

Hyperlipidämie

Erstellt von: Felix Huber, Uwe Beise, Andrea Rosemann

am: 10/2016

zuletzt geändert: 2/2019

Inhaltsverzeichnis

Kurzversion (→ [WebApp GL Hyperlipidämie](#))

1. Definition, Ursachen und Bedeutung	2
2. Diagnostik.....	2
3. Individuelle Risikoevaluation	3
4. Therapeutisches Vorgehen	3
4.1. Nichtmedikamentöse Massnahmen	3
4.2. Medikamentöse lipidsenkende Therapie	3
4.2.1 Therapiestrategien.....	3
4.2.2. Primärprävention – Behandlungsindikation.....	5
4.2.3. Sekundärprävention – Behandlungsindikation.....	5
4.2.4. Lipidtherapie bei älteren Patienten.....	5
4.2.5. Statine – Wahl des Präparats.....	6
4.2.6. Statine – Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen.....	6
4.2.7. Kombinationstherapien.....	6
4.2.8. Laborkontrollen.....	7
4.3. Hypertriglyzeridämie – wann behandeln?.....	7
5. Literatur.....	7
6. Anhang.....	9
7. Impressum.....	9

Aktualisierung 2/2019

Das Kap. 4.2.4.

wurde um einen Abschnitt zur **Lipidtherapie bei älteren Patienten** erweitert (S. 5).

1. Definition, Ursachen und Bedeutung

Definition

- Unter dem Begriff Dyslipidämien werden Veränderungen im Lipoproteintransport und im Fettmetabolismus zusammengefasst. Sie treten v. a. durch abweichende Werte von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden in Erscheinung.

Ursachen

- Genetisch (primäre Formen, s. Anhang)
- Lebensstil (z. B. Ernährung, Rauchen)
- Sekundär als Folge anderer Erkrankungen
 - Sek. Hypercholesterinämie: Hypothyreose, obstruktive Lebererkrankung (Cholestase), nephrotisches Syndrom, Anorexie
 - Sek. Hypertriglyzeridämie: Alkoholismus, Adipositas, chron. Niereninsuffizienz, (schlecht kontrollierter) Diabetes mellitus
- Als Nebenwirkung von bestimmten Medikamenten
 - Z. B. Kortikosteroide, orale Kontrazeptiva, Thiazide, Betablocker → Hypertriglyzeridämie.

Klinische Bedeutung

- Erhöhte Serumcholesterinwerte gehen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einher
- Interventionsstudien belegen, dass eine Absenkung des (LDL-) Cholesterins das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse verringert
- Bei 30 % der Patienten mit KHK/Herzinfarkt in jüngerem Lebensalter liegt eine familiäre Hypercholesterinämie vor (1)
- Erhöhte Triglyzeridwerte werden als eigenständiger, aber schwacher kardiovask. RF angesehen. Der Nutzen einer triglyzeridsenkenden Therapie ist – ausser bei exzessiver Hypertriglyzeridämie – aber nicht bewiesen.

2. Diagnostik (2–4)

Screening

- **Alle 5 Jahre** (Primärprävention)
 - Bei Männern zwischen 35 und 65 Jahre, bei Frauen zwischen 45 und 65 Jahre
 - Risikoabklärung alle 5 Jahre bei niedrigem Risiko, alle 2–5 Jahre bei intermediärem Risiko
 - Bei 65- bis 75-Jährigen ist der Nutzen unklar, ab 75 Jahre sollte kein Screening mehr durchgeführt werden.
- Bei Vorliegen anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren (RF) oder familiär gehäuften/vorzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen ist eine Cholesterinbestimmung unabhängig vom Alter sinnvoll
- Inspektion auf Xanthome, Arcus lipoides corneae bei hohen Cholesterinwerten.

Labor

- **Gesamt-Cholesterin, HDL-C, LDL-C, Triglyzeride, BZ.** Vor allfälligem Therapiebeginn Wiederholungsmessung innert 1–12 Wochen (Ausnahme: bei ACS sofort therapieren)
- Nüchternblutproben sind nach neuen Empfehlungen **nicht** erforderlich. Begründung: TC, LDL-C und HDL-C zeigen postprandial eine klinisch nicht signifikante Abweichung bis max. –0,2 mmol/l, TGL +0,3 mmol/l.
Ausnahmen: Hypertriglyzeridämie > 5 mmol/l erfordert eine Kontrolle nach mind. 8 h Nahrungskarenz. Bei Diabetikern empfiehlt man eine Nüchternbestimmung, da das Risiko einer Dyslipidämie unterschätzt werden könnte (Diabetiker haben postprandial bis zu 0,6 mmol/l niedrigeres LDL-C).

