

Leitfaden der AkdÄ: „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

Einführung

Die Leitfäden der AkdÄ wollen Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, gut begründete Behandlungsentscheidungen zu treffen. Aktuell wurde der 5. Leitfaden der AkdÄ veröffentlicht. Unter dem Titel „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ diskutiert der Leitfaden Nutzen und Risiken verschiedener Lipidsenker (Abbildung 1). Der Leitfaden konzentriert sich auf typische klinische Entscheidungssituationen, die charakterisiert sind durch 1. häufige Indikationen für eine lipidsenkende Therapie (z. B. KHK) und 2. gängige Vorbehandlungen (z. B. Statine). Nichtmedikamentöse Therapien und andere Indikationen der Lipidsenkung (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie) werden nicht thematisiert.

Einhart, N.

Wille, H.

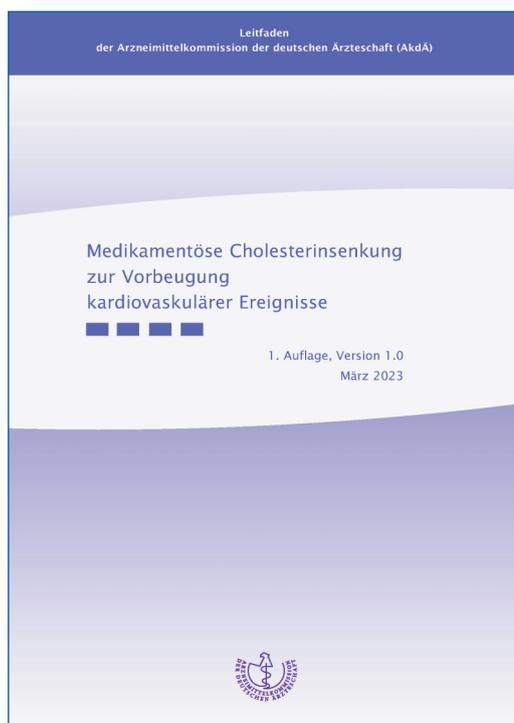


Abbildung 1: Leitfaden „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“

(verfügbar unter: <https://www.akdae.de/medizin/therapie/lf/cholesterinsenkung>)

PICO-Fragen: Was ist der beste Lipidsenker für diesen Patienten?

Als Substanzen zur Senkung des Low-density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) stehen Statine, Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib), PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab), ACL-Hemmer (Bempedoinsäure) und Inclisiran zur Verfügung. Anionenaustauscher (Cholestyramin) und Fibrate haben zur Senkung des LDL-C aufgrund ihres Nebenwirkungsprofils keine klinische Relevanz mehr in der Versorgung. Statine werden entsprechend ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-C-Senkung in drei Gruppen eingeteilt:

- prozentuale LDL-C-Senkung < 30 %: niedrige Intensität, z. B. Pravastatin 20 mg
- prozentuale LDL-C-Senkung 30–49 %: moderate Intensität, z. B. Simvastatin 40 mg
- prozentuale LDL-C-Senkung ≥ 50 %: hohe Intensität, z. B. Atorvastatin 40 mg.

Die Auswahl der medikamentösen Therapie wird geleitet durch die Frage: Was ist der beste Lipidsenker für diesen Patienten? Diese klinische Kernfrage lässt sich in vier Teilfragen untergliedern:

1. Mit welchen anderen Patienten ist dieser Patient vergleichbar?
2. Welches Medikament könnte eine Option sein?
3. Welches andere Medikament steht alternativ zur Verfügung bzw. ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Möglichkeit?
4. Was sind die Ziele der Behandlung?

Für eine strukturierte Literaturrecherche nach randomisierten klinischen Studien werden diese vier Aspekte als sogenannte PICO-Frage formuliert: P (Population) – I (Intervention) – C (Comparator) – O (Outcome). Die Autoren des Leitfadens wählten für die erste Auflage zehn PICO-Fragen aus (siehe Tabellen 1 und 2).

