

Modernes Lipid-Management

Lüscher Thomas F.^{ab}, Gallino Augusto^c, Haegeli Laurent M.^d, Kobza Richard^e, Koskinas Konstantinos^f, Miserez André^g, Nanchen David^h, Noll Georgⁱ, Pedrazzini Giovanni^j, Räber Lorenz^f, Sudano Isabella^k, Twerenbold Raphael^l, Amstein Ruth^a, Mach François^m

^a Foundation for Cardiovascular Research – Zurich Heart House, Zürich, Switzerland

^b Center for Molecular Cardiology, Universität Zürich, Switzerland

^c Ospedale Regionale di Bellinzona, Switzerland

^d Kardiologie, Kantonsspital Aarau, Switzerland

^e Kardiologie, Luzerner Kantonsspital, Switzerland

^f Universitätsklinik für Kardiologie, Inselspital Bern, Switzerland

^g diogene Research Institute, Reinach, Switzerland

^h Centre Universitaire de Médecine Générale et Santé Publique, Lausanne, Switzerland

ⁱ Herzklinik Hirslanden, Zürich, Switzerland

^j Cardiocentro Lugano, Switzerland

^k Universitäres Herzentrum, Universitäts-Spital Zürich, Switzerland

^l Kardiologie, Universitätsspital Basel, Switzerland

^m Kardiologie, Hôpital Universitaire de Genève, Switzerland

Zusammenfassung

Die Cholesterinhypothese, die Herzinfarkt, gewisse ischämische Schlaganfälle und Herztod mit erhöhten Plasmaspiegeln dieser Lipide kausal in Zusammenhang bringt, gehört zu den am besten dokumentierten und erfolgreichsten Konzepten der Medizin. Die «2019 ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias», die vor kurzem erschienen sind, haben neue Empfehlungen erlassen. Die Evidenz dazu und die neuesten Empfehlungen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

1. LDL-C-Plasmaspiegel sind beim Menschen im Gegensatz zu den meisten Tieren besonders hoch; entsprechend ist die Arteriosklerose mit ihren Komplikationen eine typische Erkrankung des Menschen.
2. Die LDL-C-Plasmaspiegel sind genetisch und durch Umweltfaktoren determiniert und nehmen mit dem Alter zu, können aber durch einen gesunden Lebensstil günstig beeinflusst werden.
3. LDL-C zeigt eine direkte Beziehung zur Ausbildung arteriosklerotischer Plaques und ihrer Folgen wie Myokardinfarkt, gewissen ischämischen Schlaganfällen und Herztod.
4. LDL-C-Plasmaspiegel sind linear mit Myokardinfarkt und Herztod assoziiert.
5. Genetische Mutationen mit tiefen LDL-C schützen vor Myokardinfarkt und Herztod, während solche, die ein hohes LDL-C bewirken, mit diesen Komplikationen eng assoziiert sind.
6. LDL-C-Plasmaspiegel können medikamentös nachhaltig gesenkt werden.
7. Die wichtigsten Lipidsenker sind Statine, Ezetimib und PCSK9-Hemmer.

8. Lipidsenker senken das Risiko für Herzinfarkt, Hirn-schlag und Herztod markant im Vergleich zu Placebo mit geringen Nebenwirkungen.

9. Je tiefer und je früher im Leben das LDL-C gesenkt wird, umso geringer ist das Risiko für Herzinfarkt, Hirn-schlag und Herztod («*the lower, the better*» bzw. «*the earlier the better*»).

10. Die ESC-Guidelines 2019 empfehlen, dass das individuelle kardiovaskuläre Risiko den Einsatz von Lipidsenkern, ihre Dosierung und die anzustrebenden LDL-C-Zielwerte bestimmen soll.

11. LDL-C und andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Alter, Familienanamnese Hypertriglyceridämie, hohes Lipoprotein (a), Hypertonie und Diabetes wirken additiv («Globalrisiko»).

12. Patienten nach Gefässeingriffen, Herzinfarkt, Hirn-schlag oder überlebtem Herztod haben ein hohes bis sehr hohes Risiko für erneute kardiale Ereignisse.

13. Bei Patienten mit hohem bzw. sehr hohem Risiko sollte ein LDL-C-Zielwert <1.8, <1.4 oder bei Personen mit repetitiven kardiovaskulären Ereignissen sogar <1.0 mmol/l angestrebt werden.

