

## Behandlungsmöglichkeiten der LDL-Hypercholesterinämie



Herz-Kreislauf-Krankheiten zählen zu den häufigsten Erkrankungen und Todesursachen in Österreich. Im Jahr 2019 verursachten sie 38,6 Prozent aller Sterbefälle (Statistik Austria).

Eine sehr wichtige Maßnahme zur Senkung von kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität ist die adäquate Behandlung der LDL-Hypercholesterinämie nach kardiovaskulären Ereignissen (z. B. Insult, Myokardinfarkt, instabile Angina, periphere oder koronare Revaskularisation).

In diesem Arzneidialog Tipp werden die Therapieoptionen im Überblick dargestellt, die zur Erreichung einer dem Gesamtrisiko angepassten Senkung des LDL-Cholesterins zur Verfügung stehen.

### 1. Lebensstilmodifikation

Die Behandlung wird als Stufentherapie eingeleitet und die **Basis** zur Primär- und Sekundärprävention

kardiovaskulärer Ereignisse ist ein **gesundheitsfördernder Lebensstil bzw. eine gesundheitsfördernde Lebensstiländerung**.

#### Für die Patienten gilt:

- **Tabakkarenz:** Die ÖGK bietet in OÖ ambulante Raucherentwöhnungen: „**Rauchfrei durchs Leben**“ und stationäre Raucherentwöhnung im Linzerheim an. **Rauchfrei-Telefone und Online-Angebote** gemeinsam mit anderen Trägern stehen ebenfalls zur Verfügung.
- **Fettarme Ernährung** mit Schwerpunkt auf Vollkornprodukte, Gemüse, Obst und Fisch; Ethanol <10 g/d (Frauen) bzw. <20 g/d (Männer)
- **Körpergewicht:** ein BMI zwischen 20 und 25 sowie ein Taillenumfang von < 94 cm bei Männern und von < 80 cm bei Frauen.
- **Bewegung:** Zweieinhalb bis fünf Stunden mittelschwere körperliche Aktivität pro Woche oder 30 bis 60 Minuten an den meisten Tagen wird empfohlen.
- Zu Körpergewicht, Bewegung und Ernährung bietet die ÖGK in OÖ das Bewegungsprogramm „**Leichter Leben!**“ und „**Jackpot.fit**“ an.

Die nächste Stufe zur Erreichung des Zielwertes beinhaltet die statininduzierte Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C).

### 2. Statine

Statine gelten nach wie vor als **Goldstandard**. In vielen Studien konnte gezeigt werden, dass die statininduzierte Senkung des LDL-Cholesterins zu einer

Reduktion der kardiovaskulären Ereignisrate und Mortalität führt. Sie sind generell gut verträglich und bei den allermeisten Patienten ist eine Statintherapie trotz des relativ häufigen Auftretens von Statin-assoziierten Muskelsymptomen (Prävalenz mindestens 5 Prozent) mit proximalen, symmetrischen Schmerzen, Verspannungen, Steifheit oder Krämpfen möglich. Viele Beschwerden lassen sich bei genauer Exploration viralen Infekten, ungewohnter körperlicher Aktivität und Arzneimittelinteraktionen zuordnen. Zum Erreichen der, dem Gesamtrisiko angepassten LDL-C-Senkung sollten Statine auf die maximal verträgliche Dosis aufdosiert werden. Zu beachten ist dabei die sogenannte 6er-Regel („Rule of 6“): Bei Verdoppelung der Standarddosis eines Statins wird eine weitere LDL-C-Senkung um ca. sechs Prozent erreicht.

Die Intensität der LDL-C Senkung variiert zwischen den verschiedenen Statinen, diese hängt von der Dosierung und der genetischen Veranlagung ab. Statine mit moderater Intensität (z. B. Simvastatin, Pravastatin) kommen auf 30 bis 50 Prozent, hochpotente Statine (z. B. Rosuvastatin, Atorvastatin) auf eine  $\geq 50$ prozentige LDL-Reduktion. Eine Kontrolle des LDL-C wird nach frühestens sechs Wochen empfohlen.

