DFP Literaturstudium

akademie
für labormedizinische Fort- und Weiterbildung.

Lipidstoffwechsel- Wo stehen wir heute?

Teil 2 Therapie und Risikostratifizierung

Autor:innen

Risikostratifizierung und Lipidziele
Dr. Alfred Popp
Erster Oberarzt an der 1. Medizinischen Abteilung, LK Stockerau

Orale Lipidtherapie
Dr. Helmut Brath
Oberarzt an der Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz im Gesundheitszentrum Favoriten, Wien

Injizierbare Lipidsenkung
Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder Konventhospital Linz

Lp(a) – Licht am Horizont
Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter Speidl
Leiter der Kardiologischen Pflegeambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MedUni Wien

Bedeutung der Lipide in der Neurologie
Priv.-Doz.in Dr.in Julia Ferrari
Vorständin der Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Lecture Board
Dr. Bernhard Mühl
Univ.-Prof. Dr. Susanne Spitzauer
Beide: Gruppenpraxis labors.at, Wien

Im Rahmen der „Langen Nacht der Lipide“ am 28. Januar 2025 widmeten sich Expert:innen dem aktuellen Stand der Wissenschaft rund um LDL-Cholesterin, Atherosklerose und kardiovaskuläre Prävention. Im Zentrum stand dabei das LDL-Cholesterin als zentraler Risikofaktor für Herzinfarkt und Schlaganfall. Zu den weiteren Themen gehörten unter anderem Inflammation, Plaque-Erosion, die Hypertriglyzeridämie, Lipoprotein (a) und CHIP. Der vorliegende Artikel bietet ein Update zur aktuellen Evidenz und beleuchtet neue therapeutische Möglichkeiten sowie diagnostische Werkzeuge.

CHOLESTERIN Allianz

akademie
für labormedizinische Fort- und Weiterbildung.

Inhalt

Risikostratifizierung und Lipidziele 4
Orale Lipidtherapie 10
Injizierbare Lipidsenkung 14
Lp(a) – Licht am Horizont 21
Bedeutung der Lipide in der Neurologie 30

Risikostratifizierung und Lipidziele

Dr. Alfred Popp
Erster Oberarzt an der 1. Medizinischen Abteilung, LK Stockerau

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weltweit Todesursache Nummer Eins. Ganz vorne liegen dabei die atherosklerotisch bedingten Ereignisse, allen voran der Myokardinfarkt und der ischämische Insult. Die wenigsten Risikofaktoren sind nicht beeinflussbar; dazu gehören Alter, Geschlecht, Familienanamnese und Lipoprotein (a). Im individuellen Einflussbereich liegen dagegen deutlich mehr Risikofaktoren: Bewegungsmangel, Tabakrauchen, arterielle Hypertension, Diabetes mellitus Typ 2, Dyslipidämien, abdominale Adipositas, obst- und gemüsearme Ernährung sowie Alkoholkonsum und psychosoziale Probleme. Diese neun beeinflussbaren Risikofaktoren machen über 90 Prozent des Risikos für einen ersten Myokardinfarkt aus. (Abb. 25)

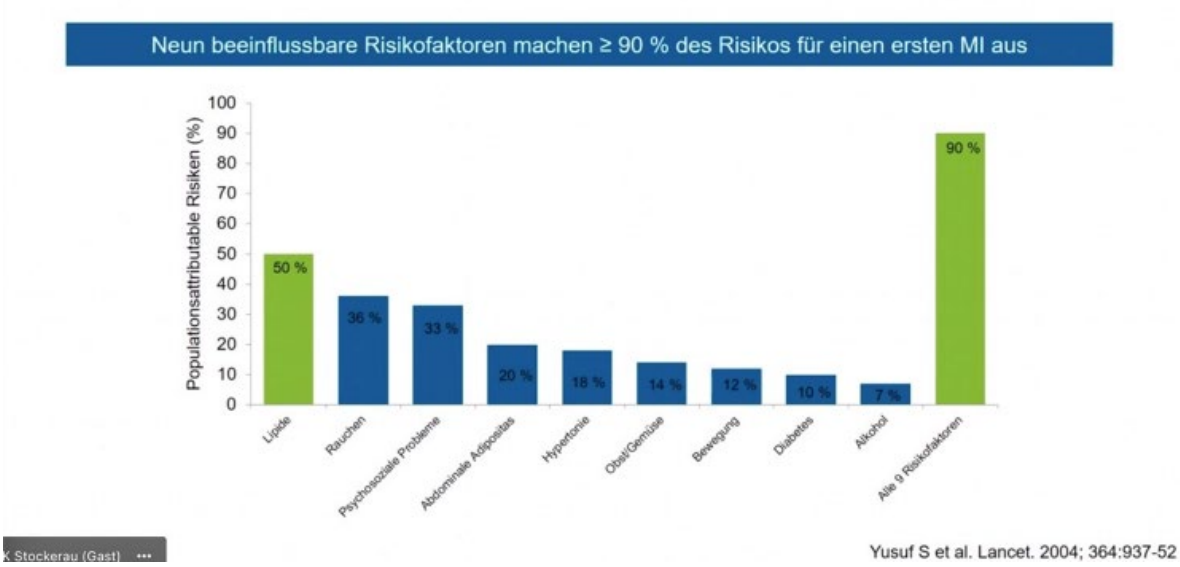


Abb. 25: LDL-Cholesterin ist einer der wichtigsten beeinflussbaren Risikofaktoren. *Yusuf S et al. Lancet. 2004; 364;937-52*

Kumulative LDL-Lebenszeitbelastung

Vergleichbar mit den sogenannten Pack Years beim Zigarettenrauchen geht man bei der kumulativen LDL-Lebenszeitbelastung davon aus, dass eine hohe Exposition über einen kurzen Zeitraum gleichbedeutend ist wie die halbe Exposition über den doppelten Zeitraum. Zudem gibt es eine Schwelle an kumulativer Lebenszeitbelastung, ab der die Total Plaque Burden signifikant wird, und diese liegt bei etwa 5.000 mg/dl. Liegt das LDL-Cholesterin schon bei einem Fünfjährigen bei 200 mg/dl, würde die Total Plaque Burden schon mit 25 Jahren erreicht, während jemand mit einem LDL-Cholesterin von 80 mg/dl erst mit Mitte 60 an diese Schwelle gelangt. (Abb. 26)

Immer wieder werden in der Praxis gesunde Patient:innen mit familiärer Belastung vorstellig. In diesen Fällen ist individuell über eine Statintherapie zu entscheiden. So kann ein 20-jähriger Mann mit erhöhtem Lipoprotein (a), dessen Vater mit 45 Jahren einen Bypass erhalten hat, durchaus eine Statintherapie beginnen. Bei jungen Frauen ist selbstverständlich der Kinderwunsch abzuklären.

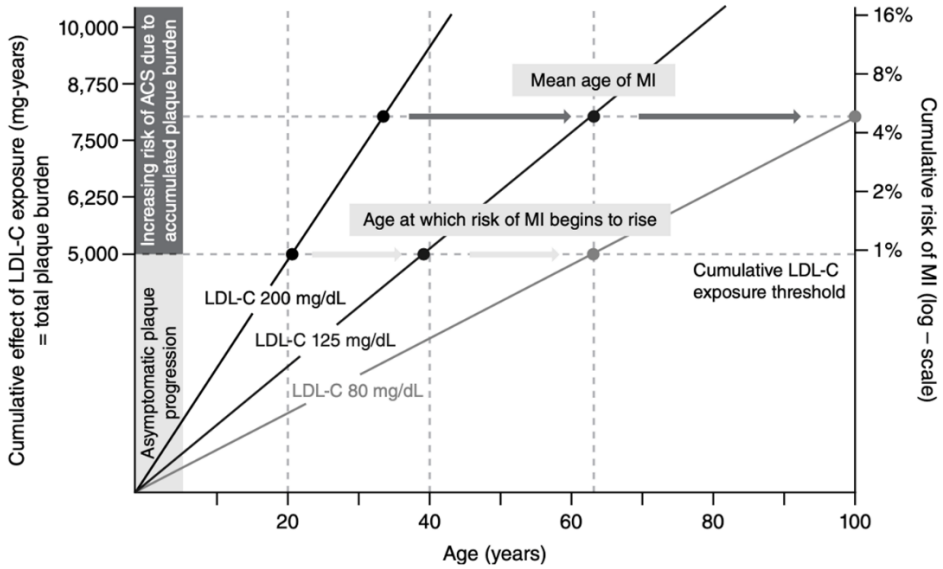


Abb. 26: Kumulative LDL-Cholesterin-Lebenszeitbelastung. *Underberg P, et al. Postgrad Med. 2022;134(8):752-762.*

LDL: The Lower the Better

Es geht also darum, das LDL-Cholesterin möglichst früh zu senken und nach der Maxime „The Lower the Better" zu handeln. Eine Meta-Analyse mit 170.000 Patient:innen aus 26 randomisierten Studien zur Statintherapie zeigt: Gelingt es, das LDL-Cholesterin um etwa 40 mg/dl zu senken, entspricht dies einer Risikoreduktion von 22 Prozent. Eine Senkung des LDL-Cholesterin-Plasma-Spiegels mittels Statinen führte zu einer dosisabhängigen Reduktion der kardiovaskulären Events, wie Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod über die mittlere Therapiedauer von fünf Jahren.[1] (Abb. 27) Die Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) liefern hierzu konkrete Handlungsempfehlungen.

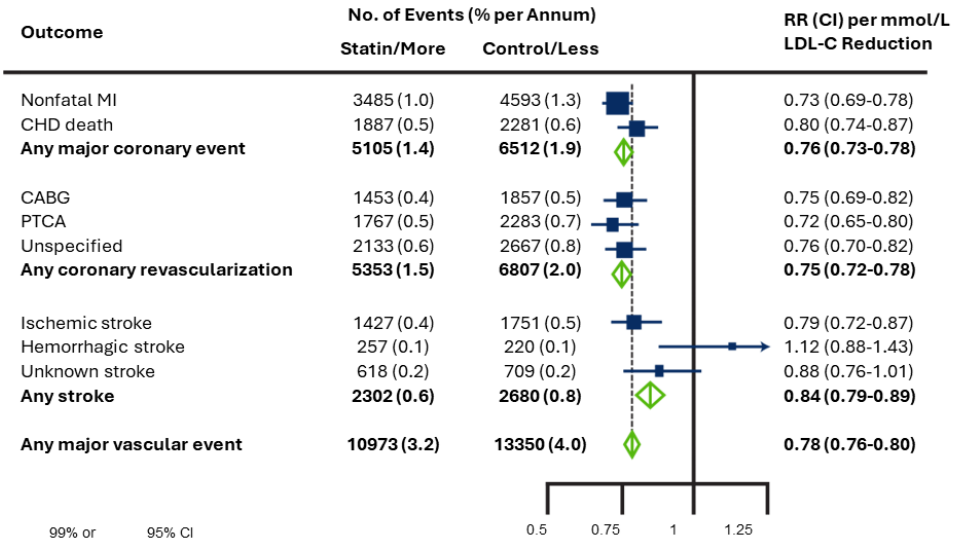


Abb. 27: The Lower the Better: Niedriges LDL-Cholesterin reduziert das kardiovaskuläre Risiko. *Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration, et al. Lancet. 2010;376:1670-1681.*

[1] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224.

Scores zur kardiovaskulären Risikoeinschätzung
Ein Ziel unserer täglichen Arbeit liegt darin, eine Risikoeinschätzung für jede:n Patient:in zu erstellen. Dafür stehen verschiedene Scores zur Verfügung, die meistens einen Zeitraum von zehn Jahren abdecken. In den ESC-Guidelines 2019 wurden diese Risikokategorien erstmals dargestellt.

Die Patient:innen werden je nach kardiovaskulärem Risiko eingeteilt. Die Kategorien sind „niedrig", „mittel", „hoch" und „sehr hoch". Je höher das Risiko, umso niedriger sollte das LDL-Cholesterin sein. So geht man idealerweise davon aus, dass jeder gesunde Mensch mit einem niedrigen kardiovaskulären Risiko LDL-Werte von unter 116 mg/dl hat. Bei mittlerem Risiko liegen die Sollwerte bei unter 100 mg/dl, beim hohen Risiko unter 70 mg/dl und bei sehr hohem Risiko unter 55 mg/dl.

Dabei ist zu empfehlen, die Begrifflichkeiten zu hinterfragen. Denn in Wahrheit geht es nicht um einen Zielwert, sondern um einen maximal zulässigen Höchstwert. Er darf jederzeit unterschritten werden. Nach einem kardiovaskulären Ereignis sollte der Wert so rasch wie möglich gesenkt werden, denn es ist evident, dass die Re-Ereignisrate im ersten Jahr sehr hoch ist. Daher gilt es, unmittelbar nach einem Ereignis eine Plaque-Stabilisierung durchzuführen.

Pocketcard Lipidtherapie der Cholesterin-Allianz
Um das Risiko rasch und einfach abzuschätzen hat die Cholesterin-Allianz die Pocketcard Lipidtherapie publiziert, die alle Risikogruppen zusammenfasst. (Abb. 28) Als Patient:innen mit sehr hohem Risiko gelten alle Personen mit bereits nachgewiesener Atherosklerose und solche mit schwerer Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und Endorganschäden oder mehreren Risikofaktoren. Für diese Patient:innen braucht es keinen zusätzlichen Score, denn es ist klar: Das LDL sollte so niedrig wie möglich sein, mindestens jedoch unter 55 mg/dl. Als Ausgangswert gilt immer das LDL-Cholesterin vor einem Ereignis, falls vorhanden.

POCKETCARD LIPIDTHERAPIE
Version 10/2024 Cholesterin Allianz

LDL-Cholesterin-Zielwerte		
Generell gilt: je niedriger, umso besser!		
niedriges Risiko	SCORE2: niedriges Risiko	<116 mg/dL
mittleres Risiko	Junge PatienInnen (T1DM <35 Jahre, T2DM <50 Jahre) mit DM-Dauer < 10 Jahre, ohne andere Risikofaktoren, SCORE2: mittleres Risiko	<100 mg/dL
hohes Risiko	Erhöhte einzelne Risikofaktoren, besonders Gesamtcholesterin >310 mg/dl, LDL-C > 190 mg/dL oder RR ≥180/110 FH ohne weitere Risikofaktoren Diabetes mellitus ohne Endorganschäden mit Diabetesdauer ≥10 Jahre oder zusätzlichen Risikofaktoren Mittelschwere CKD (eGFR 30–59ml/min) SCORE2: hohes Risiko	<70 mg/dL
sehr hohes Risiko	nachgewiesene Atherosklerose FH mit Atherosklerose oder anderen Risikofaktoren Schwere CKD (eGFR<30mL/min) Diabetes mellitus mit Endorganschädigung oder ≥3 Risikofaktoren Typ 1 Diabetes - früher Beginn mit Dauer >20 Jahre	<55 mg/dL
Kardiovaskuläres Re-Ereignis innerhalb von 2 Jahren		<40 mg/dL

Abb. 28: Poketcard Lipidtherapie der Cholesterin-Allianz zur Risikoeinschätzung.

SCORE2

Etwas komplexer wird die Einschätzung dagegen in den Bereichen mit niedrigem und mittlerem Risiko, wenn wir gesunde Menschen ohne nachgewiesene kardiovaskuläre Erkrankung vor uns haben. Um das Risiko in diesen Fällen effizient zu beurteilen, gibt es weitere Scores, wobei die European Society of Cardiology SCORE2 empfiehlt, inklusive seiner Sub-Scores SCORE2-OP (Older People) und SCORE2-Diabetes. SCORE steht hier für Systematic Coronany Risk Evaluation. Der Score aus 2019 findet keine Verwendung mehr. (Abb. 29)

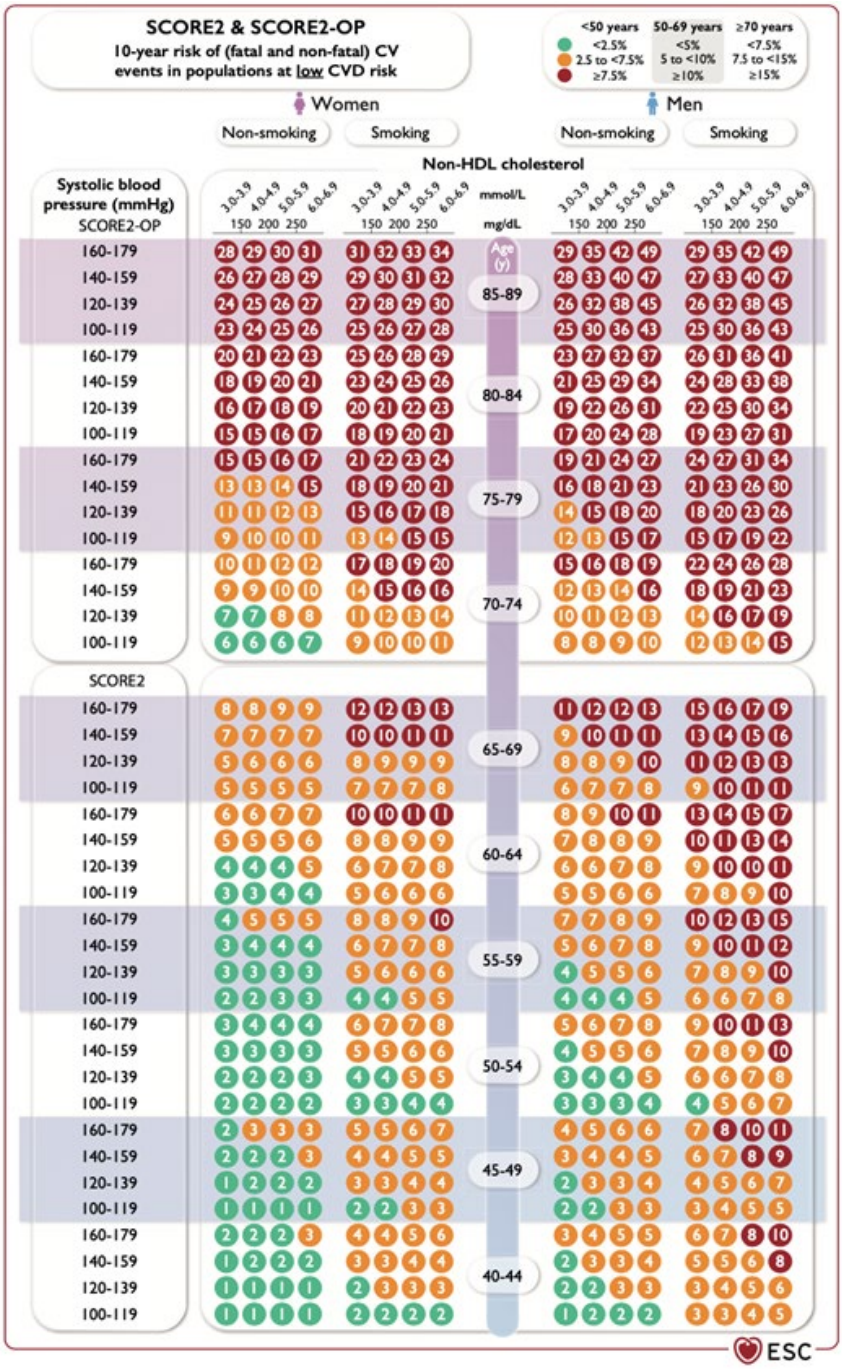


Abb. 29: SCORE2 und SCORE2-OP (Older People) helfen bei der Risikoeinschätzung auch bei mittlerem und niedrigem Risiko.

