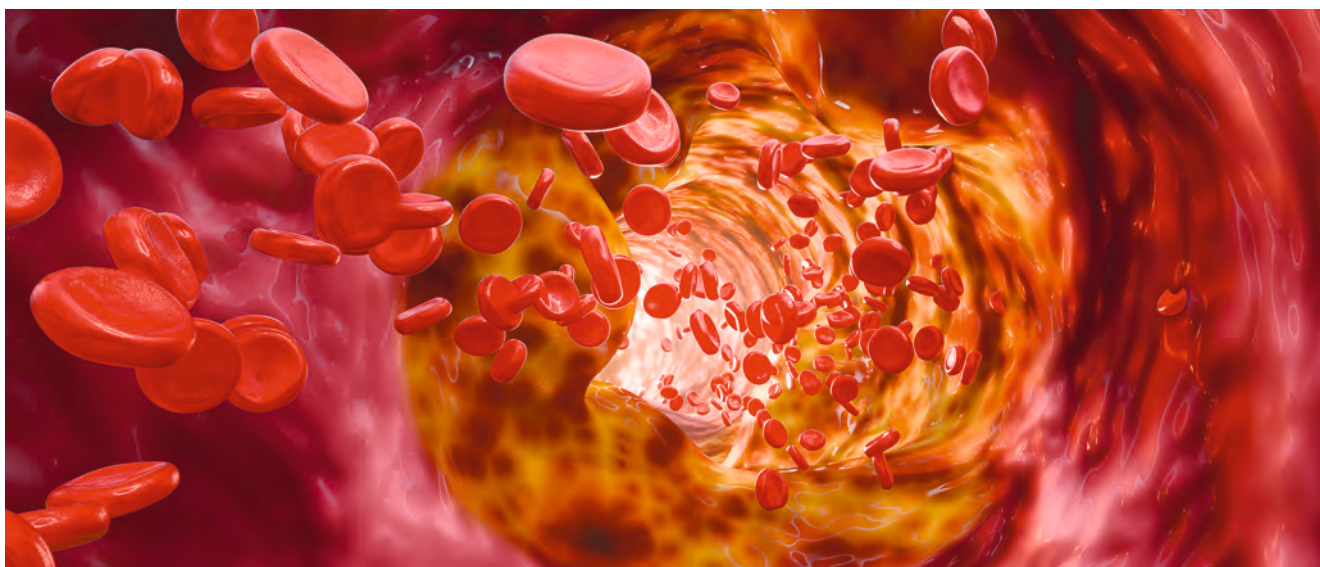


Lipidsenker klug kombinieren

Prävention-- Niedriges LDL-Cholesterin, weniger kardiovaskuläre Ereignisse. Dieser Zusammenhang ist bekannt. Wann LDL-Cholesterin wie tief gesenkt werden soll, dazu gibt es allerdings unterschiedliche Ansätze. Europäische Zielwerte können letztlich mit einer Kombinationstherapie häufig erreicht werden.

Von Sigmund Silber



Professor Sigmund Silber,
Facharzt für Innere
Medizin und Kardiologie,
Nuklearkardiologie,
Kardiologie Zentrum
München

Eine Studie des AOK-Bundesverbandes und des Deutschen Krebsforschungszentrums bestätigt, dass Deutschland in Europa 2022 die höchsten Gesundheitsausgaben pro Kopf hatte, aber mit seiner Lebenserwartung nur an 17. Stelle von 27 Staaten des europäischen Kontinents steht. Trotz zahlreicher Aufrufe und konkreter Vorschläge für eine Verbesserung ändert sich daran wenig. Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems mit der chronisch ischämischen Herzkrankheit stehen bei Männern an erster Stelle der Todesursachen und bei Frauen (nach der Demenz) an zweiter Stelle. Die wichtigsten beeinflussbaren kardiovaskulären Risikofaktoren dabei sind hinlänglich bekannt:

- arterielle Hypertonie
- jegliche Form des Nikotinkonsums (einschl. e-Zigaretten)
- Diabetes mellitus
- Adipositas und Bewegungsmangel
- Hyperlipidämie
- Ernährung mit hohem Salz- und Zuckergehalt, hochverarbeitete Lebensmittel.

