



FOTO: SCIENCEPHOTOLIBRARY

Österreichischer Lipidkonsensus 2010

*Management von Fettstoffwechselstörungen zur Prävention vaskulärer Komplikationen.
Gemeinsames Konsensus-Statement von acht österreichischen Fachgesellschaften.*

Koordination: Univ.-Prof. Dr. Hermann Toplak, Graz

Für die Österreichische Adipositas Gesellschaft

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager, Wien
Univ.-Prof. Dr. Thomas Wascher, Wien

Für die Österreichische Atherosklerosegesellschaft

Prim. Univ.-Doz. Dr. Bernhard Föger, Bregenz
Univ.-Prof. Dr. Josef Patsch, Innsbruck

Für die Österreichische Diabetes Gesellschaft

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik, Wien
Univ.-Doz. Dr. Bernhard Paulweber, Salzburg

**Für die Österreichische Gesellschaft
für Internistische Angiologie**

Univ.-Doz. Dr. Reinhold Katzenschlager, Wien
Prof. Dr. Reinhard Mörz, Wien

Für die Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie

Univ.-Prof. Dr. Jörg Slany, Wien

Für die Österreichische Gesellschaft für Nephrologie

Prim. Univ.-Prof. Dr. Rainer Oberbauer, Linz
Prim. Univ.-Doz. Dr. Otto Traindl, Mistelbach

**Für die Österreichische Gesellschaft für
Schlaganfall-Forschung**

Dr. Julia Ferrari, Wien
Dr. Stefan Greisenegger, Wien
Prim. Univ.-Prof. Dr. Wilfried Lang, Wien
Univ.-Prof. Dr. Johann Willeit, Innsbruck

Für die Österreichische Kardiologische Gesellschaft

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinz Drexel, Feldkirch
Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Huber, Wien
Univ.-Prof. Dr. Irene Lang, Wien

IMPRESSUM: Medieninhaber, Korrespondenz: MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1, 1070 Wien, Österreich, Tel.: ++43(0)1/407 31 11-0, E-Mail: focus@medmedia.at. **Redaktion:** Dr. Albert Brugger. **Hinweis:** Personen-, Funktions- und Berufsbezeichnungen sind zur besseren Lesbarkeit nur in einer Form angegeben; sie beziehen sich immer auf beide Geschlechter. Angaben über Dosierungen, Applikationsformen und Indikationen von pharmazeutischen Spezialitäten sind vor der Anwendung auf ihre Richtigkeit zu überprüfen.

Einführung

Störungen des Blutfettstoffwechsels sind ein etablierter Risikofaktor für Atherosklerose. Das atherogene Potenzial der Serumlipide ist abhängig von Typ und der Plasmakonzentration der Lipide sowie von Struktur und Größe der die Lipide transportierenden Lipoproteine und wird von weiteren Risikomarkern und -faktoren (viszerale Adipositas, Hypertonie, Glukosetoleranzstörungen und Diabetes mellitus, Raucherstatus, genetische Prädisposition) mitbeeinflusst.

Die Bedeutung einer therapeutischen Regulierung der Dyslipidämie für die Vermeidung von kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen wird von Fachgesellschaften weltweit anerkannt. In Österreich haben unter anderem die Österreichische Atherosklerosegesellschaft (AAS; zuletzt 2006)¹, die Österreichische Diabetes Gesellschaft (ÖDG; zuletzt 2009)² und die Österreichische Gesellschaft für Schlaganfall-Forschung (ÖGSF; zuletzt 2009)³ entsprechende Therapieempfehlungen veröffentlicht. Im Herbst 2007 haben mehrere österreichische Fachgesellschaften den „Österreichischen Cholesterin-Konsensus, LDL-C-Zielwerte und Therapieschemata in der Sekundärprävention“ verabschiedet. In vorliegendem Konsensus-Statement werden diese Empfehlungen um die Beurteilung und Therapie von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) und Triglyzeriden (TG) und um die Primärprävention von Gefäßkomplikationen erweitert.

Der Konsensus orientiert sich in wesentlichen Punkten an den Empfehlungen des *Adult Treatment Panel III* des US-amerikanischen *National Cholesterol Education Program (NCEP ATP-III; 2001, 2004)*⁴, am AAS Cholesterinkonsensus 2006¹ und an den Europäischen Leitlinien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen⁵, unter Berücksichtigung rezenter Studiendaten.

Die Empfehlungen beziehen sich auf das Lipidmanagement im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention bei Personen ab dem 20. Lebensjahr.

Risikostratifizierung

Lipidwerte sollen im Kontext des vaskulären Gesamtrisikos beurteilt werden. Aus dem absoluten

Risiko für vaskuläre Erkrankungen bzw. Komplikationen leiten sich die im individuellen Fall anzuwendenden Zielwerte und therapeutischen Strategien ab.

