

Kardiologie

<https://doi.org/10.1007/s12181-020-00399-9>

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2020



Oliver Weingärtner¹ · Ulf Landmesser² für Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK · Winfried März^{3,4} · Julius L. Katzmann⁵ · Ulrich Laufs⁵

¹ Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena, Jena, Deutschland

² Medizinische Klinik für Kardiologie, Charité, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

³ Medizinische Klinik V, Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, Mannheim, Deutschland

⁴ Klinisches Institut für medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁵ Klinik und Poliklinik für Kardiologie, Universitätsklinikum Leipzig, Leipzig, Deutschland

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien

Die aktualisierten Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) zu Dyslipidämien sind im August auf dem Jahreskongress der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) 2019 in Paris vorgestellt und wenig später kommentiert worden [1, 2]. Unverändert setzt sich die gemeinschaftliche Task Force aus Mitgliedern der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS) zusammen. Die englische Originalversion ist auf der Homepage der ESC zu finden und steht in unterschiedlichen Formaten zur Verfügung. Eine übersetzte und von der DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e. V.) kommentierte Pocket-Version liegt ebenfalls vor. Der Fokus der aktualisierten Empfehlungen liegt auf einer möglichst frühen und möglichst großen absoluten LDL-C („low density lipoprotein-cholesterol“)-Senkung. Dieses Prinzip wird u. a. auch durch aktuelle genetische Studien auf dem Prinzip der

mendelschen Randomisierung gestützt, die die kausale Rolle des LDL-C in der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen und die negative Bedeutung einer lebenslangen Exposition mit erhöhten LDL-C-Serumkonzentrationen untermauern [3, 4]. Seit der Veröffentlichung der letzten LL(Leitlinie)-Version im Jahr 2016 zeigen große randomisierte Studien, insbesondere die IMROVE-IT-Studie mit Ezetimib [5] sowie FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES mit PCSK9-Inhibitoren [6, 7], zum einen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch eine weitere Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) über die alten Zielwerte hinaus und zum anderen eine größere Effizienz der Therapie in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Ausgangsrisiko [8–11]. Vor diesem Hintergrund werden in der neu aufgelegten Version die Zielwerte für LDL-C weiter nach unten angepasst: Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sollen künftig ein LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) erreichen. Für Patienten mit hohem, moderatem und niedrigem kardiovaskulären Risiko wird ein LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl), < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) und < 3,0 mmol/l (116 mg/dl) empfohlen. Für die beiden ersteren Gruppen gilt dabei, dass ein LDL-C auch um mindestens 50 % gesenkt werden sollte,

was insbesondere bei niedrigem LDL-C-Ausgangswert relevant ist. Erstmals wird eine Gruppe von Patienten mit rezidivierenden kardiovaskulären Ereignissen unter maximaler statinbasierter Therapie in einem Zeitraum von 2 Jahren nach einem Indexereignis definiert. Diese Patientin werden als „Höchststrisikopatienten“ definiert und sollen auf LDL-C-Zielwerte < 1,0 mmol/l (40 mg/dl) gesenkt werden. Neu aufgenommen wurden auch Empfehlungen zur präziseren Klassifizierung von Patienten mit niedrigem und mittlerem Risiko anhand bildgebender Verfahren, zur familiären Hypercholesterinämie, zum Screening auf erhöhtes Lipoprotein(a) sowie zur Bestimmung von Apolipoprotein B oder Non-HDL („high density lipoprotein“-Cholesterin als diagnostisches und therapeutisches Ziel.

Einschätzung des kardiovaskulären Risikos

Die Grundlage zur Indikationsstellung einer lipidsenkenden Therapie ist die Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos. In der aktualisierten Leitlinie wird zur Einschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos auf das etablierte SCORE(Systematic Coronary Risk Evaluation)-System verwiesen,

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit der Texte wird in Springer-Publikationen in der Regel das generische Maskulinum als geschlechtsneutrale Form verwendet. Diese Form impliziert immer alle Geschlechter.