Das LDL-Cholesterin ist ein modifizierbarer Haupt-Risikofaktor für die Entstehung der Atherosklerose und Plaque-Entwicklung mit folgenden kardiovaskulären Ereignissen. Doch bei der optimalen medikamentösen Einstellung zusätzlich zu einer Verbesserung des Lebensstils tun wir uns schwer.

VOM G-BA ANERKANNTE INDIKATIONEN FÜR LIPIDSENKER

Gemäß der für kassenärztliche Praxen verpflichtenden Arzneimittelrichtlinie Anlage III „Verordnungseinschränkungen und -Ausschlüsse“ wurden unter Ziffer 35 die Verordnung von Lipidsenkern vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) ab 1. April 2009 unter anderem wie folgt zugelassen:

1. in der Sekundärprävention
2. in der Primärprävention bei „hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre, auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)“.

Im Jahr 2025 wurde nach Verabschiedung durch den G-BA mit Inkrafttreten der neuen Arzneimittel-Richtlinie das für die Verordnung von Lipidsenkern erforderliche minimale kardiovaskuläre 10-Jahresrisiko von 20% auf 10% abgesenkt. Als Folge dieser Absenkung wird jetzt mit einer deutlichen Zunahme der Anzahl der Patienten gerechnet, die mit Lipidsenkern versorgt werden sollten. Tabelle 1 zeigt die zur kassenärztlichen Verordnung von Lipidsenkern heute erlaubten Indikationen. Die meisten Indikationen sind klar formuliert. Leider aber bleibt eine Empfehlung zur Wahl eines der vielen unterschiedlichen Risikokalkulatoren aus.

RISIKOKALKULATOR: DAS KREUZ MIT DEN SCORES

Wie wir in einer eigenen Studie schon 2008 an 8.957 Hausarztpatienten im Alter von 40–65 Jahren ohne bekannte vorangegangene kardiovaskuläre Ereignisse publiziert haben (Med Klin 2008;103:638–45), führten die damals drei verwendeten Risikokalkulatoren (PROCAM, Framingham und der ESC-1 der European Society of Cardiology) zu erheblich unterschiedlichen Ergebnissen bzgl. des 10-Jahresrisikos für das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses, da in die einzelnen Scores unterschiedliche Risikofaktoren mit verschiedenen Wichtungen eingehen. Somit ergaben sich für ein und dieselbe Person oft unterschiedliche Risikoeinstufungen sowie noch in deutlicher Abweichung von der hausärztlichen klinischen Einschätzung. Eine aktuelle Studie in den USA hat gezeigt, dass deren Scores (ASCVD und PREVENT) rund die Hälfte der Patienten mit erstem Herzinfarkt auch zwei Tage vor dem Infarkt nicht als Hochrisikopatienten erkannt hätten. Heute wird in Deutschland für die hausärztliche Ebene vor allem der auf dem Framingham-Score basierende arriba Score empfohlen, in der DEGAM-Leitlinie aber auch der PROCAM und der ESC SCORE2/SCORE2-OP als Alternative erwähnt. In der kardiologischen Ebene wird primär der ESC SCORE2 bzw. für ältere Patienten („Older Patients“) der SCORE2-OP empfohlen.