Tabelle 1: PICO-Fragen und identifizierte Studien in der Primärprävention

| Population | Intervention | Comparator | Studien zu patientenrelevanten Endpunkten |
|--|---|---|---|
| Profitieren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Statintherapie? | | | |
| keine ASCVD | Statin in niedriger bis moderater Dosis | Placebo | Chou et al. 2016*, Taylor et al. 2013; zu spezifischen Aspekten ergänzend: Cai et al. 2021, Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2019, Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators 2012, Ponce et al. 2019, Thakker et al. 2016, Yourman et al. 2021, Zhai et al. 2020 |
| T2DM, keine ASCVD | Statin jeder Dosis | Placebo | Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators 2008, de Vries et al. 2012 |
| Profitieren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie? | | | |
| keine ASCVD | Statin in hoher Dosis | Statin in niedriger bis moderater Dosis | keine randomisierten Studien |
| keine ASCVD | Statin zielwertgesteuert | Statin in niedriger bis moderater fixer Dosis | keine randomisierten Studien |

ASCVD: atherosclerotic cardiovascular disease, atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2.

* Der Report der U.S. Preventive Services Task Force von 2022 (Chou et al. 2022) wurde nach Abschluss des Kapitels zur Primärprävention veröffentlicht und konnte deshalb in dieser Auflage nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien zu patientenrelevanten Endpunkten:

Cai T, Abel L, Langford O et al.: Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374: n1537.

Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.

Chou R, Cantor A, Dana T et al.: Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis no. 219. AHRQ Publication No. 22-05291-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407-415.

Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Kearney PM, Blackwell L 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: 117-125.

Cholesterol Treatment Trialists' 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.

de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al.: Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72: 2365-2373.

Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B et al.: Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1585-1594.

Thakker D, Nair S, Pagada A et al.: Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1131-1149.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 1: CD004816.

Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ et al.: Evaluation of time to benefit of statins for the primary prevention of cardiovascular events in adults aged 50 to 75 years: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 179-185.

Zhai C, Hou K, Li R et al.: Efficacy of statin treatment based on cardiovascular outcomes in elderly patients: a standard meta-analysis and Bayesian network analysis. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520926349.

Tabelle 2: PICO-Fragen und identifizierte Studien in der Sekundärprävention

| Population | Intervention | Comparator | Studien zu patientenrelevanten Endpunkten |
|--|--|---|--|
| Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie? | | | |
| ASCVD | Statin in hoher Dosis | Statin in niedriger bis moderater Dosis | Cannon et al. 2004, de Lemos et al. 2004, Im et al. 2018, LaRosa et al. 2005, Pedersen et al. 2005, Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group 2010 |
| ASCVD | Statin zielwertgesteuert | Statin in niedriger bis moderater fixer Dosis | keine randomisierten Studien* |
| Profitieren Patienten mit KHK von der zusätzlichen Gabe von Ezetimib, wenn sie bereits Statine erhalten? | | | |
| KHK | Ezetimib plus Statin (jeder Dosis) | Statin (jeder Dosis) | Cannon et al. 2015 |
| Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie? | | | |
| ASCVD | PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich) | Placebo plus Statin (maximal verträglich) | Giugliano et al. 2017, Janik et al. 2021, Sabatine et al. 2017, Schwartz et al. 2018 |
| Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit Ezetimib? | | | |
| ASCVD | PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib | Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib | keine randomisierten Studien |
| Profitieren Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von der zusätzlichen Gabe von Bempedoinsäure, wenn sie bereits eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten? | | | |
| ASCVD | Bempedoinsäure + Statin (maximal verträglich) | Placebo + Statin (maximal verträglich) | Ballantyne et al. 2018, Ballantyne et al. 2020, Goldberg et al. 2019, Laufs et al. 2019, Ray et al. 2019; bei Redaktionsschluss noch keine Publikation der Ergebnisse der CLEAR Outcomes Studie (Nicholls et al. 2021) |

ASCVD: Atherosclerotic cardiovascular disease, , atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung; KHK: Koronare Herzkrankheit.
 *Die Studie LODESTAR (Hong et al.) wurde nach Redaktionsschluss veröffentlicht und konnte deshalb in dieser Auflage nicht mehr berücksichtigt werden.