Tab. 1 Faktoren, die das ermittelte SCORE(Systematic Coronary Risk Evaluation)-Risiko beeinflussen

Soziale Deprivation
(Zentrale) Adipositas gemäß Taillenumfang bzw. Body-Mass-Index
Körperliche Inaktivität
Psychosozialer Stress einschließlich Erschöpfung
Familienanamnese einer frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankung (Männer <55, Frauen <60 Jahre)
Chronische immunvermittelte entzündliche Erkrankungen
Psychiatrische Erkrankungen
Behandlung einer HIV-Infektion
Vorhofflimmern
Linksventrikuläre Hypertrophie
Chronische Niereninsuffizienz
Obstruktives Schlafapnoesyndrom
Nichtalkoholische Steatohepatitis

Folgende Ziele werden in den aktuellen Leitlinien bezüglich oben genannter Faktoren empfohlen: Body-Mass-Index 20–25 kg/m²; Taillenumfang <94 cm (Männer) bzw. <80 cm (Frauen); 3,5–7 h moderate körperliche Aktivität/Woche oder 30–60 min an den meisten Tagen

HIV „human immunodeficiency virus“

das mittlere Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Blutdruck und Gesamtcholesterin das 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Mortalität berechnet. Das Alter wurde auf 70 Jahre erhöht, da ein niedriges 10-Jahres-Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei jungen Patienten über ein hohes Lebenszeitrisiko hinwegtäuschen und möglicherweise eine Therapie als nicht indiziert erscheinen lassen kann. Darüber hinaus wird das Konzept des „Risikoalters“ eingeführt. Das Risikoalter ist das Alter einer Person ohne kardiovaskuläre Risikofaktoren, die dasselbe kardiovaskuläre Risiko hat wie eine jüngere Person mit Risikofaktoren. Das Risikoalter ist unabhängig vom gewählten Endpunkt, beispielsweise kardiovaskuläre Mortalität verglichen mit dem weichen Endpunkt nicht-tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse. Das SCORE-System gilt jedoch nicht für Personen mit Bedingungen, die bereits eine Risikokategorie definieren, wie beispielsweise eine etablierte kardiovaskuläre Erkrankung, ein Diabetes

mellitus oder eine familiäre Hypercholesterinämie (FH). Es werden Hoch- und Niedrigrisikoländer unterschieden, wobei Deutschland in der aktualisierten Version zur Niedrigrisikokategorie gehört. In einer Online-Version wird zusätzlich die Höhe des HDL-Cholesterins (HDL-C) berücksichtigt. Um das Risiko für nichtfatale kardiovaskuläre Ereignisse abzuschätzen, kann für Männer das Risiko für fatale Ereignisse mit 3 multipliziert werden; für Frauen ist dieser Multiplikator höher, für ältere Menschen niedriger. SCORE steht online zur Verfügung (<http://www.heartscore.org>). In der aktualisierten Version der Dyslipidämie-Leitlinie werden zudem weitere Faktoren genannt, die das kardiovaskuläre Risiko erhöhen, aber nicht in das SCORE-System eingehen (■ Tab. 1).

Kardiovaskuläre Bildgebung

Der kardiovaskulären Bildgebung kommt in der aktualisierten Version von 2019 eine zunehmende Bedeutung zu. Insbesondere bei Patienten mit niedrigem oder mittlerem kardiovaskulärem Risiko, die das entsprechende LDL-C-Ziel mittels Lebensstilmaßnahmen nicht erreicht haben und bei denen eine medikamentöse Therapie erwogen wird, sollen bildgebende Verfahren zukünftig den Entscheidungsprozess unterstützen. Der Fokus liegt dabei auf Methoden, die mit zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen assoziiert sind, wie die Bestimmung des koronaren Kalkscores mittels Computertomographie oder der Duplexultraschalluntersuchung, die besonders empfohlen wird. Atherosklerotische Plaques werden dabei definiert als Struktur im arteriellen Lumen von $\geq 0,5$ mm oder $\geq 50\%$ der umgebenden Intima-Media-Dicke; alternativ $>1,5$ mm zwischen Media-Adventitia-Grenze und Intima-Lumen-Grenze [12, 13]. Ein Kalkscore von 0 ist mit einem niedrigen 10-Jahres-Risiko verbunden ($<5\%$), hingegen ist das Risiko bei einem Agatston-Score >100 erhöht, was zu einer Eingruppierung in eine höhere Risikokategorie genutzt werden kann, wie in den AHA(American Heart Association)/ACC(American College of Cardiology)-Leitlinien empfohlen. Wichtig ist

