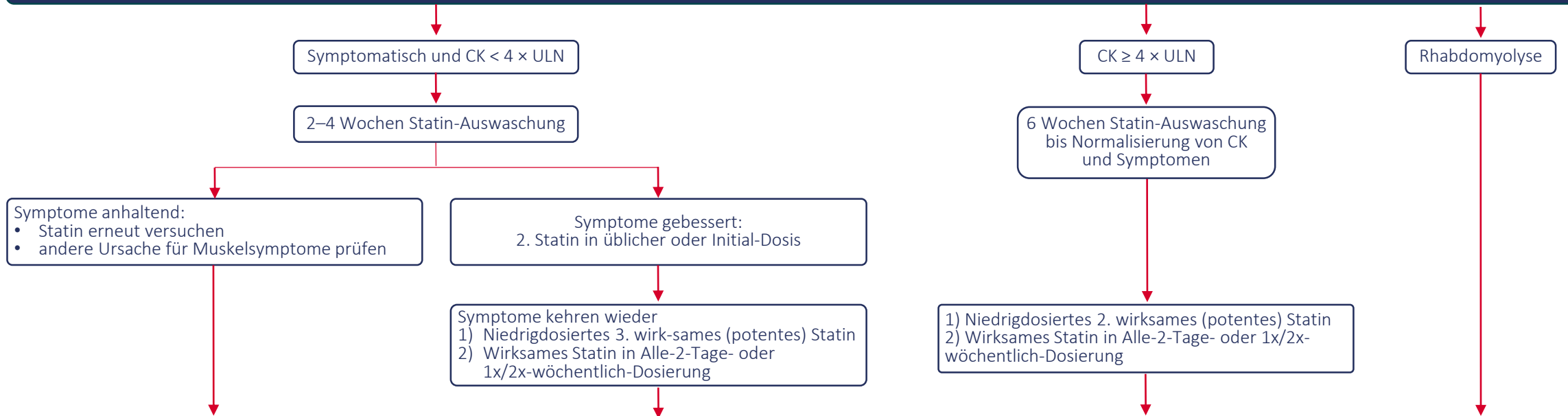
- Statine unterscheiden sich in ihrer Absorption, Bioverfügbarkeit, Plasmaproteinbindung, Ausscheidung und Lipophilie
- Lovastatin und Simvastatin sind Prodrugs, alle anderen verfügbaren Statine sind aktive Formen
- Die Bioverfügbarkeit von Simvastatin und Lovastatin ist gering, bedingt durch den hohen First-Pass-Effekt
- Statine werden überwiegend über die Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert, Ausnahmen sind Rosuvastatin, Pravastatin und Pitavastatin
- Bei den anderen Statinen sind daher Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren zu beachten

Medikamente, die möglicherweise mit CYP3A-4-verstoffwechselten Statinen interagieren und das Risiko von Myopathien und Rhabdomyolyse erhöhen

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

STATIN-ASSOZIIERTE MUSKELSYMPTOME (SAMS)

Abwägen ob Statin-zugeschriebene Muskelsymptome für Statin-Fortsetzung/-Wiederaufnahme sprechen



Ziel: Erreichen des LDL-Zielwertes mit höchster tolerierter Statin-Dosis

Ezetimib hinzugeben

- Einen PCSK9-Hemmer hinzugeben
- I/A-Empfehlung für Patienten in Sekundärprävention (sehr hohes Risiko)
 - I/C-Empfehlung zur Primärprävention bei FH-Patienten mit weiterem Hauptrisikofaktor (sehr hohes Risiko)
 - IIb/C-Empfehlung zur Primärprävention bei Personen mit sehr hohem Risiko (aber ohne FH)

Zusätzlich einen Gallensäurebinder Erwägen (IIb/C-Empfehlung)

CHOLESTERINRESORTIONSHEMMER – GALLENSÄUREBINDER

- **Ezetimib** ist derzeit der einzige verfügbare Cholesterinresorptionshemmer
- Ezetimib in Monotherapie kann LDL-C um 15 - 22 % senken
- Ezetimib kann in Kombination mit einer Statintherapie den LDL-C-Spiegel bei Patienten mit Hypercholesterinämie mit/ohne koronarer Herzerkrankung im Vergleich zu Placebo um zusätzliche 21 - 27 % reduzieren
- In Statin-naiven Patienten führt die Kombination Statin-Ezetimib zu einer 15%ig höheren Reduzierung von LDL-C verglichen mit den gleichen Statinen und Dosierungen in Monotherapie