In Anlehnung an die *NCEP-ATP-III*-Empfehlungen (Update 2004)⁴ und an den AAS Cholesterinkonsensus 2006¹ wird das kardiovaskuläre Risiko in 4 Kategorien (gering, mäßig, hoch, sehr hoch) eingeteilt. Diese Risikokategorien sind in **Tabelle 1** den entsprechenden *SCORE*- und *Framingham*-Risikokategorien gegenübergestellt. Grundsätzlich kann jede dieser Klassifizierungen verwendet werden. Die individuelle Risikostratifizierung und die entsprechende Festlegung der Behandlungsziele erfolgen in mehreren Schritten:

1. Lipiddiagnostik

Ein komplettes Lipidprofil umfasst die Messung von Gesamtcholesterin, HDL-C sowie TG im Blut nach einer Nüchternperiode von zumindest 12 Stunden. Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C) wird bis zur einer TG-Konzentration von 400 mg/dl nach der Friedewald-Formel⁶ berechnet. Bei TG-Werten von > 200 mg/dl empfiehlt es sich jedoch, das Non-HDL-C für die Therapieentscheidung heranzuziehen⁴ (**Tab. 2**).

2. Abklärung einer manifesten Atherosklerose

Zur Identifizierung von Personen mit hohem oder sehr hohem vaskulärem Risiko wird festgestellt, ob eine koronare Herzkrankheit (KHK)⁷, eine zerebrovaskuläre Erkrankung⁸ oder andere manifeste extrakoronare Atherosklerose⁹, ein Diabetes mellitus oder eine Nephropathie vorliegen (*vergl. Abschnitt 4*).

3. Erhebung zusätzlicher Risikofaktoren

Neben Störungen des Lipidstoffwechsels wird das kardiovaskuläre Risiko durch folgende „klassischen“ Risikofaktoren beeinflusst:

- Alter (Männer: > 45 Jahre;
Frauen: > 55 Jahre)
- positive Familienanamnese für prämatüre KHK (männliche erstgradig Verwandte < 55 Jahre;
weibliche erstgradig Verwandte < 65 Jahre)
- Rauchen

¹ www.aas.at/docs/chol-konsensus06.pdf

² ÖDG-Praxisleitlinien; Wascher, *Wien Klin Wochenschr* 121(Suppl 5):S25, 2009

³ Positionspapier der ÖGSF; Willeit et al., *neurologisch (Suppl)*, 2009

⁴ NCEP Adult Treatment Panel III, *JAMA* 285:2486, 2001; NCEP Adult Treatment Panel III *Circulation* 106:3143, 2002; Grundy et al., *Circulation* 110:227, 2004

⁵ Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical

practice, *Eur Heart J* 28:2375, 2007

⁶ $Chol_{LDL} = Chol_{gesamt} - Chol_{HDL} - Chol_{VLDL}$; $Chol_{VLDL} = 0,2 \times TG$ (Friedewald et al., *Clin Chem* 18:499, 1972)

⁷ St. p. Myokardinfarkt (Myokardinfarkt, Stent/PTCA), Bypass-Operation, angiographisch verifizierte KHK, ergometrisch oder szintigraphisch nachgewiesene Myokardischämie

⁸ Ischämischer Insult oder transiente ischämische Attacke (TIA) mit Nachweis atherosklerotischer Veränderungen an den Carotiden, hämodynamisch relevante Carotisstenose

Tab. 1 Optionen zur Abschätzung des vaskulären Risikos

Risiko-Kategorie	RF*	SCORE ¹⁰ (10-Jahre-Risiko)	Framingham ¹¹ (10-Jahre-Risiko)	Vaskuläre Morbidität
sehr hoch				- akutes Koronarsyndrom - stabile KHK + Typ-2-Diabetes - stabile KHK + metabolisches Syndrom - PAVK ^a - progrediente od. rezidivierende KHK trotz LDL-C < 100 mg/dl
hoch	> 2	≥ 5 %	> 20 %	- KHK - zerebrovaskuläre Erkrankung ^b - Typ-2-Diabetes - Typ-1-Diabetes + Alter > 40 Jahre - Nephropathie
mittel	2	3–4 %	10–20 %	
niedrig	0–1	(meist 0–2 %)	(meist < 10 %)	

* RF = Risikofaktoren/-marker
^a Die Forderung eines LDL-C-Ziels von < 70 mg/dl bei PAVK gründet auf dem vaskulären Höchstisiko dieser Patientengruppe. Der protektive Nutzen einer Statintherapie in dieser Indikation ist durch Studien bislang nicht klar definiert.
^b Studien zeigen, dass der ischämische Schlaganfall auf Basis einer Atherosklerose der hirnversorgenden Gefäße mit einem sehr hohen vaskulären Risiko assoziiert ist. Unter Berücksichtigung der Gefäßsituation (z. B. symptomatische intrakranielle Gefäßstenose, progrediente Carotisstenose, hochgradige komplexe Plaques der Aorta ascendens) ist eine Zuordnung in die Risikokategorie „sehr hoch“ begründet, wenn auch – wie bei der PAVK – der protektive Nutzen einer Statintherapie durch Studien bisher nicht klar definiert wurde.

- Hypertonie (RR > 140/90 mmHg oder antihypertensive Medikation)
- HDL-C < 40 mg/dl

Ein hoher HDL-C-Wert zählt als „negativer“ Risikofaktor: Wird ein HDL-C von > 60 mg/dl gemessen, kann bei der Risikoabschätzung ein vorhandener positiver Risikofaktor abgezogen werden.

