

# Therapieoptionen zur LDL-C-Senkung zusätzlich zu Statinen

Oliver Weingärtner<sup>1</sup>, Nikolau Marx<sup>2</sup>, Gerald Klose<sup>3</sup>, Ulrich Laufs<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena

<sup>2</sup> Medizinische Klinik I, Universitätsklinikum Aachen

<sup>3</sup> Facharztpraxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Kardiologie Beckenbauer & Maierhof, Bremen

<sup>4</sup> Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig



Vortrag  
und Foliensatz  
zum Thema



Die aktuellen Leitlinien für Dyslipidämie heben Statine als Eckpfeiler der pharmakologischen Lipidsenkungstherapie hervor. Ezetimib, PCSK9-Antikörper sowie Bempedosäure und Inclisiran sind neu verfügbare Optionen zur weiteren Senkung des LDL-C. Da die moderne Lipidsenkungstherapie durch einen individuellen „Treat-to-Target“-Ansatz gekennzeichnet ist, soll dieser Beitrag zu einem besseren Verständnis des Cholesterinstoffwechsels beitragen, um den rationalen Einsatz früher individualisierter Kombinationstherapien zu unterstützen.

## Einleitung

Fettstoffwechsel-Störungen sind der wichtigste und am besten modifizierbare kardiovaskuläre Risikofaktor [1]. Daher sind eine frühe Diagnostik und eine individuelle, am LDL-C-Zielwert orientierte Behandlung entscheidend für eine optimale Therapie. Internisten und Allgemeinmedizinern im niedergelassenen Bereich kommt dabei eine Schlüsselrolle für die leitliniengerechte Therapie zu. Statine stellen die Basis einer medikamentösen Therapie dar. Im Rahmen der Stufentherapie wird durch Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren eskaliert. Für Patienten mit besonderen Risikokonstellationen kommt eine Therapie mit Fibraten oder Anionen-Austauscher-Harzen infrage. Dieser Übersichtsartikel fasst die aktuelle Datenlage zur klinischen Pharmakologie, Wirksamkeit, Nebenwirkungen und speziellen Therapie-Situationen der LDL-senkenden Kombinationstherapie „on top“ zu Statinen zusammen.

## Hintergrund

Die Empfehlungen für das Management von Dyslipidämien wurden 2019 von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) aktualisiert und von der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) kommentiert [2, 3]. Grundlegend sind dabei die Modifikation des Lebensstils, der Einsatz von Statinen als erste und wichtigste medikamentöse Option zur Therapie-Einleitung und die Bedeutung der frühen Diagnostik und der zielwertorientierten Therapie [4]. Neuere Daten aus prospektiven, randomisierten, klinischen Studien haben zu wesentlichen Änderungen der Empfehlungen geführt. So zeigte sich für den Cholesterin-Resorptionshemmer Ezetimib und die PCSK9-Antikörper Evolocumab und Alirocumab, dass eine zusätzliche Therapie zu Statinen zu einer weiteren Absenkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) und einer weiteren signifikanten Reduktion der kardiovaskulären Ereignis-

## Abkürzungen

<b>ACL</b>	ATP-Citrat-Lyase
<b>ACVL1</b>	very long chain acyl-CoA Synthase
<b>ASO</b>	antisense Oligonukleotide
<b>ALT</b>	Alanin-Aminotransferase
<b>CK</b>	Kreatinkinase
<b>DGK</b>	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie
<b>EAS</b>	European Atherosclerosis Society
<b>ESC</b>	European Society of Cardiology
<b>LDL-C</b>	Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin
<b>Lp(a)</b>	Lipoprotein(a)
<b>mRNA</b>	messenger RNA
<b>NPC1L1</b>	Niemann-Pick-C1-like 1-Protein
<b>siRNA</b>	small interfering RNA
<b>TG</b>	Triglyzerid
<b>TRL-Remnants</b>	TG-reiche Lipoprotein-Remnants

raten führt [5–7]. Die erneute Absenkung der Zielwerte in der revidierten Fassung der Leitlinie trägt dieser neuen Evidenz Rechnung. Darüber hinaus werden die frühe Diagnostik und die Einleitung einer am individuellen Zielwert orientierten Therapie betont. Durch ein frühes Screening sollen Hochrisikopatienten früher entdeckt und therapiert werden. Die Reduktion der „Cholesterin-Lebensjahre“ – vergleichbar den „Pack Years“ beim Rauchen – ist paradigmatisch.

## Therapie nach Risiko

Bei Menschen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung erfolgt die Bestimmung des individuellen Risikos mit dem überarbeiteten SCORE2/OP-System [8]. Der Risiko-Score gibt abhängig von Nicht-HDL-Cholesterin, Alter, Geschlecht, Blutdruck und Raucherstatus das 10-Jahres- Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis an.

**Tab. 1** Fünf Risiko-Kategorien (modifiziert nach [2])

Risiko	Definition
Niedrig	<ul style="list-style-type: none"> <li>SCORE &lt;1%</li> </ul>
Moderat	<ul style="list-style-type: none"> <li>Junge Patienten (DM Typ 1 &lt;35 Jahre; DM Typ 2 &lt;50 Jahre) mit DM-Dauer &lt;10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren;</li> <li>SCORE ≥ 1 % und &lt;5%</li> </ul>
Hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personen mit stark erhöhten Einzelrisikofaktoren:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>TG &gt;8 mmol/l (&gt;310 mg/dL)</li> <li>LDL-C &gt;4,9 mmol/l (&gt;190 mg/dL)</li> </ul> </li> <li>oder Blutdruck ≥ 180/110 mmHg</li> <li>Patienten mit FH ohne andere Hauptrisikofaktoren</li> <li>Patienten mit DM ohne Zielorganschäden                             <ul style="list-style-type: none"> <li>mit DM-Dauer ≥ 10 Jahre</li> <li>oder einem anderen zusätzlichen Risikofaktor</li> </ul> </li> <li>Moderate CNI (eGFR 30-59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)</li> <li>SCORE ≥ 5% und &lt;10%</li> </ul>
Sehr hoch	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dokumentierte ASCVD (klinisch/Bildgebung)</li> <li>DM mit Zielorganschäden oder mindestens drei Hauptrisikofaktoren oder frühes Auftreten von DM Typ 1 von langer Dauer (&gt;20 Jahre)</li> <li>Schwere CNI (eGFR &lt;30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).</li> <li>SCORE ≥ 10%</li> <li>FH mit ASCVD oder mit einem anderen Hauptrisikofaktor</li> </ul>

TG: Triglyzeride, FH: familiäre Hyperlipoproteinämie, DM: Diabetes mellitus, CNI: chronische Niereninsuffizienz, eGFE: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, SCORE: systematic coronary risk estimation

