

Kardiologie 2017 · 11:295–299
 DOI 10.1007/s12181-017-0166-9
 Online publiziert: 4. Juli 2017
 © Deutsche Gesellschaft für Kardiologie -
 Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published
 by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights
 reserved 2017



U. Landmesser¹ · H. Gohlke² · R. Hambrecht³ · M. Kelm⁴ · U. Laufs⁵ · N. Marx⁶

¹Klinik für Kardiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Deutschland

²Ballrechten-Dottingen, Deutschland

³Klinikum Links der Weser, Bremen, Deutschland

⁴Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Deutschland

⁵Klinik für Kardiologie, Angiologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlands, Homburg, Deutschland

⁶Klinik für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie und internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der European Society of Cardiology und European Atherosclerosis Society zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und European Atherosclerosis Society (EAS) zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien sind ein Update der 2011 publizierten Leitlinien [1, 2]. Eine Übersetzung der ESC-Pocket-Leitlinien in deutscher Sprache mit Auf-führung von Empfehlungsgraden ist über die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V. (DGK) erhältlich.

Dyslipidämien spielen eine entscheidende und kausale Rolle bei der Entstehung atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere der koronaren Herzerkrankung, und sind deshalb ein wichtiger Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie dieser häufigen Gefäßerkrankungen [3]. Die neue Leitlinie führt das Management von Dyslipidämien aus und steht konzeptionell in Übereinstimmung mit der im Mai 2016 veröffentlichten Leitlinie zur kardiovaskulären Prävention [4]. Hier möchten wir einige wichtige und neue Aspekte im Hin-

blick auf das Management der Dyslipidämien diskutieren.

Parameter des Lipidstoffwechsels

Das LDL-Cholesterin (LDL-C) wird als primäre Zielgröße für die Therapie der Dyslipidämie empfohlen. Die Bestimmung weiterer Lipidparameter wird insbesondere im Hinblick auf eine weitere Risikobeurteilung empfohlen (s. unten).

Bisher erfolgte die Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels zu-meist bei nüchternen Patienten. Die aktuellen Leitlinien weisen jedoch darauf hin, dass die Bestimmung des Gesamtcholesterins (TC), des LDL-C und des HDL-Cholesterins (HDL-C) bei Patienten, die nicht nüchtern sind, vergleichbare Ergebnisse liefert, sodass zu Screeninguntersuchungen die Blutentnahmen auch unter diesen Bedingungen erfolgen können. Dies ist auch in Übereinstimmung mit einer aktuellen Empfehlung der European Atherosclerosis Society (EAS) und der European

Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) [5].

Bei den Triglyzeridwerten werden nüchterne Werte nur bei sehr hohen Spiegeln empfohlen (>5 mmol/l). Nicht nüchtern gemessene Werte haben eine eigenständige prognostische Bedeutung [5–9].

Neben der Messung von TC, LDL-C, HDL-C und TG kann in einigen Fällen auch die Bestimmung von Non-HDL-Cholesterin (non-HDL-C), Apolipoproteinen und Lipoprotein(a) (Lp[a]) erwogen werden. Letzteres wurde in mehreren Studien als zusätzlicher Risikomarker identifiziert [10–12]. Die Lp(a)-Bestimmung sollte zur Risikostratifizierung bei Personen erwogen werden, welche eine atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung im jüngeren Lebensalter haben, eine familiäre Hypercholesterinämie (FH), eine positive Familienanamnese für frühzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen und/oder erhöhte Lp(a)-Plasmaspiegel oder rezidivierende kardiovaskuläre Ereignisse trotz optimaler lipidsenkender Therapie aufweisen.

Malte Kelm für die Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK.

Ab einem Lp(a) ≥ 50 mg/dl (>70 nM/l) wird von einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgegangen [12]. Zwar konnte eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine Lp(a)-adressierte Therapie bisher nicht nachgewiesen werden, eine therapeutische Option für Patienten mit erhöhten Lp(a)-Plasmaspiegeln besteht jedoch in einer intensivierten Therapie der modifizierbaren Risikofaktoren, insbesondere des LDL-C.