Keywords: LDL-C, Arteriosklerose, Cholesterin, Lipidsenker

Cholesterin und Arteriosklerose

Es begann mit Edward Jenners Autopsiebefund seines am 13. Oktober 1793 plötzlich verstorbenen Kollegen John Hunter: «*I found no material disease of the heart, except that the coronary arteries were thickened.*» [1] Dann stellte Rudolf Virchow fest: «*Die Arteriosklerose ist eine chronische Entzündung verursacht durch Cholesterin*». Anfang des 20. Jahrhunderts bestätigte Nikolai Nikolajewitsch An-

Correspondence:

Prof. Dr. Thomas F. Lüscher, FRCP, Center for Molecular Cardiology, Wägistrasse 12, Schlieren Campus der Universität Zürich, CH-8952 Schlieren, cardio[at]tomluescher.ch

itschkow am Kaninchen diese Vermutung [2]. Seither wurden Tausende von Experimenten an Nagern [3, 4], Schweinen [5], Primaten [6] und Zellen des Menschen [7] durchgeführt, welche die Beziehung zwischen Cholesterin, Endotheldysfunktion und Arteriosklerose bestätigt und die molekularen Stoffwechselwege arteriosklerotischer Plaques, der Grundlage von Herzinfarkt und Hirnschlag, charakterisiert haben [8].

Cholesterin, Arteriosklerose und klinische Ereignisse

Die Framingham-Studie zeigte, dass die Höhe des Cholesterinspiegels, insbesondere des Low-density-lipoprotein-Cholesterins (LDL-C), das Auftreten von Herzinfarkt, Hirnschlag und Herztod voraussagt [9], was weitere epidemiologische Studien bestätigten (Abb. 1) [10]. So hat die «Emerging Risk Factor Collaboration» (ERFC) an 302'430 Gesunden nachgewiesen, dass LDL-C für das Auftreten von Herzinfarkt und Herztod prädiktiv ist [11]. Gleiches berichtete die «Prospective Studies Collaboration» bei 892'337 Probanden [12].

Genetik und Cholesterinmetabolismus

Brown und Goldstein haben in den 1970er Jahren in Hepatozyten die HMG-Coenzym-A-Reduktase, die Cholesterin synthetisiert, und die LDL-Rezeptoren, die LDL-C aufnehmen und über die Galle entsorgen, beschrieben [13] und dafür 1985 den Nobelpreis für Medizin erhalten.

Zahlreiche Mutationen sind von Geburt an mit Veränderungen der LDL-C-Plasmaspiegel assoziiert und erlauben im Vergleich zu Gesunden in Mendelian-Randomization-Studien kausale Aussagen über die Genese der Arteriosklerose (Abb. 2). So sind über 50 Mutationen, die mit tiefen LDL-C assoziiert sind, mit einer geringen

Ereignisrate von Herzinfarkt und Herztod verbunden [14]. Auch Loss-of-function-Mutationen des Proprotein-Konvertase-Subtilisin/Kexin-Typ 9 (PCSK9)-Gens schützen praktisch vollständig vor Arteriosklerose und ihren klinischen Komplikationen [15], während Gain-of-function-Mutationen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen [16]. Die familiäre Hypercholesterinämie, die mit frühzeitigem Herzinfarkt und Herztod assoziiert ist, wurde auch auf zahlreiche Loss-of-function-Mutationen der LDL-Rezeptoren zurückgeführt [17].

Cholesterinsenkung reduziert Infarkt und Herztod

Die Lipidapherese, die LDL-C massiv senkt, verbessert die Endothel- und Thrombozyten-funktion und reduziert nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse bei familiärer

Abbildung 1: Cholesterin und relatives Risiko eines kardiovaskulären Ereignisses (aus: Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388:2532–61 [38], Nachdruck mit Genehmigung von Elsevier).