**Tab. 2** Fünf Risiko-Kategorien (modifiziert nach [2])

Risiko	Zielwerte			Empfehlungsgrad
	LDL-C	ApoB	Nicht-HDL-C	
Sehr hoch	≥50%-ige Reduktion und <1,4 mmol/l (55 mg/dl)	<65 mg/dl	<2,2 mmol/l (85 mg/dl)	1A
Hoch	≥50%-ige Reduktion und <1,8 mmol/l (70 mg/dl)	<80 mg/dl	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)	1A
moderat	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)	<100 mg/dl	<3,4 mmol/l (130 mg/dl)	2a A
niedrig	<3,0 mmol/l (116 mg/dl)	-	-	2b A

Folgende kardiovaskuläre Risikofaktoren definieren Personen mit einem sehr hohen Risiko, für die SCORE nicht gilt:

- klinisch relevante Atherosklerose (koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre bzw. periphere arterielle Verschlusskrankung),
- Diabetes mellitus,
- Niereninsuffizienz,
- familiäre Hyperlipoproteinämie,
- Gesamtcholesterin > 310 mg/dl,
- LDL-C > 190 mg/dl,
- Blutdruck > 180/110 mmHg.

Auf dem Boden der Risikobestimmung erfolgt die Eingruppierung in unterschiedliche Risikogruppen (niedrig, moderat, hoch, sehr hoch) mit einem individuell anzustrebenden

LDL-C-Zielwert (**Tab. 1-3**). Für Patienten mit einem erneuten Ereignis innerhalb von 2 Jahren – der Risikokategorie „extrem hoch“ – wird mit einem Evidenzgrad IIb B der LDL-Zielwert von 40 mg/dl (1,0 mmol/l) empfohlen.

## Therapie

### Lebensstil-Modifikation

Grundlegendes Prinzip der ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinie ist, dass jede LDL-C-senkende Maßnahme das kardiovaskuläre Risiko senkt [2]. Eine Ausnahme stellen die weiterhin empfohlenen Phytosterine dar [3]. Phytosterine senken LDL-C um ca. 10 %. Aktuelle genetische Analysen zeigen jedoch, dass Phytosterine „per se“ atherogen sind und ca. 40 % des Cholesterinrisikos ausmachen [9]. Ob die geringe LDL-C-Senkung daher den schädlichen Effekt der Phytosterine aufhebt, ist zu bezweifeln [3, 10].

**Tab. 3** LDL-C, Nicht-HDL-C und ApoB Zielwerte nach Risikogruppen. Die Interventionsstrategien werden nach Risikogruppe vorgenommen (modifiziert nach [2]).

Kardiovaskuläres Gesamtrisiko	Unbehandelte LDL-C-Spiegel in mmol/l, mg/dl					
	<1,4 (55)	1,4-1,7 (55-67)	1,8-2,5 (68-99)	2,6-3,0 (100-116)	3,0-4,8 (116-189)	≥4,9 (190)
Niedrig	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt	LS-Änderung, PT
Mittel	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt	LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt	LS-Änderung, PT
Hoch	LS-Beratung	LS-Beratung	LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt	LS-Änderung, PT	LS-Änderung, PT	LS-Änderung, PT
Sehr hoch	LS-Beratung	LS-Änderung, PT erwägen, wenn un-behandelt	LS-Änderung, PT	LS-Änderung, PT	LS-Änderung, PT	LS-Änderung, PT

LS: Lebensstil, PT: Pharmakotherapie

#### Zusatzinfo

Der Plasma-Cholesterinspiegel wird reguliert durch endogene Cholesterin-Biosynthese und intestinale Cholesterin-Aufnahme. Unterschiede in der individuellen, genetisch regulierten Cholesterin-Homöostase führen zu unterschiedlicher Effektivität von diätetischen Maßnahmen (Abb. 1). Menschen mit hoher intestinaler Cholesterin-Aufnahme profitieren mehr von diätetischen Maßnahmen, während Menschen mit hoher endogener Cholesterin-Biosynthese nur geringe Effekte erzielen können.

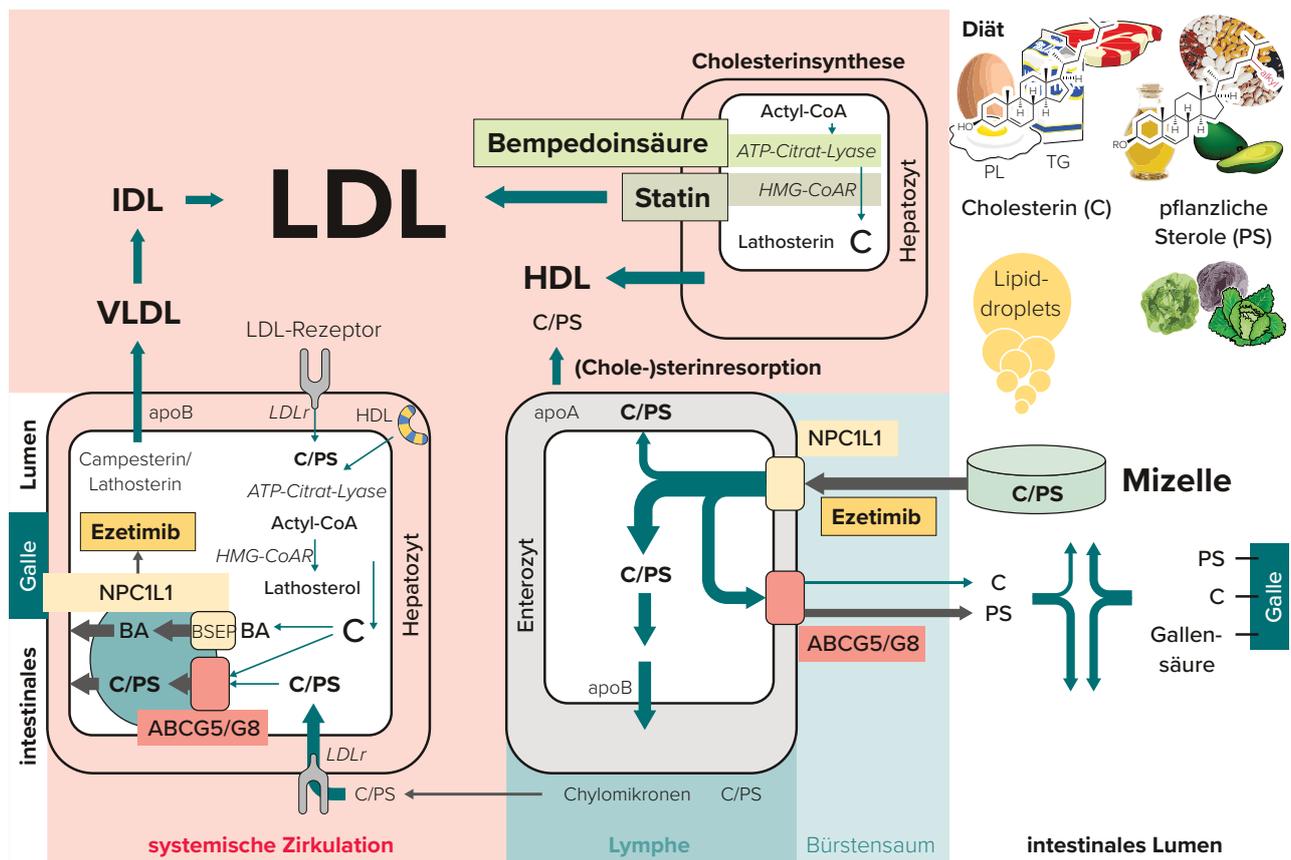
#### Vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie

Vor Einleitung einer LDL-C-senkenden Therapie sollten mindestens 2 Messungen im Abstand von 1-12 Wochen durchgeführt werden. Ausnahme sind Zustände, bei denen eine sofortige medikamentöse Behandlung empfohlen wird, wie beispielsweise bei Patienten mit sehr hohem Risiko und bei akutem Koronarsyndrom. Nach Beginn der Therapie soll LDL-C in 8 ± 4 Wochen kontrolliert werden. Nach Anpassung der Therapie sollten die Lipidwerte in 8 ± 4 Wochen bestimmt werden, bis der individuelle LDL-C-Zielwert erreicht ist. Nach Erreichen des LDL-C-Zieles ist eine weitere jährliche Kontrolle ausreichend. Außerdem sollten Leberenzyme (ALT – Alanin-Aminotransferase) einmal vor Therapie und in 8-12 Wochen nach Therapiebeginn und nach Dosiserhöhung kontrolliert werden. Weitere ALT-Kontrollen sind nicht erforderlich (außer, wenn klinisch ein Hinweis auf Lebererkrankung auftritt und bei einer Therapie mit Fibraten). Wenn ALT > 3 × oberer Referenzwert ansteigt, wird empfohlen, die lipidsenkende Therapie abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren und in 4-6 Wochen die Werte nochmal zu kontrollieren. Patienten mit der häufigen Komorbidität einer Steatosis hepatis profitieren von einer LDL-C-Senkung, d. h. bei diesen Patienten sollen Statine nicht abgesetzt werden. Die Kreatin-

**Tab. 4** Therapiestrategien bei CK-Erhöhung unter Statintherapie (Tab. basiert auf Daten aus [2])

CK	Klinik	Therapiestrategie
>10x		Therapie abbrechen, Nierenfunktionsüberprüfung, CK-Kontrolle alle 2 Wochen
	Keine Symptome	Therapie fortsetzen CK alle 2-6 Wochen kontrollieren
<10x	Symptome	Therapie abbrechen bei CK-Normalisierung erneut Therapieversuch mit niedrig-dosiertem Statin
	Keine Symptome	Therapie fortsetzen CK prüfen nach Symptomen fragen
<4x	Symptome	Symptome und CK regelmäßig kontrollieren; wenn Symptome anhaltend, Therapie abbrechen, Symptome nach 6 Wochen neu bewerten Wiederaufnahme mit einem Statin bewerten niedrigdosierte Therapie erwägen (jeden 2. Tag oder 1x/2x wöchentlich oder in Kombination)

kinase (CK) soll ebenfalls vor Beginn der Therapie bestimmt werden – eine weitere Kontrolle ist nur bei Patienten, die eine Myalgie entwickeln, erforderlich. Die CK-Kontrollstrategie ist in der Tab. 4 zusammengefasst.



**Abb. 1** Sterolmetabolismus. Gallensäuren (BA), die aus Cholesterin synthetisiert werden, emulgieren Cholesterin (C) und pflanzliche Sterole (PS) in Mizellen. Über Nieman-Pick C1-like 1 (NPC1L1) werden Cholesterin und pflanzliche Sterole in den Enterozyten aufgenommen. Über ABCG5/8 werden pflanzliche Sterole größtenteils wieder in das Intestinum abgeführt. Über Chylomikronen werden Cholesterin und nur noch geringe Mengen pflanzlicher Sterole den Hepatozyten geführt. Im Hepatozyten werden Cholesterin und pflanzliche Sterole teilweise wieder über ABCG5/8 über die Gallensäuren ins Intestinum abgeführt, aber auch über NPC1L1 rückresorbiert (Ezetimib hemmt die Aufnahme von Cholesterin und pflanzlichen Sterolen im Enterozyten und im Hepatozyten über NPC1L1). Gleichzeitig findet im Hepatozyten aus Acetyl-CoA über die ATP-Citrat-Lyase (gehemmt durch Bempedoinsäure) und die HMG-CoA-Reduktase (gehemmt durch Statine) ein Großteil der endogenen Cholesterinsynthese statt. Der hepatische Sterol-Pool setzt sich zusammen aus resorbierten Sterolen und endogen synthetisiertem Cholesterin. In der Gallenblase werden Gallensäuren, Cholesterin und pflanzliche Sterole teilweise gesammelt und ins Intestinum abgeführt. Über VLDL, IDL und vor allem über LDL werden Cholesterin sowie pflanzliche Sterole in der systemischen Zirkulation transportiert und lagern sich in atherosklerotischen Plaques ab.

### Statine

Hochpotente Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin) senken in mittlerer Dosierung (40 mg bzw. 20 mg) LDL-C um 50 % [4]. Eine Verdopplung der Statindosis erreicht lediglich eine 6 %ige weitere LDL-C-Senkung. Dabei gibt es eine große interindividuelle Variabilität in Bezug auf die LDL-C-Senkung, die von der individuellen Cholesterin-Homöostase abhängt [11, 12]. Patienten mit hoher endogener Cholesterin-Biosynthese sprechen gut auf Statine an. Menschen mit hoher Cholesterin-Resorption sprechen besser auf Ezetimib an [11].