- **Cholestyramin, Colesevelam und Colestipol**
- Gallensäurebinder erreichen eine Reduktion des LDL-C um 18 - 25 %
- In klinischen Studien haben Gallensäurebinder in hohem Maße zum Nachweis der Wirksamkeit der LDL-C-Senkung bei der Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Hypercholesterinämie beigetragen
- Diese Studien fanden statt, bevor viele der heutigen Behandlungsmöglichkeiten verfügbar waren
- Gallensäurebinder werden laut Leitlinie v. a. empfohlen zur Behandlung von Dyslipidämien bei Frauen, die schwanger werden wollen, während einer Schwangerschaft oder in der Stillzeit, da dieser Lipidsenker nicht systemisch absorbiert wird. Es ist jedoch zu beachten, dass die ausreichende Vitaminversorgung von Mutter und Kind beeinträchtigt werden könnte

PCSK9-INHIBITOREN

- In Deutschland verfügbare PCSK9-Inhibitoren: **Alirocumab + Evolocumab**
- PCSK9 Inhibitoren können eine LDL-C-Reduktion von ca. 60 % erreichen
- In Kombination mit hoch-intensiven oder maximal tolerierbaren Statin reduzieren PCSK9-Inhibitoren die LDL-C-Konzentration ca. 46 - 73 % mehr als Placebo und ca. 30 % mehr als Ezetimib
- PCSK9 Inhibitoren werden alle 2 Wochen oder 1x im Monat subkutan injiziert
- PCSK9-Inhibitoren sind zugelassen in Kombination mit einem Statin mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen
- PCSK9-Inhibitoren sind zudem zugelassen als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind

MEDIKAMENTÖSE THERAPIE – UNERWÜNSCHTE ARZNEIMITTEL-WIRKUNGEN



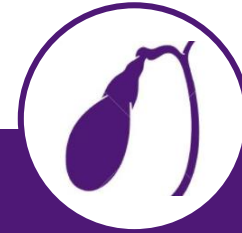
STATINE

- Obwohl Statine im Allgemeinen sehr gut verträglich sind, verursachen sie spezifische unerwünschte Ereignisse: #
- Muskelsymptome, Myopathie ist die klinisch relevanteste Nebenwirkung von Statinen
- nachteilige Auswirkungen auf die Leber sowie die Nieren
- leicht erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus
- erhöhtes Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall



CHOLESTERINRESORPTIONS- HEMMER

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



GALLENSÄUREBINDER

- Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Flatulenz, Obstipation, Verdauungsstörungen und Übelkeit treten bei Gallensäurebinder selbst bei niedriger Dosierung häufig auf*
- Zudem wurde die reduzierte Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen beschrieben
- Gallensäurebinder zeigen Wechselwirkungen mit anderen gängigen Medikamenten, weswegen eine Gabe entweder 4 Stunden vor oder 1 Stunde nach Einnahme anderer Medikamente empfohlen wird #



PCSK9-INHIBITOREN

- Die am häufigsten beschriebenen Nebenwirkungen sind:#
 - Reaktionen an der Injektionsstelle
 - Grippe-ähnliche Symptome
 - Nasopharyngitis
 - Klinische Zeichen und Symptome im Bereich der oberen Atemwege
 - Rückenschmerzen
 - Pruritus
 - Arthralgie

Mach et al. European Heart Journal 2020;41, 111 - 188: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk; The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS)

vollständige Angaben siehe Arzneimittel-Fachinformation *Diese Wirkung können durch den Beginn der Therapie mit niedriger Dosierung und gleichzeitiger Einnahme von viel Flüssigkeit gemildert werden

WEITERE LIPIIDSENKER I

Lomitapid

- Hemmer des mikrosomalen Triglycerid-Transfer-Proteins
- die Wirkung kardiovaskuläre Ereignisse wurde bisher nicht bestimmt
- ist verbunden mit erhöhten Aminotransferase-Spiegeln, die wahrscheinlich das erhöhte Fett in der Leber sowie eine schlechte gastrointestinale Verträglichkeit widerspiegeln

Mipomersen

- Antisense-Oligonukleotid von Apolipoprotein B
- mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind Reaktionen an der Injektionsstelle und Lebertoxizität
- zugelassen von der FDA, nicht von der EMA