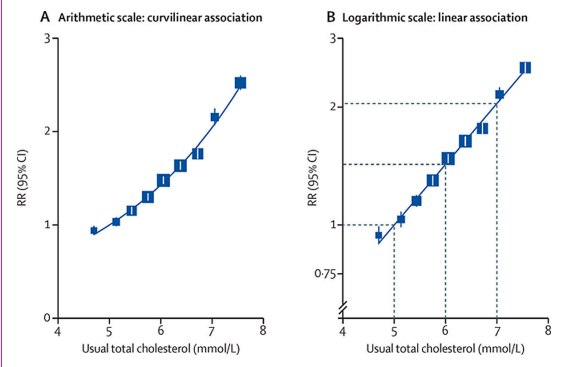
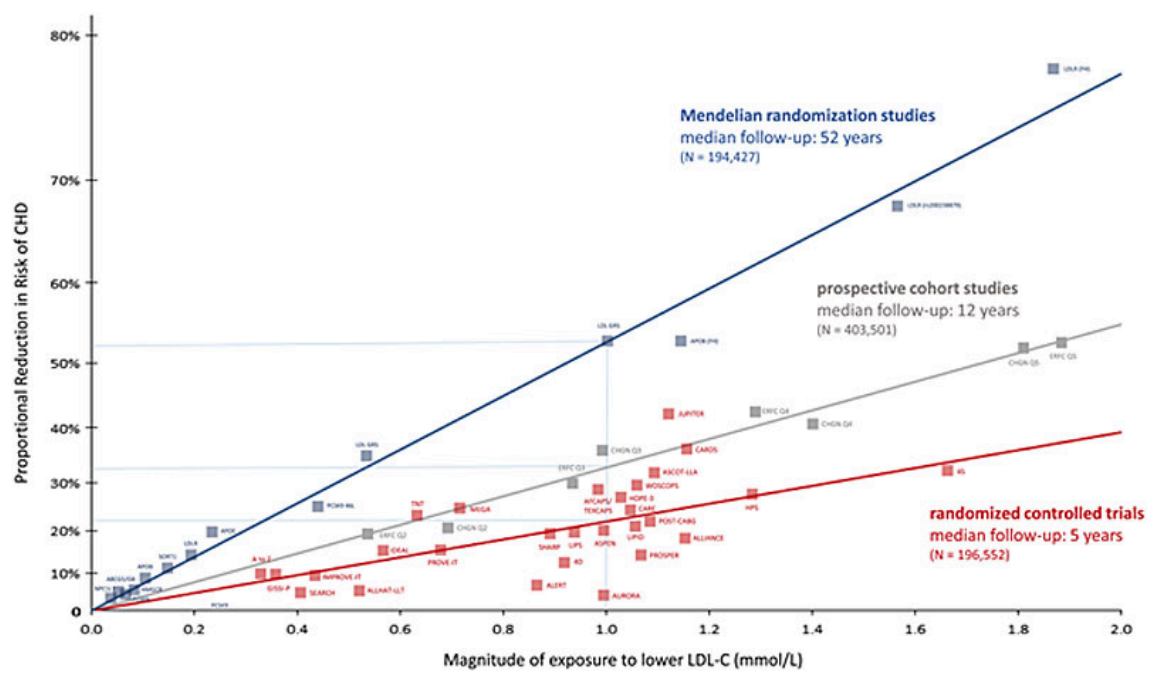


Abbildung 2: Beziehung zwischen Reduktion der Cholesterinexposition und der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (aus: Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A Consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38:2459–72 [39], Nachdruck mit Genehmigung von Oxford University Press).

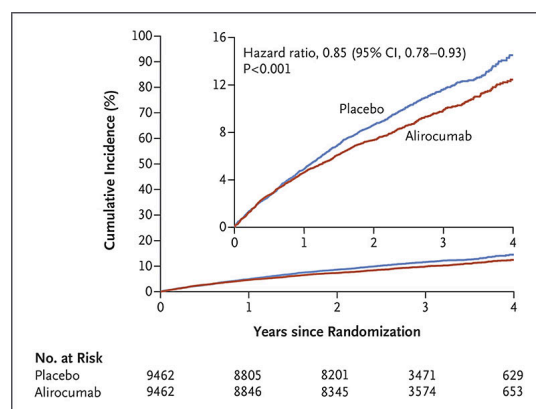


Hypercholesterinämie [18]. Mit der Entwicklung von Statinen durch Akira Endo [19] konnte die Cholesterinhypothese bewiesen werden. In der 4S-Studie wurde Simvastatin bei 4'444 Patienten mit koronarer Herzkrankheit über 5.4 Jahre mit Placebo verglichen. Simvastatin senkte die Gesamtmortalität um 30%, die koronare Mortalität um 42% und nicht-tödliche koronare Ereignisse um 34% [20]. Seither wurden in zahllosen randomisierten Studien über 2 Millionen Patienten untersucht und die kausale Beziehung von LDL-C und kardialen Ereignissen überzeugend bestätigt [21]. Vergleichsstudien mit niedrig- bzw. hochdosierten Statinen zeigten, dass eine starke Hemmung der HMG-Coenzym-A-Reduktase durch hochdosierte Statine koronare Ereignisse weiter reduziert («*the lower, the better*»; Abb. 3 und Abb. 4) [22].

Die geringere Cholesterinsenkung durch den Hemmer des Niemann-Pick-Transporters im Darm, Ezetimib, zusätzlich zu Statinen führte im IMPROVE-IT-Trial zu einer wenn auch moderaten Reduktion des LDL-C von 24% und klinischer Ereignisse von 6.4% nach 6 Jahren [23].

