

Lipidtherapie-Update

LDL: Nicht nur der Einzelwert, sondern Gesamtexposition und Risikomodifikatoren zählen

Eine risikoadaptierte Senkung des LDL-Cholesterins ist zur Prävention von atherosklerosebedingten kardiovaskulären Ereignissen notwendig und reduziert das Risiko wirksam. Wie Risikomodifikatoren die Situation zusätzlich verändern und ob eine starke Absenkung des LDL-C-Spiegels auch gefahrlos für andere Organe ist, erläuterte Dr. Lilian Sewing, Universitätsspital Basel, an einer FOMF-Veranstaltung.

Für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos auf Basis des LDL-Cholesterins (LDL-C) ist nicht nur der aktuelle Messwert relevant, sondern auch die kumulative LDL-Belastung über die Lebenszeit. Diese kumulative LDL-C-Exposition (LDL-Jahre: LDL in mg/dl \times Alter) lässt das kardiovaskuläre Risiko ab einem Schwellenwert von 5000 LDL-Jahren exponentiell ansteigen. Bei einem LDL-C-Spiegel von 3,3 mmol/l (127,6 mg/dl) wird dieser Schwellenwert im Alter von 40 Jahren erreicht: Demnach steigt das kardiovaskuläre Risiko in den folgenden Jahren ohne Behandlung exponentiell an, d.h. es verdoppelt sich etwa alle zehn Jahre (1), wie Dr. Sewing vorrechnete. Abhängig von der Höhe des LDL-C-Spiegels wird dieser Schwellenwert früher oder später erreicht. Somit entscheidet der Zeitpunkt, an dem eine LDL-C-Senkung erfolgt, über das kumulative Risiko. Das bedeutet, dass eine moderate Senkung über viele Jahre, angefangen in jungen Jahren, oft die effizientere Prävention darstellt als der Beginn einer aggressiven Senkung in späterem Lebensalter.

Plauegrösse reduzieren

Gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) lässt sich das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignis-

nisse pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung über 5 Jahre um zirka 20% reduzieren (2).

Bei Hochrisikopatienten bewirkt eine LDL-C-Senkung $< 1,7$ mmol/l eine Reduktion des prozentualen Atheromvolumens einer vulnerablen Plaque und eine Senkung $< 1,4$ mmol/l eine signifikante Plauestabilisierung durch Verkleinerung des Lipidkerns und Verdickung der fibrösen Kappe, wie Dr. Sewing erklärte (3,4). Unter anderem vor diesem Hintergrund wurde für Patienten mit extrem hohem Risiko, d.h. mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen unter maximaler Statintherapie oder polyvaskulärer Erkrankung, das LDL-C-Ziel noch weiter auf < 1 mmol/l reduziert (5).

Je tiefer, desto besser?

Eine derart starke Absenkung des LDL-C-Spiegels zeigte hinsichtlich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen keine Nachteile – im Gegenteil: die Ereignisrate sank mit abnehmendem LDL-C-Wert bis zu einem Wert von 0,65 mmol/l ohne J-Kurve immer tiefer (6). Auch andere Gefahren wie z.B. intrakranielle Blutungen oder kognitiver Abbau scheinen mit tiefem LDL-C-Spiegel nicht zuzunehmen. In einer Studie mit Patienten nach atherosklerotischem ischämischen Hirnschlag oder transientser ischämischer Attacke wurde der LDL-C-Wert in der einen Gruppe auf den Zielwert von 2,6 mmol/l abgesenkt und in der anderen Gruppe auf 1,8 mmol/l. In einer Follow-up-Phase von dreieinhalb Jahren zeigte sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich intrakranieller Blutungen (7).