Insbesondere bei Verdacht auf eine familiäre Dyslipidämie (z. B. familiäre Hypercholesterinämie) kann eine Genotypisierung zur Diagnosestellung spezifischer, genetisch bedingter Dyslipidämien erwogen werden [13].

HDL-Cholesterin-Plasmaspiegel können zur Beurteilung des kardiovaskulären Risikos in der Primärprävention bestimmt werden, sind jedoch kein Therapieziel.

Risikoadaptierte LDL-C-Zielwerte

Das kardiovaskuläre Gesamtrisiko ist entscheidend für den individuellen LDL-C-Zielwert. Die aktualisierten Leitlinien betonen die Bedeutung einer LDL-C-Senkung zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse – LDL-C ist das primäre Behandlungsziel (I-A-Empfehlung). In dieser Hinsicht stimmen die europäischen Leitlinien mit denen der American Heart Association/American College of Cardiology überein [14].

In den letzten Jahren gab es umfangreiche Diskussionen bezüglich der US-amerikanischen Leitlinien zu einer risikoadaptierten Statintherapie unabhängig von LDL-C-Zielwerten (Fire-and-Forget-Strategie). An den amerikanischen Leitlinien wurde kritisiert, dass beim Fehlen von LDL-C-Zielwerten eine zusätzliche LDL-C senkende Therapie bei Patienten mit erheblich erhöhten LDL-C-Werten nicht adäquat berücksichtigt wird. Dies wurde durch eine 2016 publizierte Ergänzung der US-amerikanischen Leitlinien durch eine ACC-Konsensusgruppe korrigiert, bei welcher Empfehlungen zur LDL-C-Senkung mit Statinen beschrieben und bewertet wurden [15].

Kardiologie 2017 · 11:295–299 DOI 10.1007/s12181-017-0166-9

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH - all rights reserved 2017

U. Landmesser · H. Gohlke · R. Hambrecht · M. Kelm · U. Laufs · N. Marx

Kommentar zu den neuen Leitlinien (2016) der European Society of Cardiology und European Atherosclerosis Society zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien

Zusammenfassung

Dyslipidämien, insbesondere das Low-density-Lipoprotein (LDL), sind kausal an der Entstehung und klinischen Progression atherosklerotischer Gefäßerkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung beteiligt und sind deshalb ein wichtiges Therapieziel in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen wie Herzinfarkt und Schlaganfall. Die neue Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) fokussiert insbesondere auf eine effiziente Kontrolle des LDL-Cholesterins mit risikoabhängigen Zielwerten, weil hier aktuell

am besten eine effiziente Risikoreduktion erreicht werden kann. Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wird neben dem LDL-Cholesterin-Zielwert < 70 mg/dl auch eine $> 50\%$ Reduktion des LDL-Cholesterins empfohlen, wenn der Ausgangs-LDL-C < 140 mg/dl liegt. Hier möchten wir weitere für die klinische Praxis wichtige Aspekte der neuen Leitlinie diskutieren.

Schlüsselwörter

Dyslipidämie · LDL-Cholesterin · Koronare Herzerkrankung · Herzinfarkt

Comments on the new guidelines (2016) of the European Society of Cardiology and the European Atherosclerosis Society on the diagnostics and treatment of dyslipidemias

Abstract

Dyslipidemias, in particular low-density lipoprotein (LDL), play a causal role in the development and clinical progression of atherosclerotic cardiovascular diseases, such as coronary disease and are therefore an important therapeutic target for prevention of myocardial infarction and stroke. The novel guidelines from the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS) focus in particular on an efficient control of LDL-cholesterol (LDL-C) with risk-dependent

treatment targets. In patients with very high cardiovascular risk besides the LDL-C target < 70 mg/dl a $> 50\%$ reduction of LDL-C is recommended in patients with an initial LDL-C < 140 mg/dl. Here we discuss further important aspects relevant to clinical practice in these novel guidelines.