Fibrate

- Agonisten des Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptors- α (PPAR- α), welcher im Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsel involviert ist
- zeigen eine gute Wirksamkeit bei der Senkung der Triglycerid (TG)-Nüchternspiegel, der postprandialen TG und TG-reichen Lipoprotein (TRL)-Remnant-Partikel
- kein klinischer Wirksamkeitsbeleg aus einer randomisierten Studie für Fibrate zusätzlich zu Statinen
- als unerwünschte Arzneimittelwirkung können gastrointestinale Beschwerden, Hautausschläge, Myopathie, Leberenzym-Erhöhungen und Gallensteine auftreten

WEITERE LIPIDSENKER II

Omega-3-Fettsäuren

- beeinflussen Serumlipide und Lipoproteine, besonders die VLDL-Konzentration
- können kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren
- als unerwünschte Arzneimittelwirkung können gastrointestinale Beschwerden auftreten

Nicotinsäure (auch: Niazin)

- zwei große randomisierte Studien zeigten keinen vorteiligen Effekt sowie ein erhöhtes Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- in Europa derzeit nicht zugelassen

ATP-Citrat-Lyase-Inhibitoren (ACLi)

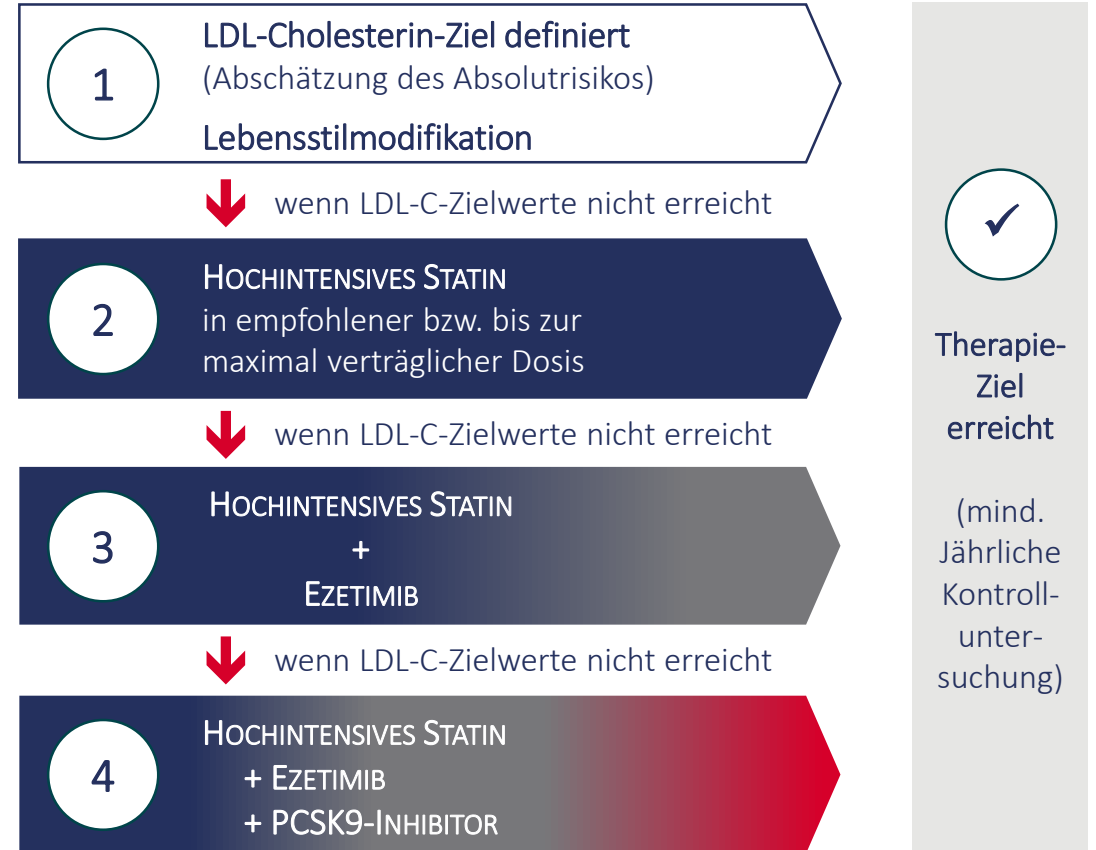
- Durch die Blockade von ACL wird die hepatische Cholesterinsynthese verringert, die LDL-Rezeptoren hochreguliert und der LDL-C-Spiegel gesenkt
- Bempedoinsäure als Kombinationstherapie mit Statinen
- Marktzulassung erfolgte in der EU im April 2020

Inhibitoren des Cholesterylester-Transferprotein

- zeigten eine Erhöhung des HDL-C
- keine signifikante Reduktion der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse
- bisher nicht zur Zulassung eingereicht