Zusätzlich wurde eine Einteilung mittels Landkarte etabliert, die hilft, das Risiko auf regionaler Basis einzuschätzen. Zu sehen ist ein eindeutiges West-Ost-Gefälle, mit niedrigem Risiko in Spanien, Frankreich und Großbritannien, einem moderaten Risiko in Österreich und steigenden Risiken Richtung Osten. Je nachdem, aus welchem Land die Patient:innen stammen, wird einer von vier Tabellen für die Risikoabschätzung herangezogen. (Abb. 30 und 31)

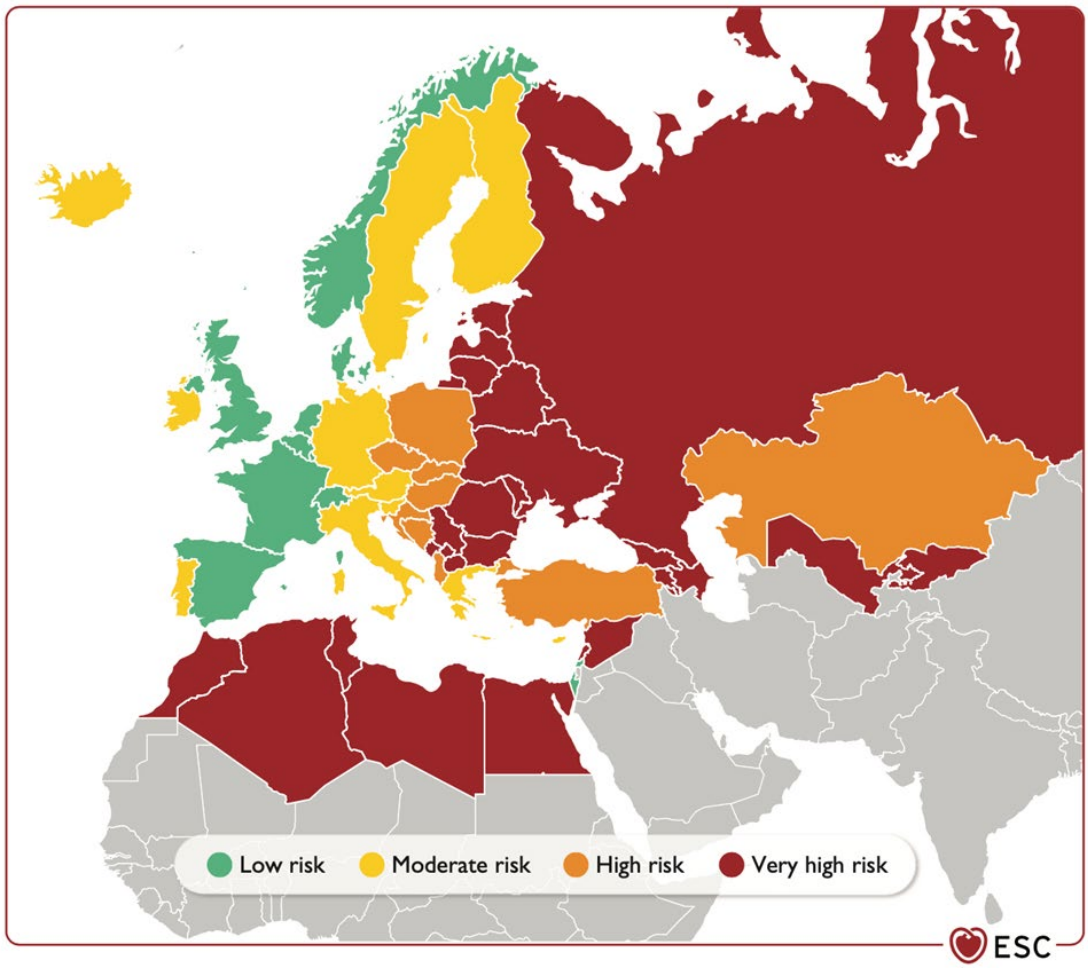


Abb. 30: Risiko-Landkarte aus den 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal (2021) 42, 3227 3337*

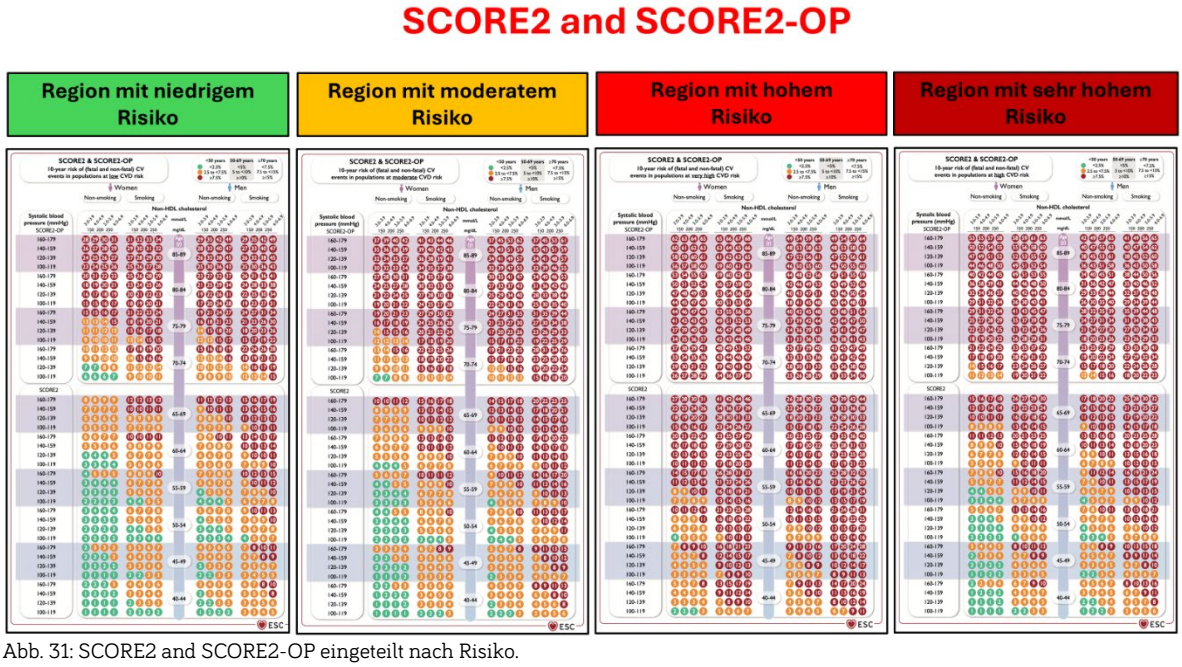


Abb. 31: SCORE2 and SCORE2-OP eingeteilt nach Risiko.

ESC-CVD Risk Calculation App
Wer sich digital wohl fühlt, kann auf die ESC-CVD-Risk App zurückgreifen, die die Risikoeinschätzung gemäß SCORE2, SCORE2-OP und SCORE2-Diabetes anhand eines Tachometersystems ausgibt. (Abb. 32) Die App ist im klinischen Alltag enorm hilfreich und sehr empfehlenswert.

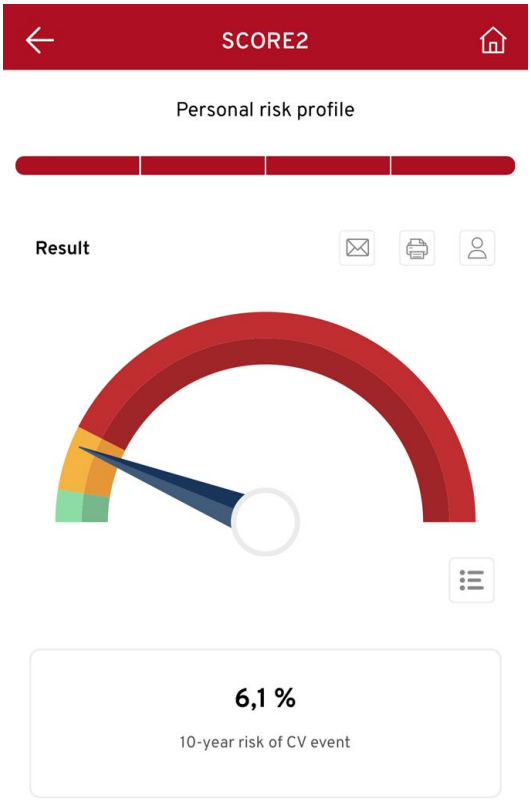


Abb. 32: CVD Risk Calculation App der European Society of Cardiology. Erhältlich in allen App-Stores.

Online-Rechner: AGLA, U-Prevent und Lp(a) Clinical Guidance
Auch online finden sich einige Rechner:

- www.agla.ch (Risikorechner unter dem Punkt „Rechner und Tools“)
- www.u-prevent.com (SCORE2 und andere)
- Für das Lipoprotein (a) gibt es einen eigenen Risikorechner, die Lp(a) Clinical Guidance unter www.lpaclinicalguidance.com

Orale Lipidtherapie

Dr. Helmut Brath
Oberarzt an der Diabetes- und Fettstoffwechselambulanz im Gesundheitszentrum Favoriten, Wien

Statine: die Klassiker

Die Geschichte der Statine beginnt 1994 mit der damals ersten Endpunkt-Studie, der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). Damals war der Myokardinfarkt nahezu schicksalshaft, es gab keine medikamentöse Prävention oder Therapie. Dann kam Simvastatin, und die 4S-Studie zeigte, dass der neue Wirkstoff das Risiko für frühzeitige Mortalität im Vergleich zu Placebo um 30 Prozent senken konnte. Es folgten zahlreiche weitere Untersuchungen, die das Prinzip „The Lower the Better" belegten. (Abb. 33) In den Folgejahren kam es zur Entwicklung der Hochpotenz-Statine Atorvastatin und Rosuvastatin, die besser wirkten als Simvastatin und weniger Nebenwirkungen verursachten. (Abb. 34)

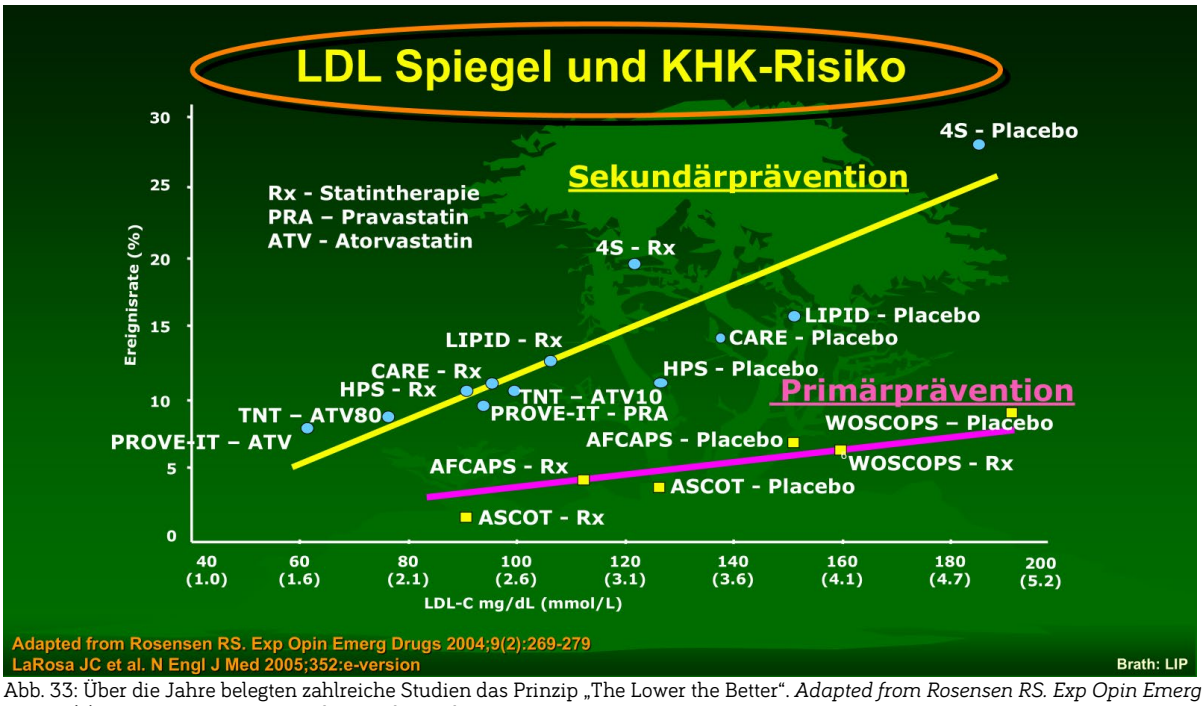


Abb. 33: Über die Jahre belegten zahlreiche Studien das Prinzip „The Lower the Better". *Adapted from Rosensen RS. Exp Opin Emerg Drugs 2004;9(2):269-279. LaRosa JC et al. N Engl J Med 2005;352:e-version*

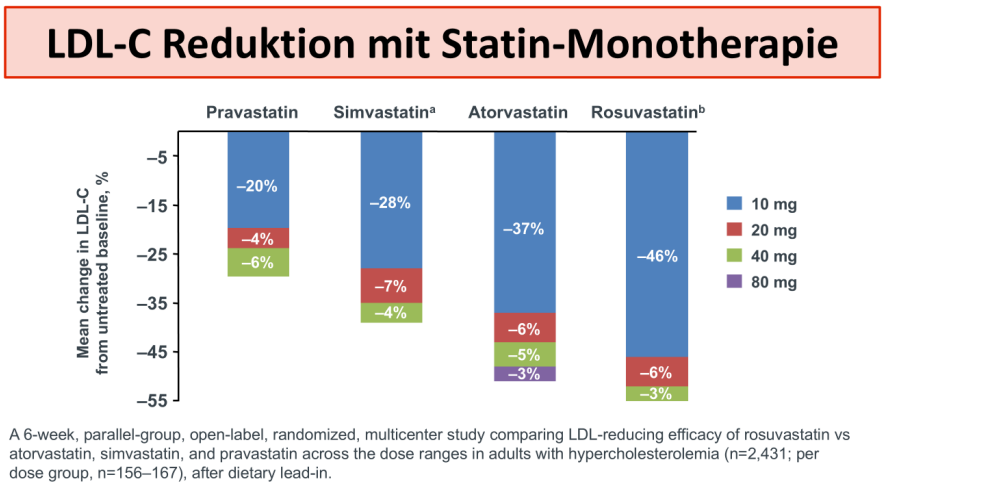


Abb. 34: Atorvastatin und Rosuvastatin stechen Simvastatin aus. *Jones PH et al. Am J Cardiol. 2003;92:152-160*

2016 analysierten Collins et al. die Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Statinen.[2] Würde man 10.000 Patient:innen fünf Jahre lang mit einer wirksamen Statin-Dosis behandeln, und damit das LDL-Cholesterin um 2 mmol/L (77mg/dl) senken (z. B. mit Atorvastatin, 40 mg täglich), hätte man in der Primärprophylaxe 500 kardiovaskuläre Ereignisse weniger; in der Sekundärprophylaxe wären es minus 1.000 Ereignisse. Das entspricht einem absoluten Nutzen von fünf bzw. zehn Prozent. Demgegenüber stünden die Nebenwirkungen: Die Behandlung von 10.000 Patient:innen über einen Zeitraum von fünf Jahren mit oben genannter Therapie würde typischerweise zu etwa fünf Fällen von Myopathie und einem Fall von Rhabdomyolyse führen. Zudem würden 50 bis 100 neue Fälle von Diabetes auftreten. Statine weisen bekanntermaßen eine leichte Diabetogenität auf. Dies sollte keine Sorgen hervorrufen – dennoch ist es wichtig, die Werte vor allem bei Patient:innen mit Diabetes im Blick zu behalten.