Keywords

Dyslipidemia · LDL cholesterol · Coronary disease · Myocardial infarction

Umgekehrt wurde an der europäischen Leitlinie mit dem „Treat-to-Target-Ansatz“ kritisiert, dass die alleinige LDL-C-Zielwertangabe von < 70 mg/dl bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zu einer unzureichenden Therapie mit Statinen bei Patienten mit nur moderat erhöhten LDL-C-Werten führen könnte. In der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie wurde dies überarbeitet, sodass nun neben der LDL-C-Zielwertempfehlung bei Patienten mit moderat erhöhtem LDL-C eine *Senkung des LDL-C um $> 50\%$ als weiteres Therapieziel* empfohlen wird.

Diese Empfehlung basiert u. a. auf Analysen der CTT-Kollaboration, die darauf hinweisen, dass die absolute LDL-C-Senkung unabhängig vom Ausgangswert des LDL-C den kardiovaskulärpräventiven Effekt der Statintherapie wesentlich bestimmt [16, 17]. Weiterhin zeigen die Daten der IMPROVE-IT-Studie, dass der Nutzen einer LDL-C-Senkung nicht auf die Medikamentenklasse der Statine begrenzt ist [18]. Eine individualisierte Therapie erscheint weiterhin notwendig, da sich das Ansprechen auf eine jeweilige lipidsenkende Maßnahme interindividuell erheblich unterscheidet [19]. Individuelle LDL-C-

Zielwerte sowie die Empfehlung zu prozentualen LDL-C-Senkungen können dabei als Ziel für die individuelle Therapie dienen. Eine Stärke der Zielwerte liegt in der Kommunikation und der Integration multimodaler Anstrengungen (Lebensstil + Medikation).

Die aktuellen LDL-C-Zielwerte zur kardiovaskulären Risikoreduktion sind:

- für Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko LDL-C <70 mg/dl (1,8 mmol/l, I-B-Empfehlung),
- für Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko <100 mg/dl (2,6 mmol/l, I-B-Empfehlung) und
- für Patienten mit moderatem oder niedrigem kardiovaskulärem Risiko <115 mg/dl (3,0 mmol/l, IIa-C-Empfehlung).

Wie oben beschrieben, ist nunmehr die neue Empfehlung bei Patienten mit einem LDL-C-Ausgangswert von 70–135 mg/dl bzw. 1,8–3,5 mmol/l (bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko) bzw. 100–200 mg/dl bzw. 2,6–5,2 mmol/l (bei hohem kardiovaskulärem Risiko), dass eine Senkung des LDL-C um $\geq 50\%$ angestrebt werden sollte.

Lipidmodifizierenden Therapie

Zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse betonen die aktuellen Leitlinien eingehend die wichtige Rolle Lebensstil-modifizierender Maßnahmen, wobei insbesondere eine gesunde Ernährung, Beendigung des Rauchens und eine regelmäßige körperliche Aktivität empfohlen werden.

Bezüglich der medikamentösen Therapie sind Statine in der maximal tolerierten Dosis das Mittel der ersten Wahl für die LDL-C-Senkung (I-A-Empfehlung). Das Ausmaß der zu erreichenden LDL-C-Senkung ist dosisabhängig, wenn auch nicht linear: Wird die Statindosis verdoppelt, kann das LDL-Cholesterin im Mittel um weitere 6–8 % des Ausgangswertes abgesenkt werden [20, 21]. Atorvastatin und Rosuvastatin können dabei die stärkste LDL-C-Reduktion erreichen [20].

