

## I. DIAGNOSTIK

### A. BASISDIAGNOSTIK

- **Eigenanamnese:** Kardiovaskulär relevante Risikofaktoren (Rauchen, Ernährungsgewohnheiten, Alkohol, körperliche Aktivität), Erkrankungen und Medikamente?
- **Familienanamnese:** Gehäufte/vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen?
- **Körperliche Untersuchung:** BMI/Taillenumfang, erhöhter Blutdruck? Kardiovaskuläre Erkrankungen? Xanthome? Arcus lipoides corneae? Striae palmaris?
- Gesamtcholesterin
- LDL-Cholesterin
- HDL-Cholesterin
- Triglyzeride
- Nüchternglukose

### B. URSACHEN SEKUNDÄRER FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Zu Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen siehe Tabelle 1.

## II. INDIKATION

- Bei Patienten **ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen** („Primärprävention“) ergibt sich die Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie in Abhängigkeit vom individuellen kardiovaskulären Risiko, das mit entsprechenden Risikokalkulatoren (siehe Langversion der Therapieempfehlung) abgeschätzt werden kann (Tabelle 2).
- Das **Vorhandensein arteriosklerotischer Erkrankungen** (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, symptomatische pAVK, abdominales Aortenaneurysma) oder eine monogene familiäre Hyperlipidämie qualifiziert zur Indikationsstellung für eine lipidsenkende Pharmakotherapie mit einem Statin (Tabelle 2).

#### Weitere Indikation(en)

- Therapie und Prävention der Pankreatitis bei massiver Hypertriglyzeridämie.

## III. THERAPIE

### A. NICHTMEDIKAMENTÖSE THERAPIE

Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung (siehe Tabelle 4 der Langversion der Therapieempfehlung), körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung.

### B. PHARMAKOTHERAPIE

#### 1. Kardiovaskuläre Prävention und Hypercholesterinämie

Indikationsstellung und Empfehlungen zur medikamentösen Behandlung ergeben sich aus Tabelle 2.

#### Statine

- Die guten Belege zur Wirksamkeit für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse qualifizieren Statine für diese Indikation zu **Mitteln der ersten Wahl**.
- Bei Patienten **ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen** („Primärprävention“) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Bei einem individuellen absoluten Risiko von  $\geq 20\%$ , innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, wird eine Statingabe empfohlen.
- Das Vorhandensein **kardiovaskulärer Erkrankungen** (siehe II. Indikation) oder einer **familiären Hypercholesterinämie (FH)** qualifiziert per se zur Indikationsstellung für eine Therapie mit Statinen.
- Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine **hohe Statindosierung** kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben (Tabelle 2).

Tabelle 1: Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen

	Hypercholesterinämie	Kombinierte Hyperlipidämie	Hypertriglyzeridämie
<b>Erkrankung</b>	Hypothyreose Nephrotisches Syndrom Cholestase	Diabetes mellitus Typ 2 Nephrotisches Syndrom	Adipositas Diabetes mellitus Typ 2 Metabolisches Syndrom Nieren- oder Leberinsuffizienz Hypothyreose Morbus Cushing
<b>Schwangerschaft</b>	Schwangerschaft		Schwangerschaft
<b>Genussmittel</b>		Alkohol	Alkohol
<b>Arzneimittel</b>	Gestagene Androgene Proteasehemmer	Thiaziddiuretika	Östrogene Kontrazeptiva Betarezeptorenblocker Thiaziddiuretika Glukokortikosteroide Tamoxifen Cyclosporin Amiodaron Proteasehemmer

# AUF EINEN BLICK: FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

- Die **relative** Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich **unabhängig vom Ausgangswert** des LDL-Cholesterins.
- Die **prognostische Wirksamkeit** einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist.
- Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit auch bei **Frauen** und **älteren Patienten** (> 65 Jahre).
- Für alle Patienten mit **Diabetes mellitus** besteht die Indikation zur Behandlung mit einem Statin, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt (Sekundärprävention, Primärprävention: ≥ 20 % in zehn Jahren).
- Der Neubeginn einer Statintherapie bei älteren Patienten mit systolischer **Herzinsuffizienz** und/oder bei **dialysepflichtiger Niereninsuffizienz** ist nur im Einzelfall indiziert.
- Die zumeist dosisabhängigen **Nebenwirkungen**, vor allem auf Muskulatur und Leber, sowie die insbesondere bei Kombination mit anderen CYP3A4-Substraten bzw. -Inhibitoren auftretenden Interaktionen (Tabelle 3) sind zu beachten.