### Merke

**Statine sind die Basistherapie einer medikamentösen LDL-C-Senkung. Hochpotente Statine können eine LDL-C-Senkung über 50 % erreichen. Eine Verdopplung der Statindosis reduziert LDL-C um lediglich 6 %.**

### Ezetimib

Ezetimib hemmt die intestinale Sterol-Aufnahme über das Niemann-Pick-C1-like 1-Protein (NPC1L1) in der apikalen Membran der Enterozyten [13]. Durch die pharmakologische Hemmung von NPC1L1 wird die Aufnahme von Cholesterin

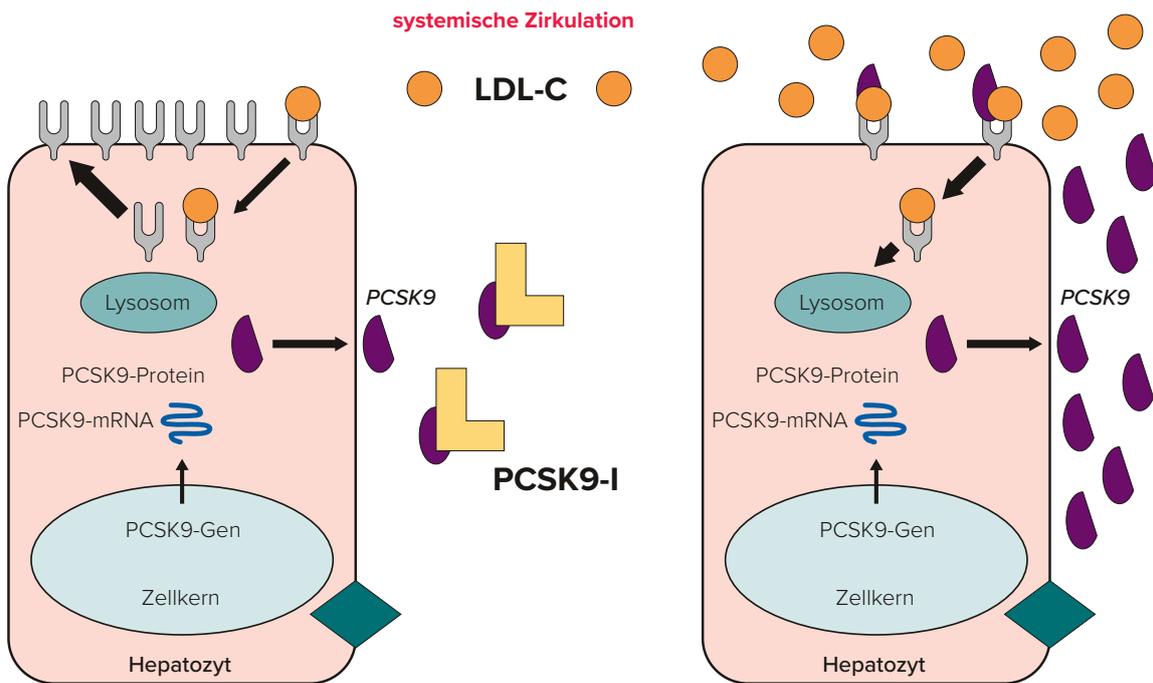
durchschnittlich um ca. 20 % und die der Phytosterine um ca. 50 % reduziert [14]. Vergleichbar zu Statinen ist jedoch die individuelle Variabilität in Bezug auf LDL-C-Senkung – abhängig von der Cholesterin-Homöostase – sehr unterschied-

### Hintergrund

Wird durch ein Statin oder durch Bempedoinsäure die endogene Cholesterin-Biosynthese gehemmt, so erhöht sich die intestinale Cholesterin-Resorption. Wird durch Ezetimib die intestinale Cholesterin-Resorption gehemmt, so erhöht sich umgekehrt die endogene Cholesterin-Biosynthese. Gaschromatografische Analysen ermöglichen die Messung der Vorläufer der endogenen Cholesterin-Biosynthese, wie z. B. Lathosterin, oder der Phytosterine, die Marker für die intestinale Cholesterin-Resorption darstellen. Die regulatorischen Feedbackmechanismen der Cholesterin-Homöostase verdeutlichen die besondere Effektivität einer Kombinationstherapie eines hochpotenten Statins bzw. der Bempedoinsäure mit Ezetimib. Die effektivere LDL-C-Senkung von Bempedoinsäure „on top“ zu Ezetimib im Vergleich zur Kombination mit einem Statin verdeutlicht diesen Sachverhalt. Durch die generisch verfügbare Kombinationstherapie eines hochpotenten Statins mit Ezetimib kann eine LDL-C-Senkung über 70 % erreicht werden.

unter PCSK9-Antikörpertherapie

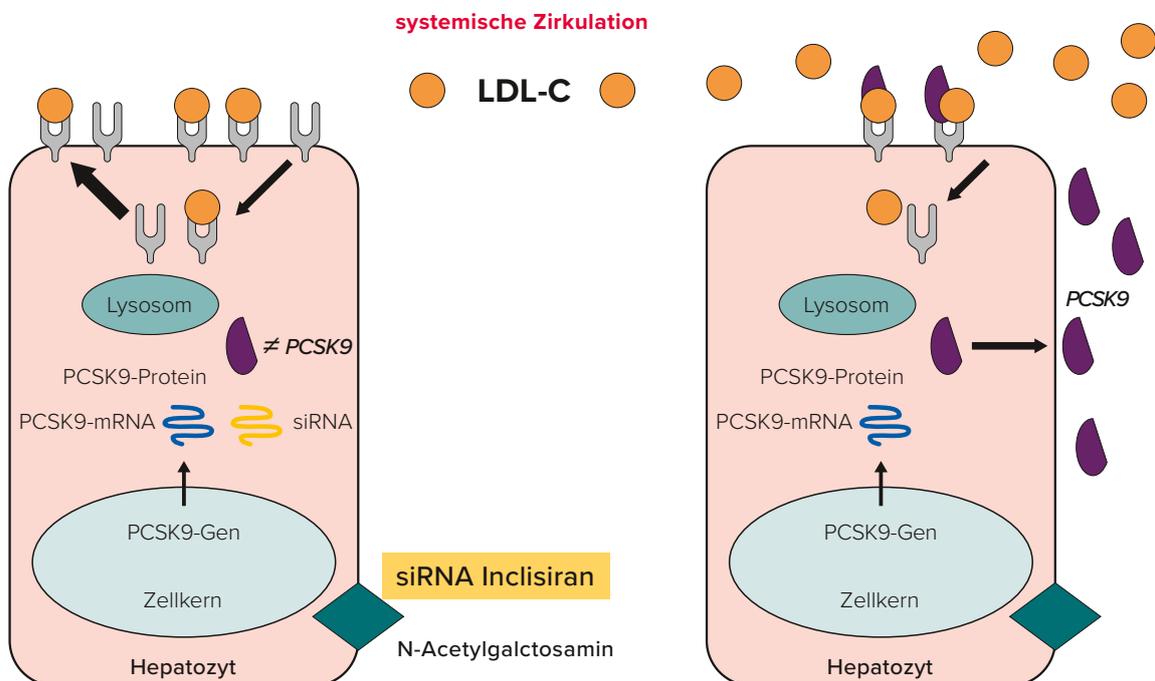
ohne PCSK9-Antikörpertherapie



**Abb. 2** Extrazelluläre Wirkung einer PCSK9-Antikörpertherapie. PCSK9-Proteine werden durch PCSK9-Antikörper im Plasma gebunden und ausgeschieden. Durch die vermehrte Expression von LDL-Rezeptoren kommt es zur verbesserten Aufnahme von LDL-Partikeln mit konsekutiver LDL-C-Senkung.