Muskuläre Symptome stellen die häufigste Nebenwirkung einer Statintherapie dar. Die Rhabdomyolyse als schwers-

Hier steht eine Anzeige.



te Form der Statin-assoziierten Myopathie tritt allerdings ausgesprochen selten auf. Häufiger wird über muskuläre Schmerzen ohne CK-Erhöhung oder Funktionsverlust der Muskeln berichtet. Die tatsächliche Inzidenz dieser Nebenwirkung variiert in Observationsstudien zwischen 10 und 15 %, auch wenn in Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien eine Häufung dieser Symptome bei Patienten mit Statintherapie (gegenüber Placebo) nicht nachgewiesen werden konnte. In einer speziell auf diese Fragestellung ausgelegten Untersuchung wurde eine Inzidenz muskulärer Beschwerden unter Statintherapie bei ca. 5 % der Patienten beobachtet, was realistischer erscheint [22]. Die Diagnose einer Statin-assoziierten Myopathie basiert auf der klinischen Untersuchung (mit typischer Lokalisation der Beschwerden), der CK-Bestimmung und auf der Beobachtung, dass die Symptome nach Absetzen der Therapie sistieren bzw. bei Wiederbeginn der Therapie erneut auftreten. Empfehlungen zum praktischen Vorgehen bei vermuteter Statin-assoziierte Myopathie wurden kürzlich publiziert, ein entsprechendes Flussdiagramm findet sich auch im Anhang der aktuellen ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien.

Des Weiteren wird bezüglich einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie folgendes Vorgehen empfohlen:

- Wird der LDL-C-Zielwert nicht erreicht, sollte u. a. auf dem Boden der IMPROVE-IT-Studie die Kombination des Statins mit Ezetimib erwogen werden und zum Einsatz kommen (IIa-B-Empfehlung).
- In Einzelfällen kommt ein Gallensäurebinder infrage.
- Patienten mit FH sollen mit einer intensivierten Statintherapie (I-A-Empfehlung), ggf. auch in Kombination mit Ezetimib, behandelt werden (I-B-Empfehlung).
- Erstmals wird der mögliche Einsatz der neuen Proproteinase-Subtilisin/Kexin-Typ-9 (PCSK9)-Hemmer-Therapie (s. unten) erwähnt (IIb-C-Empfehlung). Ein aktuelles ESC/EAS-Konsensusdokument gibt diesbezüglich genauere Empfehlungen, bei welchen Patienten aktuell eine PCSK9-Hemmer-

Therapie erwogen werden kann, d. h. insbesondere bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und/oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, welche trotz einer maximal tolerierten Statintherapie und Ezetimib noch erheblich erhöhte LDL-C-Spiegel aufweisen [23].

Ezetimib vermindert über die Hemmung des Niemann-Pick-C1-like-1 (NPC1L1)-Proteins, einem spezifischen Transporter für Cholesterin, die Cholesterinreabsorption im Darm und senkt damit die LDL-C-Spiegel [24]. Die Einnahme von 10 mg Ezetimib täglich senkt das LDL-C um ca. 20 % [25]. Die Heraufstufung der Empfehlung für den Einsatz einer lipidsenkenden Therapie mit Ezetimib (von IIb-C auf IIa-B) beruht im Wesentlichen auf den Ergebnissen der IMPROVE-IT-Studie [18]. Die absolute LDL-C-Senkung war in dieser Studie relativ gering (1,4 vs. 1,8 mmol/l), da bereits bei niedrigen LDL-C-Werten mit der Therapie begonnen wurde. Dennoch kam es zu einer günstigen Beeinflussung der Prognose, die in der Größenordnung einer Lipidsenkung durch Statine lag.