## Wirkweise

Statine werden durch „organische Anionen transportierende Polypeptide“ (OATP) in die Leberzellen aufgenommen. Dort reduzieren sie die körpereigene Cholesterinbildung durch kompetitive Hemmung des Enzyms 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-Coenzym A (HMG-CoA)-Reduktase. Somit wird die Bildung von körpereigenem Cholesterin unterdrückt, und es wird vermehrt LDL-Cholesterin aus der Blutbahn in die Zellen aufgenommen. Der LDL-Wert sinkt. Der prozentuale Anteil an Triglyzeriden wird mäßig gesenkt und der HDL-Anteil leicht erhöht. Kontraindikationen sind Leber und Muskelerkrankungen und eine bestehende oder geplante Schwangerschaft bzw. während der Stillperiode.

## Nebenwirkungen

Statine sind allgemein gut verträglich. Nebenwirkungen können gastrointestinale Beschwerden, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Juckreiz und Mundtrockenheit sein.

Die schwerste Nebenwirkung einer Statin-Therapie besteht in der Myopathie, die zu einer Rhabdomyolyse mit nachfolgendem Nierenversagen und Tod führen kann. Bei der Therapieüberwachung ist eine Erhöhung der Creatinkinase (CK) der beste Hinweis auf eine statininduzierte Myopathie. Statin-assoziierte Muskelbeschwerden mit einer Erhöhung der Creatinkinase (CK) über das Zehnfache der oberen Grenze des Normalbereichs sind selten (Inzidenz pro Jahr 1:1 000 – 1:10 000). Noch seltener (ca. 1:100 000 Patienten) sind schwerste Muskelschädigungen mit massiver Freisetzung von Myoglobin (Rhabdomyolyse).

Bei Statin-assoziierten Muskelbeschwerden sollte die Therapie für zumindest zwei Wochen abgesetzt werden. Wenn die CK jenseits des Vierfachen der Referenzbereichsgrenze erhöht ist sollte die Reexposition vorsichtig unter engmaschiger Kontrolle und mit einer geringeren Dosierung bzw. einem weniger potenten Statin erfolgen.<sup>1</sup>

## Wechselwirkungen

Alle Statine – ausser Pravastatin und Rosuvastatin werden hepatisch über Cytochrom P450 metabolisiert. Ebenfalls CYP3A4-metabolisierte Substrate können potenziell interagieren und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen.

- Makrolid-Antibiotika (Erythromycin, Clarithromycin)
- Azol-Antimykotika (Itraconazol, Ketokonazol)
- HIV-Protease-Inhibitoren
- Immunsuppressiva (Ciclosporin, Sirolimus, Tacrolimus)
- Benzodiazepine (Diazepam, Midazolam)
- Kalziumantagonisten (z. B. Verapamil, Diltiazem, Amlodipin)
- Amiodaron
- Ranolazin

- Gemfibrozil soll wegen des Myopathierisikos nicht mit Statin kombiniert werden, eine Kombination mit anderen Fibraten (Fenofibrat, Bezafibrat) ist möglich.
- Grapefruitsaft

Bei Beachtung der in den Fachinformationen angeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen und bei sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung sind diese Wechselwirkungen meist vermeidbar.

## 3. Ezetimib

Werden die individuell angestrebten Zielwerte mit der maximal tolerierten Statin-Dosis nicht erreicht, kann die zusätzliche Gabe von Ezetimib geprüft werden.

Die IMPROVE-IT-Studie hat gezeigt, dass eine Cholesterinsenkung mit Ezetimib Herzinfarkte und Schlaganfälle additiv zu Statinen weiter reduziert. Mit Ezetimib wird eine LDL-C-Reduktion um ca. 15 bis 22 Prozent erreicht.