4. Risikoprojektion und -einordnung

- Personen mit maximal einem klassischen Risikofaktor gemäß Punkt 3 werden der niedrigsten Risikokategorie zugeordnet (**Tab. 1**).
- Bei Personen ohne manifeste Atherosklerose gemäß Punkt 2, jedoch mit 2 oder mehr Risikofaktoren gemäß Punkt 3 wird eine Risikoabschätzung anhand der SCORE-Tabellen¹⁰ (alternativ: Framingham-Tabellen¹¹) vorgenommen. Ein Risiko von < 5 % (SCORE) bzw. < 20 % (Framingham) weist auf ein mäßiges, höhere Risiko-Schätzwerte auf ein hohes Risiko hin.
- Personen mit manifester koronarer, zerebraler oder peripherer Atherosklerose werden je nach Ausprägung der Gruppe mit hohem oder sehr hohem Risiko zugeordnet.

5. Risikomodifizierende Faktoren

Bei Personen mit niedrigem oder mittlerem Risiko rechtfertigen, soweit klinisch verfügbar, folgende Hinweise auf subklinische Atherosklerose bzw. Endorganschäden die Zuordnung zur jeweils höheren Risikokategorie:

- Lp(a) > 30 mg/dl
- hsCRP > 3 mg/l
- Lp-LPA2¹² > 200 ng/ml
- Hyperhomocysteinämie > 1,6 mg/l (12 µmol/l)
- Intima-media-Dicke > 800 µm
- Knöchel-Arm-Index < 0,9
- Koronarer Kalzium-Score > 75. Perzentile
- linksventrikuläre Hypertrophie
- metabolisches Syndrom (siehe Abschnitt 4.4)
- gestörte Glukosetoleranz¹³

6. Zielwerte der LDL-C-Senkung

Epidemiologische Studien zeigen übereinstimmend eine hohe Korrelation zwischen kardiovaskulärem Risiko und LDL-C-Werten. Der Stellenwert des LDL-C als primäres Therapieziel wird darüber hinaus durch zahlreiche Interventionsstudien gestützt, wobei der Benefit der LDL-C-Absenkung unabhängig vom Ausgangswert umso deutlicher ausfällt, je

⁹ Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), abdominelles Aortenaneurysma

¹⁰ SCORE basiert auf den Daten von 12 europäischen Kohortenstudien mit insgesamt mehr als 205.000 Teilnehmern und gibt Aufschluss über das KV Mortalitätsrisiko, gerechnet auf 10 Jahre bzw. bis zum 60. Lebensjahr (Conroy et al., Eur Heart J 24:987, 2003).

¹¹ Die Framingham-Tabellen basieren auf Daten der Framingham Heart Study mit rund 5.000 Teilnehmern und liefern eine Abschätzung des absoluten KHK-Risikos über einen Zeitraum von 10 Jahren (bezogen auf die Endpunkte tödlicher/nichttödlicher Myokardinfarkt

sowie plötzlicher Herztod; Wilson et al., Circulation 97:1837, 1998).

¹² Reviews und Konsensus-Empfehlungen zum Stellenwert von Lipoprotein-assoziiertes Phospholipase A2 (Lp-PLA2) als unabhängiger Prädiktor für koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse sind in Am J Cardiol 101(Suppl 12A), 2008 erschienen.

¹³ Definiert als Glukosekonzentration von 140–199 mg/dl (venöses Plasma) im oralen Glukosetoleranztest (OGTT), 2 Stunden nach einer Standard-Glukosebelastung von 75 g (Roden, Wien Klin Wochenschr 121(Suppl 5):S5, 2009)

Tab. 2 LDL- und Non-HDL-Zielwerte in Abhängigkeit von der kardiovaskulären Risikokategorie

Risiko-Kategorie	LDL-C-Zielwert	Non-HDL-C-Zielwert* (bei TG > 200 mg/dl)	LDL-C-Schwellenwert für die Einleitung einer medikamentösen Therapie
sehr hoch	< 70 mg/dl	< 100 mg/dl	> 70 mg/dl
hoch	< 100 mg/dl	< 130 mg/dl	> 100 mg/dl**
mittel	< 130 mg/dl***	< 160 mg/dl	> 130 mg/dl
niedrig	< 160 mg/dl	< 190 mg/dl	> 190 mg/dl

* $Chol_{Non-HDL} = Chol_{gesamt} - Chol_{HDL}$
 ** Bei Patienten mit manifester KHK oder zerebrovaskulärer Atherosklerose oder mit Typ-2-Diabetes ist eine Statin-Therapie, mindestens in Standarddosis¹⁷, bei LDL-C > 70 mg/dl immer indiziert.
 *** Im Einzelfall (vor allem bei Personen mit ausgeprägtem metabolischem Syndrom) kann es sinnvoll sein, eine LDL-C-Absenkung auf < 100 mg/dl anzustreben.