Die PCSK9-Hemmer werden als mögliche therapeutische Option in den Leitlinien erwähnt. PCSK9 reduziert die Verfügbarkeit der LDL-C-Rezeptoren und erhöht somit die LDL-C-Konzentration; eine Senkung der PCSK9-Plasmaspiegel geht mit erheblich niedrigeren LDL-C-Konzentrationen einher [26]. Mit den monoklonalen, humanen Antikörpern Alirocumab und Evolocumab sind bereits 2 PCSK9-Hemmer in Deutschland zugelassen [27, 28]. Die PCSK9-Antikörper werden alle 2 bis 4 Wochen subkutan injiziert. Zu den am häufigsten berichteten Nebenwirkungen zählen grippeähnliche Symptome und ein Juckreiz an der Injektionsstelle. Die neurokognitiven Effekte wurden aktuell in einer randomisierten Studie mit neurokognitiven Endpunkten untersucht – der EBBINGHAUS-Studie –, wobei keine Veränderung neurokognitiver Funktion unter PCSK9-Hemmung über den Studienzeitraum beobachtet wurde. Unabhängig von einer möglicherweise bereits bestehenden lipidsenkenden Therapie kann durch den Einsatz

dieser monoklonalen, humanen Antikörper eine Reduktion des LDL-C um etwa 60 % erreicht werden [26]. Erste Post-hoc-Analysen von Phase-2-Studien legen eine mit der LDL-C-Senkung einhergehende Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nahe [29, 30]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse konnte dies bestätigen [31]. Erste Ergebnisse der klinischen Outcome-Studien mit PCSK9-Antikörpern (FOURIER-Studie) wurden im März 2017 beim ACC-Kongress vorgestellt und konnten eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine PCSK9-Hemmung zusätzlich zu einer Statintherapie bestätigen, welche im Verhältnis zur erreichten LDL-C-Senkung in der Studie standen (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01663402>, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01764633>). Die bisher zur Verfügung stehenden Daten belegen derzeit noch keine Reduktion der Gesamtmortalität.

Eine PCSK9-Hemmung ist bei Patienten bei heterozygoter FH und zu einem geringeren Ausmaß auch bei Patienten mit homozygoter FH und residueller Expression von LDL-C-Rezeptoren wirksam. Die Erstverschreibung dieses Medikamentes darf gegenwärtig nach Beschluss des G-BA nur von Kardiologen, Diabetologen, Nephrologen, Endokrinologen oder Lipidambulanzen vorgenommen werden und ist limitiert auf Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und nicht kontrollierten LDL-C-Werten trotz optimaler oraler Therapie.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. U. Landmesser
Klinik für Kardiologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin
Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin, Deutschland
ulf.landmesser@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Catapano AL et al (2016) ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 37(39):2999–3058
2. European Association for Cardiovascular et al (2011) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 32(14):1769–1818
3. Emerging Risk Factors C et al (2009) Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 302(18):1993–2000
4. Piepoli MF et al (2016) European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 37(29):2315–2381
5. Nordestgaard BG et al (2016) Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points—a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 37(25):1944–1958
6. Jorgensen AB et al (2013) Genetically elevated non-fasting triglycerides and calculated remnant cholesterol as causal risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J* 34(24):1826–1833
7. Kolovou GD et al (2011) Assessment and clinical relevance of non-fasting and postprandial triglycerides: an expert panel statement. *Curr Vasc Pharmacol* 9(3):258–270
8. Mihos C et al (2011) Diagnostic value of postprandial triglyceride testing in healthy subjects: a meta-analysis. *Curr Vasc Pharmacol* 9(3):271–280
9. Nordestgaard BG, Varbo A (2014) Triglycerides and cardiovascular disease. *Lancet* 384(9943):626–635
10. Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG (2014) Elevated lipoprotein(a) and risk of aortic valve stenosis in the general population. *J Am Coll Cardiol* 63(5):470–477
11. Kronenberg F, Utermann G (2013) Lipoprotein(a): resurrected by genetics. *J Intern Med* 273(1):6–30
12. Nordestgaard BG et al (2010) Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 31(23):2844–2853
13. Nordestgaard BG et al (2013) Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 34(45):3478–390a
14. Stone NJ et al (2014) 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* 129(25 Suppl 2):S1–S45
15. Writing C et al (2016) 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol* 68(1):92–125
16. Cholesterol Treatment Trialists et al (2015) Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 385(9976):1397–1405
17. Cholesterol Treatment Trialists, Cholesterol Treatment Trialists (2012) 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* 380(9841):581–590
18. Cannon CP et al (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372(25):2387–2397
19. Boekholdt SM et al (2014) Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 64(5):485–494
20. Weng TC et al (2010) A systematic review and meta-analysis on the therapeutic equivalence of statins. *J Clin Pharm Ther* 35(2):139–151
21. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR (2003) Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 326(7404):1423
22. Parker BA et al (2013) Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation* 127(1):96–103
23. Landmesser U et al (2016) ESC/EAS consensus statement on PCSK9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehw480
24. Lyseng-Williamson KA (2012) Ezetimibe/simvastatin: a guide to its clinical use in hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs* 12(1):49–56
25. Sudhop T et al (2002) Inhibition of intestinal cholesterol absorption by ezetimibe in humans. *Circulation* 106(15):1943–1948
26. Norata GD, Tibolla G, Catapano AL (2014) Targeting PCSK9 for hypercholesterolemia. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 54:273–293
27. Koren MJ et al (2014) Anti-PCSK9 monotherapy for hypercholesterolemia: the MENDEL-2 randomized, controlled phase III clinical trial of evolocumab. *J Am Coll Cardiol* 63(23):2531–2540
28. Roth EM, McKenney JM (2015) ODYSSEY MONO: effect of alirocumab 75 mg subcutaneously every 2 weeks as monotherapy versus ezetimibe over 24 weeks. *Future Cardiol* 11(1):27–37
29. Robinson JG et al (2015) Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372(16):1489–1499
30. Sabatine MS et al (2015) Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 372(16):1500–1509
31. Navarese EP et al (2016) Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 monoclonal antibodies for acute coronary syndrome: a narrative review. *Ann Intern Med* 164(9):600–607