In einer weiteren Studie (EBBINGHAUS-OLE) wurden die kognitiven Fähigkeiten bei 473 median 62-jährigen Patienten mit atherosklerosebedingter kardiovaskulärer Erkrankung ohne kognitive Dysfunktion untersucht. Die Teilnehmer standen unter einer PCSK9-Hemmer/Statintherapie, und ihr medianer LDL-C-Spiegel lag bei 0,8 mmol/l. Während der Follow-up-Phase von 5–7 Jahren wurden die Patienten jährlich hinsichtlich Veränderung der kognitiven und der Exekutivfunktionen getestet. Nach Studienende zeigte sich kein Unterschied in den kognitiven Funktionen im Vergleich zum Ausgangswert (8).

KURZ UND BÜNDIG

- Bei sehr niedrigem LDL-C-Spiegel regrediert auch die Plaque.
- Bei sehr niedrigem LDL-C-Spiegel sinkt das kardiovaskuläre Risiko.
- Ein sehr niedriger LDL-C-Spiegel erhöht das Risiko für Demenz oder intrakranielle Blutungen nicht.
- Lebensstilmassnahmen und Supplemente haben wenig Effekt auf den LDL-C-Spiegel.
- Nach einem Myokardinfarkt sollte das LDL-C schnell gesenkt werden, am besten gleich mit einer Kombinationstherapie.
- Lp(a) sollte einmalig bestimmt werden.

Risikomodifikatoren

Bei Vorliegen eines Risikomodifikators erhöht sich die kardiovaskuläre Risikoklasse um eine Stufe.

- positive Familienanamnese
- Ethnie (z.B. aus Südostasien)
- Stress
- Einsamkeit
- Adipositas
- Bewegungsmangel
- Präeklampsie
- chronisch entzündliche oder Autoimmunerkrankungen
- HIV
- schwere psychiatrische Störungen
- obstruktive Schlafapnoe
- erhöhtes Lp(a) (> 50 mg/dl bzw. > 105 nmol/l)
- konstant erhöhtes hochsensitives (hs-) CRP (> 2 mg/l)
- erhöhter Kalziumscore (CAC)

Quelle: mod. nach (5)

Gibt es Alternativen zu Medikamenten?

Eine Lipidsenkung ohne pharmakologische Massnahmen ist möglich, doch ist der Effekt eher bescheiden, gerade bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, wie Dr. Sewing berichtete. Mit einer Umstellung auf eine mediterrane Ernährung kann realistischere eine LDL-C-Senkung um 10–15% erwartet werden. Allerdings gibt es interindividuelle Unterschiede, zudem werden laut der Referentin die Triglyzeride damit sehr effektiv gesenkt. Körperliche Aktivität von 150–300 Minuten pro Woche als weitere Möglichkeit senkt das LDL durchschnittlich um zirka 5%, die Triglyzeride jedoch um 25%. Auch eine Gewichtsreduktion, wie zum Beispiel mittels GLP-1-Rezeptoragonisten, senkt das LDL-C in der Regel mit 5–10% nur geringgradig.

Was Nahrungsergänzungsmittel im Vergleich zu einem Statin bewirken können, wurde in einer einfach verblindeten Studie mit 190 Teilnehmern mit hohem kardiovaskulären Risiko untersucht. Dabei wurde die Wirksamkeit von Rosuvastatin (5 mg) vs. Placebo, Fischöl, Zimt, Knoblauch, Kurkuma, pflanzliche Steroide und roten Reis verglichen. Während Rosuvastatin den LDL-C-Wert nach einem Monat um 38% relevant reduzierte, betrug die Senkungen bei Kurkuma 1,3%, bei Fischöl 3,4%, bei pflanzlichen Steroiden 4,4% und bei rotem Reis 6,6%. Unter Knoblauch stieg er um 5,5% (9). Diese Resultate trugen massgeblich dazu bei, dass in den aktualisierten Guidelines von einer Gabe von Nahrungsergänzungsmitteln oder Vitaminen ohne Nachweis einer signifikanten Senkung des LDL-C-Spiegels zur Risikoreduktion von atherosklerosebedingten kardiovaskulären Erkrankungen abgeraten wird (5).