## Weitere Wirkstoffe

- Für weitere Lipidsenker wie **Anionenaustauscher**, **Fibrate**, **Nikotinsäurederivate** und **Ezetimib** fehlen eindeutige und konsistente Belege zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos, vor allem zur Mortalität, wie sie für Statine vorliegen (siehe Langversion der Therapieempfehlung). Diese Wirkstoffe können daher nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Ihre Gabe kann dann erwogen werden, wenn Statine kontraindiziert oder unverträglich sind bzw. wenn die erwünschte Wirkung nicht (allein) mit einem Statin zu erreichen ist (Tabelle 4).
- Für **pflanzliche Sterole** als Nahrungsergänzungstoffe („Functional Food“), **Vitamine**, **Phytotherapeutika** (z. B. **Knoblauch-** oder **Artischockenpräparate**) oder **Omega-3-Fettsäuren** fehlen sichere Belege zur Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Die Evidenz ist daher für eine Empfehlung unzureichend.

## Kombinationsbehandlung

- Für Kombinationen (Statine plus andere Lipidsenker wie **Fibrate**, **Nikotinsäurederivate** oder **Ezetimib**) finden sich, auch bei günstiger Beeinflussung der Lipidparameter, keine sicheren Beweise zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen.
- Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder eingeschränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht.

## 2. Kombinierte Hyperlipidämie

Diagnostik, Indikationsstellung, Behandlungsziel, nichtmedikamentöse und Pharmakotherapie stellen im Wesentlichen eine Kombination des bei der Beschreibung der Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie Gesagten dar (siehe dort).

## 3. Hypertriglyzeridämie

- Eine **medikamentöse Behandlung** der isolierten mäßiggradigen Hypertriglyzeridämie oder der kombinierten Hyperlipidämie ist lediglich indiziert, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko die Therapie erforderlich macht und lebensstilmodifizierende Maßnahmen sowie die Behandlung sekundärer Ursachen nicht erfolgreich waren.
- Bislang liegen nur für **Statine** Belege für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität vor. Daher sind Statine bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko Mittel der ersten Wahl.
- Für **Fibrate**, **Nikotinsäurederivate** und **Omega-3-Fettsäuren** liegt eine vergleichbare Evidenz nicht vor. Sie können bei unzureichender Wirksamkeit, Unverträglichkeit von Statinen oder aufgrund ihrer stärkeren Triglyzeridsenkung bei der Behandlung schwerer Hypertriglyzeridämien eingesetzt werden.

**Tabelle 2: Individuelle Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko, modifiziert nach NICE.**

Indikationsstellung	Therapie
<b>I. Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen („Primärprävention“)</b>	
a) Patienten mit mittelhohem KHK-Risiko: 10–20 % für 10 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Bei grenzwertig hohem Risiko (nahe 20 %) in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren (siehe Langversion der Therapieempfehlung Seite 17) im Einzelfall Statingabe in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag) erwägen.</li> </ul>
b) Patienten mit hohem KHK-Risiko: ≥ 20 % für 10 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).</li> </ul>
<b>II. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankungen („Sekundärprävention“) oder familiärer Hyperlipidämie</b>	
a) Patienten mit KHK, zerebrovaskulärer Erkrankung, pAVK, abdominellem Aortenaneurysma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).</li> </ul>
b) Patienten mit monogener familiärer Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosiserhöhung bei besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren, KHK + eingeschränkte Nierenfunktion). Orientierung an LDL-Cholesterinkonzentrationen: LDL &lt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l); LDL-Senkung um 30–40 %; bei akutem Koronarsyndrom ggf. auch LDL &lt; 80 mg/dl (&lt; 2 mmol/l).</li> </ul>

**Tabelle 3: Lipidsenkende Wirkstoffe I (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktion, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA). Ausführliche Angaben siehe jeweilige Fachinformation.**