Wichtiger Hinweis: die genannten Scores zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit eines kardiovaskulären Ereignisses im Laufe der folgenden 10 Jahre dürfen nicht verwechselt

Tabelle 1: Lipidsenker-Verordnung zulasten der gesetzlichen Krankenversicherungen

- ▶ bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- ▶ bei hohem kardiovaskulärem Risiko
 - a) bei über 10 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren
 - b) aufgrund von Diabetes mellitus Typ 1 mit Mikroalbuminurie
 - c) aufgrund von familiärer Hypercholesterinämie
 - d) bei unter 10 % Ereignisrate/10 Jahre bei Vorliegen folgender risikoverstärkender Erkrankungen: Autoimmunerkrankungen wie systemischer Lupus erythematodes oder systemische Entzündungserkrankungen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko, HIV-Infektion oder Schizophrenie, bipolare Störungen und Psychosen mit vergleichbarem kardiovaskulärem Risiko
- ▶ bei genetisch bestätigtem familiärem Chylomikronämie-Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.

Verordnungsvoraussetzungen für Lipidsenker gemäß des G-BA-Beschlusses mit Inkrafttreten zum 12. 2. 2025 (Arzneimittel-Richtlinie)

werden mit den Scores zur Berechnung der Wahrscheinlichkeit, dass eine von den Patienten angegebene thorakale Symptomatik auf eine Koronarstenose zurückzuführen ist (Marburger Herzscore, DISCHARGE Score, ESC RF-CL Score). Diese drei Scores dürfen also nicht für die in der Arzneimittel-Richtlinie postulierte Risikoberechnung für die Verschreibung eines Lipidsenkers verwendet werden. Selbstverständlich ist bei der Berechnung des 10-Jahresrisikos – egal ob mit arriba, PROCAM oder SCORE2/SCORE2-OP – das gesamte klinische Bild zu berücksichtigen.

ZUSATZINFORMATIONEN DURCH KARDIO-CT ODER KAROTIS-SONO?

Das Score-Ergebnis kann durch die Bestimmung des koronaren Kalkscores mit dem Kardio-CT weiter verfeinert werden, denn die genannten Risikokalkulatoren führen lediglich aufgrund der erfassten Risikofaktoren eine indirekte Schätzung durch, während der Kalkscore direkt das Ausmaß der Atherosklerose bzw. der verkalkten Plaques in den Koronararterien misst (Abb. 1 a-c). Dies kann zu einer Reklassifizierung im Sinne einer Erhöhung des berechneten Risikos führen: So ist bei einem Kalkscore von >300 von einem sehr hohen Risiko bzw. von einem KHK-Äquivalent auszugehen, sodass – insbesondere bei einem 10-Jahresrisiko von <10% überraschend – dann doch die Indikation zur medikamentösen Lipidsenkung besteht (Abb. 1a). Andererseits kann bei einem Kalkscore von unter 100 oder sogar von 0 der Verzicht oder das Absetzen eines Lipidsenkers in Erwägung gezogen werden (Abb. 1b+c). Hierbei ist zu beachten, dass auch nach Einführung der nichtinvasiven Koronarangiographie mit dem Kardio-CT als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherungen zum 1. Januar 2025 die Bestimmung des koronaren Kalkscores aus prognostischen Gründen (ohne Kontrastmittel) unverändert eine „individuelle Gesundheitsleistung“ (IGeL) darstellt.

KARDIO-CT: STATIN JA ODER NEIN?

Beispiele für ein Kardio-CT zur Beurteilung des Herzinfarktrisikos im Rahmen der Primärprävention bei asymptomatischen Patienten. Die Aufnahmen erfolgten ohne Kontrastmittel und EKG-getriggert bei einem einzigen Atemanhalten. Die Strahlenexposition ist mit ca. 1 mSv vergleichsweise gering und in Anbetracht der Aussagekraft vertretbar. Im Bild oben ist jeweils das Brustbein und im Bild unten die Wirbelsäule zu erkennen. Dargestellt ist jeweils ein repräsentativer axialer Schnitt der gesamten tomographischen Serie.