Pharmakologische Intervention ist effektiv

Im Gegensatz zu nicht pharmakologischen Massnahmen, die als Ergänzung durchaus ihren Platz in der Therapie ha-

ben, sind medikamentöse Interventionen viel wirksamer. Mit einem hochintensiven Statin kann eine Senkung von bis zu 50% erreicht werden, zusammen mit Ezetimib bis zu 60%. Mit Bempedoinsäure kann eine Senkung von 23%, zusammen mit Ezetimib bis 38% und mit einem hochintensiven Statin zusätzlich zu beiden bis zu 68% erzielt werden. Ein PCSK9-Hemmer erreicht eine Senkung von bis zu 60%, zusammen mit einem hochintensiven Statin bis zu 75% und mit zusätzlich Ezetimib zu beiden bis zu 80% (5). Ziel der LDL-C-Senkung ist die Reduktion des kardiovaskulären Risikos. Das haben alle erwähnten Substanzen einzeln im Vergleich zu Placebo beweisen können: Simvastatin/Ezetimib –6,4% im Vergleich zu Simvastatin allein (10), Bempedoinsäure –13% im Vergleich zu Placebo (11), PCSK9-Hemmer bzw. Evolocumab –15% (12) und Alirocumab –15% (13) jeweils im Vergleich zu Placebo.

Praktisches Vorgehen

Nach der Festlegung des kardiovaskulären Risikos, errechnet mit dem AGLA-Rechner oder mit dem SCORE-Rechner, wird das LDL-C-Ziel festgelegt. Bei intermediärem Risiko gilt ein LDL-C-Ziel von < 2,6 mmol/l, bei hohem Risiko < 1,8 mmol/l + 50% Reduktion und bei sehr hohem Risiko ein Ziel von < 1,4 mmol/l + 50% Reduktion. Zur Erreichung dieser Ziele werden zunächst Lifestylemassnahmen und ein Statin in maximal verträglicher Dosierung eingesetzt.

Wird das Ziel damit nicht erreicht, kann Ezetimib zugesetzt werden und in der Folge bei hohem Risiko auch Bempedoinsäure. Reicht diese Dreierkombination noch nicht aus, ist der Einsatz von einem PCSK9-Hemmer empfohlen. Die Eskalation nach diesem Schema ist zwar in den Guidelines so verankert, doch kann letztlich viel Zeit vergehen, bis die Zielwerte tatsächlich erreicht sind. Deshalb empfehlen die Guidelines, in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt die Therapie nach Spitalentlassung direkt mit einer Kombination von Statin/Ezetimib zu beginnen (5). Denn schon nur eine Verzögerung um vier Monate, d.h. Statin zu Beginn und 13 Wochen später zusätzlich Ezetimib, lässt das Risiko für ein erneutes Ereignis im Vergleich zur Kombination sehr deutlich ansteigen, wie eine schwedische Registerstudie nahelegt (14).

Risikoverstärker Lp(a)

In der Primärprävention dagegen kann mit dem klassischen Schema begonnen werden. Ergibt die Risikoeinteilung nach SCORE2 (für vermeintlich Gesunde) keine klare Anweisung für eine Statintherapie, sollten zusätzlich Risikomodifikatoren in Betracht gezogen werden. Das sind Faktoren, die auf das Risiko zusätzlich verstärkend wirken (5), wie unter anderen (*Kasten*) ein erhöhtes Lipoprotein (a) (Lp[a]). Eine Lp(a)-Erhöhung ist zu > 90% genetisch determiniert, wovon 20–25% der Europäer und Nordamerikaner betroffen sind. Erhöhtes Lp(a) potenziert einerseits das kardiovaskuläre Risiko bis zu dreifach (5,15) und kann andererseits auch dazu führen, dass ein Patient auf eine Statintherapie nicht genügend anspricht (Statinresistenz), wie Dr. Sewing er-

klärte. Aus diesen Gründen sollte bei jedem Patienten einmalig eine Lp(a)-Messung erfolgen, um das weitere Vorgehen bestimmen zu können. Werte < 30 mg/dl (< 62 nmol/l) gelten als nicht erhöht, bei Werten zwischen 30 und 50 mg/dl (62–105 nmol/l) besteht ein moderates kardiovaskuläres Risiko und Werte über dem Schwellenwert > 50 mg/dl (> 105 nmol/l) gelten als Risikomodifikator, was bedeutet, dass der Patient eine Risikoklasse höhergestuft werden sollte (5), wie Dr. Sewing erläuterte.