Zu den Nebenwirkungen existiert eine gute Übersichtsarbeit mit 4,1 Millionen Patient:innen aus dem Jahr 2022.[3] Insgesamt entwickelten laut dieser Analyse neun Prozent der Personen Nebenwirkungen. Im Umkehrschluss bedeutet das: 91 Prozent vertragen Statine gut. Nebenwirkungen sind selbstverständlich ernst zu nehmen, sie sollten jedoch niemanden daran hindern, eine Statintherapie zu beginnen. Treten unerwünschte Wirkungen auf, ist eine mögliche Strategie, das Statin zu wechseln. Auch eine Dosisreduktion ist eventuell angezeigt. Ebenso ist es möglich, zusätzlich Ezetimib zu geben, was das Nebenwirkungsrisiko deutlich senkt, und die Toleranz erhöht.

Das gilt auch für ältere Patient:innen: Eine Arbeit aus 2020 zeigt, dass Statine selbst im siebenten oder achten Lebensjahrzehnt noch Vorteile bringen:[4] Orkaby et al. untersuchten 327.000 US-amerikanische Veteranen, die ihre Statintherapie im Durchschnitt mit 81 Jahren begonnen hatten. Über einen Zeitraum von sieben Jahren zeigte sich, dass die Gesamtmortalität um 25 Prozent sank, wenn in diesem Alter mit der Therapie begonnen wurde.

Limitierender Faktor in dieser Studie: Es liegen kaum Daten für Frauen vor (97 Prozent der Probanden waren Männer), und auch die nicht weiße Bevölkerung ist unterrepräsentiert (91 Prozent der Probanden mit weißer Hautfarbe).

Ezetimib: gute Ergänzung

Lange Zeit war nicht klar, ob eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 70 mg/dl positive Effekte auf das kardiovaskuläre Outcome hat. 2014 belegte dies die IMPOVE-IT-Studie: Untersucht wurden Personen nach akutem Koronarsyndrom, die fünf und mehr Jahre lang eine Statintherapie erhalten hatten. Die Simvastatin-Gruppe erreichte eine Reduktion des LDL-Cholesterins auf rund 70 mg/dl, die Proband:innen in der Simvastatin/Ezetimib-Gruppe kamen auf knapp 54 mg/dl. (Abb. 35) Die Zahl kardiovaskulärer Ereignisse betrug in der Simvastatin-Gruppe 32 Prozent, in der Simvastatin/Ezetimib-Gruppe lag sie bei knapp 30 Prozent.

---

[2] Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, Blumenthal R, Danesh J, Smith GD, DeMets D, Evans S, Law M, MacMahon S, Martin S, Neal B, Poulter N, Preiss D, Ridker P, Roberts I, Rodgers A, Sandercock P, Schulz K, Sever P, Simes J, Smeeth L, Wald N, Yusuf S, Peto R. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. Lancet. 2016 Nov 19;388(10059):2532-2561. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5. Epub 2016 Sep 8. Erratum in: Lancet. 2017 Feb 11;389(10069):602. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31468-4. PMID: 27616593.

[3] Bytyçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, Thompson PD, Mazidi M, Rysz J, Pella D, Reiner Ž, Toth PP, Banach M. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. Eur Heart J. 2022 Sep 7;43(34):3213-3223. doi: 10.1093/eurheartj/ehac015. PMID: 35169843; PMCID: PMC9757867.

[4] Orkaby AR, Driver JA, Ho YL, Lu B, Costa L, Honerlaw J, Galloway A, Vassy JL, Forman DE, Gaziano JM, Gagnon DR, Wilson PWF, Cho K, Djousse L. Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. JAMA. 2020 Jul 7;324(1):68-78. doi: 10.1001/jama.2020.7848. Erratum in: JAMA. 2020 Oct 13;324(14):1468. doi: 10.1001/jama.2020.18585. PMID: 32633800; PMCID: PMC7341181.

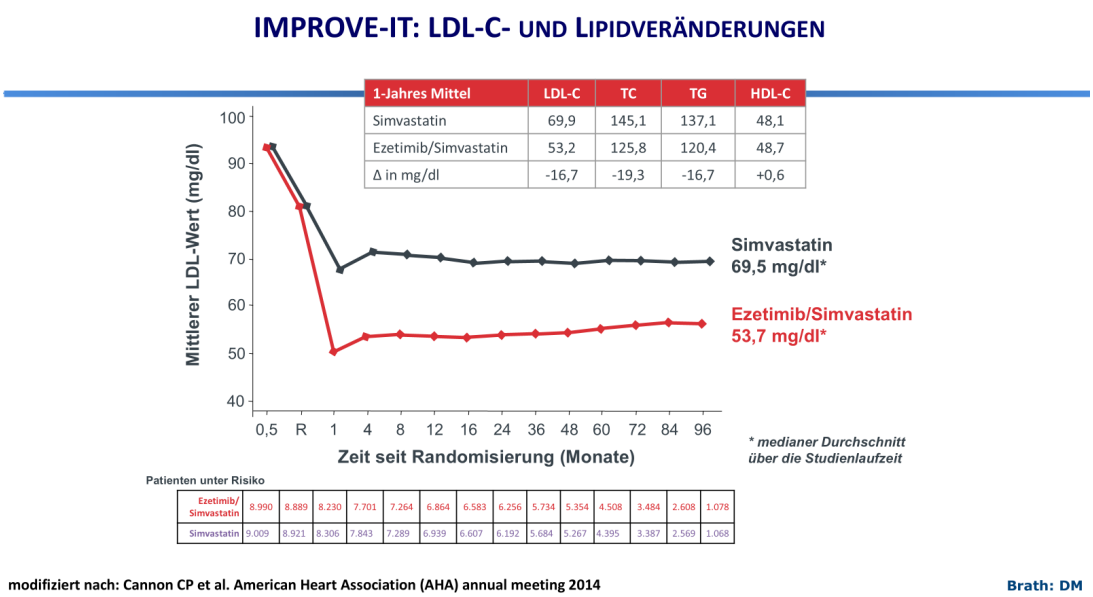


Abb. 35: Simvastatin-Ezetimib-Kombination senkt LDL-Cholesterin deutlich. *Modifiziert nach: Cannon CP et al. American Heart Association (AHA) annual meeting 2014*

Rosuvastatin und Ezetimib: verbesserte Wirkung bei Diabetes

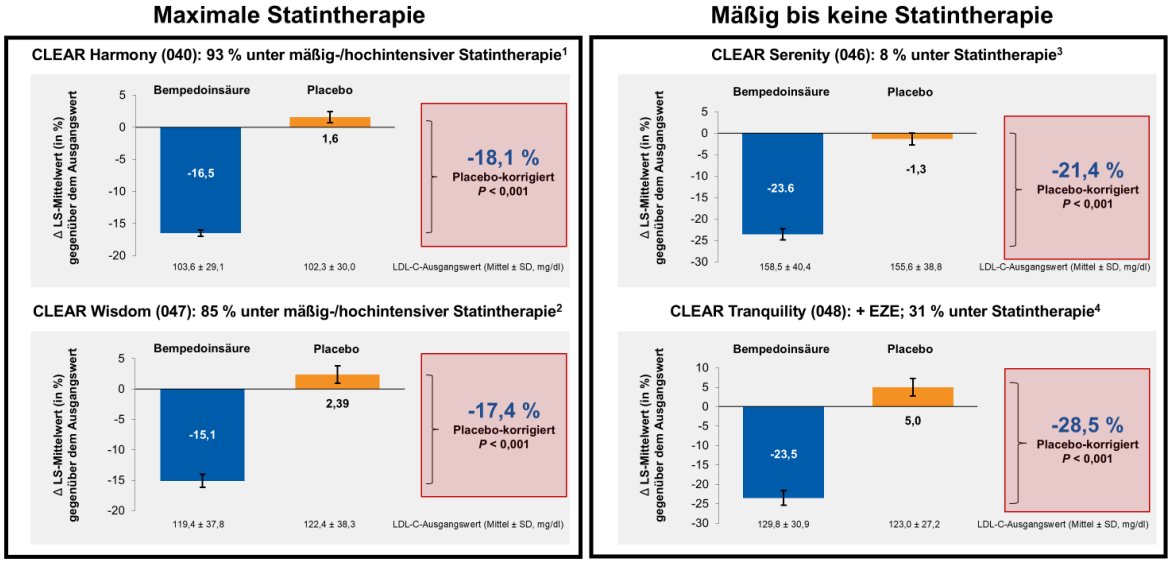
Rosuvastatin ist bekannt dafür, dass es bei Patient:innen mit Diabetes mellitus ähnlich wirkt wie bei stoffwechselgesunden Personen. Es zeigen sich rund 50 Prozent Reduktion des LDL-Cholesterins. Wird Rosuvastatin mit Ezetimib kombiniert, sinkt der LDL-Wert bei Personen mit Diabetes um 64 Prozent, bei jenen ohne Diabetes um 58 Prozent. Auch die Non-HDL-, ApoB- und Gesamtcholesterinwerte sinken bei Diabetiker:innen stärker als bei Nicht-Diabetiker:innen. Ein möglicher Hintergrund ist, dass Ezetimib über das NPC1L1-Gen wirkt, das bei Menschen mit Diabetes stärker exprimiert wird.

Bempedoinsäure: gute Alternative & Ergänzung

Der große Vorteil der Bempedoinsäure liegt darin, dass sie als Pro-Drug nicht in der Skelettmuskulatur aktiviert wird und deshalb keine myotoxische Wirkung hat. In der Leber wird Bempedoinsäure durch die langkettige Acyl-CoA-Synthetase-1 (ACSVL1) aktiviert und hemmt in weiterer Folge die ATP-Citrat-Lyase (ACL). Es kommt zur verstärkten Synthese des LDL-Rezeptors und damit zu einer erhöhten Aufnahme von LDL-Partikeln, was wiederum zu einer Reduktion des Plasma-LDL-Spiegels führt. Bempedoinsäure senkt also das LDL-Cholesterin, verursacht aber kaum Myalgien.

Sie kann additiv zu einer bestehenden Statintherapie gegeben werden und erhöht die Wirkung des ursprünglichen Wirkstoffs. Bei einer maximalen Statintherapie kann man mit etwa 20 Prozent zusätzlicher LDL-Reduktion rechnen. Die Kombination mit Ezetimib bringt die größte Reduktion, nämlich rund 30 Prozent. Was die Nebenwirkungen betrifft, so zeigen die Phase-III-Studien, dass Myalgien placebokontrolliert nicht vermehrt auftreten. Es ist jedoch mit vermehrter Harnsäure im Blut zu rechnen. (Abb. 36 und 37)

Phase-III-Wirksamkeitsstudien: Konsistente Senkung des LDL-C-Spiegels[a]



a. Primärer Endpunkt außer bei CLEAR Harmony (wichtigster sekundärer Endpunkt). EZE = Ezetimib; LDL-C = Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; LS = kleinste Quadrate („Least Squares"); MTS = maximal verträgliche Statintherapie; SD = Standardabweichung.

1. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2019;380:1022-32; 2. Goldberg AC et al. JAMA 2019;322(18):1780-1788;
3. Laufs U, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662; 4. Ballantyne CM, et al. Atherosclerosis. 2018;277:195-203

Brath: DM

Abb. 36: Bempedoinsäure: Bei maximaler Statintherapie lassen sich etwa 20 Prozent zusätzliche LDL-Reduktion erreichen. *1. Ray KK, et al. N Engl J Med. 2019;380:1022-32; 2. Goldberg AC et al. JAMA 2019;322(18):1780-1788; 3. Laufs U, et al. J Am Heart Assoc. 2019;8:e011662; 4. Ballantyne CM, et al. Atherosclerosis. 2018;277:195-203*

Inzidenz der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse

Zusammenfassung der gepoolten Phase-III-Studiendaten zur integrierten Sicherheit

Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TAUEs)[a]	Bempedoinsäure N = 2.424 n (%)	Placebo N = 1.197 n (%)
Patienten mit ≥ 1 TAUE	**1.771 (73,1)**	**868 (72,5)**
Nasopharyngitis	180 (7,4)	106 (8,9)
Myalgie	118 (4,9)	63 (5,3)
Harnwegsinfekt	110 (4,5)	66 (5,5)
Arthralgie	100 (4,1)	57 (4,8)
Infekt der oberen Atemwege	94 (3,9)	44 (3,7)
Muskelkrämpfe	89 (3,7)	31 (2,6)
Benommenheit	83 (3,4)	41 (3,4)
Durchfall	82 (3,4)	39 (3,3)
Rückenschmerzen	75 (3,1)	27 (2,3)
Schmerzen in den Gliedmaßen	75 (3,1)	21 (1,8)
Kopfschmerzen	68 (2,8)	37 (3,1)
Bronchitis	67 (2,8)	32 (2,7)
Nasopharyngitis	180 (7,4)	106 (8,9)

Therapieassoziierte unerwünschte Ereignisse (TAUEs)[a]	Bempedoinsäure N = 2.424 n (%)	Placebo N = 1.197 n (%)
Hypertonie	61 (2,5)	35 (2,9)
Anämie	60 (2,5)	19 (1,6)
Husten	59 (2,4)	31 (2,6)
Fatigue/Erschöpfung	54 (2,2)	42 (3,5)
Übelkeit	53 (2,2)	26 (2,2)
Erhöhte Harnsäure im Blut	51 (2,1)	6 (0,5)
Angina pectoris	49 (2,0)	30 (2,5)
Infektion der unteren Atemwege	49 (2,0)	27 (2,3)
Schmerzen des Stütz- und Bewegungsapparats	48 (2,0)	20 (1,7)
Arthrose	48 (2,0)	35 (2,9)
Sinusitis	42 (1,7)	22 (1,8)
Hypertonie	61 (2,5)	35 (2,9)
Anämie	60 (2,5)	19 (1,6)

a. Unerwünschte Ereignisse nach bevorzugter Bezeichnung, die bei > 2 % der Patienten in einem der Behandlungsarme auftreten. Umfasst Daten aus CLEAR Harmony (040), CLEAR Serenity (046), CLEAR Wisdom (047) und CLEAR Tranquility (048)

Quelle (adaptiert): Assessment report EMA/CHMP/86202/2020, S. 103-34

Brath: DM

Abb. 37: Nebenwirkungen unter Therapie mit Bempedoinsäure. *Adaptiert nach: Assessment report EMA/CHMP/86202/2020, S. 103-34*

Injizierbare Lipidsenkung

Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Vorstand der Abteilung für Innere Medizin, Barmherzige Brüder Konventhospital Linz

Uns stehen derzeit zwei injizierbare Medikamentengruppen zur Verfügung, die das Enzym PSCK9 hemmen (PCSK9: Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9): Einerseits die monoklonalen Antikörper Evolocumab und Alirocumab sowie der siRNA-basierte Wirkstoff Inclisiran. Die injizierbaren Wirkstoffe eignen sich für all jene Patient:innen, die ihre Zielwerte mit oralen Therapien trotz guter Compliance nicht erreichen. Dies betrifft etwa fünf bis zehn Prozent der Patient:innen mit einer atherosklerotisch-kardiovaskulären Erkrankung.

PCSK9-Inhibitoren

Dabei handelt es sich um eine relativ neue Substanzgruppe. Anfang 2000 zeigten Abifadel et al., dass eine F216L-Mutation im PCSK9-Gen deutlich erhöhte PCSK9-Spiegel verursacht.[5] Das Team entdeckte diese Gain-of-Function-Mutation bei einem männlichen Patienten, der 49-jährig an einem STEMI verstorben war. Der LDL-Cholesterinwert betrug 356 mg/dl, das Gesamtcholesterin 441 mg/dl. Es folgten mehrere andere Publikationen, die dem Thema weiter Bedeutung verliehen.

Die Entwicklung der PCSK9-Hemmer erfolgte fast in Rekordtempo: 2003 wurde der Zusammenhang entdeckt, und schon 2012 gab es die ersten Antikörpertherapien, mit denen sich die LDL-Werte, on top zu einer Statin-Medikation, um bis zu 70 Prozent senken ließen. (Abb. 38)

Für alle PCSK9-Hemmer gilt: Es gibt einige wenige Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Schwellung), grippale Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Muskelschmerzen), gelegentlich allergische Reaktionen und sehr selten leicht erhöhte Leberwerte.