Interpretation

- Normwerte
HDL-C: > 1,42 mmol/l, LDL-C: < 2,59 mmol/l, Gesamt-Cholesterin: < 6,22 mmol/l, Triglyzeride: < 1,14 mmol/l

Anmerkungen

Normwerte sind bis zu einem gewissen Grad arbiträr, da es keinen Schwellenwert gibt, der einen Anstieg des kv Risiko bzw. Risikofreiheit markiert. LDL-C für sich ist ein vergleichsweise schwacher Prädiktor für ein kv Risiko. Cholesterinwerte können um bis zu 10 % variieren (z. B. durch Stress, aktuelle Krankheit).

Ergänzende Laboruntersuchungen

- Bei Hypercholesterinämie TSH bestimmen (→ Ausschluss Hypothyreose)
- Leberfunktion (Transaminasen) vor Beginn der Statintherapie und 8 Wochen nach Therapiebeginn bzw. Dosiserhöhung.

3. Individuelle Risikoevaluation

- Bei erhöhten Lipidwerten soll eine **individuelle Risikoevaluation** durchgeführt werden. In der Schweiz hat sich hierfür der **AGLA-Score** etabliert (ermittelt 10-Jahres-Risiko für tödliches Koronareignis oder einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt): agla.ch
Hinweis: Eine mögliche Alternative ist der neue Score der Europäischen Kardiologie-Gesellschaft (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS): ESC Heart Score.
- Bei Patienten mit bestehender kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus sowie bei individueller Häufung bzw. starker Erhöhung einzelner Risikofaktoren erübrigt sich die Score-Berechnung, da diese Personen direkt unter die Kategorie „sehr hohes“ bzw. „hohes kardiovaskuläres Risiko“ fallen → Details hierzu siehe Tabelle 1 in Kapitel 4
- Bei stark gestörtem Lipidprofil muss an eine **familiäre Hypercholesterinämie (FH)** gedacht werden. Diese Patienten haben ein weit höheres kv Risiko als durch multivariate Schätzmethode erfasst (der AGLA-Score ist bei FH nicht anwendbar): 10-J.-Risiko für Myokardinfarkt ohne Behandlung > 50 %!
Hinweisend auf eine FH:
 - Cholesterin > 7,5 mmol/l, LDL-C > 4,9 mmol/l (Erwachsene)
 - Cholesterin > 6,7 mmol/l, LDL-C > 4,0 mmol/l (Kinder/Jugendliche)
 - Vorzeitige Atherosklerose beim Indexpatienten oder in der Familie.Ein validierter Score für die klinische Diagnose der heterozygoten FH mit Berechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit findet sich hier: Agla-FH-Rechner

4. Therapeutisches Vorgehen

Die Behandlungsindikation bei Hypercholesterinämie hängt grundsätzlich vom jeweiligen kardiovaskulären Gesamtrisiko ab, das individuell zu ermitteln ist (s. Abschnitt 3).

4.1. Nichtmedikamentöse Massnahmen (Lifestyleänderungen)

Nichtmedikamentöse Massnahmen (Veränderungen des Lebensstils) haben in der Primärprävention immer 1. Priorität, sie sollten zudem eine allenfalls notwendige medikamentöse Behandlung begleiten:

- Nikotinstopp
- Regelmässige Bewegung (3 x pro Woche 30–45 min aerobes Training)
- Nachhaltige Gewichtsabnahme bei Übergewicht
- Ernährung: Meiden von Transfettsäuren, sonst allgemeine Ratschläge (Ernährungspyramide).

Nutzenbewertung

- Lifestyleveränderungen können das kardiovaskuläre Risiko senken, zuweilen auch den Cholesterinspiegel günstig beeinflussen (5–7)
- Beobachtungsstudien von guter methodologischer Qualität zeigen, dass Änderungen des Lebensstils bei Menschen mit niedrigem Risiko auf kardiovaskuläre Ereignisse einen vergleichbaren Effekt haben wie Statine. Auch moderate Veränderung bei der alltäglichen körperlichen Aktivität, wie schnelles Gehen, bringen einen Nutzen (7–9)
- Es gibt allerdings nur wenige hochwertige Interventionsstudien. Angaben über Risikoreduktionen beziehen sich oft auf (prospektive) Kohortenstudien. Schwierig gestaltet sich vor allem die Bewertung von fettarmer oder fettmodifizierter Ernährung: Die vorliegenden Studien kommen hier zu divergierenden Resultaten (10, 11)
- Die sog. Mittelmeerdiät kann offenbar kv RF günstig beeinflussen, verlässliche Interventionsstudien fehlen aber (12–15).
Fazit: Eine evidenzbasierte Empfehlung zu bestimmten fettarmen oder fettmodifizierten Diäten ist derzeit nicht möglich. Wir empfehlen jedoch, Transfettsäuren möglichst zu meiden und den Anteil gesättigter Fettsäuren gering zu halten. Wesentliche Quellen für Transfettsäuren sind Pommes frites, Fertiggerichte sowie kommerziell hergestellte Back- und Süsswaren (Übersicht und Diskussion in [12,16]).