THERAPIE-ALGORITHMUS NACH ESC/EAS 2019

- Bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko oder zu hohem LDL-C-Wert trotz Lebensstilmodifikation kommen zunächst hochwirksame **Statine** bis zur maximal verträglichen Dosis zum Einsatz.
- Führt dies nicht zur Senkung des LDL-C in den Bereich des Zielwerts, sollte zusätzlich **Ezetimib** verordnet werden.
- Wird auch mit dieser Therapie der LDL-C-Zielwert nicht erreicht, sollte – je nach Patiententyp, Risikograd und Behandlungszweck – die Hinzunahme von **PCSK9-Inhibitoren** in Betracht gezogen werden.



MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN - LDL-C-REDUKTION

Zu erwartende klinische Vorteile der medikamentösen
Zielwerttherapie mit Lipidsenkern

Behandlung	LDL-C-Reduktion
Gallensäurebinder	~ 18 - 25 %
Moderat intensive Statintherapie	~ 30 %
Hoch intensive Statintherapie	~ 50 %
Hoch intensive Statintherapie plus Ezetimib	~ 65 %
PCSK9-Inhibitor	~ 60 %
PCSK9 Inhibitor plus hoch intensive Statintherapie	~ 75 %
PCSK9 Inhibitor plus hoch intensive Statintherapie plus Ezetimib	~ 85 %



KAPITEL 4

Vorgehen im Praxisalltag

Fazit und Empfehlungen | Zusammenfassung

EMPFEHLUNGEN ESC/EAS ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE I

1 Verschreibung eines **hoch potenten Statins** bis zur höchsten verträglichen Dosis, um die für den spezifischen Risikograd festgesetzten Zielwerte zu erreichen (Empfehlung: I A)

2 Werden die Ziele mit der maximal verträglichen Dosis eines Statins nicht erreicht, wird die **Kombination mit Ezetimib** empfohlen (Empfehlung: I B)

3 Zur **Primärprävention** bei Patienten mit sehr hohem Risiko, aber ohne familiäre Hypercholesterinämie, wird die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen, wenn das LDL-C-Ziel unter der höchsten vertragenen Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreicht wird (Empfehlung: IIb C)

4 Zur **Sekundärprävention** bei Patienten mit sehr hohem Risiko, die ihren Zielwert unter der höchsten vertragenen Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreichen, wird die Kombination mit einem PCSK9-Hemmer empfohlen (Empfehlung: I A)

EMPFEHLUNGEN ESC/EAS ZUR MEDIKAMENTÖSEN THERAPIE II

5

Für **Hochrisiko-Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie** wird die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen, wenn die Ziele mit der maximal tolerierten Dosis von Statin und Ezetimib nicht erreicht werden (Empfehlung: I C)

6

Wird die Statin-basierte Therapie in keiner Dosierung vertragen (selbst nach erneuter Exposition), kann **Ezetimib** verabreicht werden (Empfehlung: IIa C)

7

Wird die Statin-basierte Therapie in keiner Dosierung vertragen (selbst nach erneuter Exposition), kann ein **PCSK9-Inhibitor zusätzlich zu Ezetimib** verabreicht werden (Empfehlung: IIb C)

8

Werden die Ziele nicht erreicht, wird die Kombination mit **Statin-Gallensäurebinder** empfohlen (Empfehlung: IIb C)

ZUSAMMENFASSUNG

- **Dyslipidämien** sind ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen.
- Erhöhte LDL-C-Werte hängen ursächlich mit **atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen** zusammen und die Senkung von LDL-C und anderen ApoB-haltigen Lipoproteinen können kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren.
- Zur **Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen** gibt die aktuelle Leitlinie der beiden großen europäischen Fachgesellschaften European Society of Cardiology (ESC) und European Atherosclerosis Society (EAS) Empfehlungen, die sowohl die Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos, die LDL-C-Zielwerte als auch nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapien von Dyslipidämien umfassen.



TRANSPARENZINFORMATION

Die CME ist leitliniengerecht und praxisrelevant und wurde ohne Industrie-Sponsoring für Sie realisiert.

Diese Fortbildung ist Teil der CME-Serie „Wissen fördern, Wissen teilen“ der MedLearning AG, die Sie unter <https://cme.medlearning.de/cme-fortbildung-partner.htm?partner=medlearning> finden.

MedLearning AG
Plinganserstr. 8
81369 München
cme.medlearning.de