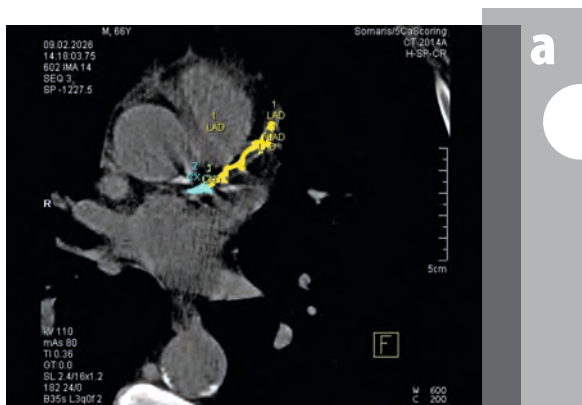


Abb. 1a) 66-jähriger Patient mit gut eingestellter arterieller Hypertonie und einem Nikotinkonsum von ca. 5 Zigarren/Jahr (!). Das Kardio-CT zeigt eine erhebliche kalzifizierte koronare Plaquelast, vor allem im Bereich des Ramus interventricularis anterior (LAD, gelb), aber auch im Bereich des Ramus circumflexus (CX, türkis). Neben dem CX sieht man eine Plaque in der Aortenwand (weiß), die von der Berechnung des koronaren Kalkscores ausgeschlossen werden muss. Bei einem Kalkscore von 1.149,5 liegt definitiv ein KHK-Äquivalent vor, sodass eine lipidsenkende Medikation aus prognostischen Gründen – unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins – dringend indiziert ist. Als Zielwert sollte dann leitlinienorientiert ein LDL-Cholesterin < 55 mg/dl angestrebt werden.

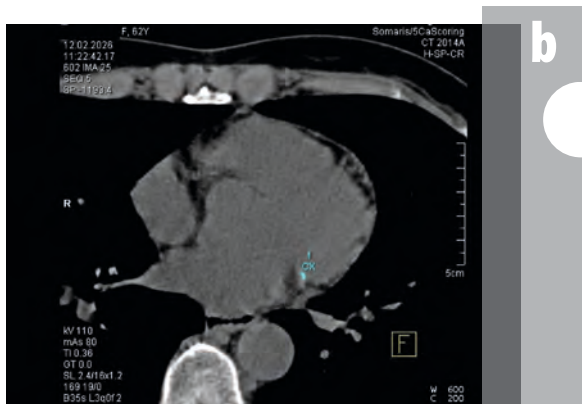


Abb. 1b) 62-jährige Patientin mit Linksschenkelblock und familiärer Disposition zu einer koronaren Herzkrankheit, das LDL-Cholesterin beträgt 134 mg/dl. Im Bereich des Ramus circumflexus (CX) zeigt sich ein kleiner kalzifizierter Plaque. Bei einem Kalkscore von 8,7 muss nicht unbedingt aus prognostischen Gründen eine lipidsenkende Medikation verordnet werden. Selbstverständlich Optimierung des Lebensstils.



Abb. 1c) 52-jähriger Patient mit gut eingestellter arterieller Hypertonie, Adipositas und Prädiabetes mellitus, das LDL-Cholesterin beträgt 124 mg/dl. Der koronare Kalkscore beträgt 0. Aufgrund aktueller Leitlinien muss aus prognostischen Gründen keine lipidsenkende Medikation eingenommen werden. Gemäß aktueller Leitlinie empfiehlt sich eine Verbesserung des Lebensstils, um ein LDL-Cholesterin von < 116 mg/dl zu erreichen.

Die Karotis-Sonographie als Entscheidungshilfe für den Einsatz von Lipidsenkern bei „zerebral asymptomatischen“ Personen – also im Rahmen der Primärprävention – ist ebenfalls keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) und somit auch eine IGeL-Leistung. Die Messung der Intima-Media-Dicke wird dabei nicht mehr in der Leitlinie empfohlen. In den für Deutschland gültigen S3-Leitlinien und in den ESC Leitlinien wird eine Statingabe bei „zerebral asymptomatischen“ Personen erst ab einem Stenosegrad von $\geq 50\%$ empfohlen. In einer „zerebral asymptomatischen“ Gruppe mittleren Alters ist aber nur bei einem von 200 sonographierten Patienten mit einem solchen Befund zu rechnen.