4.2. Medikamentöse lipidsenkende Therapie

- **Statine** (Syn. HMG-CoA-Reduktasehemmer, Cholesterin-Synthese-Enzym-Hemmer/CSE-Hemmer) sind Erstlinienmedikamente zur Cholesterinsenkung
- Wirksamkeit: Statine führen bis zu ca. 55 %-iger LDL-C-Senkung, das Ausmass ist dosisabhängig und variiert zwischen den verschiedenen Statinen (s. u.).

4.2.1. Therapiestrategien

Die aktuellen Leitlinien von AGLA und ESC empfehlen das Konzept einer an Zielwerten orientierten Senkung des LDL-Cholesterins (Titrationsstrategie/„Treat to target“) in Abhängigkeit von individuellen Risiken.

Titrationsstrategie („Treat to target“)

- Die Statindosis wird auf einen bestimmten Zielwert titriert (s. **Tabelle 1**), was LDL-Verlaufskontrollen erforderlich macht und ggfls. Die Erhöhung der Dosis oder die Umstellung auf ein potenteres Statin
- **Kontrollen:** Lipidparameter und Leberenzyme 8 (4–12) Wochen nach Therapiebeginn bzw. Therapieanpassung kontrollieren. Bei Transaminasenerhöhung ≥ 3 ULN: Statintherapie stoppen oder Dosis reduzieren → Kontrolle in 4–6 Wochen → wenn ALT normal, Fortsetzung der Statintherapie erwägen
 - **Vorteil:** wahrscheinlich stärkere Risikoreduktion bei Hochrisikopatienten
 - **Nachteil:** aufwendiger, nicht explizit geprüfte Behandlungsstrategie. Der Zusatznutzen einer intensiveren Therapie ist insbesondere bei polymorbiden Patienten unklar.

Strategie „fire and forget“

- Eine festgesetzte Statindosis wird ohne Anpassung an bestimmte Zielwerte gegeben.
 - **Vorteil:** einfach durchzuführen, gesicherter Nutznachweis
 - **Nachteil:** vermutlich bei Hochrisikopatienten suboptimale Risikoreduktion.

Anmerkungen

- **Fixe Statindosis:** Der Nutzen einer Statintherapie in Standarddosierung – z. B. 40 mg Simvastatin (Zocor® und Generika) – ist durch randomisierte Langzeitstudien gesichert (26, 27, 34)
- **Titrationstrategie:** Endpunktstudien, die auf die Reduktion des LDL-C um einen bestimmten Prozentsatz oder auf die Titration besonders niedriger LDL-Zielwerte ($< 1,8$ mmol/l) angelegt sind, gibt es nicht (26, 34). Die Empfehlung zu einer intensiven Lipidsenkung mit „hochpotenten“ Lipidsenkern wird u. a. aus dem epidemiologischen Zusammenhang zwischen LDL-Level und kv Risiko abgeleitet (Diskussion bei [26])
- Ob eine Hochdosistherapie grundsätzlich einen Nutzenvorteil hat, ist unklar. Die Studienergebnisse sind widersprüchlich (36–38, 40, 41). Wahrscheinlich bedeutet die intensive Statintherapie jedoch für Patienten mit ACS (also mit sehr hohem Risiko) einen Überlebensvorteil, nicht dagegen z. B. bei stabiler KHK (26)
- Gesichert ist, dass Nebenwirkungen dosisabhängig sind und dass intensive lipidsenkende Therapie eine geringere Verträglichkeit aufweist und höhere Absetzraten nach sich zieht (39).

mediX empfiehlt: Wenn individuell möglich sollte die „Treat-to-target“-Strategie gewählt werden, vor allem in der Sekundärprävention. Kann das Behandlungsziel mit den empfohlenen Medikamenten nicht erreicht werden, kann man sich auch an der „Fire-and-forget“-Strategie orientieren.