### Wirkweise

Ezetimib führt zu einem reduzierten Transport von Cholesterin aus dem Darm in die Leber, indem es sich am Bürstensaum des Dünndarms anlagert und die Resorption von Cholesterin hemmt.



### Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff, Schwangerschaft und Stillzeit in Kombination mit einem Statin. Auch bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen in Kombination mit einem Statin ist Ezetimib kontraindiziert.

### Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen, Flatulenz, Diarrhoe und Müdigkeit.

### Wechselwirkungen

Ezetimib interagiert nicht mit CYP450-Enzymen und wird hauptsächlich glucuronidiert. Arzneimittel-Wechselwirkungen wurden unter anderem mit den folgenden Wirkstoffen beschrieben: Antazida, Colestyramin, Fibrate und Warfarin.

## 4. PCSK9-Hemmer

Wenn durch die maximal tolerierte Statin-Dosis plus Ezetimib das LDL-C-Ziel nicht erreicht werden kann, dann kann in spezialisierten Zentren bei Patienten mit sehr hohem und hohem Risiko der Einsatz eines PCSK9-Hemmers geprüft werden. Durch zusätzliche Injektionen eines PCSK9-Hemmers kann über die Statintherapie hinaus – unabhängig von der Intensität der Vortherapie – eine LDL-C-Absenkung um 50 bis 70 Prozent erreicht werden.

Entsprechend der vorliegenden klinischen Evidenz wurden die Wirkstoffe Evolocumab und Alirocumab durch die im Dachverband der Sozialversicherungsträger (vormals Hauptverband) angesiedelte Heilmittel-Evaluierungs-Kommission unter bestimmten Bedingungen in den RE1 Bereich des EKO aufgenommen.

### Wirkweise

PCSK9 ist ein Enzym, das den Abbau der LDL-Rezeptoren fördert, indem es deren Recycling in den Leberzellen verhindert. Damit befinden sich eine erhöhte Zahl von LDL-Rezeptoren an der Oberfläche der Hepatozyten. Dadurch wird mehr LDL-C in die

Leberzellen aufgenommen, und der LDL-C-Plasmaspiegel sinkt.

## Kontraindikationen

Leber und Nierenfunktionsstörungen und Schwangerschaft bzw. Stillzeit.

## Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind gering und selten. Es kann zu Gelenkschmerzen, Infektionen der oberen Atemwege, Müdigkeit, Kopfschmerzen und Reaktionen an der Injektionsstelle kommen.

## Wechselwirkungen

PCSK9-Inhibitoren interagieren nicht mit CYP450-Isoenzymen.

Für die Verordnung (für ÖGK-Patienten) von Alirocumab (Praluent®) und Evolocumab (Repatha®) muss an ein definiertes PCSK9 Zentrum überwiesen werden. Hier erfolgt die Ersteinstellung und Kontrolle. Die weitere Verordnung von PCSK-9-Inhibitoren erfolgt durch Fachärzte für Innere Medizin, eine wohnortnahe Versorgung der Patienten ist damit gegeben.

## Die spezialisierten Zentren zur Ersteinstellung von PCSK-9-Inhibitoren sind in OÖ:

- Kepler Universitätsklinikum, Med Campus III, Abteilung Interne II
- Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Abteilung Innere Medizin
- Ordensklinikum Linz/Krankenhaus der Elisabethinen, Abteilung Interne IV
- Klinikum Wels-Grieskirchen, Standort Wels, Abteilung Interne I
- Salzkammergutklinikum Gmunden, Interne Abteilung

## EKO-Regeltext zu Repatha® und Praluent®

Bei primärer Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention nach einem akuten atherosklerotisch bedingten, ischämischen kardiovaskulären Ereignis

bei PatientInnen mit diagnostisch gesicherter koronarer Herzkrankheit und/oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit und/oder zerebraler arterieller Verschlusskrankheit