höher das vaskuläre Gesamtrisiko ist. Für das LDL-C gelten für die verschiedenen Risikokategorien daher abgestufte Ziel- und Schwellenwerte (**Tab. 2**). Eine therapeutische Lebensstilmodifikation¹⁴ wird unmittelbar bei Überschreiten des LDL-C-Zielwertes empfohlen. Eine medikamentöse Intervention soll erfolgen, wenn bei Personen mit geringem oder mittlerem Risiko nach 3-monatiger Lebensstilmodifikation die in **Tabelle 2** angegebenen Schwellenwerte überschritten werden. Bei hohem und sehr hohem Risiko wird die medikamentöse Therapie sofort und zielgerichtet eingeleitet, wobei eine LDL-C-Senkung von zumindest 35 % angestrebt wird. Bei TG-Werten > 200 mg/dl liefert die Friedewald-Formel⁶ keine verlässlichen LDL-C-Ergebnisse; außerdem sind erhöhte TG-Werte ein Indikator für das Vorliegen TG-reicher Remnant-Partikel von hoher Atherogenität. Daher sollten Therapieentscheidungen in diesen Fällen auf Basis des Non-HDL-C¹⁵ getroffen werden (**Tab. 2**).

Therapie

1. Medikamentöse LDL-C-Absenkung

Medikamentöse Optionen zur Reduktion erhöhter LDL-C-Werte umfassen HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), Cholesterin-Resorptionshemmer sowie Ionenaustauscher („ältere“ und „neuere“). Fibrate und Nikotinsäure sind in der LDL-C-Senkung Mittel der zweiten Wahl.

- **Statine.** Für die Substanzklasse liegt im Hinblick auf die Reduktion klinischer Endpunkte (KV Morbidität und Mortalität) die umfangreichste Evidenz vor¹⁶. Statine stellen daher die Erstlinien-Therapie zur LDL-C-Reduktion dar. Nach den Ergebnissen kontrollierter Studien ist mit Statinen in Standarddosierung¹⁷ eine (placebo-bereinigte) LDL-C-Senkung um 29–37 % des Ausgangswertes erzielbar. Die Dosis-Wirkung-Kurve verläuft nicht linear, sodass bei doppelter Standarddosis eine zusätzliche LDL-C-Absenkung von 5–10 % (im Mittel ca. 6 % – „Rule of 6“) zu erwarten ist. Im Gegensatz dazu ist mit Atorvastatin und Rosuvastatin in hoher Dosis eine placebosubtrahierte LDL-C-Reduktion um bis zu 55 % möglich (**Tab. 3**).
- **Ezetimib**, ein selektiver Cholesterin-Resorptionshemmer, erreichte in Studien in Kombination mit verschiedenen Statinen eine LDL-C-Senkung um bis zu 60 % des Ausgangswertes vor Statintherapie. Im Vergleich zur Statin-Monotherapie ist eine zusätzliche LDL-C-Reduktion um 4–27 % beschrieben¹⁸. Bislang liegen zu Ezetimib jedoch keine harten KV Endpunktdaten vor¹⁹.
- **Anionenaustauscher-Resins** (Gallensäure-Komplexbildner) sind eine effektive lipidsenkende Option für erfahrene Behandler. Ältere Substanzen (z. B. Cholestyramin, Cholestipol) wurden wegen ihrer Nebenwirkungen von den

¹⁴ Die europäischen Empfehlungen zur Prävention von KV Erkrankungen enthalten detaillierte Empfehlungen zur Lebensstilmodifikation (Diät, körperliche Aktivität) für Personen mit manifester Atherosklerose bzw. erhöhtem Atherosklerose-Risiko (Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice, Eur Heart J 28:2375, 2007).

¹⁵ Non-HDL-C umfasst VLDL-C und LDL-C und inkludiert auch die bei Hypertriglyceridämie auftretenden atherogenen Remnant-Lipoproteine. Die Zielwerte liegen generell 30 mg/dl über den entsprechenden LDL-Zielwerten. In Post-hoc-Analysen der Daten der TNT- und der IDEAL-Studie korrelierte das Non-HDL C besser mit dem KV Risiko als das LDL-C (Kastelein et al, Circulation 117:3002, 2008).

¹⁶ In großen Statin-Interventionsstudien (4S, HPS, LIPID, CARE, ALLHAT-LLT, LIPS, ALERT, ASCOT LLA) kam es zu einer Reduktion des

relativen Risikos für schwerwiegende KV Ereignisse und kardialen Tod um 27–35 %. Eine Metaanalyse von Primärpräventionsstudien (WOSCOP, AFCAPS/TextCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLT, HPS, CARDS; insgesamt mehr als 42.800 Teilnehmer) ergab für Personen ohne anamnestiche KV Erkrankung eine signifikante Reduktion des relativen Risikos für schwerwiegende koronare (–29 %) und zerebrovaskuläre (–14 %) Ereignisse sowie Revascularisierungen (–29 %; Thavendiranathan et al., Arch Intern Med 166:2307; 2006). Eine prospektive Metaanalyse dieser und weiterer Studien (insgesamt mehr als 90.000 Patienten) ergab eine proportionale Reduktion schwerwiegender vaskulärer Ereignisse um 21 % pro LDL-C-Absenkung um 1 mmol/l (38,7 mg/dl; CTT Collaborators, Lancet 366:1267, 2005). PROVE-IT, TNT und IDEAL ergaben eine signifikante Reduktion von KV Ereignissen unter hochdosierter vs. Standard-Statintherapie.