PCSK9-Antikörper wie Alirocumab und Evolocumab erhöhen durch Bindung an PCSK9 die Anzahl der LDL-Rezeptoren in der Leber und senken LDL-C zusätzlich zu Statinen und Ezetimib bis zu Werten von 0.2 mmol/l. In der FOURIER-Studie senkte Evolocumab zusätzlich zu Statinen LDL-C um 59% und reduzierte den kombinierten Endpunkt von Tod, Herzinfarkt und Hirnschlag nach 2.2 Jahren um 20% (Abb. 4) [24]. Nebenwirkungen auf Evolocumab waren bis auf milde Hautreaktionen an der Injektionsstelle gering und neurokognitive Veränderungen nicht nachweisbar [25, 26]. Die frühzeitig abgebrochenen SPIRE-1- und -2-Studien mit Bococizumab [27] bestätigten zusammen mit FOURIER in einer auf der Behandlungszeit basierten Analyse die enge Beziehung zwischen Cholesterinsenkung und kardiovaskulären Ereignissen [28]. Die ODYSSEY-OUTCOMES-Studie mit Alirocumab schliesslich reduzierte innerhalb von 2.8 Jahren Tod, Herzinfarkt, Hirnschlag und instabile Angina um 15% und die Mortalität alleine ebenfalls um 15% [29], obwohl letzteres aus statistischer Sicht nicht konklusiv war. Allerdings legte eine Metanalyse beider Studien eine

Abbildung 3: Hauptergebnisse der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie (aus: Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. 2018;379:2097–107 [29], Nachdruck mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society).



Senkung der Mortalität nahe [30, 31] – somit gilt weiterhin: «*The lower, the better*».

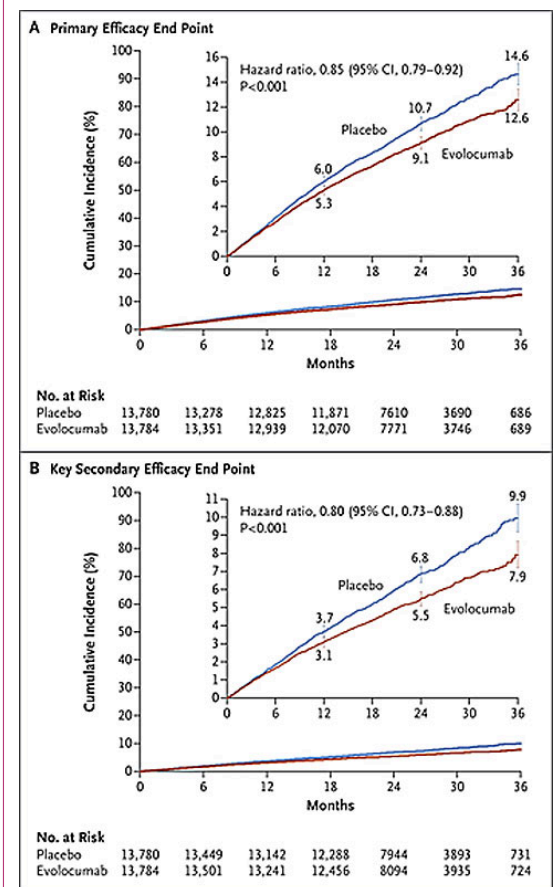
Was ist ein normales Cholesterin?

Fast alle Tiere von Mäusen bis Primaten weisen ein massiv tieferes LDL-C auf als Menschen, und sie erkranken – ähnlich wie Menschen mit einer PCSK9-loss-of-function-Mutation – nicht an einer koronaren Herzkrankheit oder anderen Manifestationen der Arteriosklerose. Umgekehrt wurde eine schwere Arteriosklerose computertomographisch selbst bei Mumien, die vor 4'000 Jahren verstorben waren, nachgewiesen [32]. Die Arteriosklerose ist also eine typische, stark altersabhängige Erkrankung des Menschen – wir sind alle hypercholesterinäm.