Neuer Ansatz bei Antibiotikatherapie gegen Resistenzen

Kieler Forschungsteam nutzt evolutionäres Prinzip zur Entwicklung nachhaltiger Behandlungsformen in der Antibiotikatherapie.

Die Arbeitsgruppe Evolutionsökologie und Genetik der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel (CAU) konnte in einer Studie belegen, dass beim Krankheitskeim *Pseudomonas aeruginosa* die Evolution von Resistenz gegen bestimmte Antibiotika gleichzeitig zu einer erhöhten Empfindlichkeit gegenüber anderen Wirkstoffen führt.

Dieses Konzept der sogenannten „kollateralen Sensitivität“ eröffnet neue Perspektiven in der Bekämpfung multiresistenter Krankheitserreger. Als besonders effektiv stellte sich die Kombination von Antibiotika heraus, die unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen – insbesondere aus den Klassen der Aminoglykoside und Penicilline. Die Untersuchung der genetischen Grundlagen dieser Resistenzbildungen zeigte, dass drei spezifische Gene des Bakteriums dafür sorgten, dass es zugleich resistent und anfällig wird. Durch den kombinierten oder abwechselnden Einsatz von Antibiotika mit wechselseitigen Sensitivitäten lassen sich die Keime potentiell in eine evolutionäre Sackgasse treiben: Sobald sie gegen das eine resistent werden, sind sie empfindlich gegen das andere und umgekehrt, fassen die Autoren die Bedeutung der vorliegenden Arbeit zusammen. Diese neuen Ergebnisse aus dem Labor machen Hoffnung. Eine gezielte Kombination der noch wirksamen Antibiotika könnte zumindest für eine Atempause im Kampf gegen die sehr problematischen Resistenzbildungen sorgen.

Quelle: Universität Kiel
(www.uni-kiel.de)

basierend auf: Barbosa C et al (2017)
Molecular Biology and Evolution
doi 10.1093/molbev/msx158