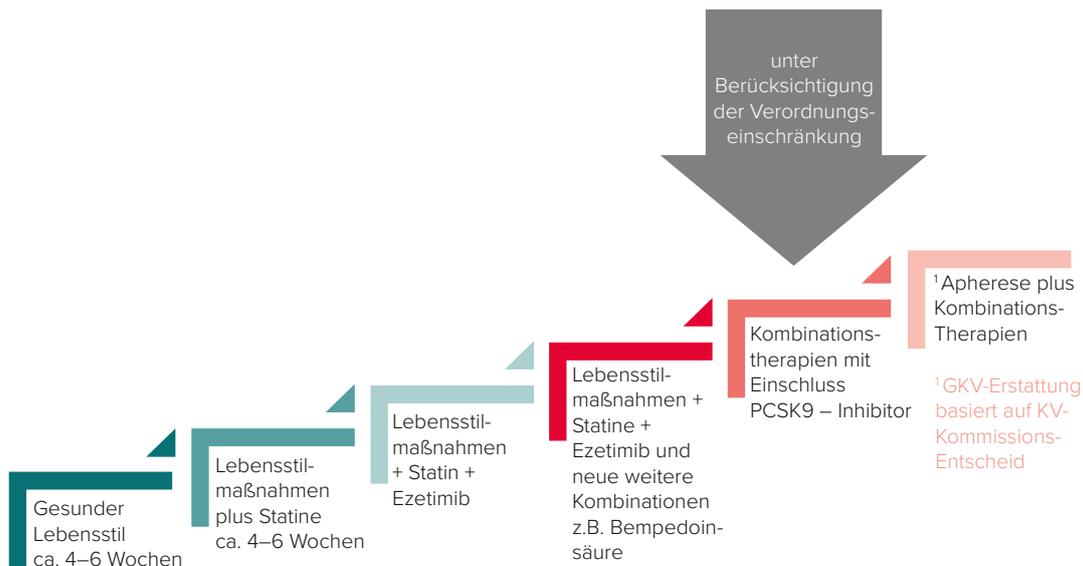
unter Inclisirantherapie

ohne Inclisirantherapie



**Abb. 3** Intrazellulärer Wirkungsmechanismus von Inclisiran. Die siRNA Inclisiran wird über N-Acetylgalctosamin in den Hepatozyten aufgenommen und führt dort zur Spaltung komplementärer RNA (messenger RNA) – dadurch wird die intrazelluläre Produktion von PCSK9 reduziert. Durch verminderte LDL-Rezeptorkontakte mit PCSK9 kommt es zur vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren und zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Partikeln mit konsekutiver LDL-C-Senkung.

## Therapieeskalation zur LDL-C Zielwerterreichung



**Abb. 4** Therapie-Eskalation zur LDL-C-Zielwerterreichung. Lipidsenkende Therapie-Eskalation zur LDL-C-Zielwerterreichung nach EAS/ESC-Leitlinien (Abb. basiert auf Daten aus [2]).

lich [15]. IMPROVE-IT zeigt einen klaren Nutzen von Ezetimib „on top“ zu Simvastatin bei akutem Koronarsyndrom [5]. Weitere Analysen von IMPROVE-IT und EWTOPIA-75 zeigen u. a. eine signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit mehreren kardiovaskulären Risikofaktoren [16], nach aortokoronarer Bypass-Operation [17, 18], nach ischämischem Schlaganfall [18] und bei Patienten über 75 Jahre [19]. Insbesondere die Subgruppenanalyse der Patienten über 75 Jahre in IMPROVE-IT sowie EWTOPIA verdeutlicht den Nutzen einer Cholesterin-Resorptionshemmung bei Menschen über 75 Jahre [20, 21]. Hierfür sind wahrscheinlich Veränderungen im Cholesterin-Metabolismus verantwortlich, die mit zunehmendem Alter zu einer Abnahme der endogenen Cholesterin-Biosynthese und einer Zunahme der Cholesterin-Resorption führen. Je niedriger die endogene Cholesterin-Biosynthese, je höher die intestinale Cholesterin-Resorption, desto effektiver die Therapie mit Ezetimib. Durch die inzwischen auch generisch erhältliche Kombination eines hochpotenten Statins mit Ezetimib erreicht man eine LDL-C-Senkung über 70 % [2]. Insbesondere die Fix-Dose-Kombination ist durch den „dualen Ansatz“ besonders effektiv und zeichnet sich durch eine stärkere LDL-C-Senkung mit hoher Adhärenz aus [22]. Vor dem Hintergrund der Atherogenität der Phytosterine, der verschärften Zielwerte und einer zunehmend individualisierten Lipidtherapie ist generell ein vermehrter Einsatz von Ezetimib zu empfehlen [10].

### Bempedoinsäure

Seit November 2020 ist Bempedoinsäure in der Bundesrepublik Deutschland erhältlich. Bempedoinsäure ist – vergleichbar mit Statinen – ein Hemmer der Cholesterin-Biosynthese. Bempedoinsäure hemmt die ATP-Citrat-Lyase (ACL), ein Enzym der endogenen Cholesterin-Biosynthese – ein Schritt vor der HMG-CoA-Reduktase. Die Bempedoinsäure wirkt als „pro-drug“ und wird über die „Very long Chain Acyl-CoA Synthase“ (ACVL1) in den aktiven Metaboliten überführt [23, 24]. Da dieses Enzym nur in Hepatozyten vor-

liegt, wird die Bempedoinsäure nur dort in den aktiven Metaboliten überführt. Aufgrund der spezifischen Wirkung kann z. B. bei bestehender Statin-assoziiertes Myopathie mit diesem neuen LDL-C-senkenden Ansatz die Cholesterin-Biosynthese reduziert werden. Im Studienprogramm CLEAR, das ca. 4000 Patienten untersucht, senkt Bempedoinsäure LDL-C „on top“ zu Statinen um ca. 15 % [23], in Kombination mit Ezetimib um knapp 24 % [25]. Bei Patienten ohne Statine oder mit geringer Statindosierung, z. B. aufgrund von Statin-Intoleranz, senkt Bempedoinsäure das LDL-C um ca. 15 % in der Monotherapie und um ca. 40 % in der Kombination mit Ezetimib [26]. Auch hier ist der duale LDL-C-senkende Ansatz besonders effektiv. Der Einsatz von Bempedoinsäure ist daher in der Fixkombination mit Ezetimib besonders sinnvoll. Harte kardiovaskuläre Ereignisse werden aktuell in CLEAR-Outcomes untersucht und für 2023 erwartet. Bempedoinsäure sollte bei Patienten mit Gicht nicht verordnet werden. Im Unterschied zu Statinen besteht kein negativer Effekt auf die Glukosetoleranz, insbesondere bei Patienten mit Diabetes und Prä-Diabetes.