Lipidsenkende Medikamente

Das LDL-C kann (1) durch Hemmung der Aufnahme von Lipiden im Darm, (2) durch Hemmung seiner Synthese in der Leber und (3) durch Förderung seiner Entsorgung über die LDL-Rezeptoren in der Leber gesenkt werden. Ezetimib hemmt den Niemann-Pick-Transporter im Darm. Statine hemmen die HMG-Coenzym-Reduktase in der Leber und damit die Cholesterinsynthese, während PCSK9-Hemmer die Bindung von PCSK9 an die LDL-Rezeptoren und damit ihre Entsorgung in den Liposomen verhindern;

Abbildung 4: Hauptergebnisse der FOURIER-Studie (aus: Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376:1713–22 [40], Nachdruck mit Genehmigung der Massachusetts Medical Society).



durch eine höhere Anzahl von LDL-Rezeptoren in der Leber kommt es zur LDL-C-Senkung. Die Wirkung der Lipidsenker ist daher additiv.

Während Ezetimib eine relativ geringe LDL-Senkung bewirkt (etwa 15–20%) [23], sind die wirksamsten Statine Atorvastatin und Rosuvastatin; sie reduzieren LDL-C in der höchsten Dosierung zwischen 40 und 50%. PCSK9-Hemmer senken das LDL-C alleine oder zusätzlich zu Statinen und Ezetimib um etwa 50–70%. Der Einsatz einzelner oder aller drei Lipidsenker und ihre Dosierung wird entsprechend dem kardiovaskulären Risiko der Patienten eingesetzt.

Alle drei Lipidsenker weisen eine sehr hohe Verträglichkeit und Sicherheit auf. Statine können bei 7–29% der Patienten zu Myalgien führen, die aber meist mild und/oder transient sind und sich durch Wechsel auf ein anderes Statin und/oder eine Dosisreduktion und Kombination mit Ezetimib oder einem PCSK9-Hemmer meist vermeiden lassen [33]. Bedeutende Erhöhungen der Creatinkinase sind extrem selten (1:1'000 bis 1:10'000). Statine erhöhen auch das Diabetesrisiko um 9% [34]; dennoch reduzieren sie kardiovaskuläre Ereignisse um 25% und Schlaganfälle um 21% in dieser Patientengruppe [35]. PCSK9-Hemmer weisen bisher ein beeindruckend geringes Nebenwirkungsprofil aus und sind trotz Erreichen sehr tiefer LDL-C-Werte nicht mit neurokognitiven Veränderungen assoziiert [36].

Risiko-Assessment

Die Risikobestimmung sollte alle wichtigen Faktoren wie Familienanamnese, Alter, Geschlecht, Rauchen, Blutdruck, LDL-C, HDL-C und Triglyzeride berücksichtigen, wie es das ESC-Score oder der AGLA-Score vorsieht («global risk»). Die «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias 2019» [37] unterscheiden 4 Risikokategorien auf der Grundlage verschiedenster klinischer und Laborparameter (Abb. 5).

Plasma-Lipid-Zielwerte

Eine lipidsenkende Therapie sollte zu Beginn Zielwerte für das LDL-C abhängig vom Risikoprofil des Patienten definieren. Die Zielwerte, wie sie die «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias 2019» vorsehen, sind in Abbildung 6 wiedergegeben [37].

Vor Beginn einer cholesterinsenkenden Therapie muss immer ein LDL-C-Ausgangswert bestimmt werden. Nur dies erlaubt die Kontrolle des Therapieerfolges. Dabei orientiert sich dieser nicht nur am Unterschreiten eines absoluten Lipid-Zielwertes, sondern auch an der relativen LDL-C-Reduktion, die bei Patienten mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko $\geq 50\%$ gegenüber dem Ausgangswert betragen sollte.

Die Autoren dieses Consensus-Dokuments unterstützen aufgrund der überzeugenden Evidenz die in den «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias 2019» [37] gemachten Empfehlungen zur Risikoklassifizierung und dem Ausmass der Lipidsenkung vollumfänglich.

Position des Bundesamts für Gesundheit

Das Bundesamt für Gesundheit hat für den Einsatz der PCSK9-Hemmer am 1. Oktober 2019 folgende Limitatio erlassen: PCSK9-Hemmer werden begleitend zu einer Diät nach untenstehenden Kriterien vergütet, zusätzlich zu einer maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib. Eine Kostengutsprache durch den Krankenversicherer kann nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes erfolgen. Diagnose und Erstverordnung sowie Kontrollen müssen durch einen Facharzt FMH für Angiologie, Diabetologie/Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie, Neurologie oder durch Hypercholesterinämie-Experten durchgeführt werden (siehe: <http://www.bag.admin.ch/sl-ref>).

Abbildung 6: Empfehlungen der «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemias 2019» zum Ausmass der Lipidsenkung (aus: Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88 [37] mit Genehmigung von Oxford University Press).