Um dem Patienten das gestiegene Risiko zu veranschaulichen, kann ein Lp(a)-Kalkulator herangezogen werden, mit dem das kardiovaskuläre Risiko mit und ohne Lp(a) bis zum 80. Altersjahr angezeigt wird. Grundlage dafür sind Alter, Geschlecht, Grösse, Gewicht, Blutdruck, Lipidwerte und Angaben über Risikofaktoren wie Diabetes, Rauchen und Familienanamnese (s. *Linktipp*).

Liegt bei einem Patienten ein relevant erhöhtes Lp(a) vor, müssen die kardiovaskulären Risikofaktoren umso rigoroser kontrolliert werden. Denn die klassischen LDL-C-Senker haben keinen senkenden Effekt auf Lp(a), bis auf Inclisiran (–22%) und PCSK9-Hemmer (–29%) (16), und spezifische Medikamente sind noch nicht verfügbar. In der Entwicklung am weitesten fortgeschritten ist Pelacarsen, ein Antisense-Oligonukleotid, dessen kardiovaskuläre Outcomedaten noch in diesem Jahr erwartet werden. Pelacarsen reduziert den Lp(a)-Spiegel um 80% (15). In weiterer Entwicklung sind siRNA Olpasiran, Zerlasiran und Lepodisiran, die eine Lp(a)-Spiegelsenkung um 98% bewirken (15). □

Valérie Herzog

Quelle: «Lipidtherapie 2026 – Update, Strategien & Praxistipps», FOMF Allgemeine Innere Medizin Update Refresher, 29.1.2026, Basel

Referenzen:

1. Ference BA et al.: Reprint of: Impact of Lipids on Cardiovascular Health: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018 Dec 11;72(23 Pt B):2980-2995. doi:10.1016/j.jacc.2018.10.021
2. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455
3. Di Giovanni G et al.: Impact of lipid lowering on coronary atherosclerosis moving from the lumen to the artery wall. *Atherosclerosis.* 2023;367:8-14. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2023.01.017
4. Iatan I et al.: Atherosclerotic Coronary Plaque Regression and Risk of Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Updated Meta-Regression Analysis. *JAMA Cardiol.* 2023;8(10):937-945. doi:10.1001/jamacardio.2023.2731
5. Mach F et al.: 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025;46:4359-4378. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190
6. Ray KK et al.: Reductions in Atherogenic Lipids and Major Cardiovascular Events: A Pooled Analysis of 10 ODYSSEY Trials Comparing Alirocumab With Control. *Circulation.* 2016;134(24):1931-1943. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604
7. Amarenco P et al.: A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(1):9. doi:10.1056/NEJMoa1910355
8. Zimerman A et al.: Long-Term Cognitive Safety of Achieving Very Low LDL Cholesterol with Evolocumab. *NEJM Evid.* 2025;4(1):EVIDoA2400112. doi:10.1056/EVIDoA2400112
9. Laffin LJ et al.: Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):1-12. doi:10.1016/j.jacc.2022.10.013
10. Cannon CP et al.: Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2015;372(25):2387-2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489
11. Nissen SE et al.: Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023;388(15):1353-1364. doi:10.1056/NEJMoa2215024
12. Sabatine MS et al.: Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1713-1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664
13. Schwartz GG et al.: Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2097-2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174
14. Schubert J et al.: Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J.* 2024;45(39):4204-4215. doi:10.1093/eurheartj/ehae576
15. Nordestgaard BG et al.: Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet.* 2024;404(10459):1255-1264. doi:10.1016/S0140-6736(24)01308-4
16. Xie S et al.: Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis.* 2025;408:120420. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420

LINKTIPP



Lp(a)-Risikokalkulator