Ist die Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung gesichert, sollte nicht lange mit dem Beginn der Therapie gewartet werden, um das Auftreten von Herzinfarkten zu vermeiden („früher, niedriger, länger“).

WELCHE LDL-CHOLESTERIN-ZIELWERTE SIND ANZUSTREBEN?

Für den Einsatz von Lipidsenkern gibt es zwei Konzepte, die von verschiedenen Fachgesellschaften unterschiedlich vertre-

ten werden - ein „einfaches“ und ein „aufwendigeres“ Konzept: die von der hausärztlichen DEGAM vertretene „Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention“ wird von der Bundesärztekammer und der Nationalen Versorgungsleitlinie KHK unterstützt, aber von zahlreichen Fachgesellschaften, wie DGK (Kardiologie), DGIM (Innere Medizin), DDG (Diabetes mellitus), DHL (art. Hypertonie), DGPR (Rehabilitation) und DGSP (Sportmedizin) explizit abgelehnt.

■ **Das einfache Konzept: Strategie der fixen Statindosis**
Die wichtigsten Punkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die wissenschaftliche Argumentation dieses Konzepts basiert vor allen darauf, dass viele Studien, die eine Wirksamkeit der Statin-Therapie belegt haben, auf dem Prinzip der fixen Dosis beruhen, während sich die Zielwert-Strategie insbesondere aus Kohortenstudien ableitet. Die hier geführte Diskussion der Dosishöhe bezieht sich nur auf Statine, da für die anderen Lipidsenker ohnehin feste Dosen gelten. Eine Eskalation im Rahmen einer Kombinationstherapie steht hier nicht im Vordergrund. Nichtsdestoweniger unterstützen auch die Nationalen Versorgungsleitlinien bei manifester KHK, also im Rahmen der Sekundärprävention ein LDL-Cholesterin < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l).

■ **Das aufwendigere Konzept: individualisierte Zielwerte**
Das von der ESC in Leitlinien veröffentlichte und von den meisten fachärztlichen Gesellschaften unterstützte Konzept, den Zielwert für das LDL-Cholesterin vom individuellen Risiko abhängig zu machen, ist in den Tabellen 2 und 3 dargestellt. Abb. 2 unterstreicht den Hintergrund der Zielwertstrategie in schematischer

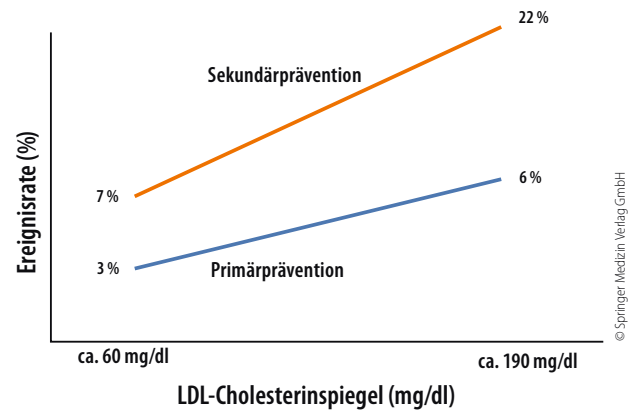


Abb. 2) Je niedriger der LDL-Cholesterinspiegel, desto geringer die Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Primärprävention: Patienten ohne bekannte Atherosklerose bei Einschluss oder ohne kardiovaskuläre Ereignisse; Sekundärprävention: Patienten mit bekannter Atherosklerose oder mit einem kardiovaskulären Ereignis vor Studieneinschluss.