- wenn aufgrund des sehr hohen kardiovaskulären Risikos eine zusätzliche Senkung von LDL-C medizinisch erforderlich ist,

und

- wenn eine professionelle Ernährungsberatung erfolgt, der arterielle Blutdruck kontrolliert und der Blutzucker auf ein HbA1c kleiner acht Prozent eingestellt ist sowie eine Tabakrauchabstinenz angestrebt wird,

und

- wenn über mindestens drei Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LDL-C-senkenden Therapie mit Atorvastatin bzw. Rosuvastatin, jeweils in Kombination mit Ezetimib (oder Ezetimib mit oder ohne Colesevelam bei Statinunverträglichkeit) ein LDL-Wert von kleiner als 100 mg/dl nicht erreicht werden kann, oder wenn diese Behandlungen kontraindiziert sind.

Eine Unverträglichkeit gegenüber Statinen gilt jedenfalls als belegt, wenn Therapieversuche mit mehreren Statinen – jedenfalls auch Atorvastatin und Rosuvastatin – zu Myopathien und einem Anstieg der Kreatinin-Kinase auf mindestens das Fünffache des oberen Normwertes führten oder wenn durch ein Statin eine schwere Hepatopathie aufgetreten ist. Diagnose, Erhebung der Familienanamnese und Erstverordnung durch ein spezialisiertes Zentrum von einem Facharzt/einer Fachärztin für Innere Medizin mit dem Additivfach Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen.

Die Liste der für die Erstverordnung in Frage kommenden Einrichtungen wird vom Dachverband erstellt und unter [www.sozialversicherung.at/erstattungskodex\\_stoffwechsel](http://www.sozialversicherung.at/erstattungskodex_stoffwechsel) publiziert.

Regelmäßige Kontrollen durch entsprechende Fachabteilung bzw. Zentrum bzw. durch einen/eine in der Therapie von Fettstoffwechselstörungen erfahrenen/erfahrenen Facharzt/Fachärztin.

Die Behandlung mit Evolocumab oder Alirocumab kann nur fortgesetzt werden, wenn bei einer Laborkontrolle zwei bis drei Monate nach Behandlungsbeginn das LDL-C gegenüber dem Ausgangswert unter der maximal intensivierten lipidsenkenden Therapie um mindestens 40 Prozent gesunken ist bzw. ein LDL-Wert von kleiner als 70 mg/dl erreicht wurde.

## 5. Ausblick: Neue Wirkstoffe

### Bempedoinsäure (Nilemdo®)

#### Wirkweise

Dieser Wirkstoff hemmt das ATP-Citrat-Lyase (ACL)-Enzym, welches an der Cholesterinsynthese in der Leber beteiligt ist. Die Hemmung geschieht dabei auf einer dem Statin-Zielmolekül vorgelagerten Stufe. Wenn Bempedoinsäure zusätzlich zu Statinen gegeben wird, kommt es zu einer zusätzlichen Reduktion des LDL um 28 Prozent. Es wird oral einmal täglich verabreicht und kann auch bei Statintoleranz verordnet werden.

#### Kontraindikationen

Kontraindikationen sind Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und Schwangerschaft bzw. Stillzeit.

#### Nebenwirkungen

Hyperurikämie, Anämie, Erhöhung der Lebertransaminasen und Schmerzen in Schultern, Beinen oder Armen.

#### Wechselwirkungen

- Statine: Pharmakokinetische Wechselwirkungen beobachtet → Anstieg der Exposition von Statinen
- Substrate von OATP1B1 oder OATP1B3 (z. B. Bosentan, Fimasartan, Asunaprevir, Glecaprevir, Grazoprevir, Voxilaprevir und Statine wie Atorvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Pitavastatin, Rosuvastatin und Simvastatin → Erhöhte Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel möglich
- Substrate von OAT2 → Die Inhibition von OAT2 durch Bempedoinsäure kann die Plasmakonzentrationen von OAT2-Substraten erhöhen.