Tabelle 1: LDL-Zielwerte in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko (gemäss AGLA und ESC, 2016)

Kv Risiko	AGLA-Score	ESC-SCORE	LDL-Zielwert AGLA	LDL-Zielwert ESC-GL 2016
	10-Jahres-Risiko für...			
	Tödliches Koronareignis oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt	Tödliches kardiovaskuläres Ereignis		
Niedrig	$< 10\%$	$< 1\%$	Lebensstiländerung	< 3 mmol/l
Intermediär	10–20 %	$\geq 1\%$ bis $< 5\%$	< 3 mmol/l	< 3 mmol/l
Hoch	$> 20\%$	$\geq 5\%$ bis $< 10\%$	$< 2,5$ mmol/l	$< 2,6$ mmol/l*
	Stark erhöhte einzelne RF: LDL-C > 4.9 mmol/l BD $> 160/100$ mmHg GFR 30–59 ml/min/1.73 m ²	<i>analog AGLA</i>		
	Fam. Hypercholesterinämie, asymptomatisch			
		Dm Typ 2 oder 1 <u>ohne</u> weitere kvRF und ohne Endorganschäden		
sehr hoch		$> 10\%$	$< 1,8$ mmol/l	$< 1,8$ mmol/l**
	Dm Typ 2 Dm Typ 1 mit Endorgan- schäden	Dm Typ 2 oder Typ 1 <u>mit</u> weiteren kvRF u./o. Endorganschäden		
	Bek. KHK/Atherosklerose ¹ GFR < 30 ml/min/1.73 m ²	<i>analog AGLA</i>		
	Fam. Hypercholesterinämie mit KHK/Atherosklerose	<i>analog AGLA</i>		

¹ Anamnestisch MI, ACS, koronare/arterielle Revaskularisation, ischämischer Hirnschlag, PAVK oder nachgewiesen durch invasive oder nicht-invasive Tests.

* LDL-Zielwert $< 2,6$ mmol/l oder LDL-Reduktion um mind. 50 %, wenn Ausgangswert im Bereich 2,6–5,1 mmol/l liegt (1 B-Empfehlung).

** LDL-Zielwert < 1,8 mmol/l oder LDL-Reduktion um mindestens 50 %, wenn der Ausgangswert im Bereich 1,8 – 3,5 mmol/l liegt (Klasse 1 B-Empfehlung).

Hinweis: mediX empfiehlt, Typ-2-Diabetiker ohne Endorganschäden auf LDL < 2,5 mmol/l einzustellen (also als Patienten mit hohem Risiko).

4.2.2. Primärprävention – Behandlungsindikation

- Bei Patienten mit einem sehr hohen **kv Risiko** (> 20 % 10 J.-Risiko nach AGLA) wird neben einer Lifestyle-Intervention eine medikamentöse Behandlung empfohlen (17–19)
- In niedrigeren Risikogruppen ist der Nutzen der medikamentösen Cholesterinsenkung insgesamt gering. **mediX empfiehlt in diesen Fällen keine routinemässige Statintherapie. Ausnahme: Bei auffallend hohen Cholesterinwerten kann im Einzelfall auch bei einem AGLA-10-Jahresrisiko < 20 % eine Statintherapie erwogen werden** (s. Anmerkungen).

Anmerkungen

- Die aktuellen Empfehlungen US-amerikanischer Kardiologen (ACC/AHA) sehen eine Behandlungsindikation bereits bei einem 7,5 %-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in den nächsten 10 Jahren. Bei einem Ausgangsrisiko von 7,5 % für ein kardiovaskuläres Ereignis in 10 Jahren beträgt die absolute Risikoreduktion ca. 1,5 %, gleichbedeutend mit einer NNT von 67 für eine 10-jährige Therapie bzw. NNT > 600/Jahr. Die ACC/AHA-Empfehlungen sind umstritten (20–24). **mediX** hält das Nutzen-Risiko-Verhältnis für ungünstig. Zudem ist eine Statintherapie bei dieser Therapieschwelle nicht kostenwirksam (25).

4.2.3. Sekundärprävention – Behandlungsindikation

- Patienten mit KHK/Herzinfarkt, symptomatischer Karotisstenose/ischämischem Schlaganfall, peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) (26)
- Wegen ihrer pleiotropen/plaquestabilisierenden Effekte sind Statine auch dann sinnvoll, wenn die Cholesterinwerte nicht erhöht sind.

4.2.4. Lipidtherapie bei älteren Patienten

- **Primärprävention:** Der Nutzen einer Statintherapie in der Primärprophylaxe älterer Patienten ist lediglich für die Altersgruppe zwischen 65–75 J. ausreichend belegt; im Alter > 75 J. ist die Datenlage inkonsistent
- **Sekundärprävention:** Es gibt Daten, nach denen die Statinbehandlung bei Patienten bis zum 80. Lj. Effektiv ist (signifikante Reduktion von MACE durch Statine in der Heart Protection- und ASCOT-LLA-Studie, lediglich geringer pos. Effekt in der PROSPER-Studie bis zum 82. Lj)
- **Nebenwirkungen** treten bei älteren Patienten unter Statinen häufiger auf. Grund ist eine geänderte Pharmakokinetik und -dynamik in dieser Altersgruppe, die zudem aufgrund multipler Erkrankungen häufig polypharmaziert ist. Insbesondere bei Kombination mit anderen Medikamenten, die wie Statine durch das Cytochrom-P450-System metabolisiert werden (dadurch Hemmung des Statin-Abbaus mit konsekutiv erhöhten Statin-Serum-Spiegeln) oder bei höheren Statin-Dosierungen können vermehrt Nebenwirkungen auftreten
- **Ältere Patienten mit fortgeschrittener Endorganschädigung** (schwere chronische Herz- und Niereninsuffizienz) profitieren nicht von einer Therapie mit Statinen.