Studien zu patientenrelevanten Endpunkten:
 Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ 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.
 Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593-603.
 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.
 Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
 de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307-1316.
 Im E, Cho YH, Suh Y et al.: High-intensity statin treatments in clinically stable patients on aspirin monotherapy 12 months after drug-eluting stent implantation: a randomized study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018; 71: 423-431.
 Janik MJ, Urbach DV, van Nieuwenhuizen E et al.: Alirocumab treatment and neurocognitive function according to the CANTAB scale in patients at increased cardiovascular risk: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 331: 20-27.
 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al.: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633-643.
 Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG 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: 1780-1788.
 Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al.: Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023.
 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425-1435.
 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
 Nicholls S, Lincoff AM, Bays HE et al.: Rationale and design of the CLEAR-outcomes trial: evaluating the effect of bempedoic acid on cardiovascular events in patients with statin intolerance. *Am Heart J* 2021; 235: 104-112.
 Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437-2445.
 Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.
 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.
 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
 Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L et al.: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12,064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658-1669.

Behandlungsziele: Surrogatparameter und patientenrelevante Endpunkte

Die Frage nach den Therapiezielen muss bei der klinischen Behandlungsentscheidung am Anfang stehen und kann nur gemeinsam mit dem Patienten beantwortet werden. Für Frau Müller ist es zunächst unwichtig, ob ihr LDL-C-Wert um 50 % gesenkt wird und auf dem nächsten Laborausdruck unter 70 mg/dl liegt. Für Frau Müller ist die LDL-C-Senkung nur relevant als Mittel zu ihren eigentlichen Zielen: Frau Müller möchte noch möglichst lange selbstständig zu Hause leben und sie will nächstes Jahr wieder im Allgäu mit ihrem Mann wandern gehen. Eine wirksame LDL-C-Senkung ist für Frau Müller deshalb nur dann von Bedeutung, wenn hierdurch ihre Lebenserwartung steigt und ihre körperliche Belastbarkeit und ihr Wohlbefinden erhalten bleiben.

Die gemeinsamen Leitlinien der Europäischen Kardiologischen Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) (1) zur Behandlung von Dyslipidämien gehen davon aus, dass das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse umso stärker gesenkt wird, je größer die absolute LDL-C-Senkung ist. Diese These stützt sich u. a. auf eine Analyse der von der pharmazeutischen Industrie initiierten CTT-Collaboration von 2010, die bei der gepoolten Analyse von Statinstudien pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung eine relative Risikoreduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse von 23 % fand (2). Die Leitlinien der ESC/EAS betrachten den LDL-C-Wert als ausreichend validierten Surrogatparameter, d. h. als einen einfach und schnell zu messenden Wert, von dem vorausgesetzt wird, dass eine Assoziation zu patientenrelevanten Endpunkten besteht.

Die Studienergebnisse zu Ezetimib (3) und den PCSK9-Hemmern (4;5) widersprechen jedoch einer Übertragbarkeit der CTT-Ergebnisse auf andere Lipidsenker: Sowohl bei Ezetimib als auch bei den PCSK9-Inhibitoren ist die relative kardiovaskuläre Risikoreduktion pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung deutlich geringer als bei Statinen. Zudem sind die Cholesterin-Ester-Transfer-Protein(CETP)-Hemmer (wie z. B. Torcetrapib) ein Beispiel dafür, dass Lipidsenker trotz starker LDL-C-Reduktion keinen – oder sogar einen negativen – Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben (6;7). Aus Sicht der AkdÄ ist es deshalb nicht möglich, bei Lipidsenkern vom Ausmaß der LDL-C-Senkung auf den klinischen Nutzen zu schließen. Der Leitfaden der AkdÄ diskutiert nur ausreichend große und aussagekräftige klinische Studien, die patientenrelevante Endpunkte direkt untersuchen. Patientenrelevante Endpunkte sind dabei insbesondere die Sterblichkeit und die Häufigkeit von Myokardinfarkten und Schlaganfällen.