Patienten schlecht akzeptiert und wirkten sich negativ auf die Vitaminversorgung des Körpers aus. Colesevelam hat das bisher günstigste Nebenwirkungsprofil der Substanzen und keinen negativen Einfluss auf die Vitaminresorption²⁰. Es kann in Ergänzung zu Statinen oder einer Statin-Ezetimib-Kombination zur Erreichung der LDL-C-Zielwerte gegeben werden.

- **Fibrate** adressieren erhöhte TG- und niedrige HDL-C-Werte effektiv, senken das LDL-C aber nicht so stark wie Statine²¹. Dies und die geringere Evidenz zur KV Risikoreduktion²² im Vergleich zu Statinen sprechen im Normalfall gegen den Firstline-Einsatz der Substanzklasse. Fibrate haben ihren Stellenwert in Kombination mit Statinen, vor allem bei Personen mit Diabetes und/oder metabolischem Syndrom²². Die Kombination von Statinen und Fibraten ist aufgrund möglicher Muskelschädigung jedoch spezialisierten Zentren bzw. erfahrenen Behandlern vorbehalten.
- **Nikotinsäure** erreicht in Monotherapie eine LDL-C-Absenkung um 15–25 % des Ausgangswertes. Gleichzeitig werden TG um 20–50 % reduziert und das HDL-C um 15–30 % erhöht, eine weitere Verbesserung des Lipidprofils ist in Kombination mit Statinen beschrieben²³. Verschiedene Studien liefern Hinweise auf eine positive Beeinflussung des KV Risikos in Monotherapie und in Kombination mit Statinen²⁴. Die Kombination von retardiertem Niacin mit einem Prostaglandinrezeptorantagonisten reduziert die häufige störende Flush-Nebenwirkung²⁵.

2. Beeinflussung von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden

Die Anhebung niedriger HDL-C-Konzentrationen (< 50 mg/dl bei Frauen; < 40 mg/dl bei Männern) sowie die Senkung überhöhter TG-Konzentrationen (> 150 mg/dl) sind sekundäre Therapieziele. Von einer therapeutischen Anhebung des HDL-C profitieren vor allem Personen mit hohem und sehr

hohem Risiko. Von den verfügbaren Medikamentenklassen hat Nikotinsäure die stärkste Wirkung auf das HDL-C, gefolgt von Fibraten²⁰.

Eine medikamentöse Behandlung der Hypertriglyzeridämie ist bei hohen Ausgangskonzentrationen (> 500 mg/dl) angezeigt. Der Nüchtern-TG-Spiegel sollte zumindest auf < 400 mg/dl abgesenkt werden. Dies dient primär der Pankreatitis-Vermeidung, ein Therapieziel im Hinblick auf die KV Prävention ist nicht etabliert. Vor Therapiebeginn sind medikamentös induzierte TG-Erhöhungen (Betablocker, Kortikosteroide, verschiedene Psychopharmaka etc.) auszuschließen. Diätetische Maßnahmen (Gewichtsabnahme, Verzicht auf Alkohol sowie auf Nahrungsmittel und Getränke mit hohem Zucker- und Fruchtzuckeranteil) stellen die grundlegende Therapiemaßnahme zu TG-Absenkung dar, in der Pharmakotherapie stehen Fibrate und Nikotinsäure an erster Stelle. Als Alternative (bei Fibrat- oder Nikotinsäure-Unverträglichkeit) oder in Kombination kann auch Fischöl zum Einsatz kommen²⁶.

3. Strategien der Zielwerterreichung

Die Therapiewahl orientiert sich einerseits an der lipidsenkenden Potenz der Medikation, um die durch Ausgangs- und Zielwert (**Tab. 2**) vorgegebene LDL-C-Absenkung zu gewährleisten, zum anderen an der in kontrollierten Studien dokumentierten Reduktion der vaskulären Morbidität und Mortalität. Daneben sind individuelle Unverträglichkeiten und Kontraindikationen zu beachten.

Nach Ausschöpfen von Lifestyle-Maßnahmen¹⁴ wird die medikamentöse Therapie im Normalfall mit einem Statin in Standarddosierung (Simvastatin 40 mg oder äquivalente Dosis eines anderen Statins) begonnen. Niedrigere als die in Studien wirksamen Statin-Dosierungen (**Tab. 3**) sind im Normalfall nicht sinnvoll. Wird damit der Zielwert nicht erreicht, soll mit Blick auf die gemäß **Tabelle 2** erforderliche LDL-C-Reduktion auf ein potenteres Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) umgestellt werden. Alternativ ist eine Kombinationstherapie zu

¹⁷ Statin-Standarddosis: Simvastatin 40 mg, Atorvastatin 10 mg, Fluvastatin 80 mg, Lovastatin 40 mg, Pravastatin 40 mg, Rosuvastatin 10 mg

¹⁸ Gagne et al., *Circulation* 105:2469, 2002; Melani et al., *Eur Heart J* 24:717, 2003; Ballantyne et al., *Circulation* 107:2409, 2003; Farnier et al., *Int J Clin Pract* 63:547, 2009; Sharma et al., *Ann Intern Med* 151:622, 2009

¹⁹ Die Ergebnisse der IMPROVE-IT-Studie (ClinicalTrials No. NCT00202878; Ezetimib/Simvastatin vs. Simvastatin bei akutem Koronarsyndrom) werden für 2012 erwartet.