Darstellung mehrerer Metaanalysen. Zum Erreichen der individuell festgelegten Zielwerte ist oft eine Kombinationstherapie mehrerer Lipidsenker erforderlich. Hierzu stehen Ezetimib, Bempedonsäure und PCSK9-Inhibitoren (monoklonale Antikörper oder RNA-Synthesehemmer) zur Verfügung. Eine nicht repräsentative Umfrage der Ärzte Zeitung ergab, dass 57% der Teilnehmenden die Zielwertstrategie anwenden, 22% verordnen eine die Fixdosistherapie. 12% versuchen mit Statinen

Tabelle 2: Vergleich der beiden unterschiedlichen Konzepte zur Anwendung von medikamentösen Lipidsenkern

	Strategie der fixen Statindosis	Individualisierte Zielwerte für das LDL-Cholesterin
Zeitlicher Aufwand	gering	größer
Weitere Lipidbestimmungen, Kontrolltermine	entfallen, keine oder wenige	mehrere erforderlich, bis Zielwert erreicht
Primärprävention	Bei einem 10-Jahresrisiko $\geq 20\%$ wird für ≤ 75 -Jährige ein Statin empfohlen, ebenso bei einem Risiko von 10 bis $< 20\%$ und deutlich erhöhtem altersbezogenem Risiko. Keine Empfehlungen für > 75 -Jährige. Keine Zielwerte für das LDL-C.	Zielwerte für das LDL-C siehe Tabelle 3
Höhe der Statin Dosis in der Primärprävention	„partizipative Entscheidung“, Patient als gleichberechtigter Partner, moderate Fixdosistherapie	je nach Verträglichkeit und Erreichen des Zielwertes
Einsatz weiterer Lipidsenker in der Primärprävention	Keine Eskalation vorgesehen: lediglich bei Abbruch einer Statintherapie wegen Nebenwirkungen und einem Risiko von $\geq 20\%$ in 10 Jahren kann eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedonsäure oder Fibraten empfohlen werden.	Eskalation je nach Verträglichkeit und Erreichen des Zielwertes Kombination mit Ezetimib, Bempedonsäure und/oder PCSK9-Inhibitoren, Fibrate werden nicht empfohlen.
Sekundärprävention (z.B. manifeste KHK)	LDL-C < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) oder mindestens 50%-ige Reduktion des LDL-C-Ausgangswertes	LDL-C < 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l) und einer mindestens 50%-Reduktion des LDL-C Ausgangswertes, siehe Tabelle 3
Verunsicherung der Patienten	geringer	höher
Kosten	Statine sind sehr kostengünstig und effektiv	kann bei Einsatz mehrerer Lipidsenker insbesondere bei Kombinationstherapie erheblich teurer werden

Die Fixdosis wird von der DEGAM empfohlen, die Strategie der individualisierten Zielwerte wird von folgenden Fachgesellschaften empfohlen ESC, DGK, DGIM, DGPR, DDG, DHL, DGSP. Weitgehende Übereinstimmung bei Zielwerten in der Sekundärprävention.

Tabelle 3: Leitlinienorientierte Zielwerte für das LDL-Cholesterin in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko

Parameter	niedriges Risiko	moderates Risiko	hohes Risiko	sehr hohes Risiko	extrem hohes Risiko
10-Jahresrisiko	<2%	≥2% bis <10%	≥10% bis <20%	≥20%	≥20%
Diabetes mellitus (DM)		Typ 1, Alter <35 J. Typ 2, Alter <50 J. DM-Dauer <10 Jahre ohne weitere RF	DM-Dauer ≥10 Jahre oder mit weiteren RF oder ohne Endorganschaden	Typ 1- Dauer >20 J. DM mit Endorganschaden, ≥3 RF	
weitere Haupt-Risikofaktoren (RF)			deutlich erhöhte einzelne RF, insbes.: Gesamtcholesterin > 310 mg/dl (>8 mmol/L) oder LDL-C > 190 mg/dl (4,9 mmol/L) oder Blutdruck ≥180/110 mmHg FH ohne weitere RF	FH mit weiterem RF „Primärprävention“: Stenose(n) >50% (koronar, femoral oder in A. Carotis) oder CAC >300 „Sekundärprävention“: CCS ± PCI ± Bypass-OP, Schlaganfall, TIA pAVK	erneute kardiovaskuläre Ereignisse unter maximal tolerierter Statindosis oder polyvaskuläre arterielle Erkrankung (z.B. KHK und pAVK)
Nierenfunktion			eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²	eGFR <30 mL/min/1,73 m ²	
Zielwerte für das LDL-Cholesterin	<116 mg/dl (3,0 mmol/L)	<100 mg/dl (2,6 mmol/L)	<70 mg/dl (1,8 mmol/L)	<55 mg/dl (1,4 mmol/L)	<40 mg/dl (1,0 mmol/L)

Selbstverständlich gilt für alle Risikogruppen eine individuelle Optimierung des Lebensstils.

LDL-C = LDL-Cholesterin, FH = Familiäre Hypercholesterinämie, KHK = Koronare Herzkrankheit, CAC = koronarer Kalkscore, CCS = Chronisches Koronarsyndrom, TIA = Transitorische ischämische Attacke, pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

den LDL-Wert um circa 40% zu senken und 9% haben eigene Zielwerte, die auf ihren persönlichen Erfahrungen basieren.

VERSORGUNGSSITUATION

Die LDL-Zielwerterreichung liegt bei nur etwa 20–25%. Sogar in der Sekundärprävention erreichten in einer Studie in 14 Ländern nur 19,2% der Postinfarktpatienten ihr LDL-Ziel unter 55 mg/dl. Es muss bezweifelt werden, dass die Strategie der fixen Statin-Dosis bessere Ergebnisse liefert. Die Adhärenz ist bei Lipidsenkern überraschend gering: So zeigte sich in einer Studie an 865.732 Patienten mit erster Statin-Verschreibung eine Adhärenz von nur 20,6% nach drei Jahren. Die Adhärenz für Ezetimib lag bei 22,3% und die von PCSK9-Antikörpern bei 50,9%.

Unter Studienbedingungen waren in Deutschland nach optimaler Einstellung alle Patienten ein Jahr nach Herzinfarkt im Zielbereich (< 55 mg/dl), aber nach einem weiteren Jahr nur noch in 60%. Strategien zur besseren Implementierung der Präventions-Leitlinien sind erforderlich.



Die Quellen, die für diesen Text verwendet wurden, finden Sie hier.

UNTERM STRICH

- ▶ Hohes LDL-Cholesterin ist ein Haupt-Risikofaktor für die Entwicklung und Progression der Atherosklerose.
- ▶ Die Unterscheidung zwischen „Primärprävention“ und „Sekundärprävention“ ist heute zu relativieren, da die Übergänge fließend und teils überlappend sind.
- ▶ In der „Sekundärprävention“ besteht allgemeiner Konsens, eine LDL-C-Senkung unter 55 mg/dl zügig anzustreben. Durch kluge (Kombinations)therapie gelingt das oft bei erhaltener guter Lebensqualität.
- ▶ In der „Primärprävention“ sind Lipidsenker laut G-BA Beschluss bei einem 10-Jahresrisiko von über 10% indiziert. Bei Werten unter 10% können Hochrisikopatienten durch eine Bildgebung identifiziert werden.
- ▶ Da die medikamentöse lipidsenkende Therapie lebenslang erfolgt, sind Maßnahmen zur Förderung der Therapietreue unumgänglich. Wir haben keine Kenntnislücke, sondern eine Umsetzungslücke. „Es ist nicht genug, zu wissen, man muss auch anwenden.“ (J. W. von Goethe)