### Merke

**Eine Statintherapie sollte bei unzureichender LDL-C Senkung mit Ezetimib eskaliert werden. Patienten, die nicht gut auf Statine ansprechen, zeigen ein besseres Ansprechen auf Ezetimib. Bempedoinsäure sollte als Kombinationspräparat mit Ezetimib eingesetzt werden.**

### Anionen-Austauscher-Harze und Gallensäure-Sequestranten

Cholestyramin, Colestipol, Colesevelam werden nicht resorbiert und wirken ausschließlich im Darmlumen. Cholestyramin und Colestipol sind mit häufigen gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert, die unter Colesevelam seltener auftreten. Sie senken LDL-C um bis zu ca. 30 %. Colesevelam ist am besten verträglich. Colesevelam bindet als nicht resorbierbares Polymer Gallensäuren im Darm und hemmt

ihre Rückresorption. Die konsekutive erhöhte Synthese von Gallensäuren durch die Leber führt über eine erhöhte Clearance von Cholesterin zu einer Senkung von LDL-C-Serumkonzentrationen. Insbesondere durch eine Kombination mit Statinen und Ezetimib kann dadurch eine weitere LDL-Senkung erreicht werden. Daten zu harten klinischen Endpunkten liegen jedoch nicht vor. Colesevelam sollte nur in Einzelfällen als Reservemittel eingesetzt werden, bei denen durch eine maximal verträgliche Behandlung mit Statinen und Ezetimib keine ausreichende LDL-Senkung erreicht werden kann. Da Obstipation eine häufige Nebenwirkung ist, sollte auf eine ausreichende Trinkmenge geachtet werden.

### Fibrate

Fibrate wirken über Transkriptionsfaktoren, die verschiedene Stufen des Lipid- und Lipoprotein-Stoffwechsels regulieren. Infolgedessen haben Fibrate eine gewisse Wirksamkeit bei der Senkung der Nüchtern-TG-Spiegel (TG: Triglyzeride) sowie der postprandialen TG und der TG-reichen Lipoprotein-Remnants (TRL-Remnants). Fibrate können daher bei einer familiären Hypertryglyzeridämie erwogen werden [27]. Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Fibrate, zusätzlich zu Statinen, ist nicht vorhanden: Es liegen mehrere große Studien ohne Wirksamkeitsbeleg vor, weshalb für Patienten mit hohem Risiko und erhöhten TG (> 220 mg/dl, 2,3 mmol/l) die Therapie mit einem Statin empfohlen wird [2]. Die Indikation für Statine ist die Senkung des lipidbezogenen vaskulären Risikos, die TG selbst werden nur gering gesenkt. Statine können mit Fenofibrat oder Bezafibrat kombiniert werden. Gemfibrozil ist aufgrund des hohen Interaktionspotenzials mit anderen Arzneimitteln obsolet. Aufgrund ihrer schlechten Datenlage kommen Fibrate jedoch nur noch für Ausnahmefälle infrage.

### PCSK9-Inhibition: monoklonale Antikörper und Small interfering RNA

PCSK9-Inhibitoren sind neben hochpotenten Statinen und Inclisiran die stärksten LDL-C-Senker mit einer potenziellen LDL-C Senkung von über 50 %. PCSK9 bindet extrazellulär an den LDL-Rezeptor (Abb. 2). Diese werden mit dem LDL-Cholesterin in die Hepatozyten aufgenommen. Die Beladung mit PCSK9 führt zur Degradation der Rezeptoren, während nicht beladene LDL-Rezeptoren wieder an die Zelloberfläche zurückkehren. Durch PCSK9-Antikörper werden PCSK9-Proteine im Blut abgefangen und ausgeschieden. Dadurch kommt es zur vermehrten Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten und zu einer Senkung des LDL-C-Plasmaspiegels. PCSK9-Antikörper werden in 2- bzw. 4-wöchigen Abständen subkutan appliziert.

FOURIER und ODYSSEY [6, 7] zeigen, dass vollhumane PCSK9-Antikörper zusätzlich zu einer maximal tolerierten Statindosis zu einer LDL-Reduktion um 50–60 % und zu einer Lp(a)-Reduktion von 20 % führen. Die Therapie wird im Allgemeinen gut vertragen. Bei ca. 1–2% der Patienten kann es im Bereich der Injektionsstelle zu einer lokalen allergischen Reaktion kommen. Durch die aktuell immer noch sehr hohen Preise (Jahres-Therapiekosten im Jahr 2021 pro Patienten für 14-tägige Applikation: ca. 6000 Euro für Evolocumab und Alirocumab) darf diese Wirkstoffklasse zulasten der gesetz-

lichen Krankenkassen nur bei Hochrisikopatienten verordnet werden, und zwar von Ärzten mit folgenden Schwerpunkten der Inneren Medizin: Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie von speziellen Lipidambulanzen. Eine Weiterverordnung kann dann vom behandelnden Hausarzt erfolgen.

### Merke

**PCSK9-Antikörper sind zusätzlich zu Statinen mit ca. 50–60 % LDL-C-Senkung die stärksten LDL-C-Senker. Sie sind einfach subkutan zu applizieren und insgesamt durch eine gute Verträglichkeit gekennzeichnet.**

### Inclisiran

In den letzten Jahren wurde alternativ zu den monoklonalen Antikörpern PCSK9-siRNA die kleine interferierende RNA Inclisiran entwickelt. Grundlegend für diese Entwicklung war dabei die Erkenntnis, dass Zellen selbst bestimmte RNA-Typen, sog. „microRNA“ (miRNA), „small interfering RNA“ (siRNA) und „antisense Oligonukleotide“ (ASO) bilden, die dazu führen, dass eine bestimmte „messenger RNA“ (mRNA) im Zellstoffwechsel erkannt und abgebaut wird [28]. Dafür ist eine antisense RNA notwendig, die im Zusammenspiel mit weiteren Zellbestandteilen die mRNA, z. B. von PCSK9, erkennt und abbaut. Dieser Prozess wird RNA-Interferenz genannt (Abb. 3).