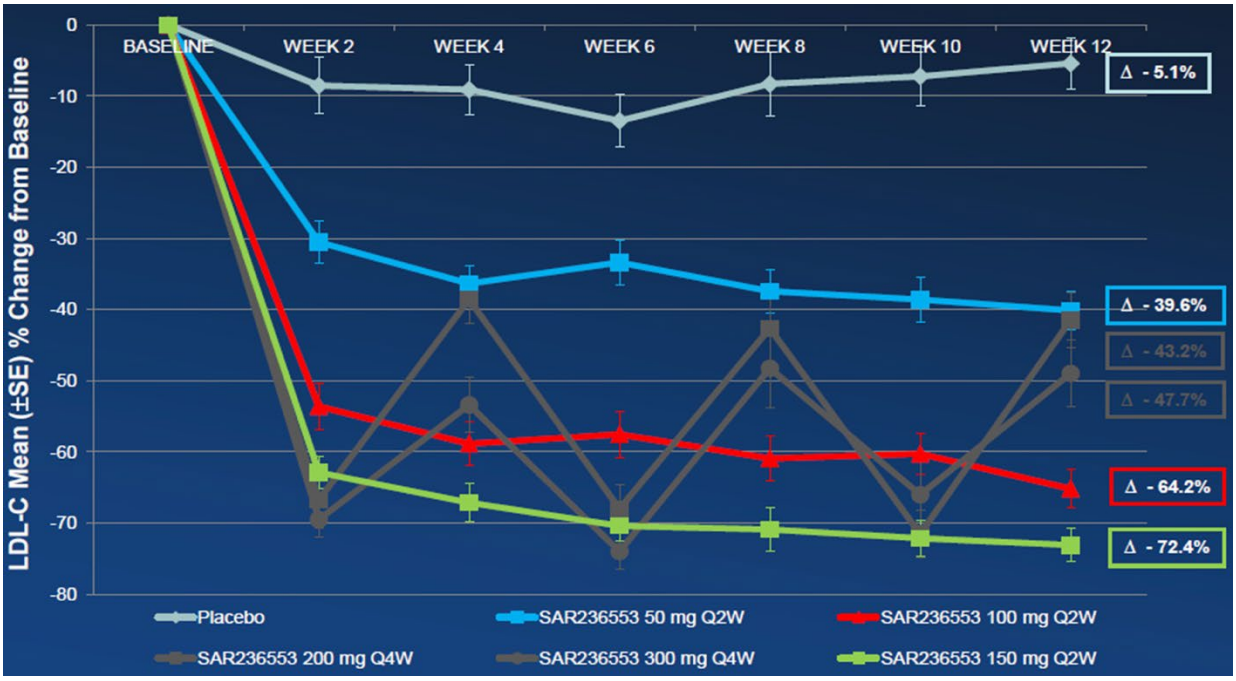


Abb. 38: Durchschnittliche prozentuale Veränderung des berechneten LDL-Cholesterins (LDL-C) gegenüber dem Ausgangswert in den Wochen 2, 4, 6, 8, 10 und 12 in der modifizierten „Intent-to-Treat"-Population (mITT), aufgeschlüsselt nach Behandlungsgruppe. *J Am Coll Card 2012; 59: 2344-53*

PCSK9 und Wirkweise der Inhibitoren

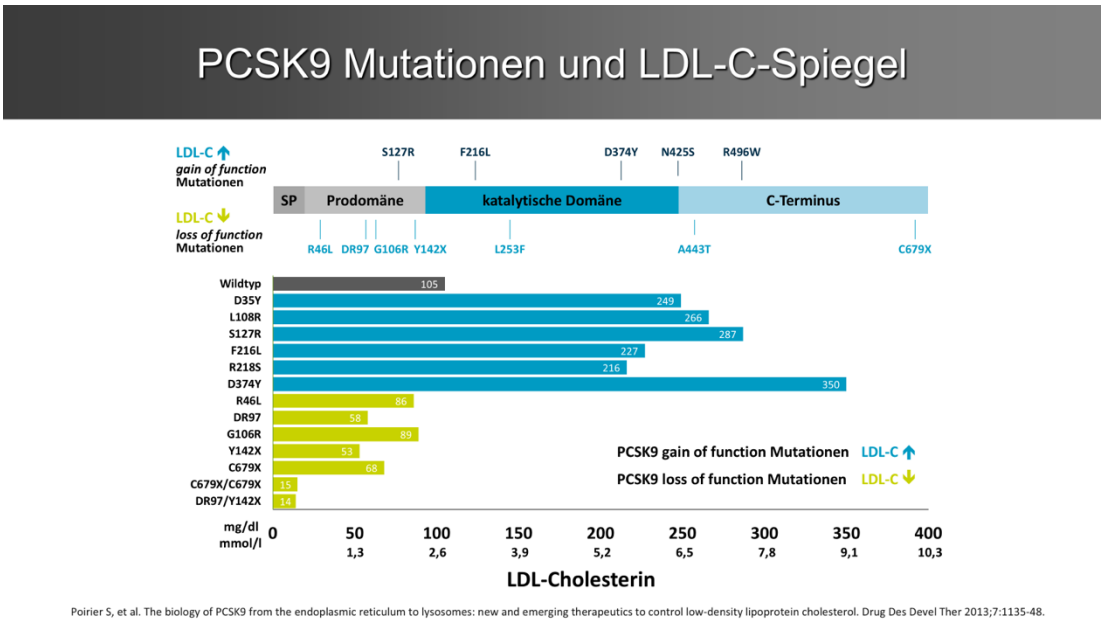
PCSK9 wird in der Leber produziert und anschließend in den Blutstrom freigesetzt. Es bindet an LDL-Rezeptoren an der Oberfläche von Leberzellen und führt zum irreversiblen Abbau dieser Rezeptoren. So verhindert PSCK9 die Aufnahme von LDL in die Leber, was erhöhte LDL-Spiegel verursacht. Je höher der PCSK9-Spiegel, umso höher die LDL-

[5] Abifadel M, Varret M, Rabès JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, Cruaud C, Benjannet S, Wickham L, Erlich D, Derré A, Villéger L, Farnier M, Beucler I, Bruckert E, Chambaz J, Chanu B, Lecerf JM, Luc G, Moulin P, Weissenbach J, Prat A, Krempf M, Junien C, Seidah NG, Boileau C. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. Nat Genet. 2003 Jun;34(2):154-6. doi: 10.1038/ng1161. PMID: 12730697.

Konzentration im Blut, und umso weniger LDL-Rezeptoren befinden sich an der Oberfläche der Leberzellen.

Ziel der Therapie ist es, die PCSK9-Konzentration im Blutstrom zu senken, um die LDL-Rezeptordichte beizubehalten. Dies geschieht entweder über die Hemmung der Synthese in der Leber oder durch die Bindung von PCSK9 im Blut. Das Enzym wird daran gehindert, an den LDL-Rezeptor anzudocken. Als Folge bleiben die LDL-Rezeptoren intakt und LDL-Cholesterin kann vermehrt in die Leberzellen aufgenommen werden.

Neben der F216L-Mutation existieren einige weitere Veränderungen: Etwa die Hälfte führt zu einer Gain of Function, also zu einer Erhöhung der PCSK9-Werte, die andere Hälfte verursacht mit einem Loss of Function das Gegenteil, nämlich niedrige PCSK9-Spiegel. Dies hat niedrigere LDL-Cholesterinwerte zur Folge, und senkt das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen um rund 80 Prozent. (Abb. 39 und 40)



Poirier S, et al. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. Drug Des Devel Ther 2013;7:1135-48.

Abb. 39: Oben in Blau: Mutationen, die den PCSK9-Spiegel erhöhen. Unten: Loss-of-Function-Mutationen, die für niedrige LDL-Spiegel sorgen. *Poirier S, et al. Drug Des Devel Ther. 2013;7:1135–48.*

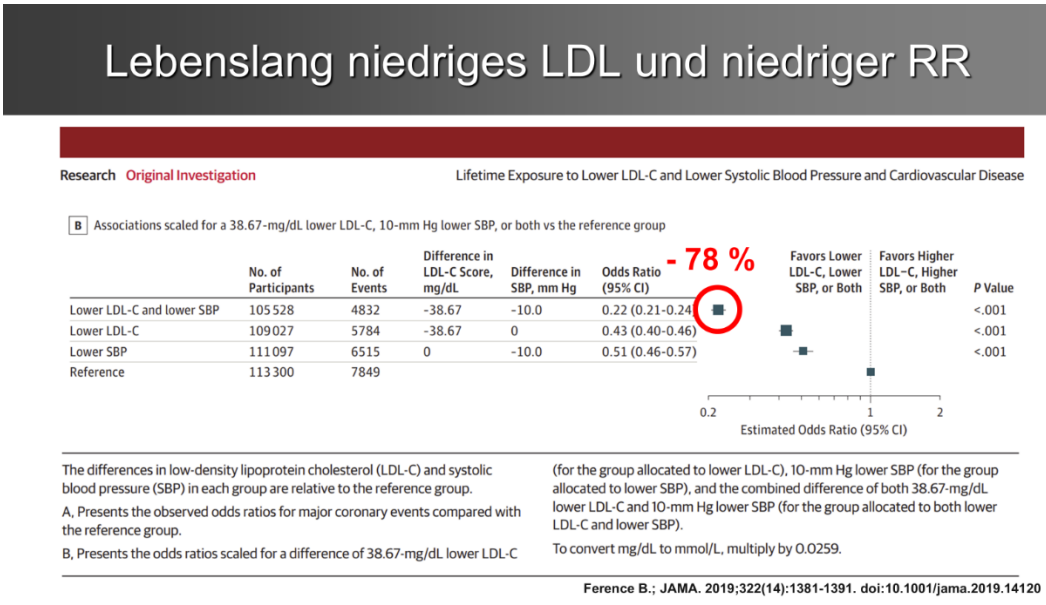


Abb. 40: Loss-of-Function-Mutationen führen zu niedrigen PCSK9-Spiegeln. Das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen sinkt um rund 80 Prozent. *Ference B.; JAMA. 2019;322(14):1381-1391.*

Evolocumab und Alirocumab
Evolocumab (Repatha ®) wird zwei Mal im Monat zu je 140 mg subkutan injiziert. Bei Alirocumab (Praluent ®) erfolgt die Injektion ebenfalls subkutan zwei Mal im Monat mit jeweils 150 mg oder 75 mg; alternativ können 300 mg einmal im Monat verabreicht werden.

Die derzeit existierenden Daten zur Wirksamkeit der PCSK9-Inhibitoren stammen aus der Fourier- und der Odyssey-Outcomes-Studie, die die Wirksamkeit von Evolocumab bzw. Alirocumab untersucht haben. [6, 7] Beide Arbeiten zeigen, dass sich das LDL-Cholesterin im Durchschnitt auf 30 bzw. 53 mg/dl senken lässt. (Abb. 41) Durch die Reduktion des LDL-Cholesterinspiegels auf unter 70 mg/dl ließ sich auch das prozentuale Atheromvolumen reduzieren.[8]
Das Risiko für das Outcome MACE ließ sich mit beiden Subtanzen reduzieren. Interessant ist, dass Alirocumab das MACE-Risiko bei Patient:innen mit Diabetes deutlich stärker senkt als bei Nicht-Diabetiker:innen. (Abb. 41 bis 45)

Studien der letzten Jahre mit einem Benefit von noch tieferen LDL Zielwerten!

Source of evidence	Mean reduction in LDL cholesterol; mg/dl	Outcome	RR (95% CI)
CTT meta-analysis[1] (high-intensity vs standard statin; subgroup <2.0 mmol/L)	66 vs. 50	MI, CHD death, stroke, coronary revasc.	0.71
IMPROVE-IT[2] (eze plus statin vs statin)	70 vs. 54	CV death, MI, stroke, UA, coronary revasc	0.94
FOURIER[3] (evolocumab plus high-dose statin ± eze vs high-dose statin ± eze)	92 vs. 30	CV death, MI, stroke, UA, coronary revasc	0.85
ODYSSEYOUTCOMES[4] (alirocumab plus high-dose statin ± eze vs high-dose statin ± eze)	92 vs. 53	MI, CHD death, stroke, UA	0.85

Abb. 41: Mit Evolocumab und Alirocumab lässt sich das LDL-Cholesterin im Durchschnitt auf 30 bzw. 53 mg/dl senken.

[6] Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, Kuder JF, Wang H, Liu T, Wasserman SM, Sever PS, Pedersen TR; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2017 May 4;376(18):1713-1722. doi: 10.1056/NEJMoa1615664. Epub 2017 Mar 17. PMID: 28304224.

[7] Christopher P. Cannon, Bertrand Cariou, Dirk Blom, James M. McKenney, Christelle Lorenzato, Robert Pordy, Umesh Chaudhari, Helen M. Colhoun, the ODYSSEY COMBO II Investigators, Efficacy and safety of alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolaemia on maximally tolerated doses of statins: the ODYSSEY COMBO II randomized controlled trial, *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 19, 14 May 2015, Pages 1186–1194, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv028

[8] Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJ, Koenig W, Somaratne R, Kassahun H, Yang J, Wasserman SM, Scott R, Ungi I, Podolec J, Ophuis AO, Cornel JH, Borgman M, Brennan DM, Nissen SE. Effect of Evolocumab on Progression of Coronary Disease in Statin-Treated Patients: The GLAGOV Randomized Clinical Trial. JAMA. 2016 Dec 13;316(22):2373-2384. doi: 10.1001/jama.2016.16951. PMID: 27846344.

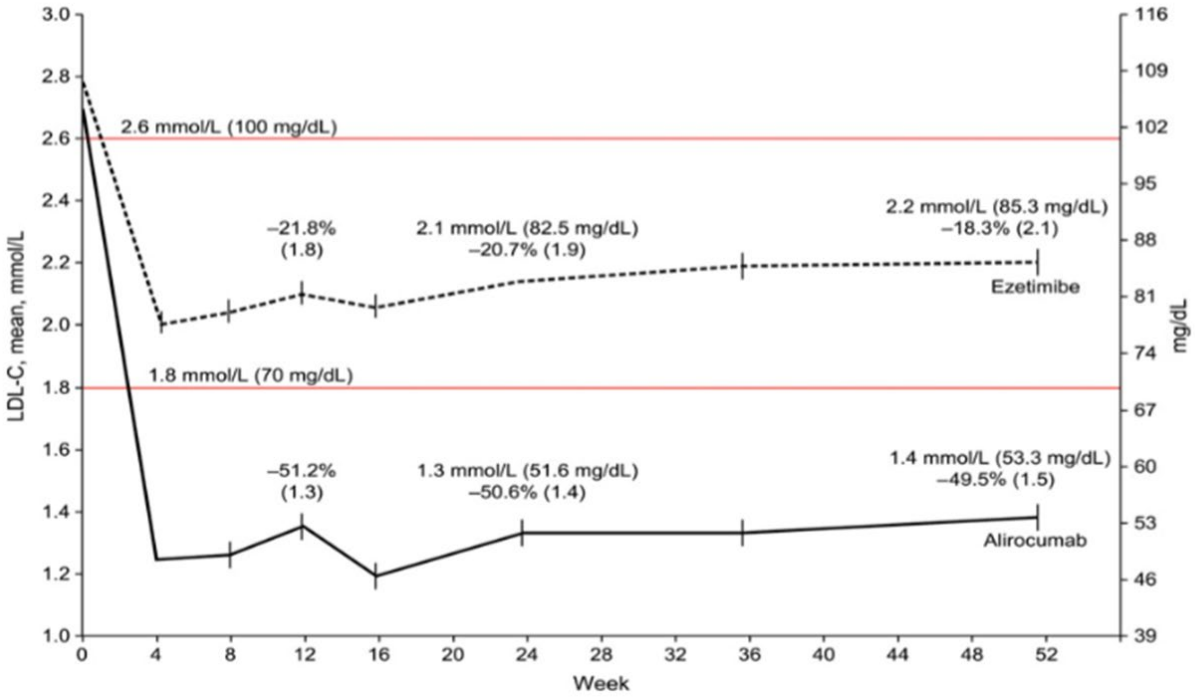


Abb. 42: Odyssey-Outcomes-Studie (Alirocumab): LDL-Reduktion von 92 auf 53 mg/dl. *Cannon et al; European Heart Journal 2015*

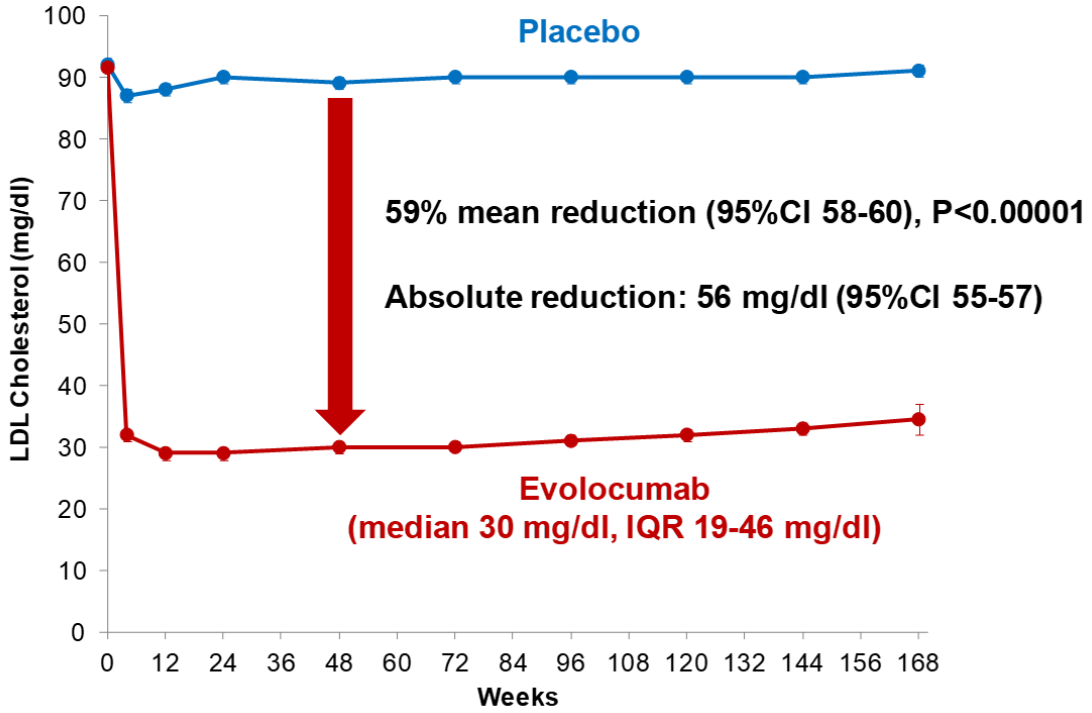


Abb. 43: Die Fourier-Outcome-Studie (Evolocumab) zeigte eine durchschnittliche LDL-Reduktion von 59 Prozent. *Sabatine MS et al. NEJM 2017;376:1713-1722*