In der CORONA-Studie konnte bei Patienten > 60 J. (Durchschnittsalter 73 J., 41 % > 75 J.) mit einer ischämischen Herzinsuffizienz, NYHA II–IV (LVEF < 40 % bzw. < 35 % im günstigeren Stadium NYHA II), unter OMT, unter Rosuvastatin trotz Reduktion des Cholesterinspiegels kein signifikanter Effekt auf den primären Endpunkt (kv Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt werden. Erklärung: Bei fortgeschrittener Herzinsuffizienz, wo eine KHK-Progression von geringer Bedeutung ist, scheinen die Statine keinen wesentlichen Effekt auf die Überlebensrate zu haben.

In der 4D-Studie (Die Deutsche Diabetes Dialyse-Studie) konnte bei Hochrisikopatienten mit Diabetes und dialysepflichtiger Niereninsuffizienz, Durchschnittsalter 66 J., im Follow up von 4 Jahren unter Atorvastatin kein Effekt auf den Primärendpunkt (kardialer Tod, tödlicher Myokardinfarkt und Schlaganfall) festgestellt werden. Erklärung: Whs. Ist die Atherosklerose in diesem Patientenkollektiv weniger vom Lipidstoffwechsel als von der chronischen Niereninsuffizienz abhängig.

mediX empfiehlt zur Statintherapie bei älteren Patienten:

- ➔ **Primärprophylaxe bis zum 75. Lj., Sekundärprophylaxe bis zum 80. Lj.**, danach mit dem Patienten die Vor- und Nachteile der Statinbehandlung besprechen und ev. Absetzen
- ➔ **Angepasste Therapie bei Betagten, v. a. bei älteren Frauen mit niedrigem BMI** analog ACC und AHA-Empfehlungen. Bei bekannt dosisabhängig auftretenden Nebenwirkungen in niedrigst wirksamer Dosis behandeln. Bei Komedikation mit anderen Cytochrom-P450-metabolisierten Pharmaka auf Pravastatin wechseln, das als Ausnahme unter den Statinen nur sehr gering über das CYP-System verstoffwechselt wird
- ➔ **Bei schwerer Herzinsuffizienz** (NYHA II mit LVEF < 35 % oder NYHA III/IV mit LVEF < 40 %) **und fortgeschrittener, v. a. terminaler Niereninsuffizienz → Statin absetzen.**

4.2.5. Statine – Wahl des Präparats

- **Atorvastatin** (20–)40–80 mg/d, **Pravastatin** 40 mg/d (28), **Simvastatin** 40 mg/d (27). (Diese Statine sind als Generika erhältlich)
Anmerkung: **Rosuvastatin** erachten wir nicht als Statin der 1. Wahl, in der Sekundärprävention fehlen hinreichende Nutzenbelege (24, 43)
- Bei bestehenden Arzneimittelinteraktionen oder Kontraindikationen soll die Dosis gesenkt werden oder ein anderes Statin gewählt werden (s. u.)
- Ein Wechsel auf **Pravastatin**, **Fluvastatin** oder auch **Rosuvastatin** ist zu empfehlen, wenn mit einem anderen Statin eine Myopathie aufgetreten ist und z. B. die Behandlung nach Absetzen des Statins wieder aufgenommen werden soll (29)
- **Pravastatin** oder **Fluvastatin** sind zu bevorzugen, wenn eine Kombination mit einem Medikament, das die CYP3A4 stark hemmt, nicht vermieden werden kann (29).

4.2.6. Statine – Nebenwirkungen, Interaktionen und Kontraindikationen

- Myopathien, Myalgien. Häufigkeit 2–11 %
- Myositis und Rhabdomyolyse: Muskelschmerzen mit Erhöhung der Creatinkinase (CK) um > 10- bis 40-fache (Rhabdomyolyse) der oberen Normgrenze. Häufigkeit: ca. 4 Fälle/100'000 Personenjahre. Über die Hälfte der Statin-induzierten Rhabdomyolyse-Fälle ereignen sich unter Komedikation.
Hinweis: Muskelsymptome beginnen meist innerhalb weniger Wochen bis 4 Monate nach Beginn der Statintherapie. Sie verschwinden nach Therapieabbruch innert weniger Tage bis 4 Wochen.