Bei einem intrazellulären Konzentrationsabfall der antisense RNA steht wieder PCSK9-mRNA zur Verfügung, die PCSK9 produziert und sich negativ auf die Expression von LDL-Rezeptoren auswirkt. Dabei wird die selektive Aufnahme von Inclisiran in Hepatozyten durch Konjugation der siRNA mit N-Acetylgalactosamin erhöht. Zielstruktur von Inclisiran ist die mRNA für PCSK9. Im Hepatozyten führt die siRNA Inclisiran zur Spaltung der komplementären RNA (messenger RNA), dadurch wird die intrazelluläre Produktion von PCSK9 reduziert, die Expression von LDL-Rezeptoren auf Hepatozyten erhöht, vermehrt LDL-Partikel in der Leber aufgenommen und LDL-C gesenkt.

Inclisiran senkt Plasma-LDL-C um ca. 40–50 %. Im Gegensatz zu PCSK9-Antikörpern, die alle 2 bzw. alle 4 Wochen subkutan appliziert werden müssen, wird Inclisiran als einzelne subkutane Injektion z. B. handlungsbegleitend, nach 3 Monaten und anschließend nur noch alle 6 Monate verabreicht. Durch 2 Applikationen jährlich lassen sich somit die LDL-C-Spiegel um ca. 40–50 % senken. Vor dem Hintergrund einer nur unbefriedigenden Adhärenz anderer lipidsenkender Therapien wird die lediglich 2-malige Applikation von Inclisiran pro Jahr als besonderes Merkmal der Therapie gesehen. Die Jahres-Therapiekosten lagen für Inclisiran im Jahr 2021 in Deutschland bei knapp 5500 Euro für 2 Injektionen pro Jahr. Die Verordnung der PCSK9-siRNA ist vergleichbar zu PCSK9-Antikörpern nur einzelnen Fachärzten mit folgenden Schwerpunkten vorbehalten: Kardiologie, Angiologie, Endokrinologie und Diabetologie sowie speziellen Lipidambulanzen. Die Therapie ist allgemein gut verträglich. Seltene Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle sowie geringfügige Erhöhung der Transaminasen.

Im Gegensatz zu den PCSK9-Antikörpern liegen für die PCSK9-siRNA Inclisiran aktuell noch keine Endpunktstudien vor. Das aktuell laufende ORION-Studienprogramm untersucht die Wirkung von Inclisiran auf LDL-C-Senkung und harte klinische Endpunkte; abschließende Ergebnisse werden für 2025 erwartet [29].

### Lipidapherese

Die LDL-Apherese-Behandlung kommt bei Patienten mit heterozygoter und homozygoter familiärer Hyperlipoproteinämie und koronarer Herzerkrankung erst zum Einsatz, wenn alle medikamentösen LDL-C-senkenden Maßnahmen eine nur unzureichende LDL-C-Senkung erreichen [30]. Durch Lipidapherese werden zirkulierende LDL-Partikel extrakorporal entfernt. Die Lipoprotein-Apherese muss i. d. R. 1-mal pro Woche durchgeführt werden. Insbesondere für Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie steht in Deutschland neben den medikamentösen Therapieoptionen die LDL-Apherese-Behandlung zur Verfügung. Dies sind Patienten mit einem extrem hohen kardiovaskulären Risiko. Bei der homozygoten familiären Hypercholesterinämie besteht daher schon bei Kindern frühzeitig die Indikation zur Durchführung der extrakorporalen LDL-C-Senkung. Bei dieser ausgeprägten Form der Fettstoffwechsel-Störung ist die LDL-Apherese-Behandlung die einzige effektive Behandlungsmöglichkeit. Hier wird die Indikation fachgesellschaftsübergreifend gestellt. Vor und nach der Apherese kann durch die Bestimmung von LDL-C oder Lipoprotein(a) die Effektivität der Behandlung gemessen werden.

Die LDL-Apherese-Behandlung (alle 1–2 Wochen) kann LDL-C-Plasmaspiegel akut um mehr als 70 % senken. Es gibt verschiedene Methoden, z. B. Kaskadenfiltration oder Lipidfiltration, die Immunadsorption, die Heparin-induzierte LDL-Präzipitation, die Dextransulfat-LDL-Adsorption und die LDL-Hämoperfusion. Bei Patienten mit Hypercholesterinämie und Lp(a)-Erhöhung konnte in Beobachtungsstudien eine sehr effektive Absenkung von kardiovaskulären Ereignissen durch den Einsatz der Lipidapherese gezeigt werden [31, 30]. Es liegen jedoch keine randomisierten, prospektiven Studien vor, die die Effektivität der Therapie in Bezug auf harte klinische Endpunkte im Vergleich zu einer SHAM-Apherese untersucht haben.

### Stufentherapie auf LDL-C-Zielwerte

Die am individuellen kardiovaskulären Risiko orientierten LDL-C-Zielwerte sollen im Rahmen einer Stufentherapie erreicht werden. Nach der Lebensstilmodifikation sind Statine die Basis dieser medikamentösen Stufentherapie. Zunächst sollte mit einem „hochpotenten“ Statin (Atorvastatin, Rosuvastatin) die Therapie eingeleitet werden. Bei Nicht-Erreichen der Zielwerte soll die Therapie durch Eskalation mit Ezetimib und gegebenenfalls durch PCSK9-Inhibitoren erweitert werden. Aktuell stehen mit der Bempedoinsäure und mit Inclisiran 2 weitere Therapieoptionen zur Verfügung, die das therapeutische Regime erweitern (**Abb. 4**).

### Zielwerterreichung – von der LDL-C-senkenden Stufentherapie zur frühen Kombinationstherapie

Die Zielwerterreichung bei Hochrisikopatienten liegt in aktuellen Analysen europäischer Daten der Da-Vinci-Studie bei knapp 18 % [33]. Schwedische Registerdaten bei Patienten nach einem Myokardinfarkt bestätigen die unzureichende Zielwerterreichung. Eine simulierte Kombinationstherapie mit hochpotentem Statin, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren erreicht bei 92 % die LDL-C-Zielwerte [34]. Mit den neuen therapeutischen Optionen Inclisiran und Bempedoinsäure sollten daher bei allen Hochrisikopatienten die aktuellen Zielwerte für LDL-C erreichbar sein. Nach aktuellen Empfehlungen kommt – analog zu den Therapieprinzipien bei Hypertonus oder Diabetes – eine frühe Kombinationstherapie zum Einsatz [35]. Dabei sind Kombinationspräparate (Statin+ Ezetimib und Bempedoinsäure + Ezetimib) der Einzelgabe der Wirkstoffe überlegen, da die Einnahmetreue durch Reduktion der Tablettenzahl besser ist. Geeignete Kombinationspräparate sind im Jahr 2022 nicht teurer als die Einzelgaben.