Recommendations	Class ^a	Level ^b
In secondary prevention for patients at very-high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	A
In primary prevention for individuals at very-high risk but without FH, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) are recommended.	I	C
In primary prevention for individuals with FH at very-high risk, an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline and an LDL-C goal of <1.4 mmol/L (<55 mg/dL) should be considered.	IIa	C
For patients with ASCVD who experience a second vascular event within 2 years (not necessarily of the same type as the first event) while taking maximally tolerated statin-based therapy, an LDL-C goal of <1.0 mmol/L (<40 mg/dL) may be considered.	IIb	B
In patients at high risk, ^c an LDL-C reduction of $\geq 50\%$ from baseline ^d and an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (<70 mg/dL) are recommended.	I	A
In individuals at moderate risk, ^c an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (<100 mg/dL) should be considered.	IIa	A
In individuals at low risk, ^c an LDL-C goal <3.0 mmol/L (<116 mg/dL) may be considered.	IIb	A

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cFor definitions see Table 4.

^dThe term 'baseline' refers to the LDL-C level in a person not taking any LDL-C-lowering medication. In people who are taking LDL-C-lowering medication(s), the projected baseline (untreated) LDL-C levels should be estimated, based on the average LDL-C-lowering efficacy of the given medication or combination of medications.

In der **Sekundärprävention** können PCSK9-Hemmer nach einem klinisch manifesten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis und einem LDL-C >2.6 mmol/l verwendet werden:

- bei Erwachsenen mit Hypercholesterinämie;
- bei Erwachsenen mit heterozygoten familiären Hypercholesterinämie;
- bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie.

In der **Primärprävention** sind PCSK9-Hemmer beschränkt auf Hochrisikopatienten:

- mit einem LDL-C >5.0 mmol/L bei Erwachsenen mit einer heterozygoten familiären Hypercholesterinämie;

- mit einem LDL-C >5.0 mmol/L bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einer homozygoten familiären Hypercholesterinämie;
- mit einem LDL-C >4.5 mmol/L bei Erwachsenen mit einer schweren heterozygoten familiären Hypercholesterinämie mit mindestens einem der folgenden zusätzlichen Risikofaktoren: Diabetes mellitus, erhöhtes Lipoprotein (a) >50 mg/dL bzw. 120 nmol/L und einer ausgeprägten arteriellen Hypertonie.

PCSK9-Hemmer werden nur vergütet, wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos eine zusätzliche LDL-C Senkung medizinisch erforderlich ist, d.h.

- wenn über mindestens 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit mindestens zwei verschiedenen Statinen mit oder ohne Ezetimib (oder Ezetimib mit oder ohne weiteren Lipidsenker bei Statin-Unverträglichkeit) die oben erwähnten LDL-C-Werte nicht erreicht werden und;
- wenn der arterielle Blutdruck kontrolliert und eine Einstellung des Blutzuckers auf ein HbA1c-Wert <8% sowie eine Nikotinabstinenz angestrebt werden.

Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt als belegt, wenn (1) Therapieversuche mit mehreren Statinen zu Myalgien oder (2) einem Anstieg der Kreatinin-Kinase auf mindestens das 5-Fache des oberen Normwertes geführt haben oder (3) wenn durch ein Statin eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist.

Zudem darf die Behandlung nur fortgesetzt werden, wenn bei einer Kontrolle innerhalb von 6 Monaten nach Behandlungsbeginn das LDL-C gegenüber dem Ausgangswert unter der maximal intensivierten Therapie um mindestens 40% gesenkt werden konnte oder ein LDL-C < 1.8 mmol/l erreicht wurde (exklusive homozygoter familiärer Hypercholesterinämie).

Konklusion

Die Autoren dieses Consensus-Dokuments begrüßen, dass sich das Bundesamt für Gesundheit entschlossen hat, die verfügbare Evidenz zu benutzen, um neue Therapieformen wenigstens einem Teil der kardialen Patienten zukommen zu lassen. Wenn diese Vorgaben auch noch nicht ganz den Empfehlungen «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemia 2019» [37] entsprechen, ist ein erster Schritt zu einer wirksameren Prävention kardiovaskulärer Ereignisse getan.