²⁰ Davidson, *Expert Opin Pharmacother* 8:2569, 2007

²¹ Abourbih et al., *Am J Med* 122:962, 2009

²² Ein Reduktion von KV Komplikationen ist vor allem bei metabolischem Syndrom (Helsinki Heart Study, Bezafibrate Infarction Prevention Study) dokumentiert, ebenso bei Probanden mit niedrigem HDL-C der VA-HIT-Studie. Eine Metaanalyse von 8 Studien mit 12.249 Typ-2-Diabetikern (Alleman et al., *Curr Med Res Opin* 22:617, 2006)

ergab eine substanzielle Reduktion koronarer Ereignisse. In der FIELD-Studie bei 9.795 Patienten mit Typ-2-Diabetes erreichte Fenofibrat eine signifikante Reduktion von nonfatalen MI (-24 %) und koronaren Revaskularisationen (-21 %), nicht jedoch von fatalen koronaren Ereignissen und Gesamtmortalität (Keech et al., *Lancet* 366:1849, 2005). Teilnehmer mit metabolischem Syndrom, vor allem bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie profitierten überproportional von der Behandlung (Scott et al., *Diabetes Care* 32:493, 2009).

²³ Birjohun et al., *JACC* 45:185, 2005; ADVOCATE-Studie (Bays et al., *Am J Cardiol* 91:667, 672, 2003)

²⁴ Coronary Drug Project (Canner et al., *JACC* 8:1245, 1986); Brown et al., *NEJM* 323:1289, 1990; Brown et al., *NEJM* 345:1583, 2001

²⁵ Maccubbin et al., *Am J Cardiol* 104:74, 2009

²⁶ Für die Lipidsenkung ist die Zufuhr von 3–4 g Fischöl pro Tag erforderlich, zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt scheint eine Menge von 1 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag ausreichend (GISSI-3-P-Studie, GISSI Prevenzione Investigators, *Lancet* 354:447, 1999).

Tab. 3 Erwartbare LDL-C-Reduktion unter Statin-Therapie*

Statin, Dosierung	LDL-C-Veränderung (%)
Standarddosis	
- Atorvastatin, 10 mg	-37
- Fluvastatin, 80 mg	-33
- Lovastatin, 40 mg	-37
- Pravastatin, 40 mg	-29
- Rosuvastatin, 10 mg	-43
- Simvastatin, 40 mg	-37
Hochdosis	
- Atorvastatin, 80 mg	-55**
- Rosuvastatin, 40 mg	-53**
- Simvastatin, 80 mg	-42**

* Systematischer Review und Metaanalyse von 164 placebokontrollierten Kurzzeitstudien mit insgesamt ca. 38.000 Teilnehmern⁴⁵.
 ** In weiteren Studien bzw. Metaanalysen⁴⁶ wurden z. T. leicht abweichende Ergebnisse erzielt.

erwägen. Regimes mit dokumentierter Reduktion harter klinischer Endpunkte sind dabei grundsätzlich vorzuziehen. Darüber hinaus sollen der HDL-C- und Triglyzerid-Status²⁷ und individuelle Verträglichkeiten in die Therapieentscheidung einbezogen werden.

4. Spezifische Patientengruppen

Akutes Koronarsyndrom, zerebrovaskuläre Erkrankung und Schlaganfall, Zustand nach Herztransplantation, chronische Niereninsuffizienz, nephrotisches Syndrom, Diabetes mellitus und metabolisches Syndrom sowie antiretrovirale Therapie (HAART) bei HIV-Infektionen stellen spezielle Subsets dar, die aufgrund eines gestörten Lipidmetabolismus ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen. Die wesentlichen sind hier hervorgehoben.

4.1. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist eine raschestmögliche LDL-C-Absenkung auf das Therapieziel von < 70 mg/dl anzustreben²⁸. Ideal wäre es, diesen Wert konstant im Zielbereich von < 70 mg/dl zu halten (Tab. 2). Für die chronische Phase nach akutem Koronarsyndrom wird ein Zielwert von zumindest < 100 mg/dl (bzw. < 70 mg/dl bei sehr hohem globalem Risiko) empfohlen.

4.2. Zerebrovasculäre Erkrankungen. Bisherige Metaanalysen²⁹ konnten keinen eindeutigen Zu-

sammenhang zwischen Gesamtcholesterin und Tod durch Schlaganfall nachweisen. Mega-Metaanalysen werden derzeit durchgeführt, um die Zusammenhänge zwischen LDL-C, HDL-C und ischämischem Schlaganfall näher zu untersuchen. In der SPARCL-Studie³⁰ führte eine Hochdosistherapie mit Atorvastatin bei Schlaganfall-Patienten ohne koronare Herzerkrankung zu einer signifikanten Reduktion von Rezidiv-Insulten bei leichtgradig erhöhtem Risiko für die Entwicklung eines hämorrhagischen Schlaganfalls. Ein rezenter systematischer Review³¹, der die Daten von 8.832 Patienten aus SPARCL, HPS, CARE und LIPID zusammenfasst, bestätigt dieses Ergebnis (geringere Gesamtinzidenz von Rezidiv-Insulten, jedoch Anstieg des Risikos für hämorrhagische Insulte) unter Einschluss weiterer Statine (Pravastatin, Simvastatin).