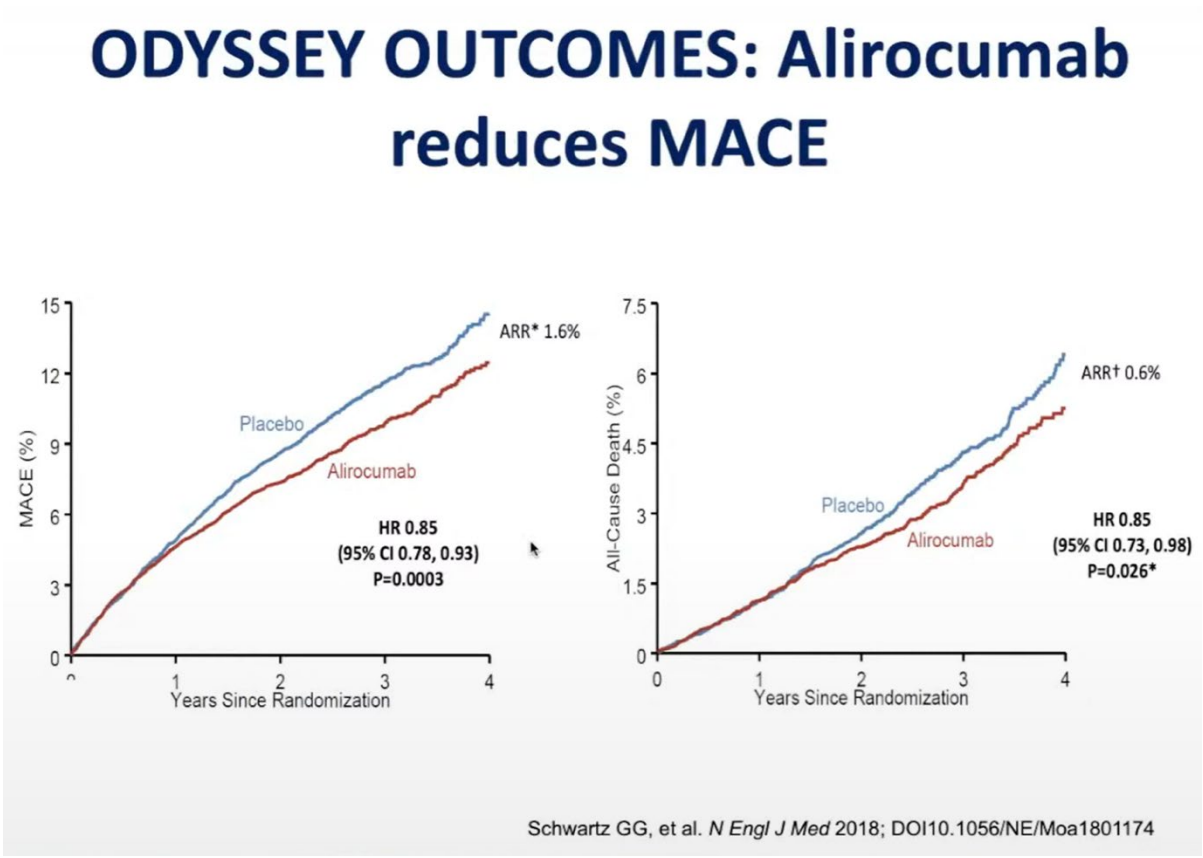


Abb. 44: Alirocumab senkt das Risiko für MACE. *Schwartz GG, et al. N Engl J Med 2018*

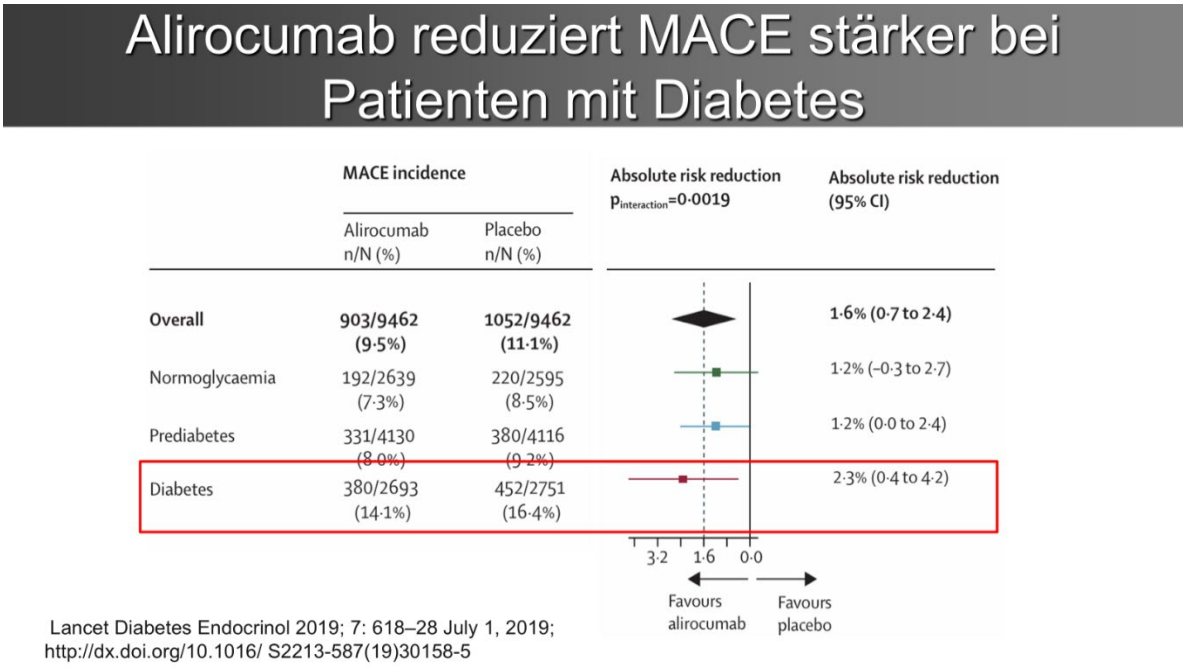


Abb. 45: Alirocumab senkt das MACE-Risiko bei Patient:innen mit Diabetes deutlicher als bei Nicht-Diabetiker:innen. *Lancet Diabetes Endocrinol 2019; 7: 618–28 July 1, 2019*

Die Fourier-Studie (Evolocumab) wurde als Open-Label-Extension-Studie angelegt (Fourier-OLE): Nach vier Jahren endete die ursprüngliche Studie und alle Patient:innen wurden fünf weitere Jahre in der Verumgruppe geführt. Dies führte zu einer Risikoreduktion für kardiovaskulären Tod um 23 Prozent. Die Datenlage zeigt eindeutig, dass die Antikörper-Therapie effektiv ist. Die LDL-Werte sanken deutlich: Nach vierwöchiger Therapie mit Evolocumab lagen sie zwischen einigen wenigen mg/dl und 60 mg/dl.

Inclisiran
Der Synthese-Hemmer Inclisiran (Leqvio ®) wird subkutan injiziert, die Dosis beträgt jeweils 284 mg. Die erste Injektion erfolgt zum Zeitpunkt null, die zweite nach drei Monaten, anschließend alle sechs Monate. Die gepoolten Daten aus den Orion-Studien zeigen einen sehr klaren kardioprotektiven Effekt im Vergleich zu Placebo: Inclisiran senkt das LDL-Cholesterin um 50 Prozent. .[9, 10]I (Abb. 46) Für Inclisiran spricht natürlich auch die Halbjahresmedikation, da sie die Compliance erhöht.

Als Nebenwirkungen sind bekannt:

- lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (z. B. Rötung, Schwellung),
- grippale Symptome (z. B. Kopfschmerzen, Muskelschmerzen),
- gelegentlich allergische Reaktionen,
- sehr selten: leicht erhöhte Leberwerte.

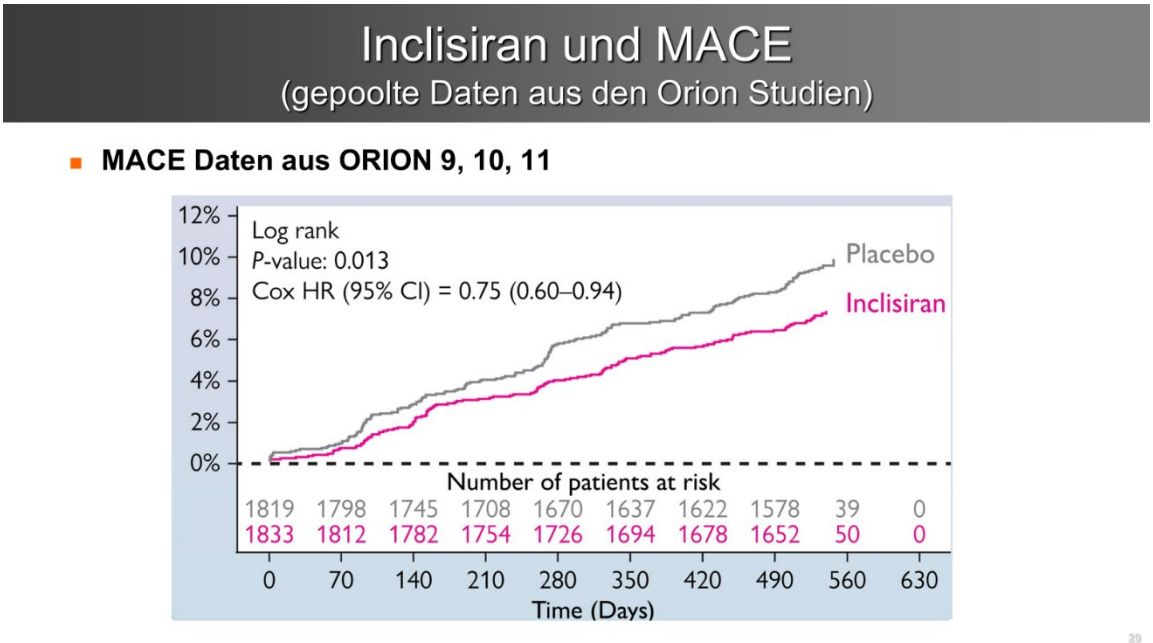


Abb. 46: Gepoolte Daten aus den Orion-Studien belegen die Wirksamkeit von Inclisiran.
Quelle?

[9] Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA, Scott Wright R, Vikarunnessa S, Talloczy Z, Zang X, Maheux P, Lesogor A, Landmesser U. Long-term efficacy and safety of inclisiran in patients with high cardiovascular risk and elevated LDL cholesterol (ORION-3): results from the 4-year open-label extension of the ORION-1 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2023 Feb;11(2):109-119. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00353-9. Epub 2023 Jan 5. PMID: 36620965.

[10] Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, Bisch JA, Richardson T, Jaros M, Wijngaard PLJ, Kastelein JJP; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. N Engl J Med. 2020 Apr 16;382(16):1507-1519. doi: 10.1056/NEJMoa1912387. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187462.

Zusammenfassung

- PCSK9-Hemmer sind sehr effektive Substanzen.
- Es existieren positive Outcome-Studien.
- Sie senken den LDL-Cholesterinspiegel um bis zu 70 Prozent on top, und
- sind gut verträglich, mit seltenen Nebenwirkungen.
- Die orale Medikation sollte unbedingt weiter eingenommen werden.
- Die Injektion erfolgt subkutan alle zwei oder vier Wochen bzw. halbjährlich.
- PCSK9-Hemmer eigenen sich für Patient:innen mit Statinintoleranz.
- Das Alter ist keine Einschränkung für die Lipidtherapie.
- Diabetes-Patient:innen profitieren stärker als Personen ohne Diabetes.

Lp(a) – Licht am Horizont

Assoc.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Walter Speidl
Leiter der Kardiologischen Pflegeambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin II, MedUni Wien

Lipoprotein(a), kurz Lp(a), ist ein cholesterintransportierendes Partikel, das strukturell dem LDL ähnelt, jedoch zusätzlich Apolipoprotein(a) enthält. Dieses Apo(a) kann proinflammatorische Prozesse in der Gefäßwand fördern und Atherosklerose beschleunigen. Darüber hinaus wirkt es prothrombotisch. Diese atherogene, inflammatorische und thrombogene Kombination macht Lp(a) zu einem unabhängigen Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse wie Herzinfarkt, Schlaganfall und Aortenklappenstenose.
Apo(a) besteht aus zehn Kringeln, wobei der vierte Kringel entweder selten oder häufig vorkommt. Wie oft sich dieser Kringel wiederholt, ist genetisch determiniert, und dies wiederum bestimmt den Spiegel des Lp(a)s. Je kürzer der Kringel, umso mehr Lp(a) ist vorhanden, und umso höher ist auch das kardiovaskuläre Risiko.
Die aktuellen Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) empfehlen eine einmalige Bestimmung des Lp(a)-Wertes, unabhängig vom familiären Risiko – also für alle Menschen.[11] Als extrem erhöht gilt er ab > 180 mg/dl oder > 430 nmol/L. Die Labore verwenden beide Maße; eine ungefähre Umrechnung ist in der Praxis über den Faktor 2,5 möglich. Wichtig zu wissen ist dabei, dass die Werte bei dunkelhäutigen Personen natürlicherweise höher sind, ohne dabei pathologisch zu sein. Der Median in dieser Personengruppe ist etwa drei Mal höher als bei Kaukasier:innen.

Kardiovaskuläres Risiko steigt durch erhöhtes Lp(a)

Bei etwa zehn Prozent aller Personen mit weißer Hautfarbe liegen die Lp(a)-Werte über 170 nmol/Liter (ca. 70 mg/dl). Dies bedeutet eine relative Erhöhung des Lebenszeitrisikos für MACE um 50 Prozent. Bei einem Lp(a)-Wert von 150 mg/dl ist das Lebenszeitrisiko für Myokardinfarkt im Vergleich zu Personen mit niedrigem Lp(a) dreifach erhöht. (Abb. 47 und 48)

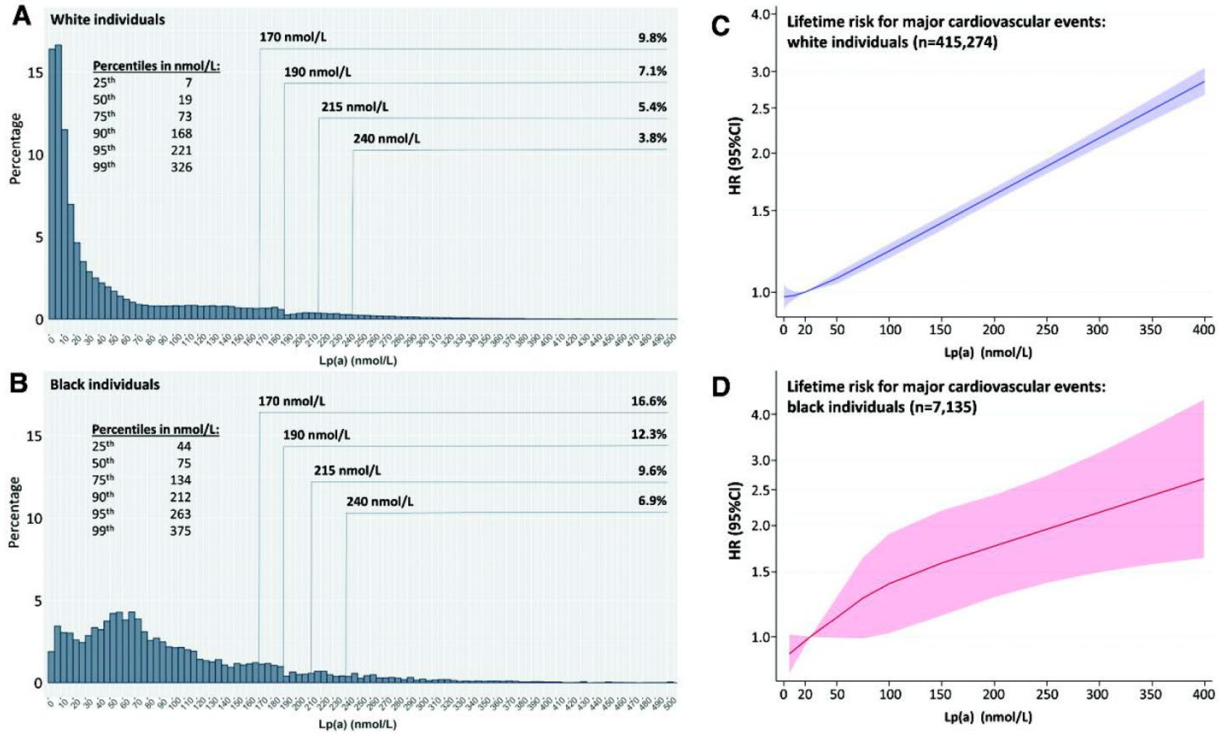


Abb. 47: Bei etwa 10 % aller Personen mit weißer Hautfarbe liegen die Lp(a)-Werte über 170 nmol/Liter (ca. 70 mg/dl). Die relative Erhöhung des Lebenszeitrisikos für MACE beträgt 50 Prozent *F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