Management bei Statinintoleranz wegen Myopathien

Verschiedene Strategien sind möglich

- Beendigung der Statintherapie (immer bei Rhabdomyolyse, ev. Bei primärpräventiver Therapie)
 - Ein anderes Statin wählen (z. B. Pravastatin, Fluvastatin in geringer Dosis)
 - Eine alternative (niedrigere) Dosierung wählen (z. B. jeden zweiten Tag)
 - Coenzyme Q10 100–200 mg/d (in klinischen Studien kein klarer Nutznachweis [29,30]); kann in Einzelfällen versucht werden, da zumindest kein Schaden zu erwarten ist.
- Leicht erhöhtes dosisabhängiges Diabetesrisiko. Bei etwa 255 Patienten, die 4 Jahre lang mit einem Statin behandelt werden, kommt es zu einer zusätzlichen Diabetesdiagnose (Number Needed to Harm [NNH] = 1'020/Jahr) (31)
 - Wichtige Kontraindikationen: Dekompensierte Leberzirrhose, akute Leberinsuffizienz, Cholestase
 - Interaktionen: **Keine Kombinationstherapie von Statinen mit Fibraten, Makroliden und Azolantimykotika!** Interaktionen sind aber auch mit einer Reihe weiterer Medikamente möglich. Ggf. Soll das Statin (z. B. bei Antibiotikatherapie mit Makroliden) vorübergehend abgesetzt werden.

4.2.7. Kombinationstherapien

- **Statin + Ezetimib:** Ezetimib hemmt die Resorption von Cholesterin aus dem Dünndarm und ist entsprechend ESC-GL 2016 bevorzugter Kombinationspartner zu Statin (Klasse-1a B-Empfehlung).
Wirksamkeit: Als Monotherapie kein relevanter klinischer Nutzen, reduziert LDL-C in der Kombination zu Statin um zusätzliche 15–20 % auf kumulativ bis zu 75 %. Der Zusatznutzen dieser Therapie ist begrenzt.
Anmerkungen: Die IMPROVE-IT-Studie zeigte bei Hochrisikopatienten nach ACS bei einem Ausgangs-LDL von ca. 2,5 mmol/l unter der Kombination Ezetimib/Simvastatin eine zusätzliche signifikante Reduktion auf 1,4 vs. 1,8 mmol/l in der Statin-Monotherapie sowie eine signifikante Reduktion des primären kombinierten Endpunkts. Aber: 50 Patienten müssen 7 Jahre zusätzlich 10 mg Ezetimib einnehmen, um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern – im Vergleich mit einer Simvastatin-Monotherapie (NNT = 350/Jahr). Kardiovaskuläre und Gesamtmortalität wurden in der Studie nicht verringert (32)!
mediX empfiehlt: **Die Fixkombinationen von Ezetimib mit Simvastatin (Inegy®) oder Ezetimib mit Atorvastatin (Atozet®) können eingesetzt werden, wenn mit der tolerierten maximalen Statindosis die LDL-Zielwerte nicht erreicht werden.**
- **Statin + Fibrat** (ausser Gemfibrozil): kann ev. Bei gemischter Dyslipidämie erwogen werden (44)
- **Statin + Gallensäurebinder:** können evtl. erwogen werden, wenn das Therapieziel anders nicht erreicht wird (44). Es liegen jedoch keine klinischen Outcome-Studien mit dieser Kombination vor
- **Proteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9 (PCSK9)-Hemmer** (z. B. Evolocumab/Repatha®, Alirocumab/Praluent®): Sind zugelassen, wenn bei Hochrisikopatienten (homozygote FH ab 12J., schwere heterozygote FH im Erwachsenenalter, klinische atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung) trotz ausgereizter Therapie mit einem Statin keine ausreichende LDL-Reduktion erzielt wird bzw. als Alternative bei Statinintoleranz.
Wirkung: Zusätzliche 50–60 %-ige LDL-C-Senkung additiv zum Statin-/Ezetimib-Effekt. Der klinische Nutznachweis bzgl. Morbidität und Mortalität steht aus, auch die Langzeitsicherheit ist ungeklärt (33). Hohe Therapiekosten (ca. 13'740 CHF/Jahr). Die Verordnung erfolgt i. d. R. über den

Spezialisten (z. B. Lipidsprechstunde). Die Firma liefert aber ein Antragsformular für das Kostengutsprachege such an die Kassen.

4.2.8. Laborkontrollen

- Lipidparameter und Leberenzyme 8 (4–12) Wochen nach Therapiebeginn bzw. Therapieanpassung kontrollieren. Bei Transaminasenerhöhung ≥ 3 ULN: Statintherapie stoppen oder Dosis reduzieren → Kontrolle in 4–6 Wochen → wenn ALT normal, Fortsetzung der Statintherapie erwägen.