Patienten mit TIA oder ischämischem (atherosklerotisch bedingtem) Schlaganfall und LDL-C-Werten > 100 mg/dl sollten gemäß NCEP-Guidelines⁴ mit Lebensstilmodifikation, diätetischen Maßnahmen und einem Statin behandelt werden, unabhängig davon, ob eine koronare Herzerkrankung vorliegt oder nicht; als Zielwert gilt eine LDL-C-Konzentration von < 100 mg/dl bzw. < 70 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem Risiko (Tab. 2). Entsprechend sollte bei Nichterreichen der Zielwerte die Statindosis gesteigert bzw. auf ein potenteres Statin umgestellt werden. Die gemeinsame Gabe von Statinen mit Ezetimib kann helfen, die Zielwerte bei Patienten mit Dyslipidämien zu erreichen. Einschränkend ist anzuführen, dass Endpunktstudien für Ezetimib fehlen. Das Absetzen eines Statins in der Schlaganfallakutphase kann mit einem erhöhten Risiko für Tod oder Pflegebedürftigkeit verbunden sein³².

4.3. Diabetes mellitus. Diabetes mellitus³³ ist mit einem 2- bis 3-fach (Männer) bzw. 3- bis 5-fach (Frauen) erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert und wird als Risikoäquivalent einer KHK betrachtet. Bei Diabetikern mit kardiovaskulärer Erkrankung ist eine Statintherapie mit dem LDL-C-Zielwert < (70 mg/dl) unabhängig vom Ausgang-LDL-C indiziert (Tab. 2). Zielwert für die Pri-

²⁷ z. B. Kombination mit Fibrat (erfahrenen Behandlern vorbehalten) oder Nikotinsäure bei hohen Triglyzeridwerten; Nikotinsäure bei niedrigem HDL-C; Resorptionshemmer bei isoliert hohem LDL-C.
²⁸ Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology, Eur Heart J 2008 29:2909, 2008 (Evidenzlevel 1A)
²⁹ Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Lancet 366:1267, 2005; Prospective Studies Collaboration, Lancet 370:1829, 2007
³⁰ Amarenco et al., NEJM 355:549, 2006
³¹ Vergouwen et al., Stroke 39:497, 2008
³² Blanco et al., Neurology 69:904, 2007

³³ Die derzeitigen Diagnosekriterien des Diabetes bezeichnen einen Nüchternblutzuckerwert von ≥ 126 mg/dl und/oder von > 200 mg/dl im oralen Glukosetoleranztest (OGTT) 2 Stunden nach einer Standard-Glukosebelastung von 75 mg); Abnorme Nüchternblutzuckerwert (NBZ) ist definiert als Nüchternblutzuckerwert (NBZ) von 100–125 mg/dl ≥ 8 Stunden nach Kalorienaufnahme, gestörte Glukosetoleranz (IGT) als 2-Stunden-OGTT-Plasmaglukose von 140–199 mg/dl bei NBZ < 126 mg/dl. Alle Angabe beziehen sich auf die Messung im venösen Plasma (ÖDG-Praxisleitlinien; Roden, Wien Klin Wochenschr 121[Suppl 5]:S5, 2009)

märprophylaxe sind ein LDL-C von < 100 mg/dl und ein Gesamtcholesterin von < 180 mg/dl².

4.4. Metabolisches Syndrom. Das metabolische Syndrom ist gemäß NCEP/ATP-III⁴ definiert durch das Vorliegen von mindestens 3 der folgenden Kriterien: Nüchternblutzuckerwert ≥ 100 mg/dl; Bauchumfang > 102 cm (Männer) bzw. > 88 cm (Frauen); Serum-TG ≥ 150 mg/dl; HDL-C < 40 mg/dl (Männer) bzw. < 50 mg/dl (Frauen); Blutdruck $\geq 130/\geq 85$ mmHg. Im Hinblick auf die Prädiktion vaskulärer Ereignisse erscheint die Klassifikation nach NCEP/ATP-III besser geeignet als die eher pathophysiologisch orientierte Definition³⁴ der International Diabetes Federation³⁵.

4.5. Patienten mit Nephropathie. Bereits gering- und mittelgradige Nierenfunktionseinschränkungen erhöhen progredient das KV Risiko bei nephrologischen Patienten. Aus diesem Grund empfehlen verschiedene Fachgesellschaften³⁶, chronische Nierenerkrankungen im Risk Assessment als KHK-Risikoäquivalent einzustufen. Nephropathie-Patienten sollen entsprechend LDL-Zielwerte von < 100 mg/dl bzw. von < 70 mg/dl bei sehr hohem Risiko (**Tab. 1**) erreichen. Bei chronischer Niereninsuffizienz werden LDL-Cholesterinwerte von < 100 mg/dl (wie bei der Sekundärprävention) empfohlen. Umfassende klinische Endpunktstudien liegen derzeit nur für Patienten bis einschließlich Stadium III der chronischen Niereninsuffizienz (GFR > 30 ml/Min./1,73 m²) – bei häufig gleichzeitig manifester KHK – vor³⁷. Bei schlechterer Nierenfunktion stehen keine ausreichend robusten Daten aus Endpunktstudien zur Verfügung. Das epidemiologisch jedoch besonders hohe Herz-Kreislauf-Risiko dieser Patienten und die nephroprotektiven Zusatzeffekte der Statine rechtfertigen den Einsatz aber auch bei diesen Patienten. Bei Dialysepatienten konnte in zwei abgeschlossenen Endpunktstudien³⁸ kein günstiger kardiovaskulärer Effekt gezeigt werden. Bis