[11] 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. 30 Aug 2021

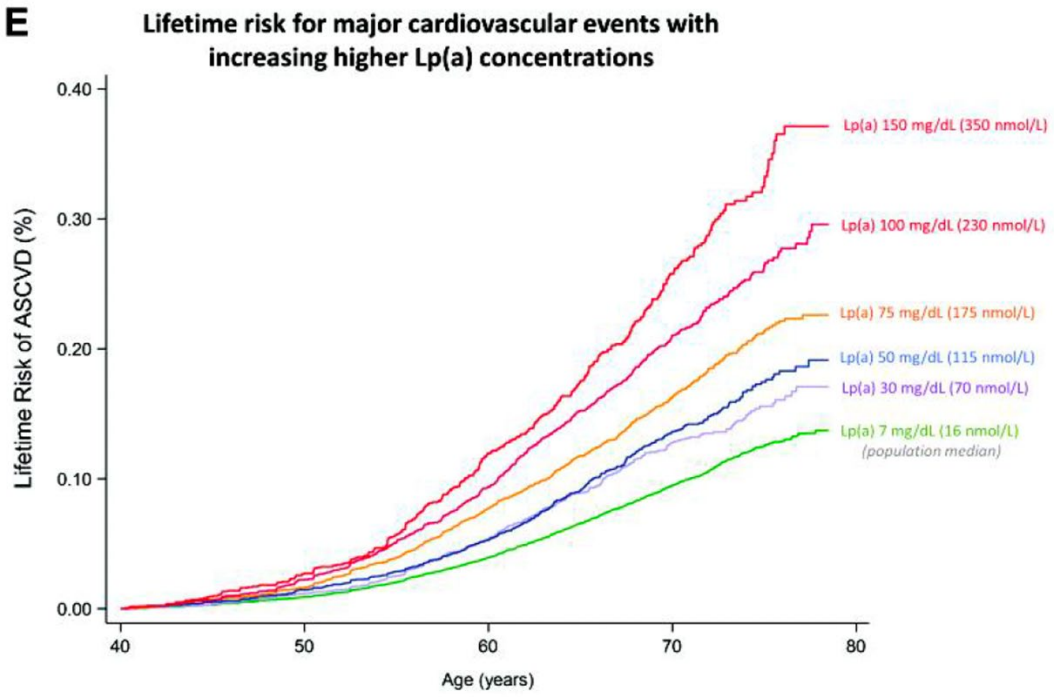


Abb. 48: Bei einem Lp(a)-Wert von 150 mg/dl ist das Lebenszeitrisiko für Myokardinfarkt im Vergleich zu Personen mit niedrigem Lp(a) dreifach erhöht. *F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

Die größte Rolle spielt Lp(a) beim Myokardinfarkt. Beim ischämischen Schlaganfall ist es etwas weniger assoziiert, ebenso bei Herzversagen. In den letzten Jahren ist Lp(a) auch bei der kalzifizierenden Aortenstenose in den Fokus gerückt. Hier zeigt sich eine sehr starke Assoziation: Lp(a) gilt inzwischen als der wichtigste genetische Faktor für die Entwicklung einer kalzifizierenden Aortenstenose. (Abb. 49)

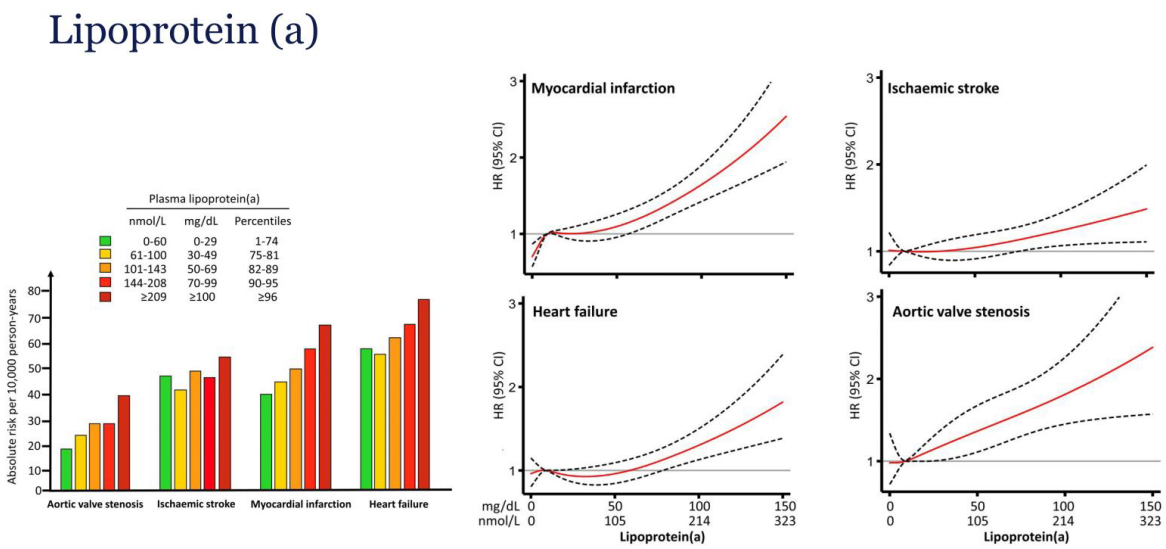


Abb. 49: Lp(a) gilt als der wichtigste genetische Faktor für die Entwicklung einer kalzifizierenden Aortenstenose. F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 39253946

Lp(a)-Werte können schwanken
Anders als lange gedacht, ist das Lp(a) nicht absolut konstant: Es bewegt sich zwar in einem genetisch determinierten Rahmen, aber es gibt auch nicht genetische Effekte, die die Werte bis zu einem gewissen Grad beeinflussen können. Eine kohlenhydratarme Diät senkt Lp(a) um etwa 15 Prozent, Hypothyreoidismus erhöht sie. Patient:innen unter Peritonealdialyse und solche mit nephrotischem Syndrom weisen zwei- bis fünffach erhöhte Werte auf. Postmenopausale Hormonersatztherapie senkt das Lp(a) um rund 25 Prozent. Bewegung oder Fasten haben keine oder nur minimale Auswirkungen.

Unter Statintherapie kann das Lp(a) steigen; meist minimal, es gibt allerdings auch einzelne Patient:innen, die deutliche Erhöhungen um bis zu 30 Prozent erfahren. (Abb. 50 und 51)
Wie überall ist es entscheidend, die Patient:innen ganzheitlich zu sehen und alle Risikofaktoren in die Therapie miteinzubeziehen. Bei Personen mit lebensstilbedingt hohem kardiovaskulären Risiko wirkt sich ein erhöhter Lp(a)-Wert sehr nachteilig auf das Gesamtrisiko aus. (Abb. 52)

Lipoprotein (a) – nicht-genetische Effekte	
Lifestyle	
Replacement of dietary saturated fat with carbohydrate or unsatured fat	~10 % - 15 % increase
Low carbohydrate diet high in saturated fat	~15 % decrease
Fasting	None
Physical acitivity	None/minimal
Hormones and related conditions	
Hyperthyroidism	Decrease: 20 % - 25 % increase with thyrostatic treatment or radioactive iodine therapy
Hypothyroidism	Increase: 5 % - 20 % decrease with replacement therapy
Growth hormones	2 x increase with therapy
Endogenous sex hormones	None/minimal
Pregnancy	2 x increase
Menopause	None/minimal
Postmenopausal hormonal replacement therapy	~25 % decrease
Surgical or biochemical castration in males	Small increase
Ovariectomy, oestrogen receptor antagonist	Small increase

Abb. 50: Gewisse nicht genetische Effekte können die Lp(a)-Werte beeinflussen. *F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

Lipoprotein (a) – nicht-genetische Effekte	
Chronic kidney disease	
Nephrotic syndrom	3 – 5 x increase (vs. control)
Peritoneal dialysis patients	2 x increase (vs. control)
Haemodialysis treatment and chronic kidney desease	Increases in large apo(a) isoform carriers
Kidney transplantation	~Normalization of levels
Hepatic impairment	Decrease, depending on cause
Liver transplantation	Changes of apo(a) isoform to that of the donor, with corresponding changes in Lp(a) levels
Inflammation and related conditions	
Severe, life-threatening acute-phase conditions (sepsis, severe burns)	Decrease
Several inflammatory conditions	Increase
Tocilizumab (interleukin-6 inhibitor)	~30 % - 40 % decrease
Protease inhibitors or antiretroviral therapy	Increase
Statins	May slightly increase Lp(a) (but reports are heterogeneous)
Air pollution (fine particulate, PM2.5)	Slight increase

Abb. 51: Statintherapie kann den Lp(a)-Wert erhöhen. *F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

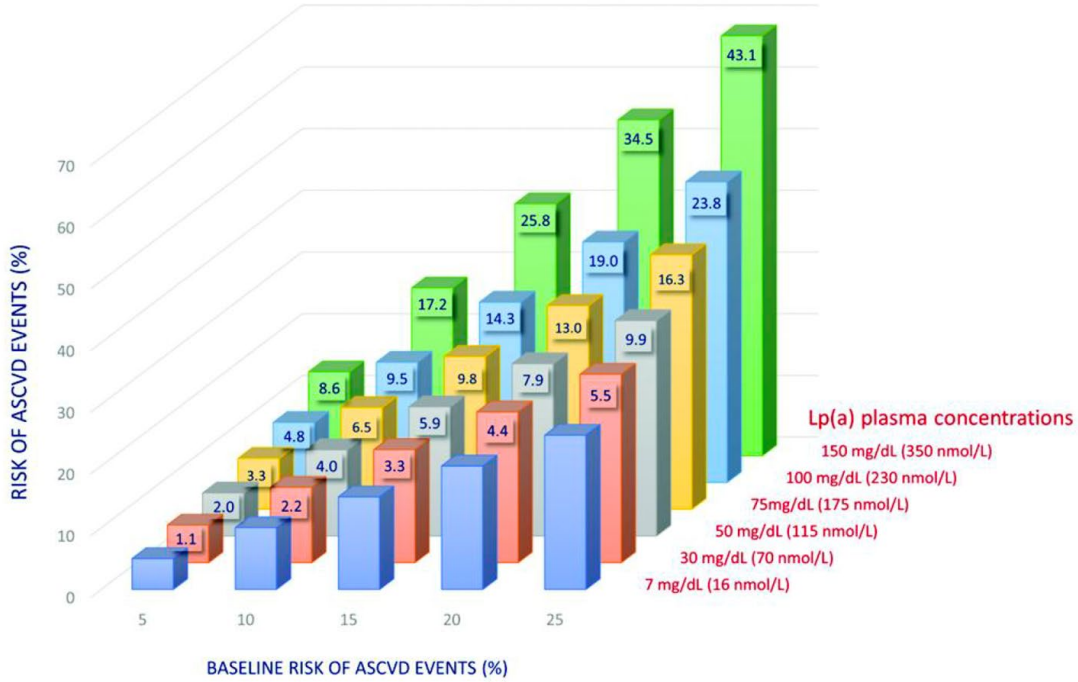


Abb. 52: Lp(a) im Zusammenspiel mit lebensstilbedingten Risikofaktoren. In Blau: Patient:innen mit niedrigem Lp(a), dahinter ansteigende Risikokategorien. *F. Kronenberg, European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

Lp(a) und Primärprävention

Für die Primärprävention gilt: Je höher das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität, umso früher muss mit einer LDL-senkenden Therapie begonnen werden. Zusätzlich gilt es, weitere Risikofaktoren möglichst zu eliminieren. Liegt das Zehnjahres-Risiko bei unter einem Prozent, gilt die Empfehlung, ab 100 mg/dl bzw. 250 nmol/L mit einer LDL-senkenden Therapie zu beginnen. Als Anhaltspunkt für die entsprechenden Behandlungsschritte gilt die Tabelle aus Abb. 53.

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated Lp(a) concentrations					
		< 10 mg/dL < 25 nmol/L	10 to <30 mg/dL 25 to <75 nmol/L	30 to <50 mg/dL 75 to <125 nmol/L	50 to <75 mg/dL 125 to <188 nmol/L	75 to <100 mg/dL 188 to <250 nmol/L	≥100 mg/dL ≥250 nmol/L
Primary Prevention	< 1 low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥1 to <5, or moderate-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥5 to <10, or high- risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
	≥10, or at very-high risk due to a risk condition	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)
Secondary Prevention	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)	Lifestyle and drug intervention (e.g. LDL-C, BP, glucose)

Abb. 53: Wege der Primär- und Sekundärprävention ausgehend vom individuellen kardiovaskulären Risiko. *European Heart Journal (2022) 43, 3925–3946*

Medikamentöse Therapie in der Sekundärprävention

Für die Sekundärprävention stehen verschiedene Möglichkeiten zur Verfügung. Die Odyssey-Outcomes-Studie konnte zeigen, dass Alirocumab bei Patient:innen mit erhöhtem Lp(a) wirksam ist.[12] Dasselbe gilt für Evolocomab aus der Fourier-Studie.[13] Für Inclisiran existieren derzeit keine Outcome-Daten für Patient:innen mit hohem Lp(a), wir wissen jedoch, dass auch die Injektion mit Inclisiran eine reduzierende Wirkung auf den Lp(a)-Wert hat.[14] (Abb. 54, 55 und 56)

Für schwerkranke Patient:innen steht weiters die Lipidapherese zur Verfügung. Sie ist indiziert bei einem Lp(a) höher als 100 mg/dl und nach einem zweiten Ereignis, trotz maximaler lipidsenkender Therapie (auch mit injizierbaren Wirkstoffen).[15]

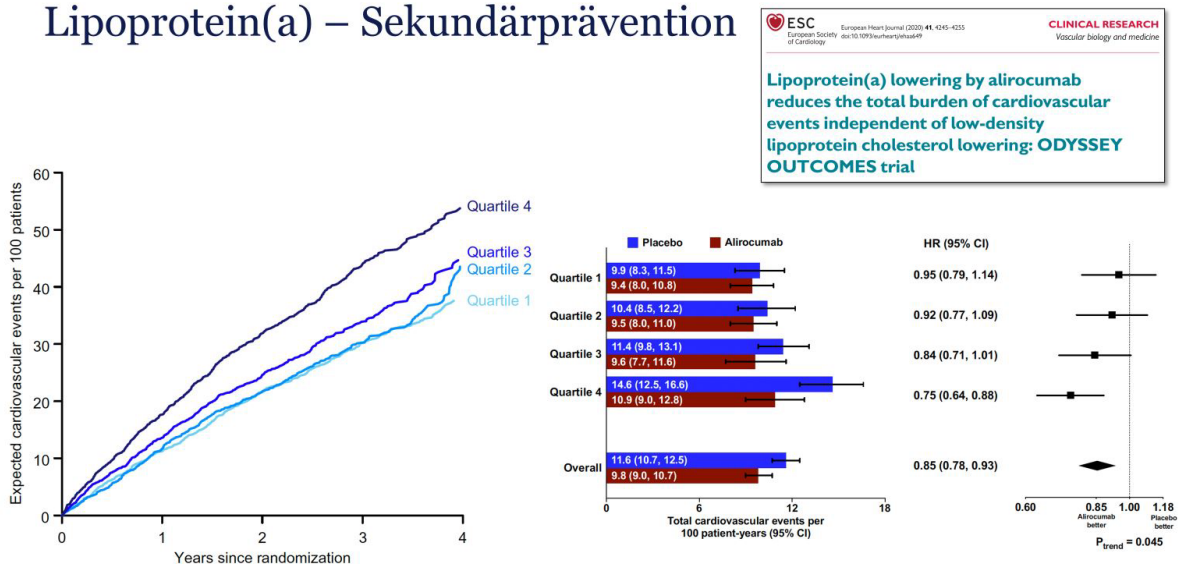


Abb. 54: Odyssey-Outcome-Studie: Alirocumab ist auch bei Patient:innen mit erhöhtem Lp(a) wirksam. *Tsimikas, J Am Coll Cardiol 2017;69:692–711*

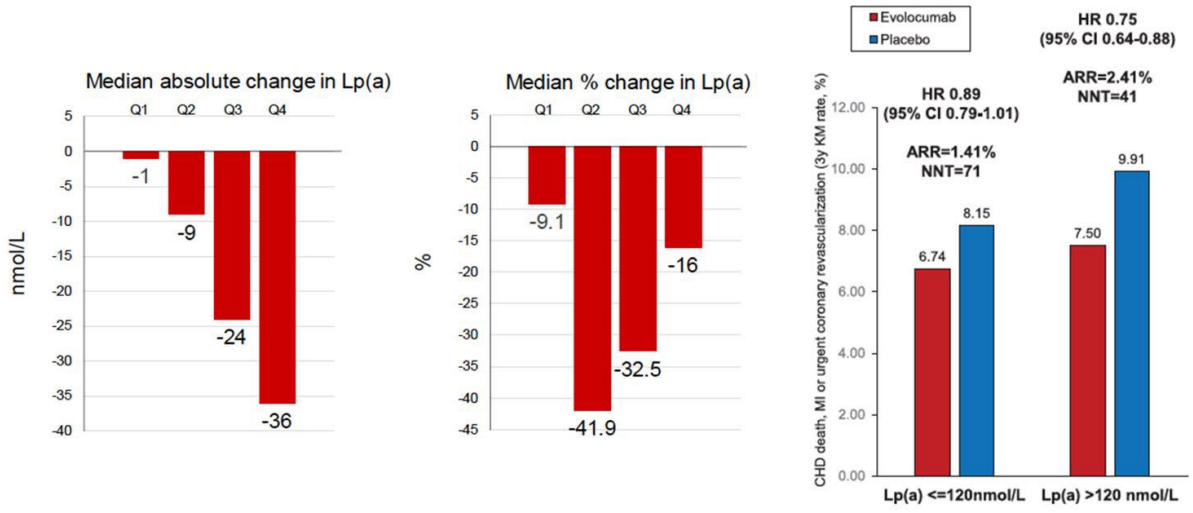
[12] Szarek M, Bittner VA, Aylward P, Baccara-Dinet M, Bhatt DL, Diaz R, Fras Z, Goodman SG, Halvorsen S, Harrington RA, Jukema JW, Moriarty PM, Pordy R, Ray KK, Sinnaeve P, Tsimikas S, Vogel R, White HD, Zahger D, Zeiher AM, Steg PG, Schwartz GG; ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Lipoprotein(a) lowering by alirocumab reduces the total burden of cardiovascular events independent of low-density lipoprotein cholesterol lowering: ODYSSEY OUTCOMES trial. Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4245-4255. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa649. PMID: 33051646; PMCID: PMC7724642.