Patientengruppen: Abschätzung des Ausgangsrisikos

Die relative Risikoreduktion vergleicht das Risiko, im Interventionsarm ein bestimmtes Ereignis zu erleiden, mit dem Risiko, dieses Ereignis im Placeboarm zu erleiden (Abbildung 2). Das Ausmaß der relativen Risikoreduktion ist beispielsweise unter Statinen in verschiedenen Patientengruppen sehr ähnlich. Für den Patienten wichtig ist jedoch die Höhe der absoluten Risikoreduktion: Die absolute Risikoreduktion gibt an, um wieviel Prozent das Risiko für ein bestimmtes Ereignis gesenkt wird, wenn der Patient sich für die Therapie entscheidet. Die absolute Risikoreduktion wird nicht nur von dem Ausmaß der relativen Risikoreduktion beeinflusst, sondern auch von dem kardiovaskulären Ausgangsrisiko (Abbildung 3). Je höher das individuelle Ausgangsrisiko des Patienten ist, desto höher ist die absolute Risikoreduktion, d. h. desto stärker profitiert er von der Lipidsenkung.

Literatur

- 1 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 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.
- 5 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
- 6 Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M et al.: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 2007; 357: 2109-2122.
- 7 Lincoff AM, Nicholls SJ, Riesmeyer JS et al.: Evacetrapib and cardiovascular outcomes in high-risk vascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1933-1942.

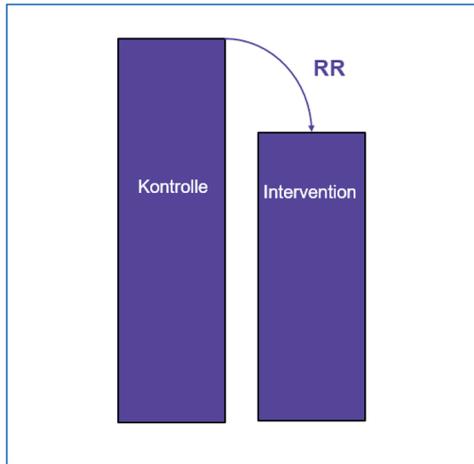


Abbildung 2: Graphische Darstellung einer relativen Risikoreduktion (RR) um 25 %, entsprechend einer RR 0,75

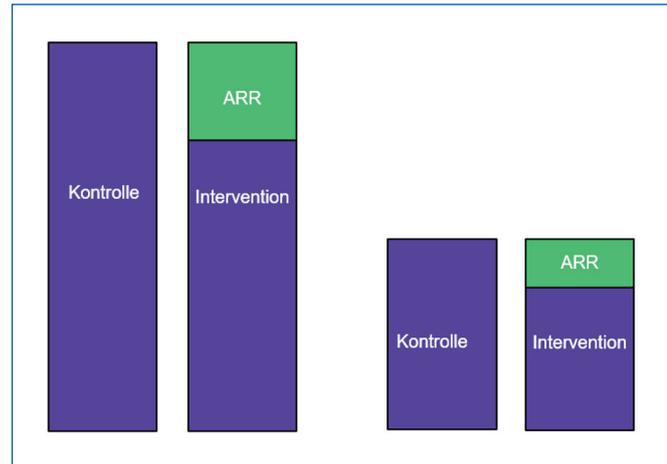


Abbildung 3: Graphische Darstellung der absoluten Risikoreduktion (ARR) bei zwei Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausgangsrisiko

Die PICO-Fragen des Leitfadens beziehen sich auf zwei große Patientengruppen: erstens Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) und zweitens Patienten mit manifester ASCVD. Bei Patienten mit manifester ASCVD bestehen 1. morphologisch oder funktionell nachgewiesene klinisch relevante Stenosen (z. B. mittels Koronarangiographie oder Myokardszintigraphie) 2. chronische oder akut aufgetretene, ischämietypische Symptome (z. B. Schmerz, Funktionseinschränkung) und 3. ein klinisch plausibler Zusammenhang zwischen Stenosierung und Symptomatik. Hierzu gehören Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) sowie Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA). Die medikamentöse Cholesterinsenkung soll bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das erstmalige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vermeiden (Primärprävention) und bei Patienten mit manifester ASCVD Rezidivereignissen vorbeugen (Sekundärprävention).

Bei manifester ASCVD besteht ein sehr hohes Risiko, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden oder an einem kardiovaskulären Ereignis zu versterben (1;8-11). Die Gruppe der Patienten mit kardiovaskulärem-Risiko ohne vorheriges Ereignis ist heterogen und schließt Patienten mit sehr unterschiedlichem Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse ein. In der Primärprävention ist deshalb die Kalkulation des individuellen kardiovaskulären Risikos von großer Bedeutung für die Behandlungsentscheidung.

Literatursuche

Für alle priorisierten PICO-Fragen erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Cochrane. Ergänzend wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Leitlinien gesichtet (1;8-12). Randomisierte kontrollierte Studien (RCT) haben im Vergleich zu anderen Studienarten das geringste Risiko für systematische Verzerrungen, d. h. für eine Über- oder Unterschätzung der Wirksamkeit einer Maßnahme. Der Leitfaden der AkdÄ berücksichtigt deshalb in erster Linie RCT, die 1000 oder mehr Patienten untersuchen und eine Laufzeit von mindestens zwölf Monaten aufweisen, sowie publizierte systematische Reviews aus RCT. Eine Ausnahme hiervon stellten lediglich Studien zu Bempedoin-

8 Ludt S, Angelow A: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg.): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19, 2017.

9 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Clinical guideline CG181; NICE 2014.

10 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: <https://www.leitlinien.de/themen/khk> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Version 6.0, AWMF-Register-Nr.: nvl-004, ÄZQ 2022.

11 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285-e350.

12 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al.: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646.

säure dar. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten waren für Bempedoinsäure erst ab März 2023 von der Studie CLEAR Outcomes zu erwarten. Im Leitfaden wurden deshalb alle Phase-III-Studien zu Bempedoinsäure unabhängig von ihrer Größe und Dauer berücksichtigt. Tabellen 1 und 2 geben einen Überblick über die identifizierten RCT.

Studiendaten zu klinischen Fragestellungen

Statine in der Primärprävention

Die meisten Patienten können eine relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse von etwa 30 % durch moderat dosierte Statine erwarten. Bei einem hohen Ausgangsrisiko von 20 % in zehn Jahren entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 6 % durch eine zehnjährige Statintherapie. Hat der Patient dagegen ein kardiovaskuläres Risiko von lediglich 5 % in zehn Jahren, liegt der erwartbare Nutzen einer zehnjährigen Statintherapie bei einer absoluten Risikoreduktion von 1,5 %. Bei einer Herzinsuffizienz ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung oder einer terminalen Niereninsuffizienz ist ein Nutzen der Statintherapie nicht belegt. Auch bei älteren Menschen (> 75 Jahren) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ist unsicher, ob sie von Statinen profitieren. Statine sind überwiegend gut verträglich. Schwerwiegende Risiken (hämorrhagische Schlaganfälle, Diabetes mellitus Typ 2 oder schwere Leberfunktionsstörungen) sind selten.

Es ist nicht belegt, dass Patienten in der Primärprävention von einer Hochdosistherapie oder einer Titration nach bestimmten LDL-C-Zielwerten profitieren.