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige UAW und IA	
<b>Statine</b>			
Atorvastatin	10–20 (80) mg	UAW:	Unspezifische Oberbauchbeschwerden, Transaminasenerhöhungen, selten Hepatitiden, Myopathien (von asymptomatischen CK-Erhöhungen über Myalgien bis hin zur sehr seltenen Rhabdomyolyse).
Fluvastatin	20–40 mg abends		
Lovastatin	10–80 mg mit den Mahlzeiten in zwei Einzeldosen oder abends*	IA:	Das Myopathierisiko ist u. a. abhängig von Wirkstoff, Dosis und Komedikation. Myopathien besonders bei Kombination von Statinen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), mit anderen CYP3A4-Substraten bzw. -inhibitoren (z. B. <i>Fibrate, Nikotinsäurederivate, Makrolidantibiotika, Azolantimykotika, Ciclosporin, Amiodaron, Verapamil, Proteaseinhibitoren, z. B. Ritonavir</i> (pk)) bis zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen. Auch Grapefruitsaft (in größeren Mengen) sollte wegen seiner CYP3A4-Hemmung bei Behandlung mit Simvastatin oder Lovastatin vermieden werden. Von einer Ciclosporinkomedikation geht ferner auch bei den Statinen, die nicht überwiegend CYP3A4-abhängig eliminiert werden (Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), ein – wohl pd bedingtes – unterschiedlich ausgeprägtes Interaktionspotential bezüglich Myopathie aus; bei Rosuvastatin besteht eine explizite Kontraindikation bei Ciclosporinbehandlung. Am ehesten noch für Pravastatin ist eine Ciclosporin-Komedikation möglich, wenn Pravastatin mit 20 mg/Tag begonnen wird; eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen. Zu weiteren Unterschieden im Interaktionspotential siehe Fachinformationen.
Pitavastatin	1–4 mg*		
Pravastatin	5–40 mg abends		
Simvastatin	5–40 mg abends* <sup>§</sup>		
Rosuvastatin	5–10 mg/Tag, ggf. nach 4 Wochen Dosissteigerung bis max. 40 mg/Tag		
<b>Anionen-austauscher</b>			
Colestyramin	4–32 g, einschleichende Dosierung mit möglichst viel Flüssigkeit, Erhaltungsdosis auf zwei Verabreichungen am Tag verteilen	UAW:	Obstipation (evtl. erheblich!), Völlegefühl, selten: Transaminasenanstieg.
Colestipol	5–30 g, Anwendung ebenso wie Colestyramin	IA:	Resorptionshemmung (pk) von Vitamin K ( <i>Antikoagulantientherapie (!)</i> ), <i>Digitalisglykosiden, Glibenclamid, Diuretika, Gemfibrozil, Bezafibrat, oralen Kontrazeptiva und Schilddrüsenhormonen</i> bei nicht zeitlich versetzter Gabe.
Colesevelam	2500–max. 3750 mg/Tag		

\* Bei Niereninsuffizienz sind die Dosen von Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin zu reduzieren.

**§ FDA-Empfehlung zu Interaktionen mit Simvastatin:**

*Kombination mit Simvastatin in jeglicher Tagesdosis kontraindiziert:* Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Ciclosporin, Danazol.

*Simvastatin-Tagesdosis 10 mg nicht überschreiten bei Kombination mit:* Amiodaron, Verapamil, Diltiazem.

*Simvastatin-Tagesdosis 20 mg nicht überschreiten bei Kombination mit:* Amlodipin, Ranolazin.

# AUF EINEN BLICK: FETTSTOFFWECHSELSTÖRUNGEN

Tabelle 4: Lipidsenkende Wirkstoffe II (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktion, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA). Ausführliche Angaben siehe jeweilige Fachinformation.

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige UAW und IA	
<b>Fibrate</b>			
Bezafibrat	bis 3 x 200 mg oder 1 x 400 mg in retardierter Form	UAW:	Gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenanstieg möglich, Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Veränderungen, Erhöhung Lithogenität der Galle mit eventueller Gallensteinbildung, Haarausfall.
Etofibrat	1–2 x 500 g in retardierter Form		
Fenofibrat	bis 3 x 100 mg oder 200 mg in mikronisierter Form oder 250 mg in retardierter Form	IA:	Wirkungsverstärkung der <i>Antikoagulantien vom Cumarintyp</i> , Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit <i>Statinen</i> (pk). Gemfibrozil kann über CYP2C8 zur Abbauhemmung von <i>Repaglinid</i> (kontraindiziert) und <i>Rosiglitazon</i> zu Hypoglykämien führen (pk). Einschränkung der Nierenfunktion unter <i>Ciclosporin</i> möglich. <i>Anionenaustauscher</i> können die Resorption von Gemfibrozil und Bezafibrat behindern (pk).
Gemfibrozil	bis 2 x 450 mg oder 1 x 900 mg in retardierter Form		
<b>Nikotinsäure-derivate</b>			
Nikotinsäure retard + Laropiprant	in einem Dosierungsschritt nach 28 Tagen von 1000 auf 2000 mg/Tag	UAW:	Sehr häufig: Hautrötung (Flush); häufig: gastrointestinale Beschwerden, Hautausschlag, Pruritus; weitere UAW: Verringerung der Glukosetoleranz, Hyperurikämie; Nikotinsäure + Laropiprant: häufig Transaminasenerhöhung.
<b>Ezetimib</b>	10 mg/Tag	UAW:	Häufig: Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome; selten: allergische Hautreaktionen und Transaminasenanstieg (nicht empfohlen bei mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz), Rhabdomyolyse besonders bei Statinkomedikation.
<b>Omega-3-Fettsäuren</b>			
Omega-3-Säuren-ethylester	2000–4000 mg/Tag	UAW:	Häufig: gastrointestinale Symptome wie z. B. Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe; selten: Anstieg der Leberenzyme.