[13] O'Donoghue ML, Fazio S, Giugliano RP, Stroes ESG, Kanevsky E, Gouni-Berthold I, Im K, Lira Pineda A, Wasserman SM, Češka R, Ezhov MV, Jukema JW, Jensen HK, Tokgözoğlu SL, Mach F, Huber K, Sever PS, Keech AC, Pedersen TR, Sabatine MS. Lipoprotein(a), PCSK9 Inhibition, and Cardiovascular Risk. Circulation. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037184. PMID: 30586750.

[14] Ray KK, Stoekenbroek RM, Kallend D, Leiter LA, Landmesser U, Wright RS, Wijngaard P, Kastelein JJP. Effect of an siRNA Therapeutic Targeting PCSK9 on Atherogenic Lipoproteins: Prespecified Secondary End Points in ORION 1. Circulation. 2018 Sep 25;138(13):1304-1316. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034710. PMID: 29735484.

[15] Derfler, K., Steiner, S. & Sinzinger, H. Lipoproteinapheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr* **127**, 655–663 (2015). https://doi.org/10.1007/s00508-015-0833-4

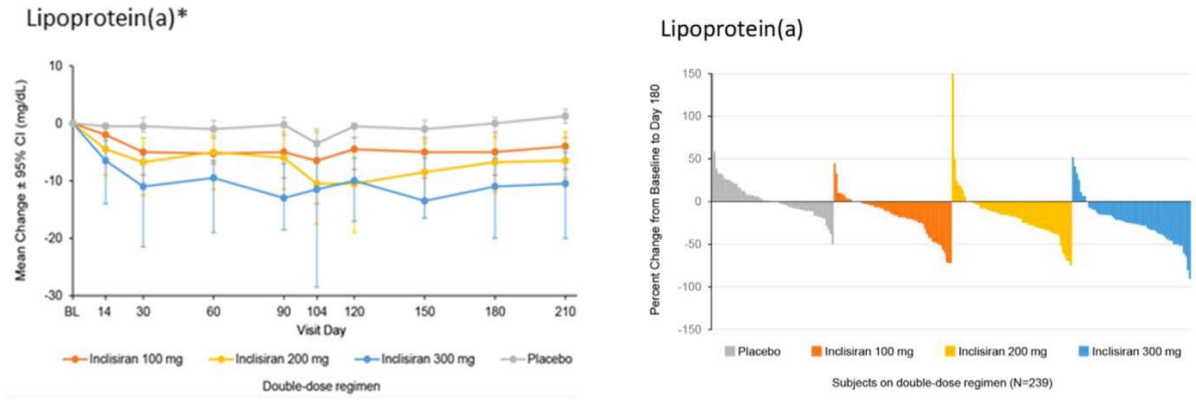
Effekte von Evolocumab auf Lipoprotein(a) in FOURIER



Circulation. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492

Abb. 55: Fourier-Studie: Evolocomab senkt Lp(a)-Werte. *Circulation. 2019 Mar 19;139(12):1483-1492*

Effekte von Inclisiran auf Lipoprotein(a) in ORION-1



Circulation. 2018;138:1304–1316

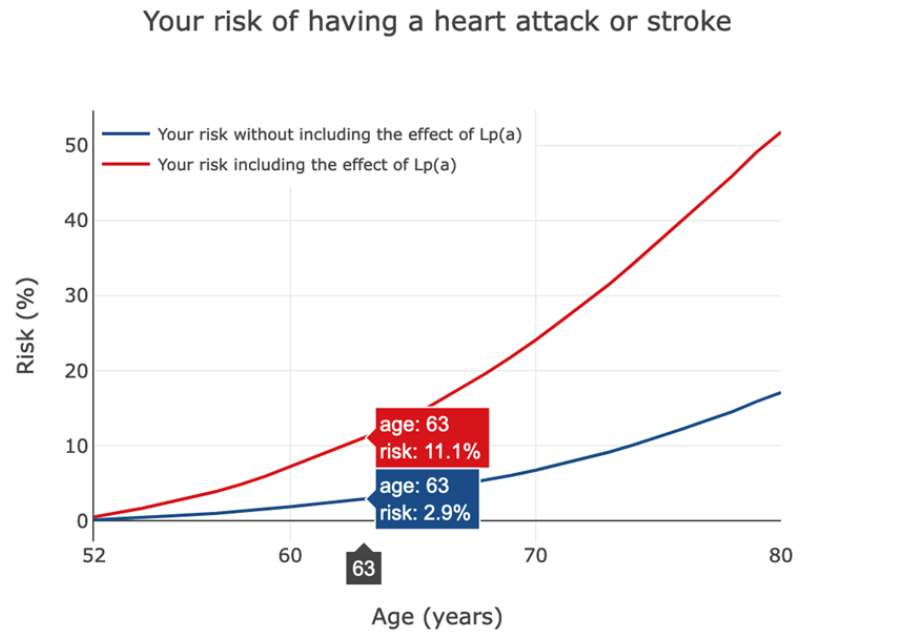
Abb. 56: Inclisiran reduziert den Lp(a)-Wert. *Quelle: Circulation. 2018;138:1304–1316*

Fallbeispiel: 52-jährige Patientin, Lp(a) bei 470 nmol/L

Ein klassischer Fall ist jener einer 52-jährigen Patientin mit einem BMI von 24, die unsere Ambulanz aufgesucht hat. Ihr Vater erhielt mit 55 Jahren einen Dreifach-Bypass und ihre etwas ältere Schwester war mit 61 Jahren an plötzlichem Herztod verstorben. Die Patientin erhält in der niedergelassenen Praxis eine Ergometrie, die keinerlei besondere Erkenntnisse bringt, und wird folglich in unserer Ambulanz vorstellig. Das LDL-Cholesterin ist mit 164 mg/dl deutlich erhöht, die restlichen Werte sind auf den ersten Blick in Ordnung (Gesamtcholesterin 261 mg/dl, HDL 72 mg/dl, Triglyzeride 75 mg/dl, HbA1c 5,2 %).

Anhand der SCORE2-Tafel schätzen wir das kardiovaskuläre Risiko ein: Demnach weist die Patientin ein dreiprozentiges Zehnjahresrisiko für MACE auf, was auf den ersten Blick nicht besorgniserregend klingt. Bezieht man jedoch die Familiengeschichte mit ein, wird klar, dass die Messung des Lp(a)s spätestens jetzt angezeigt ist, denn frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen in der Familie gelten laut ESC-Leitlinie als risikomodifizierende Faktoren.

Ein sehr guter Score-Rechner findet sich auf lpaclinicalguidance.com. Er berechnet mit Hilfe künstlicher Intelligenz das Risiko und kommt dabei auf ähnliche Werte wie SCORE2. Wer sich mit diesem Rechner beschäftigt, erkennt sehr rasch die Bedeutung des Lp(a)s: In einem ersten Schritt geben wir die üblichen Werte ein, wie Alter, Geschlecht, Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, Blutdruck und BMI. Für unsere Patientin errechnet das System ein Lebenszeitrisiko (bis zum 80. Lebensjahr) von 17 Prozent. Kommt Lp(a) ins Spiel, steigt das Risiko auf 52 Prozent. Das Zehnjahresrisiko erhöht sich von 2,9 auf elf Prozent. (Abb. 57)
Der Vorteil dieses Rechners: Es ist möglich zu simulieren mit welchen Maßnahmen sich das lipidabhängige Risiko senken ließe. Für unsere Patientin errechnet das System eine Risikoreduktion von 52 auf 31 Prozent, wenn es uns gelingt, das LDL-Cholesterin um 80 mg/dl zu senken. (Abb. 58)
Letztlich ergeben unsere Untersuchungen und die Analyse des Risikorechners ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Die Patientin unterzieht sich zusätzlich einem Coronar-CT, in dem sich deutliche Verkalkungen und Stenosen zeigen. Wir führen einen Herzkatheter mit Stentimplantation durch und leiten weitere Schritte in der Sekundärprävention ein.



Your risk of having a heart attack or stroke up to age 80 is: 17.1%

With an Lp(a) level of 470 nmol/L, your estimated risk of having a heart attack or stroke up to age 80 changes from 17.1% to: 51.8%

Abb. 57: Wird Lp(a) in die Risikoberechnung aufgenommen, zeigen sich oft überraschend unerfreuliche Werte. www.lpaclinicalguidance.com

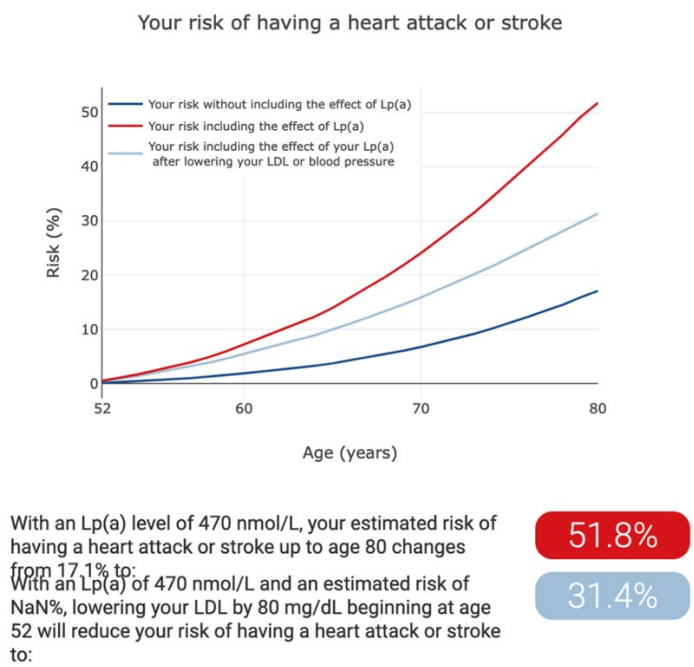


Abb. 58: Das Senken des LDL-Cholesterins um 80mg/dl würde das Risiko von 52 auf 31 Prozent reduzieren. www.lpaclinicalguidance.com

Vielversprechende Lp(a)-Hemmer in der Pipeline
Derzeit befinden sich verschiedene Substanzen zur Hemmung von Lp(a) in der Pipeline, die unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Es handelt sich um die Wirkstoffe Pelacarsen, Olpasiran, Lepodisiran und Muvalaplin.

Bisher am längsten getestet wurde das Antisense-Oligonukleotid Pelacarsen.[16] Es wird einmal monatlich subkutan injiziert. Erste Daten zeigen, dass der Wirkstoff den Lp(a)-Wert um mehr als 80 Prozent senkt. Weiters befindet sich das siRNA Olpasiran in Untersuchung.[17,18] Es wird alle drei Monate subkutan verabreicht und senkt die Lp(a)-Werte um bis zu 95 Prozent. Lepodisiran ist die dritte Substanz, ebenfalls eine siRNA, die derzeit im ACCLAIM-Lp(a)-Trial untersucht wird.[19] Lepodisiran wird alle sechs Monate injiziert und senkt Lp(a) um 95 Prozent. Der vierte Wirkstoff im Bunde ist Muvalaplin, ein oraler Lp(a)-Hemmer.[20] Die Phase-II-Daten wurden im November 2024 präsentiert. Es handelt sich um ein Small Molecule, das die Bindung von Apo(a) an LDL-Cholesterin verhindert. Mit Muvalaplin lässt sich das Lp(a) um über 80 Prozent senken.

[16] Tsimikas S, Karwatowska-Prokopczuk E, Gouni-Berthold I, Tardif JC, Baum SJ, Steinhagen-Thiessen E, Shapiro MD, Stroes ES, Moriarty PM, Nordestgaard BG, Xia S, Guerriero J, Viney NJ, O'Dea L, Witztum JL; AKCEA-APO(a)-LRx Study Investigators. Lipoprotein(a) Reduction in Persons with Cardiovascular Disease. N Engl J Med. 2020 Jan 16;382(3):244-255. doi: 10.1056/NEJMoa1905239. Epub 2020 Jan 1. PMID: 31893580.

[17] Koren MJ, Moriarty PM, Baum SJ, Neutel J, Hernandez-Illas M, Weintraub HS, Florio M, Kassahun H, Melquist S, Varrieur T, Haldar SM, Sohn W, Wang H, Elliott-Davey M, Rock BM, Pei T, Homann O, Hellawell J, Watts GF. Preclinical development and phase 1 trial of a novel siRNA targeting lipoprotein(a). Nat Med. 2022 Jan;28(1):96-103. doi: 10.1038/s41591-021-01634-w. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35027752.

[18] Olpasiran Trials of Cardiovascular Events and Lipoprotein(a) Reduction (OCEAN(a)) - Outcomes Trial

[19] Nissen SE, Linnebjerg H, Shen X, Wolski K, Ma X, Lim S, Michael LF, Ruotolo G, Gribble G, Navar AM, Nicholls SJ. Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. JAMA. 2023 Dec 5;330(21):2075-2083. doi: 10.1001/jama.2023.21835. PMID: 37952254; PMCID: PMC10641766.

[20] Nicholls SJ, Ni W, Rhodes GM, Nissen SE, Navar AM, Michael LF, Haupt A, Krege JH. Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2025 Jan 21;333(3):222-231. doi: 10.1001/jama.2024.24017. PMID: 39556768; PMCID: PMC11574718.

Zusammenfassung

- Ungefähr 25 Prozent der Bevölkerung haben Lp(a)-Werte > 30 mg/dl.
- Lp(a) ist einer der wichtigsten genetischen Risikofaktoren für CVD.
- Lp(a) soll bei jedem Menschen zumindest einmal im Leben gemessen werden.
- Bei erhöhtem Lp(a)-Wert gilt die Empfehlung, alle beeinflussbaren Risikofaktoren so gut wie möglich zu minimieren.
- Ein Antisense-Oligonukleotid, zwei siRNA sowie orale Inhibitoren sind in Entwicklung, derzeit gibt es aber bis auf die Lipidapherese keine etablierten Therapien zur Senkung des LPA Spiegels.
- Familien-Screening wird bei erhöhtem Lp(a) und kardiovaskulärer Erkrankung dringend empfohlen.

Bedeutung der Lipide in der Neurologie

Priv.-Doz.in Dr.in Julia Ferrari
Vorständin der Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien

Lipide bzw. die lipidsenkende Therapie spielen in der Neurologie besonders im Zusammenhang mit Schlaganfall und Demenz eine Rolle.