zum Vorliegen weiterer Daten³⁹ obliegt die Therapieentscheidung individuell dem behandelnden Arzt. Bei Patienten nach Nierentransplantation reduziert die Statintherapie das Herz-Kreislauf-Risiko⁴⁰. Bei Patienten mit Immunsuppression erhöht die Verwendung eines Statins, das nicht über das Cytochrom P450 (CYP3A) abgebaut wird, die Therapie-sicherheit. Werden andere Statine verwendet, so muss niedrig dosiert begonnen und ganz besonders auf die Nebenwirkungen geachtet werden. Obwohl für das nephrotische Syndrom keine Endpunktstudien vorliegen, müssen diese Patienten zur Hochrisikogruppe gezählt und entsprechend behandelt werden.

4.6. Subklinische Inflammation. Verschiedene Studien der vergangenen Jahre lieferten Hinweise darauf, dass inflammatorische Prozesse einen wesentlichen Beitrag zur Atherosklerose leisten⁴¹. Im Serum messbare Parameter der Inflammation, darunter vor allem hsCRP, können in verschiedenen Patientengruppen zur verbesserten Risikostratifizierung herangezogen werden. Statine haben hier einen zusätzlichen positiven Effekt⁴². Dies gilt nach rezenten Ergebnissen der *JUPITER*-Studie auch für Personen mit erhöhten hsCRP-Werten bei ansonsten günstiger vaskulärer Risikokonstellation und LDL-C-Spiegeln < 130 mg/dl, für die ein signifikanter Mortalitätsbenefit gezeigt wurde⁴³. Auf dieser Basis hat die US-amerikanische Zulassungsbehörde im Februar 2010 die Indikation von Rosuvastatin um die kardiovaskuläre Primärprävention bei bestimmten Patientengruppen (Männer ab 50 Jahren bzw. Frauen ab 60 Jahren mit Nüchtern-LDL-C-Werten < 130 mg/dl, einem hsCRP $\geq 2,0$ mg/dl und zumindest einem KV Risikofaktor wie Bluthochdruck, niedriges HDL-C, Rauchen oder Familienanamnese einer frühzeitigen KHK, jedoch ohne klinisch manifeste KHK) erweitert⁴⁴. Es ist zu erwarten, dass diese Ergebnisse in künftige Behandlungsrichtlinien einfließen werden. ◀◀

³⁴ International Diabetes Federation, 2005 (http://www.idf.org/metabolic_syndrome)

³⁵ z. B. Saely et al., *Diabetes Care* 29:901, 2006; Tong et al., *Diabetes Care* 30:1206, 2007

³⁶ z. B. US National Kidney Foundation (K/DOQI Clinical Practice Guidelines on Chronic Kidney Disease Work Group, *Am J Kidney Dis* 39:517-531, 2002; Levey et al., *Ann Intern Med* 39:137-147, 2003), American Heart Association/American College of Cardiology (Sarnak et al., *Circulation* 108:2154-2169, 2003; Antman et al., *Circulation* 110:588-636, 2004)

³⁷ Tonelli et al., *J Am Soc Nephrol* 16: 3748, 2005; LIPS-Substudie (Lemos et al., *Am J Cardiol* 95:445, 2005); TNT-Studie (Shepherd et al., *JACC* 61:1448, 2008)

³⁸ 4D-Studie (Wanner et al., *NEJM* 353:238, 2005), AURORA-Studie (Fellström et al., *NEJM* 360:1395, 2009)

³⁹ Die Ergebnisse der SHARP-Studie (ClinicalTrials No. NCT00125593) mit ca. 9.000 Patienten mit terminaler Nierenfunktionsstörung werden für 2010 erwartet.

⁴⁰ ALERT-Studie (Holdaas et al., *Lancet* 361:2024, 2003)

⁴¹ Libby, Ridker, *Am J Med* 116(Suppl 6A):9S, 2004

⁴² Ridker et al., *Circulation* 98:839, 1998; Cortellaro et al., *Thromb Haemost* 83:549, 2000; Jialal et al., *Circulation* 103:1933, 2001; Ridker et al., *NEJM* 352:20, 2005; Morrow et al., *Circulation* 114:281, 2006

⁴³ Relative Reduktion des primären Endpunktes Herzinfarkt, Schlaganfall, Revaskularisation, Krankenhausaufenthalt wegen instabiler Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod um 44 % nach 1,9 Jahren (Ridker et al., *NEJM* 359:2195, 2008)

⁴⁴ <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm199891.htm>

⁴⁵ Law et al., *BMJ* 326:1423, 2003

⁴⁶ z. B. STELLAR (Jones et al., *Am J Cardiol* 93:152, 2003; Wlodarczyk et al., *Am J Cardiol* 102:1654, 2008)