Statine in der Sekundärprävention

Statine in moderater Dosierung senken bei Patienten mit manifester KHK die Sterblichkeit und reduzieren das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (10). Es ist nicht belegt, dass eine LDL-C-Zielwert-gesteuerte Statintherapie wirksamer ist als eine feste Statindosis. Die Sterblichkeit unterscheidet sich nicht zwischen einer Hochdosistherapie und einer moderaten Statindosis. Eine Steigerung der Statindosis von einer Standarddosis auf eine Hochdosis senkt geringfügig das Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte: Um einen zusätzlichen Myokardinfarkt zu verhindern, müssen 100 Personen über fünf Jahre eine Hochdosistherapie statt einer moderaten Statindosis erhalten.

Diesem Nutzen steht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber (eine zusätzliche Neudiagnose bei 125 Personen innerhalb von im Mittel fünf Jahren). Zudem treten gehäuft Muskelbeschwerden und Leberfunktionsstörungen auf. Der geringe Nutzen einer Hochdosistherapie mit Statinen ist lediglich bei manifester KHK ohne begleitende Herzinsuffizienz oder fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung gesichert. Für Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen – beispielsweise mit pAVK oder nach ischämischem Schlaganfall – liegen keine Daten aus randomisierten Studien zum Nutzen einer Hochdosistherapie im Vergleich zu einer Standarddosis vor.

Ezetimib in der Sekundärprävention

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom senkt Ezetimib, zusätzlich zu einer Statintherapie in moderater Dosierung gegeben, die Häufigkeit von nichttödlichen Herzinfarkten. Der Effekt ist jedoch gering (absolute Risikoreduktion von 1,6 % über eine Behandlungs-

dauer von sieben Jahren). Am ehesten und deutlichsten profitieren ältere Menschen (≥ 75 Jahre) und Personen mit Diabetes. Die Sterblichkeit wird nicht beeinflusst. Es liegen keine Daten dazu vor, ob Patienten mit einer Statinhochdosis von einer zusätzlichen Ezetimib-Gabe profitieren. Auch der Nutzen von Ezetimib als Monotherapie, beispielsweise bei Statinunverträglichkeit, lässt sich mangels Daten aus klinischen Studien nicht beurteilen.

PCSK9-Hemmer in der Sekundärprävention

Bei Patienten mit symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen, die Statine in moderater oder hoher Dosis erhalten, senkt die zusätzliche Gabe von PCSK9-Hemmern die Häufigkeit von Myokardinfarkten und ischämischen Schlaganfällen. Der Effekt ist gering (Reduktion von Myokardinfarkten um absolut 1,0–1,2 % und von ischämischen Schlaganfällen um absolut 0,4 % über eine Behandlungsdauer von etwa 2,5 Jahren). Die bisherigen Studien belegen nicht, dass PCSK9-Hemmer die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit verringern. Die meisten Daten liegen für Patienten nach akutem Koronarsyndrom vor. Es bestehen Unsicherheiten, ob Patienten im westeuropäischen Versorgungskontext oder mit bereits niedrigen LDL-C-Ausgangswerten profitieren. Zudem liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern bei Statintoleranz oder bei einer vorbestehenden Kombinationstherapie aus Ezetimib und Statinen zu beurteilen.

Bempedoinsäure in der Sekundärprävention

Bei Redaktionsschluss war unklar, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert. Je nach Intensität der begleitenden Statintherapie senkt Bempedoinsäure das LDL-C um etwa 16–23 %. Die bislang vorliegenden Daten zeigen ein signifikant erhöhtes Risiko für Gicht und renale Ereignisse, bei gleichzeitiger Statintherapie auch für muskuläre Beschwerden. Die AkdÄ plant eine zeitnahe Aktualisierung dieses Kapitels unter Einbezug der Studiendaten von CLEAR Outcomes.

Interessenkonflikte

Die Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

Dr. med. Natascha Einhart, Berlin
natascha.einhart@baek.de

Dr. med. Hans Wille, Bremen