Disclosure statement

AG: Kongressunterstützung von Amgen und Sanofi; AM: Honore von Amgen, Sanofi und Daiichi Sankyo; DN: Forschungsunterstützung von Amgen, Pfizer, Daiichi Sankyo und Novartis; FM: Forschungsmittel von Sanofi; GP: Honorare von AstraZeneca; IS: Honorare und Reisespenden von Amgen, Daiichi, Sankyo, Menarini, MSD, Recordati, Servier und Sanofi; KK: Forschungsmittel von Amgen; LR: Forschungsmittel an die Universität von Abbott, Biotronik, Boston Scientific, Heartflow, Regeneron und Honorare von Abbott, Amgen, AstraZeneca, Canon, Sanofi, Vifor; RT: Forschungsmittel und Honorare von Amgen; TFL: Forschungsmittel und Honorare von Amgen und Sanofi. LMH, RK, GN und RA haben keine Conflicts of interest.

Literatur

- 1 Osler W. *Lectures on angina pectoris and allied states*: New York: D. Appleton; 1897.

Abbildung 5: Empfehlungen zur Klassifizierung von Risikokategorien nach den «ESC/EAS Guidelines on the Management of Dyslipidemia 2019» (aus: Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020;41:111–88 [37] mit Genehmigung von Oxford University Press).

Very-high-risk	<p>People with any of the following:</p> <p>Documented ASCVD, either clinical or unequivocal on imaging. Documented ASCVD includes previous ACS (MI or unstable angina), stable angina, coronary revascularization (PCI, CABG, and other arterial revascularization procedures), stroke and TIA, and peripheral arterial disease. Unequivocally documented ASCVD on imaging includes those findings that are known to be predictive of clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or CT scan (multivessel coronary disease with two major epicardial arteries having >50% stenosis), or on carotid ultrasound.</p> <p>DM with target organ damage,² or at least three major risk factors, or early onset of T1DM of long duration (>20 years).</p> <p>Severe CKD (eGFR <30 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.</p> <p>FH with ASCVD or with another major risk factor.</p>
High-risk	<p>People with:</p> <p>Markedly elevated single risk factors, in particular TC >8 mmol/L (>310 mg/dL), LDL-C >4.9 mmol/L (>190 mg/dL), or BP ≥180/110 mmHg.</p> <p>Patients with FH without other major risk factors.</p> <p>Patients with DM without target organ damage,² with DM duration ≥10 years or another additional risk factor.</p> <p>Moderate CKD (eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²).</p> <p>A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Moderate-risk	<p>Young patients (T1DM <35 years; T2DM <50 years) with DM duration <10 years, without other risk factors. Calculated SCORE ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
Low-risk	<p>Calculated SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.</p>
<p>ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; ACS = acute coronary syndrome; BP = blood pressure; CABG = coronary artery bypass graft surgery; CKD = chronic kidney disease; CT = computed tomography; CVD = cardiovascular disease; DM = diabetes mellitus; eGFR = estimated glomerular filtration rate; FH = familial hypercholesterolaemia; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; MI = myocardial infarction; PCI = percutaneous coronary intervention; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation; T1DM = type 1 DM; T2DM = type 2 DM; TC = total cholesterol; TIA = transient ischaemic attack.</p> <p>²Target organ damage is defined as microalbuminuria, retinopathy, or neuropathy.</p>	