#### Merke

**Durch eine Kombinationstherapie lassen sich fast immer die individuellen LDL-C-Zielwerte erreichen. Für Patienten mit besonders hohen LDL-C-Plasmaspiegeln, insbesondere bei homozygoter familiärer Hypercholesterinämie, steht die Lipoprotein-Apherese zur Verfügung.**

## KERNAUSSAGEN

- LDL-C ist ein kausaler Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.
- Die Reduktion der „Cholesterin-Lebensjahre“ ist paradigmatisch.
- Ein frühes Screening und eine medikamentöse Stufentherapie ermöglichen die individualisierte Zielwerterreichung.
- Die Wirksamkeit von Statinen, Ezetimib und PCSK9-Antikörpern in Bezug auf die LDL-C-Reduktion und Verringerung von kardiovaskulären Ereignissen wurde in Endpunktstudien belegt.
- Für Bempedoinsäure und PCSK9-siRNA wurde eine Senkung von LDL-C belegt; Endpunktstudien laufen und werden 2023 (Bempedoinsäure) und 2025 (Inclisiran) erwartet.
- Die moderne lipidsenkende Therapie ist – vergleichbar mit der Therapie der arteriellen Hypertonie – eine individualisierte, Zielwert-orientierte Kombinationstherapie.

Auch erschienen in: *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147(15): 1001-1012, DOI: 10.1055/a-1516-2631

### Interessenskonflikt

OW: Honorare für Vorträge und Advisory Boards von: Amgen, Berlin-Chemie, Novo-Nordisk, Novartis, Amarin, Sanofi-Aventis, Fresenius, Hexal, AkceaTherapeutics, Pfizer.

GK: Vortragshonorare von Akcea, Amgen, BMS, Daiichi Sankyo, esanum, Novartis, Sanofi, Sobi und Synlab.

NM hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk fungiert.

UL: Vortragshonorare von Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi.

### Autoren

#### Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner

ist Oberarzt der Klinik für Innere Medizin I am Universitätsklinikum Jena.

### Literatur

1. Müller-Wieland D, Merkel M, Verket M et al. [Pathophysiological principles of dyslipoproteinaemia]. *Dtsch Med Wochenschr* 2021; 146: e103–e111
2. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111–188
3. Weingärtner O, Landmesser U, März W et al. Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien. *Kardiologe* 2020; 14: 256–266
4. Laufs U, Weingärtner O, Kassner U et al. [State of the Art: Statin Therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 2022; 147: 62–68
5. 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
6. 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
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097–2107
8. 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
9. Helgadottir A, Thorleifsson G, Alexandersson KF et al. Genetic variability in the absorption of dietary sterols affects the risk of coronary artery disease. *Eur Heart J* 2020; 41: 2618–2628
10. Weingärtner O, Patel SB, Lütjohann D. It's time to personalize and optimize lipid-lowering therapy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2629–2631

#### Prof. Dr. med. Nikolaus Marx

ist Direktor der Medizinischen Klinik I am Universitätsklinikum Aachen.

#### Prof. Dr. med. Gerald Klose

ist niedergelassener Arzt für Innere Medizin und Gastroenterologie in der Praxis Beckenbauer & Maierhof, Facharztpraxis für Innere Medizin, Gastroenterologie und Kardiologie, Bremen.

#### Prof. Dr. med. Ulrich Laufs

ist Direktor der Klinik und Poliklinik für Kardiologie am Universitätsklinikum Leipzig.

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Oliver Weingärtner

Universitätsklinikum Jena

Klinik für Innere Medizin I

Am Klinikum 1

07747 Jena

[oliver.weingaertner@med.uni-jena.de](mailto:oliver.weingaertner@med.uni-jena.de)

11. Lütjohann D, Stellaard F, Mulder MT et al. The emerging concept of „individualized cholesterol-lowering therapy“: A change in paradigm. *Pharmacol Ther* 2019; 199: 111–116
12. Karlson BW, Wiklund O, Palmer MK et al. Variability of low-density lipoprotein cholesterol response with different doses of atorvastatin, rosuvastatin, and simvastatin: results from VOYAGER. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2016; 2: 212–217
13. Altmann SW, Davis HR Jr, Zhu LJ et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science* 2004; 303: 1201–1204
14. Sudhop T, Lütjohann D, Kodali A et al. Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 2002; 106: 1943–1948
15. Weingärtner O, Lütjohann D, Böhm M et al. [Cholesterol homeostasis and cardiovascular risk]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 34–38
16. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al. Atherothrombotic Risk Stratification and Ezetimibe for Secondary Prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 911–921
17. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA et al. The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 2016; 37(48): 3576–3584. doi:10.1093/eurheartj/ehw377
18. Bohula EA, Wiviott SD, Giugliano RP et al. Prevention of Stroke with the Addition of Ezetimibe to Statin Therapy in Patients With Acute Coronary Syndrome in IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2017; 136: 2440–2450
19. Bach RG, Cannon CP, Giugliano RP et al. Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 846–854
20. Makhmudova U, Schulze PC, Davis HR et al. Lipid lowering in patients 75 years and older. *World J Cardiol* 2021; 13: 526–532
21. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H et al. Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTOPIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation* 2019; 140: 992–1003
22. Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 243–252
23. 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
24. Bilen O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18: 61
25. 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
26. 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
27. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN et al. Clinical review on triGlycerides. *Eur Heart J* 2020; 41: 99–109c. doi:10.1093/eurheartj/ehz785
28. Laina A, Gatsiou A, Georgiopoulos G et al. RNA Therapeutics in Cardiovascular Precision Medicine. *Front Physiol* 2018; 9: 953
29. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2017; 376: 1430–1440
30. Schettler V, Wieland E. [Effects of LDL-apheresis—more than reduction of cholesterol?]. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 575–578
31. Thompson GR. LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2003; 167: 1–13
32. Jaeger BR, Richter Y, Nagel D et al. Longitudinal cohort study on the effectiveness of lipid apheresis treatment to reduce high lipoprotein(a) levels and prevent major adverse coronary events. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2009; 6: 229–239
33. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM et al. EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1279–1289
34. Allahyari A, Jernberg T, Hagström E et al. Application of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines to nationwide data of patients with a recent myocardial infarction: a simulation study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3900–3909
35. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J* 2022; 43: 830–833