4.3. Hypertriglyzeridämie – wann behandeln? (42)

- Es gibt keine zuverlässigen Studiendaten, die Auskunft darüber geben, welche Patienten mit Hypertriglyzeridämie behandlungsbedürftig sind und wenn ja, mit welcher Therapie.

mediX empfiehlt

- In erster Linie **nichtmedikamentöse Massnahmen**: Gewichtsabnahme bei adipösen Patienten, aerobes Training, Vermeiden von Medikamenten, die die Triglyzeride erhöhen, bei Diabetikern strikte
- Bei **massiven Hypertriglyzeridämien** ($> 11,3$ mmol/l) mit hohem Pankreatitisrisiko besteht eine Indikation zur medikamentösen Behandlung. Empfohlen werden die Fibrate Gemfibrozil und Fenofibrat. Auch Fischöl kann (ergänzend) eingesetzt werden.

Literatur

1. Rodondi N: Soll man Patienten in der Arztpraxis auf familiäre Hypercholesterinämie screenen? Schweiz Med Forum 2014;14(19):377.
2. Vijan S: Screening for lipid disorders. UpToDate 07/2015. [UpToDate 01/2018.](#)
3. Rodondi N, et al: Ab welchem Cholesterinwert soll in der Schweiz eine Behandlung erfolgen? Schweiz Med Forum 2011;11(27):467–472.
4. NICE clinical guideline 71. Familial hypercholesterolaemia. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. [NICE 10/2017.](#)
5. Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Clin Res Cardiol Suppl 4:1–44 (2009). DOI 10.1007/s11789-009-0078-8.
6. Iestra JA, et al. : Effect size estimates of lifestyle and dietary changes on all-cause mortality in coronary artery disease patients: a systematic review. Circulation 2005; 112:924– 934.
7. Blair SN, et al.: Changes in Physical Fitness and All-Cause Mortality A Prospective Study of Healthy and Unhealthy Men. JAMA 1995;273:1093-1098.
8. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet. 2013;381:394–9.
9. Yates T, Haffner SM, Schulte PJ, Thomas L, Huffman KM, Bales CW, et al.: Association between change in daily ambulatory activity and cardiovascular events in people with impaired glucose tolerance (NAVIGATOR trial): a cohort analysis. Lancet. 2014;383:1059–66.
10. Howard BV, et al.: Low-Fat Dietary Pattern and Risk of Cardiovascular Disease. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA. 2006;295:655-666.
11. Skeaff CF, Miller J: Dietary Fat and Coronary Heart Disease: Summary of Evidence from Prospective Cohort and Randomised Controlled Trials Ann Nutr Metab 2009;55:173–201.
12. Fettmodifizierte Diät zur kardiovaskulären Prävention – was ist belegt? A-t 2010; 41: 19- 23.
13. Estruch R: Effects of a Mediterranean-style diet on cardiovascular risk factors: a randomized trial. Nn Intern Med. 2006 Jul 4;145(1):1-11.
14. Mente A, et al.: A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease.
15. Mozaffarian D, et al.: Changes in Diet and Lifestyle and Long-Term Weight Gain in Women and Men. N Engl J Med 2011;364:2392-404.
16. Tangney CC, Rosenson RS: Lipid lowering with diet or dietary supplements. [UpToDate 01/2019.](#)
17. Ray KK, et al.: Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65 229 participants. Arch Intern Med. 2010;170(12):1024-1031.
18. Taylor F, et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Jan 19;1:CD004816.
19. Pignone M: Treatment of lipids (including hypercholesterolemia) in primary prevention. [UpToDate 01/2019.](#)
20. Stone NJ, et al.: 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. [AHA/ASA 11/2013.](#)
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380:581-90.
22. Wirksamkeit der Statine bei geringem Risiko. Infomed screen Jahrgang 16 (2012), Nummer 5.
23. Abramson JD, et al.: Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? BMJ 2013;347:f6123.