- 2 Anitschkow NN. A history of experimentation on arterial atherosclerosis in animals. Cowdry's arteriosclerosis: a survey of the problem Springfield, IL: Charles C Thomas 1967:21-44.
- 3 Akhmedov A, Rozenberg I, Paneni F, Camici GG, Shi Y, Doerries C, et al. Endothelial overexpression of LOX-1 increases plaque formation and promotes atherosclerosis in vivo. *Eur Heart J*. 2014;35(40):2839–48. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehf532>. PubMed.
- 4 Libby P, Lichtman AH, Hansson GK. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans. *Immunity*. 2013;38(6):1092–104. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2013.06.009>. PubMed.
- 5 Tanner FC, Noll G, Boulanger CM, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins inhibit relaxations of porcine coronary arteries. Role of scavenger receptor and endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1991;83(6):2012–20. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.83.6.2012>. PubMed.
- 6 Gresham GA, Howard AN, McQueen J, Bowyer DE. ATHEROSCLEROSIS IN PRIMATES. *Br J Exp Pathol*. 1965;46:94–103. PubMed.
- 7 Boulanger CM, Tanner FC, Béa ML, Hahn AW, Werner A, Lüscher TF. Oxidized low density lipoproteins induce mRNA expression and release of endothelin from human and porcine endothelium. *Circ Res*. 1992;70(6):1191–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/01.RES.70.6.1191>. PubMed.
- 8 Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>. PubMed.
- 9 Tsao CW, Preis SR, Peloso GM, Hwang SJ, Kathiresan S, Fox CS, et al. Relations of long-term and contemporary lipid levels and lipid genetic risk scores with coronary artery calcium in the framingham heart study. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(23):2364–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.007>. PubMed.
- 10 Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Circulation*. 2002;105(3):310–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0302.102575>. PubMed.
- 11 Di Angelantonio E, Gao P, Pennells L, Kaptoge S, Caslake M, Thompson A, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. *JAMA*. 2012;307(23):2499–506. PubMed.
- 12 Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, Halsey J, et al.; Prospective Studies Collaboration. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007;370(9602):1829–39. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61778-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61778-4). PubMed.
- 13 Brown MS, Goldstein JL. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34–47. doi: <http://dx.doi.org/10.1126/science.3513311>. PubMed.
- 14 Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, Peloso GM, Gustafsson S, Kanoni S, et al.; Global Lipids Genetics Consortium. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet*. 2013;45(11):1274–83. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/ng.2797>. PubMed.
- 15 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr, Hobbs HH. Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1264–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054013>. PubMed.
- 16 Hopkins PN, Defesche J, Fouchier SW, Bruckert E, Luc G, Cariou B, et al. Characterization of Autosomal Dominant Hypercholesterolemia Caused by PCSK9 Gain of Function Mutations and Its Specific Treatment With Alirocumab, a PCSK9 Monoclonal Antibody. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(6):823–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCGENETICS.115.001129>. PubMed.
- 17 Hobbs HH, Brown MS, Russell DW, Davignon J, Goldstein JL. Deletion in the gene for the low-density-lipoprotein receptor in a majority of French Canadians with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 1987;317(12):734–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM198709173171204>. PubMed.
- 18 Mabuchi H, Koizumi J, Shimizu M, Kajinami K, Miyamoto S, Ueda K, et al.; Hokuriku-FH-LDL-Apheresis Study Group. Long-term efficacy of low-density lipoprotein apheresis on coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1489–95. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(98\)00692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(98)00692-4). PubMed.
- 19 Endo A. A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med*. 2008;14(10):1050–2. doi: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1008-1050>. PubMed.
- 20 Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994;344(8934):1383–9. PubMed.
- 21 Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, Barnes EH, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. 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(9841):581–90. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5). PubMed.
- 22 LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al.; Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2005;352(14):1425–35. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa050461>. PubMed.
- 23 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>. PubMed.
- 24 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. PubMed.
- 25 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, Kurtz C, Im K, Kanevsky E, et al.; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(7):633–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701131>. PubMed.
- 26 Harvey PD, Sabbagh MN, Harrison JE, Ginsberg HN, Chapman MJ, Manvelian G, et al. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized Phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J*. 2018;39(5):374–81. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx661>. PubMed.
- 27 Ridker PM, Revkin J, Amarenco P, Brunell R, Curto M, Civeira F, et al.; SPIRE Cardiovascular Outcome Investigators. Cardiovascular Efficacy and Safety of Boccocizumab in High-Risk Patients. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1527–39. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1701488>. PubMed.
- 28 Ference BA, Cannon CP, Landmesser U, Lüscher TF, Catapano AL, Ray KK. Reduction of low density lipoprotein-cholesterol and cardiovascular events with proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) inhibitors and statins: an analysis of FOURIER, SPIRE, and the Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. *Eur Heart J*. 2018;39(27):2540–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx450>. PubMed.
- 29 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;379(22):2097–107. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>. PubMed.
- 30 Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R, Mavridis D, Räber L, Mach F, et al. Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39(14):1172–80. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx566>. PubMed.
- 31 Lipinski MJ, Benedetto U, Escarcega RO, Biondi-Zoccai G, Lhermusier T, Baker NC, et al. The impact of proprotein convertase subtilisin-kexin type 9 serine protease inhibitors on lipid levels and outcomes in patients with primary hypercholesterolemia: a network meta-analysis. *Eur Heart J*. 2016;37(6):536–45. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv563>. PubMed.
- 32 Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, Wann LS, Sutherland ML, Sutherland JD, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013;381(9873):1211–22. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60598-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60598-X). PubMed.
- 33 Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*. 2015;36(17):1012–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv043>. PubMed.
- 34 Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010;375(9716):735–42. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6). PubMed.
- 35 Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet*.

- 2008;371(9607):117–25. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60104-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60104-X). PubMed.
- 36 Calabrò P, Gragnano F, Pirro M. Cognitive Function in a Randomized Trial of Evolocumab. *N Engl J Med*. 2017;377(20):1996–7. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1712102>. PubMed.
- 37 Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>. PubMed.
- 38 Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016;388(10059):2532–61. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5). PubMed.
- 39 Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72. doi: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>. PubMed.
- 40 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. doi: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>. PubMed.