Lipide und Schlaganfall

In der Neurologie gab es lange keinen Beweis für einen Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Schlaganfällen. Die erste Studie, die dies untersuchte, war SPARCL im Jahr 2006. Hier konnten die Forscher:innen zeigen, dass eine Hochdosistherapie mit 80 mg Atorvastatin bei Patient:innen mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Schlaganfall das Risiko für ein Rezidiv deutlich senken konnte.[21] Seit der Treat-Stroke-to-Target-Studie wissen wir, dass eine noch intensivere Senkung auf unter 70 mg/dl zu einer 22-prozentigen Risikoreduktion für ein neuerliches Ereignis führt.[22] (Abb. 59 und 60)

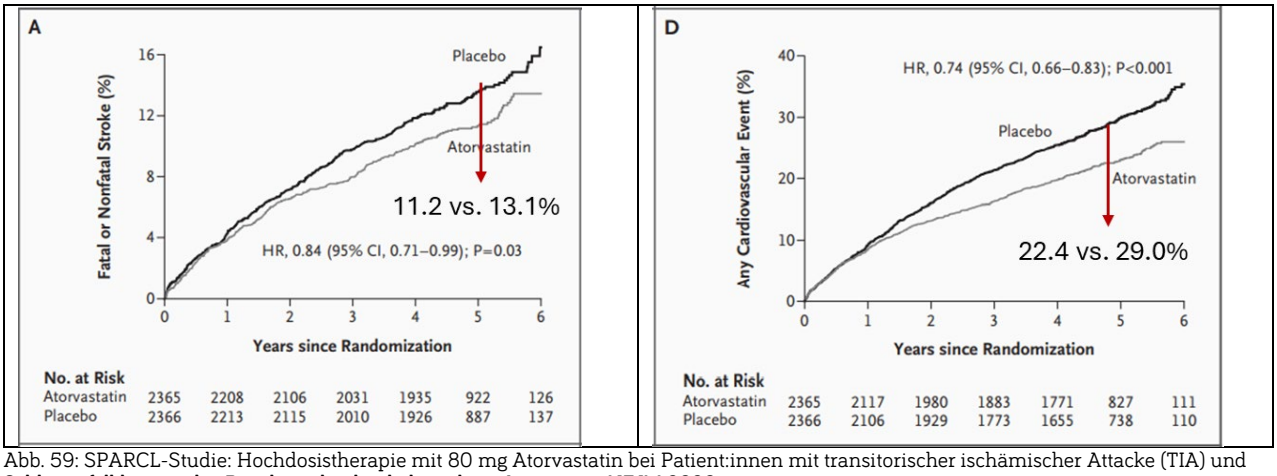


Abb. 59: SPARCL-Studie: Hochdosistherapie mit 80 mg Atorvastatin bei Patient:innen mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA) und Schlaganfall konnte das Rezidivrisiko deutlich senken. *Amarenco, NEJM 2020*

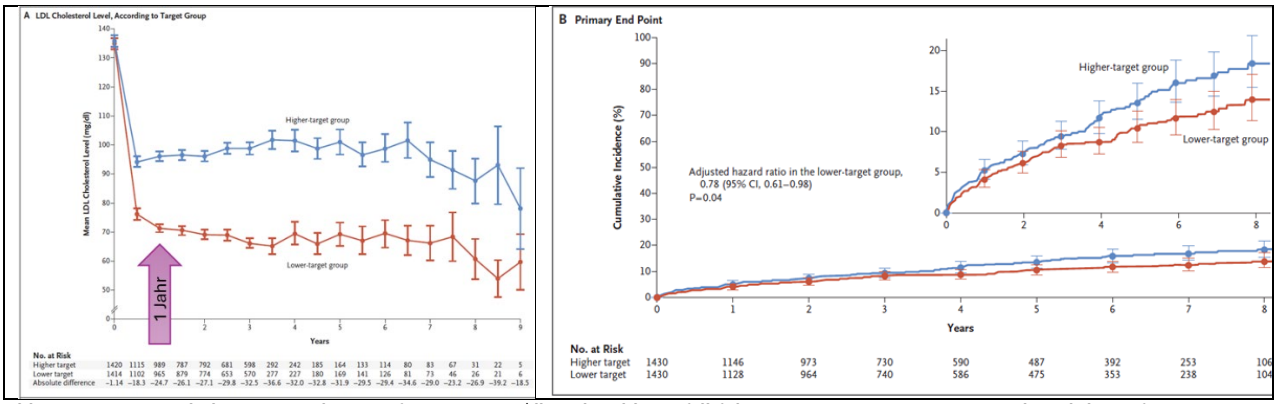


Abb. 60: Eine LDL-Cholesterin-Senkung auf unter 70 mg/dl nach Schlaganfall führt zu einer 22-prozentigen Risikoreduktion für ein neuerliches Ereignis. *Amarenco, NEJM 2020*

[21] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Sillesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM, Zivin JA; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med. 2006 Aug 10;355(6):549-59. doi: 10.1056/NEJMoa061894. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Jun 13;378(25):2450. doi: 10.1056/NEJMx180019. PMID: 16899775.

[22] Pierre Amarenco, M.D. et al.; A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. N Engl J Med. 2020 Jan; Volume 382(1):9-19

Diese und weitere Studien bestätigen, dass ein klarer Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und ischämischem Schlaganfall besteht. Eine Meta-Analyse, publiziert 2010 im Lancet, zeigt, dass es pro 39 mg/dl LDL-Senkung zu einer 21-prozentigen Risikoreduktion für ein ischämisches Ereignis kommt.[23]
Vor diesem Hintergrund ist es umso tragischer, dass die Zielwerte in Österreich oft nicht erreicht werden. In einer 2019 in Neurology publizierten Studie zeigte sich, auch anhand von österreichischen Daten, dass 72 Prozent der Patient:innen eine Indikation für eine lipidsenkende Therapie aufwiesen – allerdings nur 25 Prozent auch adäquat behandelt wurden. 13 Prozent waren unterdosiert und 62 Prozent erhielten trotz Indikation keinerlei Therapie. Die Autor:innen kamen zu dem Schluss, dass elf Prozent der Schlaganfälle allein durch adäquates Lipidmanagement verhindert hätten werden können.[24]

Praktisches Vorgehen und LDL-Zielwerte
Was die Zielwerte betrifft, so gelten die bekannten Zahlen. Anzustreben ist bekanntermaßen „The Lower the Better".

- In der Primärprävention gilt der LDL-Cholesterin-Zielwert von < 116 mg/dl für Patient:innen nach TIA/Schlaganfall mit anderer bekannter Ursache (z. B. Dissektion, Vaskulitis) ohne Atherosklerose.
- < 100 mg/dl (< 70 mg/dl bei hohem Risiko) gelten für Personen mit TIA/Schlaganfall ohne Atherosklerose (inklusive kryptogene). Hiervon sind 33 Prozent aller Schlaganfallpatient:innen betroffen.
- < 55 mg/dl für alle Patient:innen mit atherosklerotisch bedingtem TIA/Schlaganfall (v. a. arteriell embolische Ereignisse bei z. B. Karotisstenosen) inklusive lakunäre Schlaganfälle.
- < 40 mg/dl für Patient:innen mit rezidivierenden Ereignissen innerhalb von zwei Jahren unter maximaler Statinbasistherapie.

Lipide und Demenz
2014 publizierte der kalifornische Kardiologe Jonathan McDonagh im JAMA eine Selbstwahrnehmung über kognitive Beeinträchtigungen durch Statine.[25] Seine Ausführungen lösten eine große Diskussion aus, ob Statine kognitive Einbußen hervorrufen oder gar Demenz verursachen können. Seither wurden viele Studien zu diesem Thema durchgeführt. Es zeigte sich, dass das kardiovaskuläre Risiko durch eine lipidsenkende Therapie sinken kann. So weit, so bekannt. Wie ist es aber mit der Demenz? Es sieht so aus, als führten Statine zu keiner Erhöhung des Demenzrisikos. Eindeutig belegt ist dies jedoch nicht. Und so wird die Diskussion fortgesetzt – zumindest bis Daten aus Langzeitstudien vorliegen.[26] (Abb. 61)

[23] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration; Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, Peto R, Barnes EH, Keech A, Simes J, Collins R. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010 Nov 13;376(9753):1670-81. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21067804; PMCID: PMC2988224.

[24] Boehme C, Toell T, Mayer-Suess L, Domig L, Pechlaner R, Willeit K, Tschiderer L, Seekircher L, Willeit P, Griesmacher A, Knoflach M, Willeit J, Kiechl S. The dimension of preventable stroke in a large representative patient cohort. Neurology. 2019 Dec 3;93(23):e2121-e2132. doi: 10.1212/WNL.0000000000008573. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31672716.

[25] McDonagh J. Statin-related cognitive impairment in the real world: you'll live longer, but you might not like it. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1889. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.5376. PMID: 25347692.

[26] Catherine Gebhard, Noé Corpataux, Christoph Gräni, Ahmed Haider, Lipid-lowering therapy and the risk of dementia: lessons learned from two decades of controversy, *European Heart Journal*, Volume 44, Issue 21, 1 June 2023, Pages 1855–1857, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad103

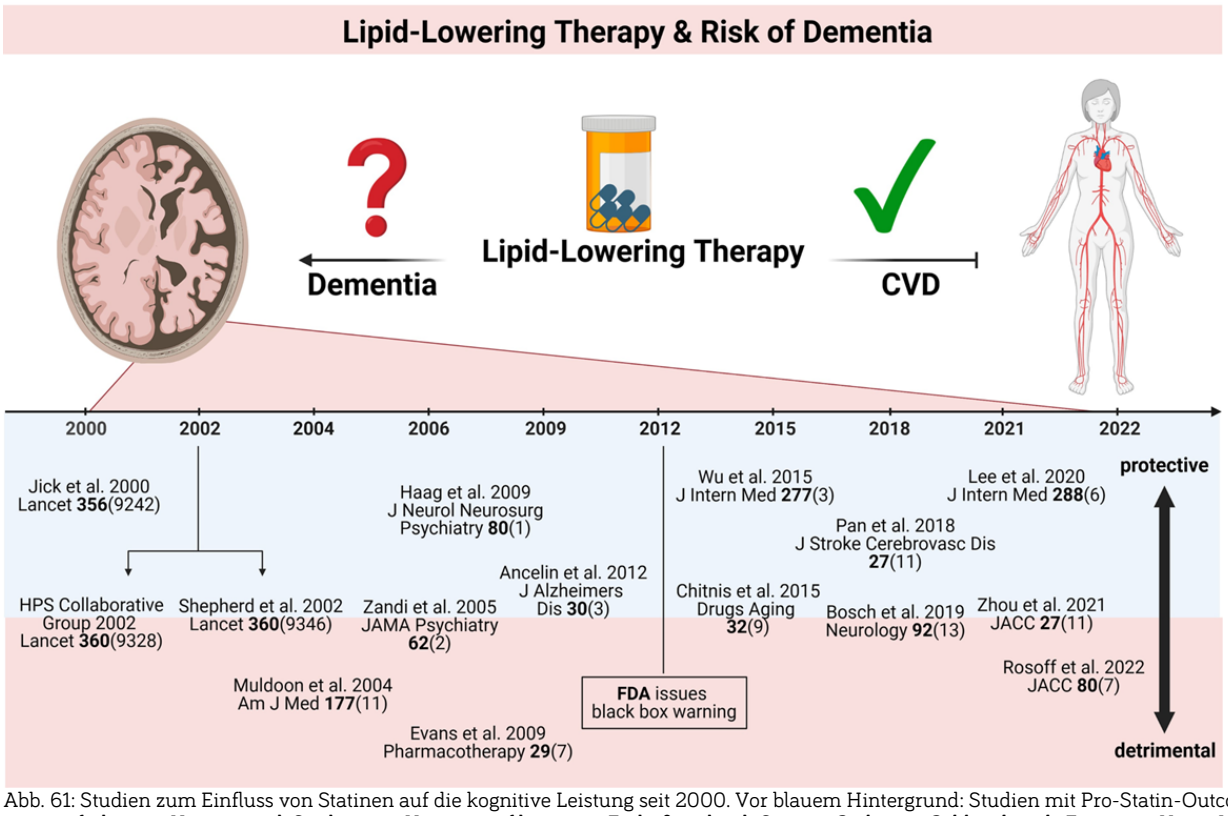


Abb. 61: Studien zum Einfluss von Statinen auf die kognitive Leistung seit 2000. Vor blauem Hintergrund: Studien mit Pro-Statin-Outcome, vor rosafarbenem Hintergrund: Studien mit Hinweis auf kognitive Einbußen durch Statine. *Catherine Gebhard et al., European Heart Journal 2023*

Es gibt verschiedene Ansätze, die den demenzfördernden Aspekt von Statinen zu erklären versuchen. So ist das Cholesterin etwa wichtig für die Zellintegrität der Neuronen und schützt ein wenig vor dem neurotoxischen Effekt des Beta-Amyloids.

2024 lieferten Rasmussen et al. eine Zusammenfassung der bestehenden Evidenz und konnten zeigen, dass es nur wenig überzeugende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Statintherapie und Demenz gibt.[27] Vor allem bei der vaskulären Demenz, der zweithäufigsten Demenzform nach Alzheimer, besteht kaum starke Evidenz. Was logisch erscheint, denn die lipidsenkende Therapie hat einen nachgewiesenen positiven Effekt auf das kardiovaskuläre System. Die Autorinnen kommen zum Schluss: Was gut fürs Herz ist, ist wohl auch gut fürs Hirn. (Abb. 62) Zu einem Ergebnis „pro Statine“ kommen auch die Autor:innen eines Statements der American Heart Association.[28]

[27] Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: Associations with cognition and Dementia. Juul Rasmussen, Ida et al. Atherosclerosis, Volume 398, 118614

[28] Goldstein LB, Toth PP, Dearborn-Tomazos JL, Giugliano RP, Hirsh BJ, Peña JM, Selim MH, Woo D; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Stroke Council. Aggressive LDL-C Lowering and the Brain: Impact on Risk for Dementia and Hemorrhagic Stroke: A Scientific Statement From the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Oct;43(10):e404-e442. doi: 10.1161/ATV.0000000000000164. Epub 2023 Sep 14. Erratum in: Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2023 Nov;43(11):e490. doi: 10.1161/ATV.0000000000000165. PMID: 37706297.

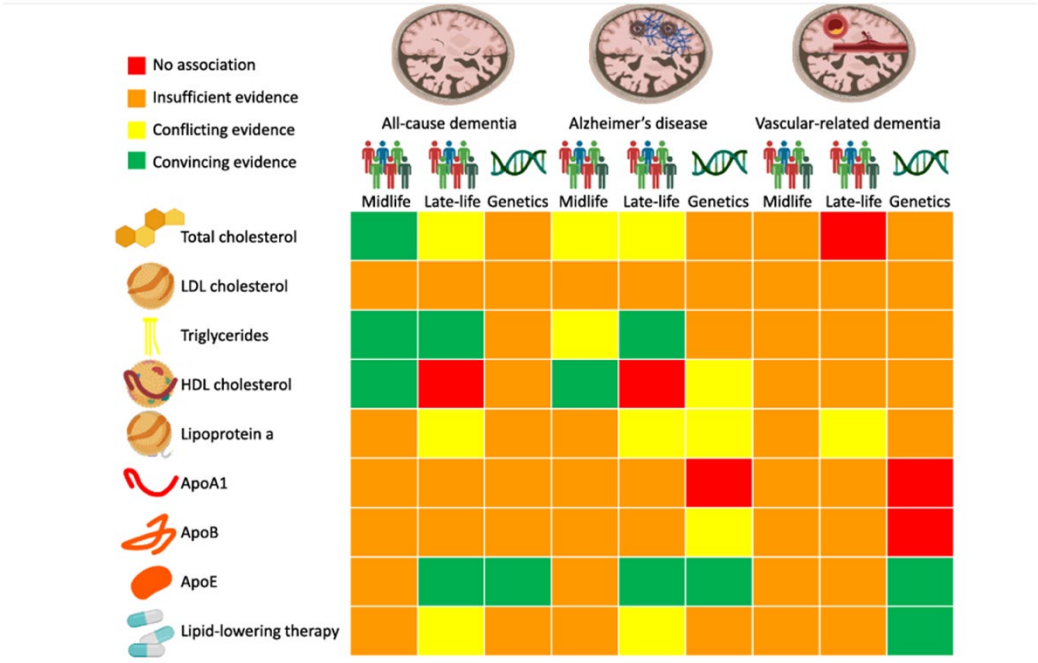
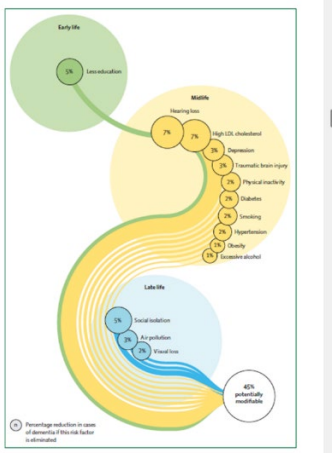


Fig. 2. Level of evidence of the associations between lipoproteins and lipid-lowering therapy and dementia.
A schematic presentation of the level of evidence from the literature presented in this review. For each dementia type, the level of evidence is assessed for midlife measurements, late-life measurements and genetic studies of the individual lipoproteins and lipid-lowering therapy. ApoA1 = apolipoprotein A1; ApoB = apolipoprotein B; ApoE = apolipoprotein E; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein.

Abb. 62: Die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Statinen und Demenz ist kaum gegeben. *Juul Rasmussen et al., Atherosclerosis, Volume 398, 118614*

Unabhängig von den Statinen gibt es vielfältige Risikofaktoren, die eine Demenz begünstigen. Die gute Nachricht: Mit angemessener Prävention lässt sich das Risiko um 45 Prozent senken. Als relevante Risikofaktoren gelten nicht nur Hörverlust, Depression oder soziale Isolation, sondern nach Durchsicht der neuesten Evidenz im Jahr 2024 auch hohes LDL-Cholesterin und Sehverlust.[29] (Abb. 63)



Key messages

Two new modifiable risk factors for dementia
New evidence supports adding vision loss and high cholesterol as potentially modifiable risk factors for dementia to the 12 risk factors identified in our 2020 *Lancet* Commission (ie, less education, head injury, physical inactivity, smoking, excessive alcohol consumption, hypertension, obesity, diabetes, hearing loss, depression, infrequent social contact, and air pollution).

Modifying 14 risk factors might prevent or delay nearly half of dementia cases
Be ambitious about prevention. Prevention involves both policy changes at national and international governmental levels and individually tailored interventions. Population-based policy should prioritise equity and ensure that groups at high risk are included. Actions to decrease dementia risk should begin early and continue throughout life. Risk is clustered in individuals; therefore, interventions should often be multicomponent.

Abb. 63: Risikofaktoren der Demenz: Seit 2024 finden sich auch erhöhtes LDL-Cholesterin und Sehverlust auf der Liste. *Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet. 2024 Aug*

[29] Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbæk G, Alladi S, Ames D, Banerjee S, Burns A, Brayne C, Fox NC, Ferri CP, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Nakasujja N, Rockwood K, Samus Q, Shirai K, Singh-Manoux A, Schneider LS, Walsh S, Yao Y, Sommerlad A, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. Lancet. 2024 Aug 10;404(10452):572-628. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0. Epub 2024 Jul 31. PMID: 39096926.

Zusammenfassung

- Es besteht ein Zusammenhang zwischen LDL-Cholesterin und Schlaganfall.
- Für die Sekundärprävention gilt: The Lower the Better.
- Hohes LDL-Cholesterin ist ein neuer Risikofaktor der Demenz.
- Die lipidsenkende Therapie gilt als sicher hinsichtlich kognitiver Nebenwirkungen.

Die Fragen können Sie über das DFP Portal beantworten, die Punkte werden bei erfolgreicher Beantwortung für Sie direkt gebucht. Anmeldung im DFP Portal über diesen Link DFP Portal oder mit folgendem QR Code: