

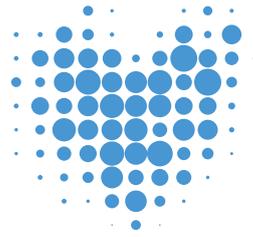
2. HAUPTSTADT-SYMPOSIUM LIPIDE

AUFBRUCH IN EIN NEUES LIPIDMANAGEMENT

„Strike early and strike strong“ – das empfiehlt ein neuer Konsensus zur LDL-C-Reduktion nach einem ACS, der beim von Sanofi initiierten 2. Hauptstadt-Symposium Lipide diskutiert wurde.^{1,2} Zudem ging es um jüngste Studiendaten und Praxisempfehlungen zum Lipidmanagement.²

2. Hauptstadt-Symposium Lipide: Startschuss für die PULSE-Initiative

Mitte März organisierte Sanofi zum 2. Mal das Hauptstadt-Symposium Lipide in Berlin und stellte dort erstmals die Initiative **PULSE** vor. Sie verfolgt das Ziel, die Situation von Patient*innen mit einem akuten Koronarsyndrom (ACS) und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko zu verbessern. Dazu fördert Sanofi Projekte, die Ärzt*innen in ihrer täglichen Arbeit unterstützen, um das Lipidmanagement von ACS-Patient*innen zu erleichtern.



**Partners
for
Progress**

Unter dem Vorsitz von **Prof. Dr. Ulf Landmesser** (Berlin) und **Prof. Dr. Klaus Parhofer** (München) erlebten die über 100 Teilnehmenden aus allen relevanten Fachgebieten namhafte Referent*innen und intensive Diskussionen zu aktuellen Fragen des Lipidmanagements:

- **Prof. Dr. M. John Chapman** – Keynote: (R)evolution in der Behandlung von ACS-Patient*innen
- **Prof. Dr. U. Landmesser** – Neue Studiendaten vom ACC 2023
- **Prof. Dr. I. Gouni-Berthold** – Ausblick auf Therapien der Zukunft
- **Prof. Dr. T. Ebert** – Primärprävention: Welche LDL-C-Zielwerte gelten für „Gesunde“?
- Pro-und-Contra-Diskussion: Hat die Stufentherapie ausgedient?
- **Prof. E. Steinhagen-Thiessen** – Neugeborenen-Screening als Prävention der Zukunft
- **Prof. Dr. A. Bäbler** – Warum Frauen LDL-C-Zielwerte schlechter erreichen als Männer
- **Prof. Dr. C. Wanner** – Update: Chronische Nierenerkrankung und kardiovaskuläres Risiko

Keynote: (R)evolution in der Behandlung von ACS-Patient*innen

Neue Ansätze für die Behandlung von ACS-Patient*innen standen im Mittelpunkt des Eröffnungsvortrags von Prof. Dr. M. John Chapman (Paris).³ Er fasste zunächst seine Sicht auf das „Szenario 2023“ für lipidsenkende Therapien in 6 Paradigmen zusammen:⁴

1. LDL-C ist eine der Ursachen für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD).
2. Für das LDL-C gilt die Faustregel „the lower the better“.
3. Entscheidend ist die kumulative Expositionsdauer der arteriellen Gefäße gegenüber LDL-C.
4. LDL-C-Senkung „lieber früher als später“ scheint optimal.
5. Es gibt keine Untergrenze für das LDL-C – niedrige LDL-C-Spiegel reichen für den physiologischen Bedarf aus.
6. Die Hochregulierung des LDL-C-Rezeptor-abhängigen Stoffwechsels wirkt antiatherogen.

„Strike early and strike strong“ vs. reale LDL-C-Zielerreichung

Ergänzend zu diesen Paradigmen präsentierte Prof. Chapman ein neues Konsenspapier zur LDL-C-Reduktion unmittelbar nach einem ACS, das verschiedene kardiologische Fachgesellschaften Ende 2022 veröffentlicht hatten. Mit „strike early and strike strong“ empfehlen sie für Patient*innen in der frühen Post-ACS-Phase eine starke LDL-C-Senkung mit einer Kombinationstherapie aus hochdosiertem Statin und Ezetimib. Bei weiteren Risikofaktoren oder Statin-Intoleranz kann auch eine frühzeitige Gabe von PCSK9[#]-Inhibitoren wie beispielsweise Alirocumab (Praluent^{®5}) in Betracht gezogen werden. Diese Empfehlung begründet sich unter anderem auf dem hohen Risiko eines weiteren kardiovaskulären Ereignisses in der Post-ACS-Frühphase.¹ Jüngste Daten aus der Versorgungsrealität zeigen jedoch, dass die Mehrheit dieser Hochrisikopatient*innen den von der ESC/EAS^{##}-Leitlinie empfohlenen LDL-C-Zielwert nicht erreichen (Abb. 1): In der ACS-EuroPath-IV-Studie wiesen circa 60 Wochen nach der Klinikentlassung nur 37% der Teilnehmenden einen LDL-C-Wert von < 55 mg/dl (< 1,4 mmol/l) auf.^{6,7}

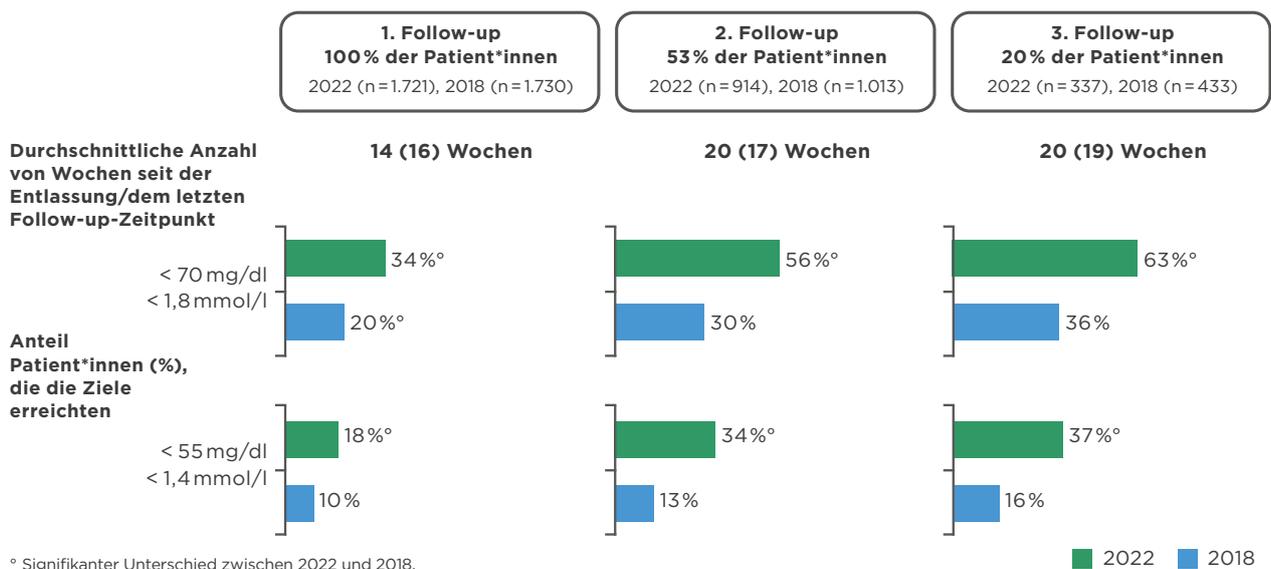


Abb. 1: LDL-C-Zielerreichung in der ACS-EuroPath-IV-Studie mit insgesamt 2.650 ACS-Patient*innen aus 6 europäischen Ländern⁶

Plaque-Struktur beeinflusst das kardiovaskuläre Risiko

Warum ist eine frühzeitige LDL-C-Senkung gerade nach einem ACS wichtig? Prof. Chapman verwies auf neue Erkenntnisse aus der koronaren Computertomografie-Angiografie (CCTA). Sie zeigen, dass unterschiedliche Muster in der Plaque-Struktur den zeitlichen Verlauf des MACE^{###}-Risikos beeinflussen. Eine hohe Belastung mit nicht verkalkten atherosklerotischen Plaques in der CCTA ist mit einer kurzfristigen Plaque-Instabilität und einem hohen ACS-Risiko assoziiert.⁸ Dagegen kann sich bei einer LDL-C-Senkung mit PCSK9-Inhibitoren die Plaque-Struktur bei ACS-Patient*innen günstig verändern – beispielsweise mit Blick auf die Kappendicke.⁹

ACC 2023: Neue Post-hoc-Analyse zu ODYSSEY OUTCOMES-Daten

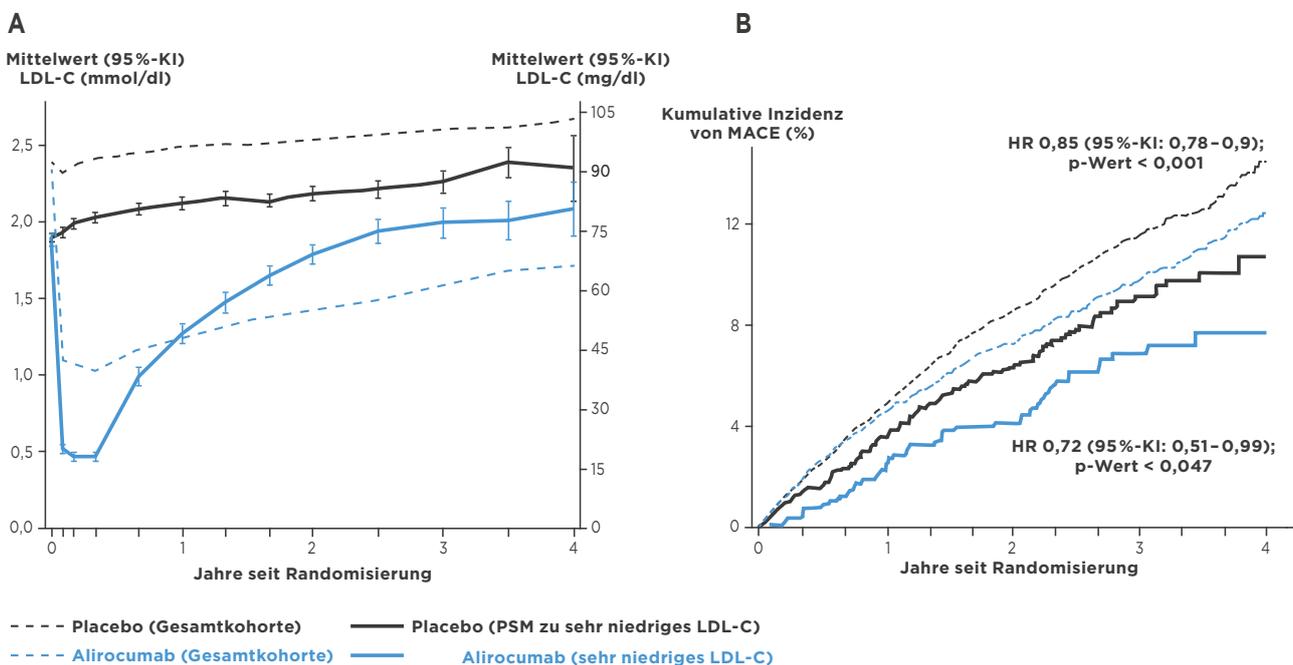
Auch im folgenden Vortrag von Prof. Dr. Ulf Landmesser (Berlin) ging es um ACS-Patient*innen. Er fasste jüngste Studienergebnisse zusammen, die im Rahmen der Jahrestagung des American College of Cardiology (ACC) Anfang März 2023 erstmals präsentiert wurden.¹⁰ So stellten Schwartz et al. eine neue Post-hoc-Analyse der ODYSSEY OUTCOMES-Daten vor. Untersucht wurden 730 Patient*innen, die unter der Alirocumab-/Statin-Therapie während der Studie konsekutiv zweimal innerhalb von 6 Monaten einen LDL-C-Wert von < 15 mg/ml (< 0,39 mmol/l) erreichten und deshalb bis zum Studienende verblindet mit Placebo und einer Statin-Monotherapie behandelt wurden. Dieser Gruppe wurden 1.460 Patient*innen aus der Placebo-Gruppe hinsichtlich vergleichbarer Baseline-Parameter zugeordnet (Propensity Score Matching). Es zeigte sich, dass diese Subgruppe mit kurzzeitig starker LDL-C-Reduktion während der medianen Beobachtungszeit von 2,8 Jahren ein geringeres MACE-Risiko als die Vergleichsgruppe (Abb. 2) hatte.¹¹

Prof. Landmesser zog den Schluss, dass die frühe, kurzzeitig starke LDL-C-Absenkung unter Alirocumab möglicherweise einen langfristig günstigen Effekt auf das MACE-Risiko haben könnte. Für die Praxis bedeuten diese Daten jedoch **nicht**, dass man Alirocumab frühzeitig absetzen könne, zumal die Nachhaltigkeit dieses Effekts noch unklar sei.^{10,11}

Weitere ACC-Ergebnisse

Neben den neuen ODYSSEY OUTCOMES-Daten stellte Prof. Landmesser weitere Neuigkeiten vom ACC 2023 vor:

- Die **YELLOW-III-Studie** untersuchte, ob eine PCSK9-Hemmung bereits bei Patient*innen mit stabiler KHK und unter Statin-Therapie nicht obstruktive Koronarplaques stabilisieren kann. Nach 26 Wochen Therapiedauer hatte sich die Plaques-Struktur (Dicke der fibrösen Kappe, Fettgehalt) in der PCSK9-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verbessert.¹²
- Die Ergebnisse der **CLEAR-Outcomes-Studie** mit insgesamt 13.970 Studienteilnehmenden bestätigen, dass Bempedoinsäure bei Patient*innen mit hohem^b oder sehr hohem^a kardiovaskulären Risiko und Statin-Intoleranz das Risiko für MACE und weitere Endpunkte wie tödlicher/nichttödlicher Myokardinfarkt oder koronare Revaskularisierung reduzieren kann (mediane Beobachtungsdauer: 40,6 Monate). So war die MACE-Inzidenz in der Bempedoinsäure-Gruppe mit 11,7% signifikant geringer als in der Kontrollgruppe mit 13,3% (Hazard Ratio (HR) 0,87; 95%-Konfidenzintervall (KI): 0,79 – 0,96; p = 0,004).¹³



Anzahl der Risikopatient*innen

Placebo (Gesamtkohorte)	9.462	8.805	8.201	3.471	629
Alirocumab (Gesamtkohorte)	9.462	8.846	8.345	3.574	653
Placebo (PSM)	1.460	1.359	1.244	494	89
Alirocumab (sehr niedriges LDL-C)	730	702	669	309	78

Abb. 2: LDL-C-Reduktion (A) und MACE-Ereignisraten (B) bei Patient*innen mit transient sehr niedrigen LDL-C-Werten von < 15 mg/ml (< 0,39 mmol/l) in der ODYSSEY OUTCOMES-Studie¹¹

Von Lp(a) bis ANGPTL3: Therapieoptionen für neue Targets

Einen Blick in die Zukunft der Lipidtherapie wagte anschließend Prof. Dr. Ioanna Gouni-Berthold (Köln) mit ihrem kompakten Überblick (Tab. 1) zum Entwicklungsstand neuer Substanzen zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen.¹⁴

Prof. Gouni-Berthold sieht vielversprechende Ansätze bei Substanzen gegen jene Zielstrukturen, für die derzeit noch keine Therapieoptionen verfügbar sind. Entscheidend für die klinische Praxis seien jedoch deren Ergebnisse aus Endpunktstudien.¹⁴

Zielstruktur	Substanz (Wirkmechanismus)	Entwicklungsstand
APOC3 (mRNA [§])	Olezarsen (Antisense-Oligonukleotid)	Studien: Phase 2b und 3
APOC3 (mRNA)	ARO-APOC3 (small-interfering RNA)	Laufende Studien: Phase 2b und 3
ANGPTL3 (mRNA)	ARO-ANG3 (small-interfering RNA)	Laufende Studien: Phase 2 und 2b
ANGPTL3/8	LY3475766 (Antikörper)	Laufende Phase-1-Studie
Lp(a) (mRNA)	Pelacarsen (Antisense-Oligonukleotid)	Laufende Endpunktstudie (Phase 3)
Lp(a) (mRNA)	Olpasiran (small-interfering RNA)	Laufende Endpunktstudie (Phase 3)
Lp(a) (mRNA)	SLN360 (small-interfering RNA)	Laufende Phase-2-Studie
PCSK9	MK-0616 (makrozyklisches Peptid, oral)	Phase-3-Studie in Planung
PCSK9	VERVE-101 (CRISPR-Cas9, Basen-Editor)	Laufende Phase-1b-Studie
-/-	CSL112 (humanes Apolipoprotein A-I aus Plasma)	Laufende Endpunktstudie

Tab. 1: Überblick zu experimentellen Substanzen zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen¹⁴

Primärprävention: Welche LDL-C-Zielwerte gelten für „Gesunde“?

Prof. Dr. Thomas Ebert (Leipzig) lenkte die Diskussion auf eine ganz andere „Patient*innen“-Gruppe: Scheinbar gesunde Personen ohne ASCVD, Diabetes mellitus oder signifikante Komorbiditäten. Bei ihnen stellt sich die Frage: Welches kardiovaskuläre Risiko liegt vor und welcher LDL-C-Zielwert gilt für sie?¹⁵ Die ESC/EAS-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention empfiehlt, das individuelle 10-Jahres-Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung abzuschätzen. Dazu stehen verschiedene Berechnungsmodelle (Scores) zur Verfügung. Mit der ESC/EAS-Leitlinie wurde 2022 der veraltete SCORE überarbeitet und ein neuer SCORE2 beziehungsweise SCORE2-OP (für Menschen > 70 Jahre) entwickelt.

Für beide gelten die folgenden Neuerungen:¹⁶

- rezentere Datengrundlage
- Risikoschätzung für mehr Endpunkte (Myokardinfarkt und Apoplex, neben dem kardiovaskulären Tod)
- Berücksichtigung des Non-HDL-C

Prof. Ebert stellte jeweils einen vereinfachten Algorithmus vor, um das kardiovaskuläre Risiko und den entsprechenden LDL-C-Zielwert für „Gesunde“ sowie für Menschen mit Typ-2-Diabetes zu ermitteln (Abb. 3). Maßgeblicher Parameter für die Risikoeinstufung bei Typ-2-Diabetes ist demnach das Vorliegen einer Nephropathie.¹⁵

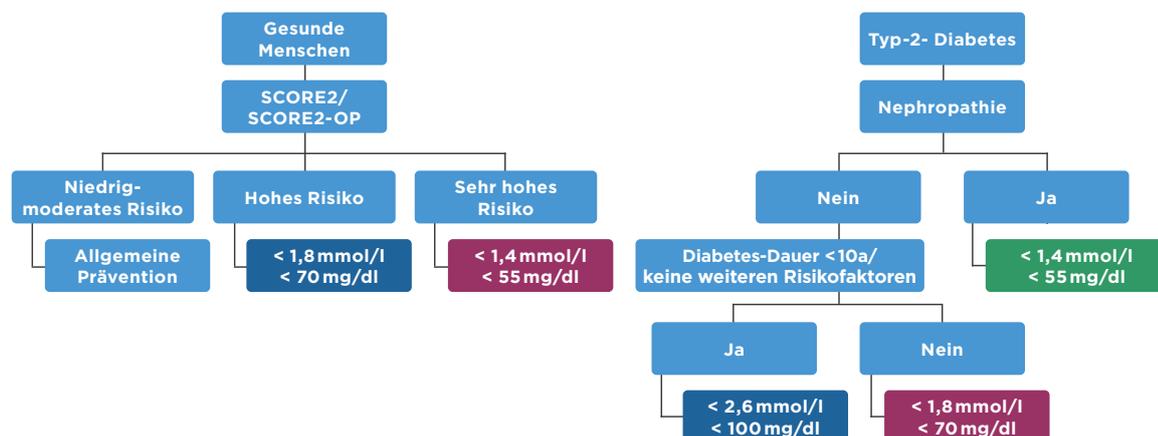


Abb. 3: Vereinfachte Algorithmen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos mit LDL-C-Zielwerten bei Gesunden (links) und bei Menschen mit Typ-2-Diabetes (rechts)^{15,16}

Abschließend wies Prof. Ebert darauf hin, dass in Zukunft Multiomics-Daten die heute verwendeten risiko- und populationsbasierten Modelle ergänzen könnten, was eine personalisierte Primärprävention ermöglichen würde.^{15,17}

Pro und Contra: Hat die Stufentherapie ausgedient?

Der von Prof. Chapman vorgestellte neue Konsensus zum frühen Einsatz lipidsenkender Kombinationstherapien bei ACS-Patient*innen widerspricht der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie, die eine sukzessive Therapie-Eskalation vorsieht.¹⁷ Daher liegt die Frage auf der Hand: Hat die bisher empfohlene Stufentherapie ausgedient? Beim 2. Hauptstadt-Symposium Lipide wurden mögliche Antworten und Argumente rege diskutiert.

Nein, die Stufentherapie hat ihre Berechtigung, weil ...

In ihrem Impulsvortrag erläuterte Dr. Anja Vogt (München), warum und in welchen Fällen die Stufentherapie ihren Platz hat.¹⁸

- Mit einer hochdosierten Statin-Therapie ist eine starke LDL-C-Reduktion um bis zu 50 % möglich, was für viele Patient*innen ausreicht.⁷
- Das schrittweise Vorgehen ermöglicht eine individuelle Behandlung und vereinfacht das Management etwaiger Nebenwirkungen.¹⁸
- Sie ermöglicht eine wirtschaftliche Verordnung im Einklang mit der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Die Wortwahl der AM-RL lässt mit „grundsätzlich“ ausreichend Spielraum, im Einzelfall eine PCSK9-Therapie vor dem Ablauf von 12 Monaten zu initiieren.^{18,19}

Ja, frühe Kombinationstherapie bei Hochrisikopatient*innen, weil ...

Prof. Dr. Oliver Weingärtner (Jena) befürwortete in seinem Impulsvortrag ein differenziertes Vorgehen. Demnach ist eine frühe Kombinationstherapie bei ACS-Patient*innen sinnvoll, für die eine schnelle und starke LDL-C-Senkung wichtig ist, während bei einer stabilen KHK das Stufenschema ausreicht.²⁰ Er unterstrich sein Plädoyer für eine frühe Therapieeskalation mit aktuellen Daten der Kampagne „Jena auf Ziel“. Dort werden 85 ACS-Patient*innen nach ihrer Klinikentlassung engmaschig begleitet und hinsichtlich einer raschen LDL-C-Reduktion sensibilisiert. Unter einer lipidsenkenden Kombinationstherapie hatten bereits knapp 40 % der Patient*innen bei ihrer stationären Entlassung den empfohlenen LDL-C-Zielwert von $< 55 \text{ mg/dl}$ ($< 1,4 \text{ mmol/l}$) erreicht - 6 Wochen später waren es 80 % und nach einem Jahr 100 %. Dazu reichte bei 80 % von ihnen eine Statin-Ezetimib-Kombinationstherapie aus (Abb. 4). Nur rund ein Fünftel benötigte ergänzend PCSK9-Inhibitoren oder Bempedoinsäure (BA). Somit erfüllt eine Statin-Ezetimib-Kombination für die Mehrheit der Patient*innen die Kriterien einer zum Ereignis zeitnahen, zielwertorientierten LDL-C-Absenkung, wie es auch die ESC/EAS-Leitlinie fordert.^{7,21}

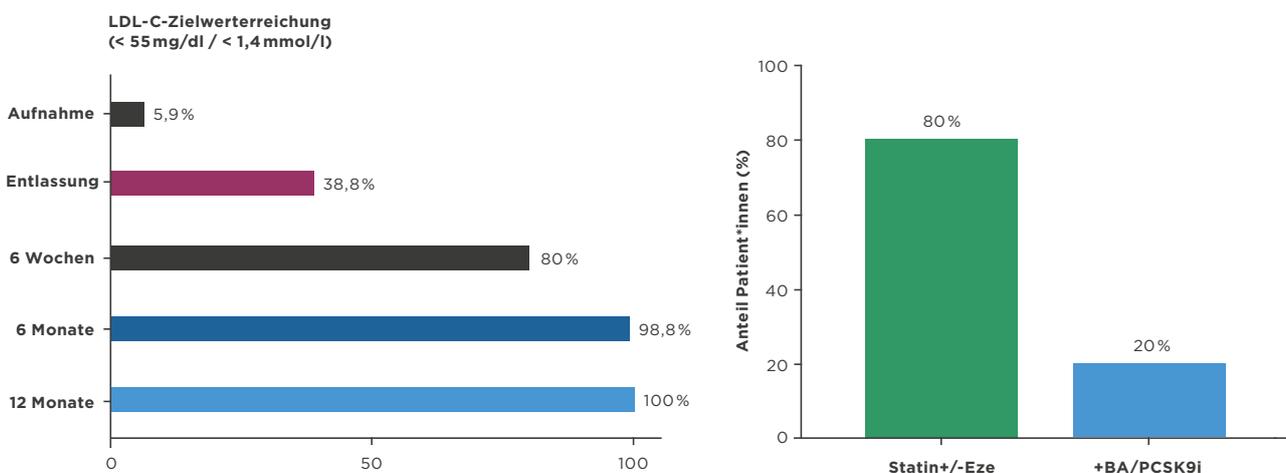


Abb. 4: LDL-C-Zielwerterreichung und Therapieregime bei ACS-Patient*innen in der „Jena auf Ziel“-Kampagne²¹

Checkliste: Lipidsenkende Therapie aus Sicht der Arzneimittel-Richtlinie

Bei der Entscheidung für lipidsenkende Therapien spielen in der Praxis – neben Leitlinienempfehlungen und Studiendaten – die Anforderungen der AM-RL eine maßgebliche Rolle. Der Hausarzt und Berater der Kassenärztlichen Vereinigung Niedersachsen Dr. Borchart Pundt (Rastede) erklärte, wie sich die AM-RL-Grundsätze „notwendig, ausreichend, wirtschaftlich und zweckmäßig“ im Praxisalltag umsetzen lassen. Dazu stellte er eine Checkliste mit Empfehlungen für mehr Verordnungssicherheit in der Lipidtherapie vor:²²

1. Entscheidend ist eine sorgfältige und lückenlose **Dokumentation** aller Therapieentscheidungen.
2. Unabdingbar ist, die **Zulassungstexte** der Arzneimittel zu kennen und umzusetzen (zum Beispiel hinsichtlich Indikation, erforderlicher Vortherapien und weiterer Verordnungseinschränkungen).
3. Wichtig ist die Berücksichtigung der sogenannten „Rote-Hand-Briefe“, die über eine sofortige Zulassungsänderung informieren.
4. Außerdem gilt es, die Verfügbarkeit etwaiger Biosimilars oder Generika zu prüfen.
5. Schließlich seien die Anforderungen der Anlage III, Nummer 35 der AM-RL in Verbindung mit dem Medikationskatalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) einzuhalten.^{23,24}

Dr. Pundt warnte insbesondere vor einem Off-Label-Use (Anwendung außerhalb des Zulassungstextes), was grundsätzlich Sanktionen nach sich ziehe. Ausnahmen gibt es lediglich in Einzelfällen bei lebensbedrohlichen Erkrankungen, ohne zugelassene Behandlungsoptionen und mit belegten Heilungserfolgen („Nikolausbeschluss“).²⁵

Besondere Patient*innengruppen im Fokus: Neugeborene, Frauen, CKD

In **3 weiteren Vorträgen** ging es um die Primärprävention und um Gruppen, die besondere Herausforderungen an das Lipidmanagement stellen.

Neugeborenen-Screening: Kardiovaskuläre Prävention ab der Geburt?

Was wäre, wenn man ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bereits bei den Jüngsten feststellen würde? Wie diese Idee in der Praxis aussehen könnte, zeigte Prof. Dr. Elisabeth Steinhagen-Thiessen (Berlin) in ihrem Workshop. Sie präsentierte eine Pilotstudie zum Screening auf familiäre Hypercholesterinämie (FH) im Rahmen des Neugeborenen-Screenings (Trockenblutkarte) in Mecklenburg-Vorpommern, mit dem jährlich 13.000 Kinder untersucht werden.²⁶ Die FH gehört hierzulande mit einer Prävalenz von etwa 1:300 zu den häufigsten erblich bedingten Erkrankungen, die in der Regel verspätet diagnostiziert wird.²⁷ Ziel eines Neugeborenen-Screenings auf FH ist zum einen, möglichst alle Kinder frühzeitig auf diese Erkrankung zu untersuchen, um Betroffene rechtzeitig zu behandeln und so kardiovaskuläre Ereignisse zu verhindern. Zum anderen kann es im Sinne eines reversen Kaskaden-Screenings unterstützen, eine bislang unentdeckte FH bei Angehörigen positiv „gescreenter“ Säuglinge zu diagnostizieren. In der Pilotstudie wurden die Eltern von Neugeborenen mit einem Gesamtcholesterin-Wert über der 99,9-Perzentile kontaktiert und zu einem Gespräch eingeladen, um eine umfassende Familienanamnese zu erheben. Anschließend können differenzierte Lipidprofil-Untersuchungen beim Neugeborenen sowie den Familienangehörigen folgen. Angesichts des Erfolgs dieser Pilotstudie plant Prof. Steinhagen-Thiessen eine weitere Studie am neugegründeten Friede Springer Cardiovascular Prevention Center der Charité. Dabei sollen rund 3.000 Neugeborene auf frühkindlichen Bluthochdruck und Immuninflammation untersucht werden.²⁶

In **2 weiteren interaktiven Workshops** ging es um praxisnahe Themen:

- Die Ernährungsexpertin Dr. Elke Lorenz (München) erläuterte die therapeutischen Möglichkeiten und Grenzen, Dyslipidämien mithilfe der Ernährung zu beeinflussen.²⁸
- Prof. Dr. Timm Westhoff (Herne) diskutierte mit den Teilnehmenden interdisziplinäre Fallbeispiele zum Lipidmanagement.²⁹

Warum Frauen LDL-C-Zielwerte schlechter erreichen als Männer

Der weibliche Lipidstoffwechsel funktioniert anders als der männliche, stellte Prof. Dr. Andrea Bäßler (Regensburg) am Anfang ihres Vortrags klar.³⁰ Vor der Menopause haben Frauen aufgrund hormoneller Einflüsse ein günstigeres Lipidprofil als gleichaltrige Männer.³¹ Während der menopausalen Transition steigt jedoch das kardiovaskuläre Risiko, da sich ihre Hormon- und Lipoprotein-Spiegel verändern (Abb. 5).³² Man vermutet, dass dazu insbesondere der postmenopausale Lp(a)-Anstieg beiträgt.³³

Lipidmanagement: Frauen vs. Männer

Prof. Bäblier verglich die Geschlechter hinsichtlich wichtiger Aspekte des Lipidmanagements:

- Frauen sind in klinischen (Endpunkt-)Studien zu lipidsenkenden Therapien mit einem Anteil von 19% bis 33% unterrepräsentiert und es fehlen häufig geschlechterspezifische Analysen.³⁴
- Lipidsenkende Therapien zeigen bei ihnen jedoch die gleiche Wirksamkeit wie bei Männern.³⁰
- Daher gibt die ESC/EAS-Leitlinie keine geschlechterspezifischen Empfehlungen.⁷
- Allerdings erreichen Frauen die empfohlenen LDL-C-Zielwerte signifikant schlechter als Männer.³⁵ „Weibliches Geschlecht“ gilt sogar als negativer Prädiktor für die LDL-C-Zielerreichung.³⁶

Diese Barrieren behindern die LDL-C-Zielwernerreichung bei Frauen

Die Gründe für die schlechtere LDL-C-Zielwernerreichung bei Frauen im Vergleich zu Männern verortete Prof. Bäblier auf beiden Seiten – sowohl bei Ärzt*innen als auch bei Patientinnen:³⁰

- Beide unterschätzen das kardiovaskuläre Risiko, was durch die gängigen Risiko-Scores unterstützt wird.
- Ärzt*innen verordnen Frauen seltener lipidsenkende Therapien.
- Frauen zeigen eine schlechtere Medikationsadhärenz.
- Bei Frauen tritt eine Statin-Intoleranz häufiger auf, was unter anderem an physiologischen Unterschieden wie Körpergewicht oder Fettmasseanteil liegen könnte. Sie lehnen zudem eine Statin-Therapie häufiger ab.³⁷

Prof. Bäblier empfahl daher, Frauen sorgfältiger über lipidsenkende Therapien aufzuklären und insbesondere eine Statin-Therapie vorsichtiger durchzuführen als bei Männern.³⁰

Unterschiede Lipidprofil Frauen vs. Männer

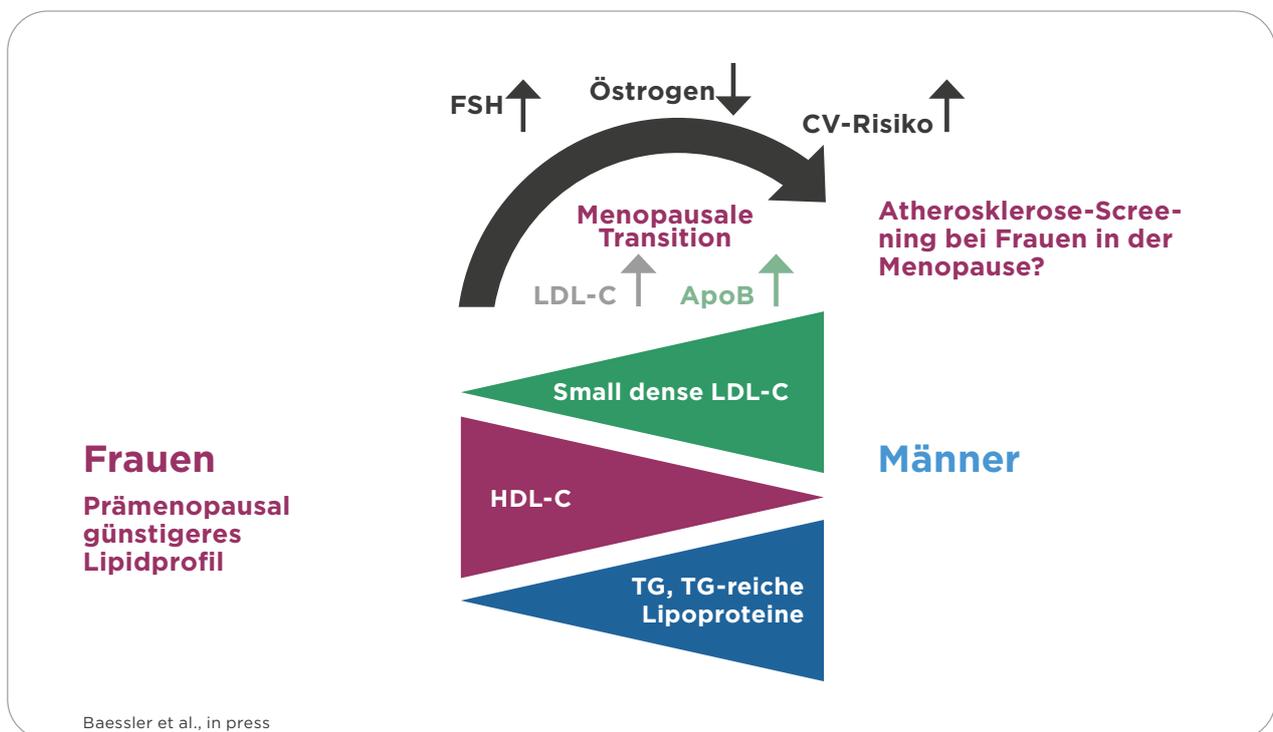


Abb. 5: Unterschiede der Lipidprofile bei Frauen und Männern³⁰

Update zur Risikoeinschätzung bei chronischer Nierenerkrankung

Zum Abschluss des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide gab Prof. Dr. Christoph Wanner (Würzburg) einen aktuellen Überblick zum Lipidmanagement bei Patient*innen mit chronischer Nierenerkrankung (CKD).³⁸ Grundsätzlich gilt, dass eine CKD das Risiko für fast jede Komplikation erhöht – gerade für kardiovaskuläre Erkrankungen.³⁹ So versterben viele CKD-Patient*innen eher an einem kardiovaskulären Ereignis als an einem Nierenversagen.³⁸ Die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention ordnet CKD-Patient*innen ein hohes^b oder sehr hohes^a kardiovaskuläres Risiko zu – abhängig von den Risikoklassen der KDIGO⁶⁵, die sich wiederum an der eGFR^{65,66} und dem Ausmaß der Albuminurie orientieren (Abb. 6).^{16,40} Mit Blick auf das Lipidmanagement empfiehlt die KDIGO, Erwachsenen ab 50 Jahren mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m² ohne Dialysepflicht oder Nierentransplantation (GFR-Kategorien G3a-G5) mit einem (niedrig dosierten) Statin oder einer Statin-Ezetimib-Kombination zu behandeln.⁴¹ Prof. Wanner betonte, dass eine moderat dosierte Statin-Therapie zur Basisbehandlung von CKD-Patient*innen gehöre.³⁸ Daten aus der deutschen Versorgungspraxis zeigen allerdings, dass diese Empfehlung nicht bei allen Patient*innen umgesetzt wird.⁴² Am Ende ging Prof. Wanner auf neue Studiendaten zur Rosuvastatin-Therapie bei CKD-Patient*innen ein. Demnach sind höhere Rosuvastatin-Dosen mit einem steigenden Risiko für Hämaturie und Proteinurie assoziiert.⁴³ Hier seien PCSK9-Inhibitoren eine alternative Therapieoption für Hochrisikopatient*innen mit CKD.⁴⁴

				Albuminurie-Kategorien (bezogen auf Kreatinin im Urin)		
				A1	A2	A3
				normal bis leicht erhöht	mäßig erhöht	stark erhöht
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
GFR-Kategorien (m/min/1,73 m ²)	G1	normal oder leicht erhöht	≥ 90	■	■	■
	G2	leicht vermindert	60–89	■	■	■
	G3a	leicht bis mäßig vermindert	45–59	■	■	■
	G3b	mäßig bis stark vermindert	30–44	■	■	■
	G4	stark vermindert	15–29	■	■	■
	G5	Nierenversagen	< 15	■	■	■

Bekannt	Neu	
KDIGO 4 Risikoklassen	ESC-2021-CKD- Schweregrad	ESC-2021-CVD- Risiko
keine CKD	leichte CKD	hoch
leicht erhöhtes CKD-Risiko	moderate CKD	sehr hoch
mäßig erhöhtes CKD-Risiko	schwere CKD	
mäßig erhöhtes CKD-Risiko		

Abb. 6: CKD und kardiovaskuläres Risiko nach der ESC/EAS-Leitlinie¹⁶

Erläuterungen

PCSK9 = Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9;

ESC/EAS = European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society;

MACE = Major Adverse Cardiac Events;

§ **mRNA** = messenger-Ribonukleinsäure;

§§ **KDIGO** = Kidney Disease: Improving Global Outcomes;

§§§ **eGFR** = estimated Glomerular Filtration Rate.

^a Sehr hohes Risiko: Menschen, bei denen eines der folgenden Kriterien erfüllt ist: dokumentierte arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) gemäß klinischem oder eindeutigem Bildgebungsbefund, Diabetes mellitus (DM) mit Zielorganschädigung (Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie) oder mindestens 3 wesentliche Risikofaktoren oder frühzeitiger Beginn eines chronischen (>20 Jahre bestehenden) Diabetes mellitus Typ 1 (T1DM); schwere chronische Nierenkrankheit (CKD) (eGFR <30 ml/min/1,73 m²), berechneter SCORE ≥10 % für das 10-Jahres-Risiko einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung (KVE), familiäre Hypercholesterinämie (FH) mit ASCVD oder einem sonstigen wesentlichen Risikofaktor.⁷

^b Hohes Risiko: Menschen mit deutlich erhöhten einzelnen Risikofaktoren, insbesondere Gesamtcholesterin (TC) >310 mg/dl (>8 mmol/l), LDL-C >190 mg/dl (>4,9 mmol/l) oder Blutdruck (BD) ≥180/110 mm Hg. Patienten mit FH ohne sonstige wesentliche Risikofaktoren. Patienten mit DM ohne Organschädigung, mit DM-Dauer ≥10 Jahre oder sonstigen zusätzlichen Risikofaktoren. Mäßige CKD (eGFR 30–59 ml/min/1,73 m²). Berechneter SCORE ≥5 % und <10 % für das 10-Jahres-Risiko einer tödlichen KVE.⁷

Praluent* 75 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Praluent* 150 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Praluent* 75 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Praluent* 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Praluent* 300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen

Wirkstoff: Alirocumab. **Zusammens.: Arzneil. wirks. Bestandt.:** Fertigpen/-spritze mit 75/150 mg Alirocumab in 1 ml Lösung; Fertigpen mit 300 mg Alirocumab in 2 ml Lösung. **Sonst. Bestandt.:** Histidin, Saccharose, Polysorbat 20, H₂O f. Injektionszw. **Anw.-geb.:** *Primäre Hypercholesterinämie u. gemischte Dyslipidämie:* Begleitend zu einer Diät b. primärer Hypercholesterinämie o. gemischt. Dyslipidämie in Komb. m. Statin od. Statin u. ander. lipidsenk. Therapien b. Pat., die m. Statinther. LDL-C-Zielwerte nicht erreich. od. als Monotherapie. od. in Komb. m. lipidsenk. Therapien b. Pat mit Statin-Unverträgl. od. bei Statin-Kontraindik. *Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:* Bei Erw. mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrank. zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofakt.: in Komb. m. einer max. verträgl. Statin-Therapie mit od. ohne ander. lipidsenk. Therapieprinzipien od. als Monotherapie. od. in Komb. mit ander. lipidsenk. Therapieprinzipien bei Pat. mit einer Statin-Unverträgl. od. wenn Statine kontraindiziert sind. **Gegenanz.:** Überempf. geg. Wirkstoff od. sonst. Bestandt. **Nebenw.:** *Immunsyst.:* Selten: Überempf. Hypersensibilitätsvaskulitis. *Atemw./Brust/Mediast.:* Häufig: klin. Zeichen u. Sympt. i. Bereich d. oberen Atemwege. *Haut/Unterhautgew.:* Häufig: Pruritus; selten: Urtikaria, nummul. Ekzem; nicht bek.: Angioödem. *Allgem./Beschw. a. Verabreichungsort:* Häufig: Reakt. a. d. Injektionsstelle; nicht bek.: grippeartige Erkr.

Verschreibungspflichtig.

Pharmazeutischer Unternehmer: **Sanofi Winthrop Industrie**, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, Frankreich. Örtlicher Vertreter d. Zulassungsinhabers: **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**, D-65926 Frankfurt am Main. **Stand:** Dezember 2022.

Quellen

- 1 Krychtiuk KA et al. Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J Acute Cardioasc Care*. 2022 Dec 27;11(12):939–49, unter: <https://academic.oup.com/ehjacc/article/11/12/939/6961651?login=false> (abgerufen am: 24.03.2023);
- 2 2. Hauptstadt-Symposium Lipide, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, 17./18.03.2023 in Berlin;
- 3 Chapman MJ, (R)evolution in the treatment of ACS patients: Cardiovascular outcome studies and beyond. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 4 Packard C et al. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart*. 2021 Sep;107(17):1369–75, unter: <https://heart.bmj.com/content/heartjnl/107/17/1369.full.pdf> (abgerufen am: 24.03.2023);
- 5 Fachinformation Praluent®, Stand 12/2022;
- 6 Laufs U et al. The effect of the 2019 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines on low-density lipoprotein cholesterol goal achievement in patients with acute coronary syndromes: The ACS EuroPath IV project. *Vascul Pharmacol*. 2023 Feb;148:107141, unter: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189123000010?via%3Dihub> (abgerufen am: 24.03.2023);
- 7 Mach F et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111–88, unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehz455> (abgerufen am 24.03.2023);
- 8 van den Hoogen IJ et al. Detailed behaviour of endothelial wall shear stress across coronary lesions from non-invasive imaging with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022 Nov 17;23(12):1708–16, unter: <https://academic.oup.com/ehjcmimaging/article/23/12/1708/6591819?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 9 Räber L et al. PACMAN-AMI collaborators. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 May 10;327(18):1771–81, unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8978048/> (abgerufen am 24.03.2023);
- 10 Landmesser U, Neueste Daten in der Lipidtherapie. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 11 Schwartz GG et al. Transiently achieved very low LDL-cholesterol levels by statin and alirocumab after acute coronary syndrome are associated with cardiovascular risk reduction: the ODYSSEY OUTCOMES trial. *Eur Heart J*. 2023 Mar 5;ehad144, unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehad144/7069638?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 12 Kini AS et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Characteristics in Stable Coronary Artery Disease: A Multimodality Imaging Study (The Yellow III Study); Vortrag anlässlich des ACC-Kongresses, 04.03.–06.03.2023 in New Orleans;
- 13 Nissen SE et al. CLEAR Outcomes Investigators. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*. 2023 Mar 4. doi: 10.1056/NEJMoa2215024. unter: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2215024> (abgerufen am 24.03.2023);
- 14 Gouni-Berthold I. Therapien der Zukunft. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 15 Ebert T. Welcher LDL-Zielwert für welche*n Patient*in? Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 16 Visseren FLJ et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2021;42:3227–37, unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/34/3227/6358713?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 17 Tokgozoglu L, Torp-Pedersen C. Redefining cardiovascular risk prediction: is the crystal ball clearer now? *Eur Heart J*. 2021 Jul 1;42(25):2468–71, unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/42/25/2468/6297710?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 18 Vogt A. Expertentalk: ESC/EAS-Leitlinie – die Stufentherapie hat ausgedient? – Pro und Contra. Impulsvortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 19 Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse Alirocumab. Vom 04.08.2016, unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3925/2016-08-04_AM-RL-III_Alirocumab_TrG.pdf (abgerufen am 24.03.2023);
- 20 Weingärtner O. Jena auf Ziel – Frühe Kombinationstherapie bei Hochrisikopatienten. Impulsvortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 21 Makhmudova U et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction („Jena auf Ziel“). *Clin Res Cardiol*. 2023 Jan 5. doi: 10.1007/s00392-022-02147-3, unter: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00392-022-02147-3> (abgerufen am 24.03.2023);
- 22 Pundt B. Regressfreies Verordnen in der Lipidtherapie. Impulsvortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 23 Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Nummer 35 – Lipidsenker, 20.11.2020, unter: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4585/> (abgerufen am 24.03.2023);
- 24 Kassenärztliche Bundesvereinigung. Medikationskatalog 2023. Fettstoffwechselstörungen. Version 1.0, unter: <https://www.kbv.de/html/medikationskatalog.php> (abgerufen am 24.03.2023);
- 25 Bundesverfassungsgericht. Beschluss des Ersten Senats vom 6. Dezember 2005 – 1 BvR 347/98, unter: https://www.bundesverfassungsgericht.de/SharedDocs/Entscheidungen/DE/2005/12/rs20051206_1bvr034798.html (abgerufen am 24.03.2023);
- 26 Steinhagen-Thiessen E. Neugeborenen-Screening ist die Zukunft der Prävention. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 27 Schmidt N et al. Familiäre Hypercholesterinämie in Deutschland. *Aktuelle Kardiologie* 2020; 9(04): 363–9, unter: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1200-1404> (abgerufen am 24.03.2023);
- 28 Lorenz E. Der Einfluss der Ernährung bei Fettstoffwechselstörungen – therapeutische Möglichkeiten, Mythen und Grenzen. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;

- 29 Westhoff T. Interdisziplinäre Falldiskussion im Rahmen der Lipidtherapie. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 30 Bäßler A. Geschlechterspezifische Aspekte rund um die Hypercholesterinämie. Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 31 Freedman DS et al. Sex and age differences in lipoprotein subclasses measured by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the Framingham Study. *Clin Chem.* 2004 Jul;50(7):1189-200, unter: <https://academic.oup.com/clinchem/article/50/7/1189/5640038?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 32 Matthews KA et al. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 15;54(25):2366-73, unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2856606/> (abgerufen am 24.03.2023);
- 33 Simony SB et al. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis.* 2022 Aug;355:76-82, unter: [https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150\(22\)01322-3/fulltext](https://www.atherosclerosis-journal.com/article/S0021-9150(22)01322-3/fulltext) (abgerufen am 24.03.2023);
- 34 Khan SU et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2020 May 1;3(5):e205202, unter: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2766226> (abgerufen am 24.03.2023);
- 35 Vynckier P et al. Gender gap in risk factor control of coronary patients far from closing: results from the European Society of Cardiology EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2022 Mar 11;29(2):344-51, unter: <https://academic.oup.com/eurjpc/article/29/2/344/6046486?login=false> (abgerufen am 24.03.2023);
- 36 Chopra I, Kamal KM. Factors associated with therapeutic goal attainment in patients with concomitant hypertension and dyslipidemia. *Hosp Pract (1995).* 2014 Apr;42(2):77-88, unter: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3810/hp.2014.04.1106> (abgerufen am 24.03.2023);
- 37 Nanna MG et al. Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019 Aug;12(8):e005562, unter: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCOUTCOMES.118.005562> (abgerufen am 24.03.2023);
- 38 Wanner C. Chronische Nierenerkrankung: Wo steckt das CV-Risiko? Vortrag anlässlich des 2. Hauptstadt-Symposiums Lipide, 18.03.2023 in Berlin;
- 39 Wanner C et al. The heart and vascular system in dialysis. *Lancet.* 2016 Jul 16;388(10041):276-84, unter: https://www.jvsmediccorner.com/Medicine_files/Dialysis%20Review%202016.pdf (abgerufen am 24.03.2023);
- 40 KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150, unter: https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf (abgerufen am 24.03.2023);
- 41 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int., Suppl.* 2013; 3: 259-305, unter: <https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDIGO-2013-Lipids-Guideline-English.pdf> (abgerufen am 24.03.2023);
- 42 Schneider MP et al. Implementation of the KDIGO guideline on lipid management requires a substantial increase in statin prescription rates. *Kidney Int.* 2015 Dec;88(6):1411-8, unter: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)61051-1/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)61051-1/fulltext) (abgerufen am 24.03.2023);
- 43 Shin JI et al. Association of Rosuvastatin Use with Risk of Hematuria and Proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Sep;33(9):1767-77, unter: https://journals.lww.com/jasn/Abstract/2022/09000/Association_of_Rosuvastatin_Use_with_Risk_of.18.aspx (abgerufen am 24.03.2023);
- 44 Tuñón J et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. *Eur Heart J.* 2020 Nov 7;41(42):4114-23, unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7700757/> (abgerufen am 24.03.2023).



347251-MAT-DE-2302103-2-0-05/2023