### Inclisiran (Leqvio®)

#### Wirkweise

Inclisiran ist kein monoklonaler Antikörper wie die beiden bereits verfügbaren PCSK9-Hemmer Evolocumab und Alirocumab. Inclisiran ist ein synthetisches sogenanntes „Small interfering“-RNA-Molekül (siRNA), das gezielt in die PCSK9-Synthese in der Leber eingreift. In den Hepatozyten nutzt Inclisiran den RNA-Interferenz-Mechanismus und steuert den katalytischen Abbau der mRNA für die Proprotein-konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9. Dies erhöht das Recycling und die Expression des LDL-C-Rezeptors auf der Oberfläche der Hepatozyten, wodurch vermehrt LDL-C aufgenommen wird und die LDL-C-Spiegel im Kreislauf absinken.

#### Kontraindikationen

Leqvio® darf bei bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff nicht angewendet werden. In der Schwangerschaft und Stillzeit: Nutzen-Risiko abwägen.

#### Nebenwirkungen

Die einzigen mit Inclisiran assoziierten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerzen, Rötung, Ausschlag)

#### Wechselwirkungen

Da Inclisiran nicht mit gängigen Wirkstofftransportern oder CYP-Enzymen interagiert, entstehen keine klinisch relevanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen. Ebenso sind keine relevanten Wechselwirkungen mit Statinen wie Atorvastatin oder Rosuvastatin zu erwarten.

Leqvio® wird subkutan alle sechs Monate (nach Ersteinstellung nach drei Monaten und dann alle sechs Monate) zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie in Kombination mit einem Statin oder allein verabreicht. Allein oder mit anderen Lipidsenkern kann es bei Statin-Intoleranz oder Statin-Kontraindikation verabreicht werden.<sup>2</sup>

**Nilemdo® und Leqvio® stehen auf der Individualhaftungsliste und sind daher für ÖGK Patienten in Oberösterreich anfragepflichtig.<sup>3</sup>**

## 6. Fazit

Maßnahmen zur gesundheitsfördernden Lebensstilmodifikation und Statine bleiben weiterhin die erste Wahl zur Senkung erhöhter LDL-C Werte. Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos sind insbesondere auch die Kontrolle des arteriellen Blutdrucks, eine adäquate Blutzuckereinstellung bei Diabetes und eine Tabakrauchabstinenz wichtige Bestandteile der Therapie.



Dieser Artikel bietet Ihnen die Möglichkeit zum Erwerb von Punkten für das Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer. Sie haben auf [www.meindfp.at](http://www.meindfp.at) die Möglichkeit, den Artikel zu lesen und die zugehörigen Testfragen online zu beantworten. Bei richtiger Beantwortung wird Ihnen der DFP-Punkt automatisch auf Ihr ÖÄK-Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben.

## Literatur:

- 1 Laufs U. et al.: Treatment options for statin-associated muscle symptoms. Dtsch Arztebl Int 2015; 112: 748-55. DOI: 10.3238/aerztebl.2015.0748
- 2 <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/arzneistoffe/daten/2021/inclisiranleqvior422021/>
- 3 <https://www.gelbe-liste.de/neue-medikamente/leqvio-hypercholesterinaemie>

## Lecture Board:

Dr. Axel Hiebinger, Facharzt für Innere Medizin, Ordination in Linz

Dr. Rainer Hubmann, Facharzt für Gastroenterologie und Hepatologie, Nephrologie, Ordination in Linz

## Bei Fragen wenden Sie sich bitte an:

Österreichische Gesundheitskasse,  
Behandlungsökonomie  
Dr. Monika Bodner, Tel. 05 0766-14102029,  
E-Mail: [monika.bodner@oegk.at](mailto:monika.bodner@oegk.at)

Ergeht an: alle niedergelassenen praktischen Ärzte inkl. Wahlärzte und alle niedergelassenen Internisten inkl. Wahlärzte und alle Abteilungen für Interne Medizin im Krankenhaus.