

Neue AGLA-Empfehlungen

Mehr Optionen in der Sekundärprävention

Für die Senkung des LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Werts stehen in der Schweiz allmählich Präparate zur Verfügung, die bei ihrem kombinierten Einsatz eine Reduktion von bis zu 80 Prozent ermöglichen. Welche Kombinationen in welchen Fällen empfohlen sind, hat die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) in ihren neuen Empfehlungen festgehalten. Zusätzlich wurden die Limitationen von PCSK9-Hemmern gelockert, sodass diese in der Sekundärprävention bei Werten > 1,8 mmol/l trotz maximaler Statintherapie eingesetzt werden können.

Foto: zVg



Konstantinos Koskinas

Unter den modifizierbaren Risikofaktoren für eine atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) haben erhöhte Lipidwerte den grössten Anteil (1). Das ASCVD-Risiko korreliert proportional zum LDL-C-Spiegel, je höher die Werte, desto grösser das Risiko. Umgekehrt reduziert jede Senkung um 1 mmol/l das ASCVD-Risiko um 20 Prozent. Bei einem Patienten mit einem LDL-C-Wert von 4 mmol/l lasse sich ein solcher Lipidwert beispielsweise mit einem hochwirksamen Statin um etwa die Hälfte senken,

was in einer Risikoreduktion von 40 Prozent resultiere, berichtet Konstantinos Koskinas, Leiter Lipid und Diabetes & Herzsprechstunde, Universitäre Klinik für Kardiologie, Inselspital Bern, am virtuellen AGLA-Meeting. Durch Zugabe von weiteren Lipidsenkern wie beispielsweise Ezetimibe kann der LDL-C-Spiegel beziehungsweise das Risiko weiter gesenkt werden. Aus klinischer Sicht besteht laut Koskinas keine untere Limite (< 1 mmol/l) zur Lipidsenkung, je tiefer der Wert, desto besser (2). Gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) sollte der LDL-C-Wert umso tiefer gesenkt werden, je höher das kardiovaskuläre Risiko ist: bei tiefem Risiko auf 3,0 mmol/l, bei moderatem Risiko auf 2,6 mmol/l, bei hohem Risiko auf 1,8 mmol/l und bei sehr hohem Risiko auf 1,4 mmol/l (3). Das kardiovaskuläre Risiko einer Person kann mit einem Risikorechner, beispielsweise mit dem der AGLA ([Link](#)), anhand der Parameter Alter, Geschlecht, Blutdruck, LDL, HDL, Triglyzeride, Raucherstatus und Familienanamnese ermittelt werden.

Therapeutische Trägheit als Ursache

Trotz der eindrucksvollen Risikoreduktionen, die sich mit einer rigorosen LDL-C-Senkung erreichen lassen, kommen in europäischen und schweizerischen Kohortenuntersuchungen aber nur etwa 20 bis 37,5 Prozent der Patienten mit einer bekannten kardiovaskulären Erkrankung, was einem sehr hohen Risiko entspricht, auf den früher gültigen LDL-C-Zielwert von < 1,8 mmol/l (4–6). Mit dem zurzeit geltenden

Zielwert von < 1,4 mmol/l würde für Patienten mit sehr hohem Risiko dieser ohnehin schon bescheidene Anteil noch weiter schrumpfen, so Koskinas. Die Gründe für die schlechte Einhaltung der Zielwerte wurden in einer schwedischen Kohortenstudie bei Post-Infarkt-Patienten untersucht. Die Autoren identifizierten eine therapeutische Trägheit (therapeutic inertia), denn nur etwa die Hälfte der Patienten erhielt eine hochwirksame Statintherapie zum Zeitpunkt der Spitalentlassung und 1 Jahr danach (7).

Verstärkte der Lipidsenkung

Der Behandlungsalgorithmus der ESC-Guidelines sieht im ersten Schritt eine Lipidsenkung mit den hochwirksamen Statinen Atorvastatin (≥ 40 mg) und Rosuvastatin (≥ 20 mg) vor, womit eine Senkung des LDL-C-Werts von etwa 45 Prozent erzielt werden kann. Mit der zusätzlichen Gabe von Ezetimibe (10 mg) ist eine weitere Senkung von 20 Prozent erreichbar, mit zusätzlichen PCSK9-Hemmern eine Reduktion um 60 Prozent (3).