24. Arznei-telegramm: Neue Cholesterin-Leitlinie in den USA...ein Paradigmenwechsel? a-t 2013; 44: 107-8.
25. Swiss Medical Board: Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. 11/2013 [SMB 2019](#).
26. Rosenson RS: Management of low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) in the secondary prevention of cardiovascular disease. [UpToDate 2/2019](#).
27. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Rando-mised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
28. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of cardiovascular events and death with Pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
29. Rosenson RS, Baker SK: Statin myopathy. [UpToDate 11/2019](#).
30. Marcoff L, Thompson PD: The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy. A Systematic Review. *J Am Coll Cardiol*, 2007; 49:2231-2237.
31. Sattar, N, et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010 Feb 27;375(9716):735-42.
32. Cannon CP, et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
33. Arznei-telegramm: PCSK9-HEMMER EVOLOCUMAB (REPATHA). a-t 2015; 46: 109-10.
34. Arznei-telegramm: Statintherapie: LDL-Zielwert oder fixe Dosis? a-t 2011; 42:28-29.
35. Nanchen D, et al.: Cholesterin management in der kardiovaskulären Risikoprävention: amerikanische Guidelines 2013 Stellungnahme der Schweizer Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA). *Schweiz Med Forum* 2014;14(19):378–381.
36. Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group. Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010 10.1016/S0140-6736(10)60310-8.
37. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of intensive LDL-cholesterol-lowering therapy: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010 10.1016/S0140-6736(10)61350-5.
38. Ist eine intensive Senkung des LDL-Cholesterins vorteilhaft? *AMB* 2011, 45: 25-26.
39. Rosenson RS: Statins: Actions, side effects, and administration. [UpToDate 2/2019](#)
40. Pedersen TR, et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005;294(19):2437.
41. Mills EJ, et al.: Intensive statin therapy compared with moderate dosing for prevention of cardiovascular events: a meta-analysis of >40 000 patients. *Eur Heart J*. 2011;32(11):1409.
42. Rosenson R: Approach to the patient with hypertriglyceridemia. [UpToDate 02/2019](#).
43. Wolfe S: Rosuvastatin: winner in the statin wars, patients' health notwithstanding. *BMJ* 2015;350:h1388.
44. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR), *Eur Heart J* 2016, online 27. August.
45. Han BH, et al.: Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults. The ALLHAT-LLT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2017;177(7):955–65.

Tabelle: Fettstoffwechselstörungen im Überblick

Dyslipidämie	Fettstoffwechselstörung	Prävalenz	KV Risiko	Metabolismus	Ursache
LDL – Cholesterinerhöhung	Polygene Hypercholesterinämie	1 : 10 – 1 : 35 heterozygot:	+	LDL-Überproduktion, verminderter LDLKatabolismus	Multiple genetische und Umwelteinflüsse
	Familiäre Hypercholesterinämie homozygot/heterozygot	1 : 500 homozygot: 1 : 1 Mio	++++	LDL-Überproduktion, verminderter LDL-Katabolismus	Verschiedene Mutationen, die zu einer beeinträchtigten Rezeptor-Funktion führen
Kombinierte/ gemischte Hyperlipidämie	Familiäre (sporadische) kombinierte Hyperlipidämie	1 : 50 aut-dom. oder rez.	++	Überproduktion von Apo-B-100, VLDL und/oder LDL	Unbekannt
	Familiäre Dysbetalipoproteinämie (FDL)	1 : 5000	+++	Beeinträchtigte Konversion von VLDL zu LDL	Nicht funktionelle Apo E-Isoformen (E-2) und genetische oder erworbene Störung des VLDL/LDL-Metabolismus
Isolierte mässige Hypertriglyceridämie	Familiäre (sporadische) Hypertriglyceridämie	1 : 500	-	Besonders triglyzeridreiche VLDL	Polygene Vererbung
Massive Hypertriglyceridämie (> 9mmol/l)	Lipoproteinlipase- oder Apoprotein-C-Mangel	Sehr selten	Pankreatitisrisiko		Dominanter Erbgang
Lipoprotein (a) Erhöhung	Erhöhtes Lp (a)	Häufig	+		Kodominant

7. IMPRESSUM

Diese Guideline wurde im Oktober 2016 erstellt, zuletzt geändert Februar 2019.

© Verein mediX

Herausgeber:

Dr. med. Felix Huber

Redaktion (verantw.):

Dr. med. Uwe Beise

Autoren:

Dr. med. Felix Huber

Dr. med. Uwe Beise

Dr. med. Andrea Rosemann

Diese Guideline wurde ohne externe Einflussnahme erstellt. Es bestehen keine finanziellen oder inhaltlichen Abhängigkeiten gegenüber der Industrie oder anderen Einrichtungen oder Interessengruppen.

mediX Guidelines enthalten therapeutische Handlungsempfehlungen für bestimmte Beschwerdebilder oder Behandlungssituationen. Jeder Patient muss jedoch nach seinen individuellen Gegebenheiten behandelt werden.

mediX Guidelines werden mit grosser Sorgfalt entwickelt und geprüft, dennoch kann der Verein mediX für die Richtigkeit – insbesondere von Dosierungsangaben – keine Gewähr übernehmen.

Alle mediX Guidelines im Internet unter www.medix.ch

Der Verein mediX ist ein Zusammenschluss von Ärztenetzen und Ärzten in der Schweiz.

Verein mediX, Sumatrastr.10, 8006 Zürich

Rückmeldungen bitte an: uwe.beise@medix.ch