Mit den beiden PCSK9-Antikörpern Evolocumab und Alirocumab zusätzlich zu einer Standardtherapie lässt sich der Lipidspiegel, verglichen mit der Standardtherapie, allein um 61 beziehungsweise 62 Prozent senken (8, 9). Bei Post-Infarkt-Patienten zeigte die kürzlich publizierte PACMAN-AMI-Studie mit Alirocumab versus Placebo zusätzlich zu einer hochwirksamen Statintherapie nach 52 Wochen in der Verumgruppe eine signifikant stärkere Plaqueregression in den Arterien, die nicht vom Infarkt betroffen waren (10).

In den letzten Jahren sind weitere therapeutische Optionen dazugekommen. Dazu gehört Inclisiran, ein Small-Interfering-RNA-(siRNA-)Molekül, das durch RNA-Interferenz selektiv die Synthese von hepatischer PCSK9 verhindert. Inclisiran wird subkutan injiziert, anfänglich 3-monatlich und anschliessend halbjährlich. Mit Inclisiran zusätzlich zu einer maximal verträglich dosierten Statintherapie sinkt der LDL-C-Spiegel bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie oder ASCVD um etwa 50 Prozent im Vergleich zur Statintherapie allein, wie die ORION-Studien zeigen konnten (11, 12). Bis auf Reaktionen an der Injektionsstelle zeigte sich für

Lp(a) – ist das wichtig, und wozu messen?

Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse steigt nicht nur mit zunehmendem LDL-Cholesterin-(LDL-C-)Wert, sondern auch mit steigendem Lipoprotein(a)-(Lp[a]-)Wert nahezu linear (16). Bei Lp(a)-Werten zwischen 75 und 125 nmol/l steige das Risiko leicht an, wovon etwa 10 Prozent der Bevölkerung betroffen seien, etwa 20 Prozent der Bevölkerung hätten mit Werten > 125 nmol/l ein höheres Risiko (17), wie Prof. Florian Kronenberg, Institut für Genetische Epidemiologie, Medizinische Universität, Innsbruck, Mitverfasser des Consensus-Statements zum Lp(a), ausführte. Lp(a)-Werte sind grösstenteils (ca. 90%) genetisch determiniert; Ethnie, Nierenfunktion (Anstieg bei Dysfunktion), Leberfunktion (Abfall bei Dysfunktion) beeinflussen die Werte ebenfalls. Weil ein erhöhter Lp(a)-Wert selbst bei normalen LDL-C-Werten ein unabhängiger Risikofaktor sei (18), werde das absolute Risiko für atherosklerotisch bedingte kardiovaskuläre Ereignisse derzeit permanent bis zum 3-Fachen unterschätzt, so der Experte. Obschon es derzeit noch keine Therapie gegen zu hohe Lp(a)-Werte gibt, sollte es dennoch bei Erwachsenen mindestens 1-mal gemessen werden, um jene mit einem hohen Risiko zu erkennen. Das eröffnet zumindest die Möglichkeit, andere allfällig vorhandene Risikofaktoren schon frühzeitig zu behandeln respektive zu modifizieren.

diese Therapie keine signifikant erhöhte Nebenwirkungsrate, verglichen mit den Placebogruppen (11). Ob Inclisiran zusätzlich zu den LDL-C-Werten die klinischen Ereignisse reduzieren kann, wird die derzeit laufende kardiovaskuläre Outcome-Studie ORION-4 zeigen, deren Resultate in etwa 2 bis 3 Jahren erwartet werden (13).

Eine weitere Möglichkeit zur verstärkten Lipidsenkung ist die Zugabe von Bempedoinsäure. Bempedoinsäure ist ein Prodrug, das in der Leber aktiviert wird. Die aktive Wirkform hemmt wie die Statine die Cholesterinsynthese, greift aber an einer anderen Stelle durch Hemmung der ATP-Zitrat-Lyase an. Die Suppression der Cholesterinsynthese ist leberspezifisch. Das Bempedoinsäure aktivierende Enzym ist in Skelettmuskelzellen nicht vorhanden, sodass dieser Wirkstoff anders als die Statine keine muskulären Nebenwirkungen haben sollte (14). Bempedoinsäure bewirkt nach 12 Wochen Therapie eine LDL-C-Senkung von 19 Prozent, in Kombination mit Ezetimibe eine Senkung von 38 Prozent (15).

Neue Empfehlungen der AGLA

Die AGLA hat im Jahr 2022 ihre Empfehlungen überarbeitet. Gemäss diesen soll bei Patienten mit hohem Risiko das LDL-C mit einem hochwirksamen Statin auf < 1,8 mmol/l und um mindestens 50 Prozent gesenkt werden. Ist das nicht

möglich, soll die Therapie mit Ezetimibe kombiniert werden, um den Zielwert zu erreichen. Im Fall einer familiären Hypercholesterinämie soll die Therapie je nach zusätzlich vorhandenen Risikofaktoren mit Ezetimibe und Bempedoinsäure oder mit einem PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab oder Inclisiran) erfolgen.

Bei Patienten mit sehr hohem Risiko beträgt der LDL-C-Zielwert < 1,4 mmol/l plus Senkung um mindestens 50 Prozent. Kann dieses Ziel mit einem hochwirksamen Statin nicht erreicht werden, hängt das weitere Vorgehen davon ab, ob eine manifeste ASCVD vorliegt oder nicht. Wenn dies nicht der Fall ist, soll mit Ezetimibe kombiniert werden. Sinken die Werte bei manifester ASCVD auf $\leq 1,8$ mmol/l, empfiehlt die AGLA die Gabe von Ezetimibe. Kann dagegen mit hochwirksamen Statinen eine Senkung $\leq 1,8$ mmol/l nicht erreicht werden, ist der nächste Schritt entweder der Einsatz eines PCSK9-Hemmers mit oder ohne Ezetimibe oder Ezetimibe gefolgt von Bempedoinsäure. Die Kombination eines PCSK9-Hemmers mit Bempedoinsäure ist nicht erstattungsfähig.

Bei Erreichen der Zielwerte soll die Therapie jeweils kontrolliert fortgesetzt werden. Eine Nachkontrolle des LDL-C-Werts empfiehlt die AGLA bei erreichten Zielwerten 1-mal im Jahr durchzuführen, bei entsprechender klinischer Situation häufiger. Die AGLA-Empfehlungen unterscheiden sich von jenen der ESC, was den in der Schweiz geltenden Limitationen der verschiedenen Präparate geschuldet sei, so Koskinas. Bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ist der Einsatz von PCSK9-Hemmern oder Bempedoinsäure plus Ezetimibe bei Nichterreichen von Werten $\leq 2,6$ mmol/l trotz maximaler Statintherapie erlaubt. ▲

Valérie Herzog

Quelle: AGLA-Meeting, 1.12.2022, virtuell, AGLA-Empfehlungen 2023, www.agla.ch

Referenzen:

1. Yusuf S et al.: Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-952.
2. Cannon CP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387-2397.
3. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019;290:140-205.
4. Reiner Z et al.: Lipid lowering drug therapy in patients with coronary heart disease from 24 European countries – Findings from the EUROASPIRE IV survey. *Atherosclerosis*. 2016;246:243-250.
5. De Backer G et al.: Management of dyslipidaemia in patients with coronary heart disease: Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey in 27 countries. *Atherosclerosis*. 2019;285:135-146.
6. Koskinas KC et al.: *Eur J Prev Cardiol*. 2021;23(28(1)):59-65.
7. Schubert J et al.: Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021;42(3):243-252.
8. Sabatine MS et al.: Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1500-1509.
9. Robinson JG et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1489-1499.
10. Råber L et al.: Effect of alirocumab added to high-intensity statin therapy on coronary atherosclerosis in patients with acute myocardial infarction: The PACMAN-AMI randomized clinical trial. *JAMA*. 2022;327(18):1771-1781.
11. Raal FJ et al.: Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1520-1530.
12. Ray KK et al.: Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med*. 2020;382(16):1507-1519.

Nützlicher Link:



AGLA-Risikorechner
<https://www.rosenfluh.ch/qr/aglarisikorechner>

13. A randomized trial assessing the effects of inclisiran on clinical outcomes among people with cardiovascular disease (ORION-4). ClinicalTrials.gov; NCT03705234. Letzter Zugriff: 15.12.2022
14. Pinkosky SL et al.: Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016;7:13457.
15. Ballantyne CM 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(6):593-603.
16. Kronenberg F et al.: et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022;43(39):3925-3946.
17. Kronenberg F et al.: Consensus and guidelines on lipoprotein(a) – seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol.* 2022;33(6):342-352.
18. Madsen CM et al.: Lipoprotein(a)-lowering by 50 mg/dL (105 nmol/L) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(1):255-266.