jedoch dabei zu berücksichtigen, dass der koronare Kalkscore durch Statintherapie erhöht wird und daher bei bereits behandelten Patienten nicht zur weiteren Risikoquantifizierung verwertbar ist. Der Ermittlung der Intima-Media-Dicke wird weiter keine entscheidende Bedeutung zur individuellen kardiovaskulären Risikoabschätzung beigemessen. Für Personen, bei denen keine medikamentöse LDL-C-Senkung erwogen wird, wird keine kardiovaskuläre Bildgebung empfohlen.

Risikokategorien

Das bewährte Prinzip der Zielwerterreichung in Abhängigkeit von der Risikokategorie bleibt Paradigma. Für asymptomatische Personen von 40 bis 70 Jahren wird das SCORE-System verwendet; Patienten mit dokumentierter kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes mellitus, chronischer Niereninsuffizienz oder FH werden automatisch entsprechenden Risikokategorien zugeordnet. Die zunehmende Bedeutung der Bildgebung findet in der neuen Leitlinie auch darin Ausdruck, dass Patienten mit jeweils $>50\%$ iger Stenoseierung zweier großer Koronararterien in der CT(Computertomographie)-Bildgebung als Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko eingruppiert werden. Die Zuordnung zu einer Risikokategorie aufgrund eines Diabetes mellitus wird insofern verändert, dass die Dauer der Erkrankung sowie Typ-1- und Typ-2-Diabetes unterschieden werden. Darüber hinaus zählen Patienten mit FH + einem Risikofaktor auch ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung nun bereits zur höchsten Risikokategorie. Neu ist eine Kategorie, die als „Höchst-risiko“ eingestuft wird: Patienten mit erneutem kardiovaskulärem Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz maximaler Statintherapie. Für diese Patienten wird der LDL-C-Zielwert auf <40 mg/dl ($<1,0$ mmol/l) festgelegt. Die aktualisierte Risikoklassifizierung einschließlich der neuen LDL-C-Zielwerte ist in ■ Abb. 1 dargestellt.

O. Weingärtner · U. Landmesser für Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin der DGK · W. März · J. L. Katzmann · U. Laufs

Kommentar zu den Leitlinien (2019) der ESC/EAS zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien

Zusammenfassung

Das Ziel einer lipidsenkenden Therapie ist eine möglichst große absolute Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse. Diese wird durch das individuelle vaskuläre Risiko, die Höhe des Ausgangs-LDL („low density lipoprotein“)-Cholesterins sowie das Ausmaß und die Dauer der LDL-C („low density lipoprotein-cholesterol“)-Senkung bestimmt. Die Zielwerte der ESC (European Society of Cardiology)/EAS (European Atherosclerosis Society)-Leitlinien sind eine Expertenempfehlung zur Übersetzung dieser evidenzbasierten Prinzipien in therapeutische Strategien. Dabei stehen die Leitlinienautoren im Spannungsfeld zwischen praktischer Umsetzbarkeit (und möglicher Frustration bei Nichterreichen) und der Intention, die Bemühungen aller Akteure in die Richtung einer besseren LDL-C-Senkung zu leiten. Die neuen großen Studien zu den Proprotein-convertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-

Hemmern zeigen, dass es keinen unteren Grenzwert für die Beziehung zwischen der erreichten LDL-C-Serumkonzentration und vaskulärer Risikoreduktion gibt, d. h. je niedriger das LDL-C umso geringer ist das kardiovaskuläre Risiko. Dabei – und dies ist einer der wichtigsten Befunde der letzten Jahre – gibt es keinen Hinweis auf gravierende Nebenwirkungen für Statine, Ezetimib und Anti-PCSK9-Antikörper. Potente Statine und Ezetimib sind generisch verfügbar und haben in Kombination (z. B. IMPROVE-IT-Studie) eine LDL-C-Senkung in den Bereich des neu empfohlenen Zielwertes für sehr hohes Risiko von 55 mg/dl (1,4 mmol/l) gezeigt, der sich u. a. hieraus begründet. Unter dem Eindruck der positiven PCSK9-Studien bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko liegt der Schwerpunkt der 2019 ESC/EAS-Leitlinie auf den Hochrisikopatienten. Eine detaillierte Beschäftigung mit Patienten

mit niedrigem Risiko, bei denen ein großer Anteil der Herzinfarkte auftritt, bleibt einer nächsten Überarbeitung überlassen. Eine Schwierigkeit bei der Publikation sind die unvollständig durch Evidenz hinterlegten Empfehlungen zur Ernährung. Praktisch relevante neue Empfehlungen der Leitlinie betreffen die Aufwertung der vaskulären Bildgebung, der triglyzeridreichen Lipoproteine (ApoB [Apolipoprotein B]-, Non-HDL [„high density lipoprotein“]-Zielwerte), der Bedeutung von Lipoprotein(a) und die Empfehlungen für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie.

Schlüsselwörter

Cholesterin · Triglyzeride · Statin · Lipidsenkende Therapie · Kardiovaskuläres Risiko

Comments on the guidelines (2019) of the ESC/EAS on the diagnostics and treatment of dyslipidemias

Abstract

The goal of lipid-lowering therapy is to achieve the greatest possible absolute reduction in cardiovascular events. The absolute risk reduction is determined by the individual global vascular risk, the initial level of low-density lipoprotein (LDL-C) and, both the duration and the extent of the achieved LDL-C reduction. The LDL-C targets of the European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS) guidelines are a recommendation of an expert panel to translate evidence-based principles into therapeutic strategies. Guideline authors have to consider issues of practical feasibility to achieve LDL-C targets (but also frustrations when failing to achieve these) and guide all parties involved in terms of a more effective LDL-C lowering. Recently published trials on

PCSK9 inhibitors (PCSK9I) demonstrated that there is no lower limit for the relationship between achieved LDL-C serum concentration and cardiovascular risk reduction, i.e. the lower LDL-C, the lower the cardiovascular risk. Moreover – and this is one of the most important findings in recent years – there is no evidence for severe side-effects induced by statins, ezetimibe or PCSK9I. High-intensity statins and ezetimibe are generically available and combination therapy (e.g. IMPROVE-IT) has demonstrated an effective and safe LDL-C reduction in the range of the newly recommended LDL-C targets for very high risk patients (55 mg/dl; 1.4 mmol/L), which is another reason why these limits were chosen. In the light of the positive PCSK9I studies which included patients at very

high cardiovascular risk, the 2019 ESC/EAS guidelines focus primarily on high risk patients. A more detailed analysis of low risk patients, in whom a large proportion of heart attacks occur, is expected in the next revision of these guidelines. A shortcoming in the present guidelines are the incomplete evidence-based nutritional recommendations. Other important new aspects of the revised version of the guidelines which are of practical relevance are a more prominent inclusion of vascular imaging techniques, triglyceride-rich lipoproteins (ApoB, non-HDL targets) and Lp(a).

Keywords

Cholesterol · Triglycerides · Statin · Lipid-lowering treatment · Cardiovascular risk

Lipoproteine

Das LDL-C ist das primäre Maß der Risikoabschätzung und stellt das primäre Therapieziel dar. Neben der kausalen Rolle wird in den Leitlinien auch die kumulative Wirkung des LDL-C betont. Das kardiovaskuläre Risiko korreliert mit der

Höhe des LDL-C und der Expositionszeit. Damit ist die Begrifflichkeit der „cholesterol life years“ – der Cholesterin-Lebensjahre – als Risikoindikator vergleichbar zu den etablierten „pack years“ beim Rauchen. Das Ausmaß der kardiovaskulären Risikoreduktion korreliert mit der

Anzahl der LDL-Partikel, die aus dem Plasma entfernt werden.

Die Bestimmung von Apolipoprotein B (ApoB) ermöglicht es, alle atherogenen Lipoproteine, d. h. LDL-C, triglyzeridreiche Lipoproteine und Lipoprotein(a) abzuschätzen. Erkenntnisse aus Studien, die das Prinzip der mendel-

Patienten mit extremem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Kardiovaskuläres Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis 	LDL-C < 1,0 mmol/l (40 mg/dl)
Patienten mit sehr hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Dokumentierte kardiovaskuläre Erkrankung (klinisch oder Bildgebung, z. B. signifikante Plaque in A. carotis oder A. femoralis) Diabetes mellitus mit Endorganschäden (z. B. Proteinurie), ≥ 3 RF oder Typ-1-Diabetes > 20 Jahre GFR < 30 ml/min/1,73 m² FH mit mind. 1 prominenten RF SCORE-Risiko ≥ 10 % 	LDL-C < 1,4 mmol/l (55 mg/dl) und ≥ 50 % LDL-C-Senkung
Patienten mit hohem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> 1 prominenter RF (LDL-C > 4,9 mmol/l, RR > 180/110 mmHg) FH ohne weiteren RF Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 ohne Endorganschaden seit ≥ 10 Jahren oder mit zusätzlichem RF GFR 30–59 ml/min/1,73 m² SCORE-Risiko ≥ 5 bis < 10 % 	LDL-C < 1,8 mmol/l (70 mg/dl) und ≥ 50 % LDL-C-Senkung
Patienten mit moderatem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> Diabetes mellitus < 10 Jahre bei jungen Patienten (Typ 1 < 35 Jahre, Typ 2 < 50 Jahre) ohne weiteren RF SCORE-Risiko ≥ 1 bis < 5 % 	LDL-C < 2,6 mmol/l (100 mg/dl)
Patienten mit niedrigem Risiko	
<ul style="list-style-type: none"> SCORE-Risiko < 1 % 	LDL-C < 3,0 mmol/l (116 mg/dl)

Abb. 1 ▲ LDL-C („low density lipoprotein-cholesterol“-Zielwerte abhängig vom kardiovaskulären Risiko. RF Risikofaktor, GFR glomeruläre Filtrationsrate, SCORE: Systematic Coronary Risk Evaluation (Score zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos für kardiovaskuläre Mortalität), FH familiäre Hypercholesterinämie, RR Blutdruck

schen Randomisierung nutzen zeigten, dass die Senkung des kardiovaskulären Risikos proportional zur Konzentration des ApoB und nicht des LDL-C oder der Triglyzeride ist [14]. Insbesondere bei Patienten mit Diabetes mellitus, Hypertriglyzeridämie, Adipositas oder niedrigem LDL-C ist ApoB verhältnismäßig stärker erhöht als LDL-C und ist hier ein besseres Maß für die Risikostratifikation und das Ansprechen auf eine lipidsenkende Therapie. In der neuen Leitlinie werden daher auch ApoB- und Nicht-HDL-Cholesterin-Zielwerte angegeben (■ Tab. 2).

Bezüglich der atherogenen Wirkung der Triglyzeridkonzentration im Plasma wird betont, dass auch hier das assoziierte kardiovaskuläre Risiko proportional zur Anzahl ApoB-haltiger Partikel im Plasma abgebildet wird. In Bezug auf

das HDL-C zeigen epidemiologische Studien eine inverse Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen. Da aber keine Daten zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Steigerung des HDL-C vorliegen und auch kein Nachweis eines potenziellen kardiovaskulären Nutzens eines erhöhten HDL-C in mendelschen Randomisierungsstudien gezeigt werden konnte, wird aktuell eine therapeutische Intervention zur Steigerung des HDL-C nicht empfohlen. Die Bestimmung des HDL-C zur genaueren Risikostratifizierung mittels SCORE wird jedoch weiterhin empfohlen. Daten aus mendelschen Randomisierungsstudien haben die Rolle des Lipoprotein(a) (Lp[a]) als unabhängigen kardiovaskulären Risikofaktor belegt. Die Bedeutung des Lipoprotein(a) wird daher in den aktualisierten Leitlinien deutlich her-

vorgehoben. Um auch hier Menschen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko – unabhängig vom LDL-C – frühzeitig zu identifizieren, wird in der neuen Leitlinie empfohlen, Lipoprotein(a) bei jedem Menschen einmal im Leben zu bestimmen. Unverändert zu 2016 wird die Bedeutung von Lipoprotein(a) für das Familienscreening bei Patienten mit vorzeitig aufgetretener Atherosklerose betont. Aus epidemiologischen Daten geht hervor, dass ab einer Lipoprotein(a)-Erhöhungen >50 mg/dl (>75 nmol/l) das kardiovaskuläre Risiko erhöht ist [15]. Dies betrifft ungefähr 25–35 % der westlichen Bevölkerung. Bei stark erhöhtem Lipoprotein(a) (>180 mg/dl oder >430 nmol/l) besteht ein kardiovaskuläres Risiko vergleichbar dem Risiko von Patienten mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie, jedoch mit der

Tab. 2 Neue Zielwerte für LDL („low density lipoprotein“)- und Nicht-HDL („high density lipoprotein“)-Cholesterin und Apolipoprotein B (ApoB)

	Risiko	LDL-C-Ziel	ApoB-Ziel	Nicht-HDL-C-Ziel
Neue Zielwerte	Extrem	<1,0 mmol/l (40 mg/dl)	–	–
	Sehr hoch	≥50%ige Reduktion und 1,4 mmol/l (55 mg/dl)	<65 mg/dl	<2,2 mmol/l (85 mg/dl)
	Hoch	≥50%ige Reduktion und 1,8 mmol/l (70 mg/dl)	<80 mg/dl	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)
	Moderat	<2,6 mmol/l (100 mg/dl)	<100 mg/dl	<3,4 mmol/l (130 mg/dl)
	Niedrig	<3,0 mmol/l (116 mg/dl)	–	–

ApoB Apolipoprotein B, HDL-C „high density lipoprotein-cholesterol“, LDL-C „low density lipoprotein-cholesterol“

doppelten Prävalenz [16]. Der Cut-off von 180 mg/dl beruht jedoch auf statistischen Hochrechnungen und betraf nur 0,03 % der Patienten mit erhöhtem Lipoprotein(a). Dieser Wert wird jedoch aktuell kontrovers diskutiert [17]. Aktuelle Studien zeigen, dass durch eine Lipoprotein(a)-Senkung um 50 mg/dl eine Risikoreduktion um 20 % im Sinne einer Sekundärprävention erreicht werden kann [18]. Eine Änderung der Indikation zur Lipoproteinapherese in Deutschland (erhöhtes Lipoprotein[a] [>60 mg/dl oder >120 nmol/l] und kardiovaskuläres Ereignis) ergeben sich derzeit nicht.

Behandlungsziele

LDL-C bleibt das primäre Therapieziel, die konkreten Therapieziele wurden jedoch weiter nach unten korrigiert. Patienten mit sehr hohem und hohem kardiovaskulärem Risiko sollen ein LDL-C $<1,4$ mmol/l (55 mg/dl) bzw. $<1,8$ mmol/l (70 mg/dl) und *zusätzlich* eine mindestens 50%ige Senkung im Vergleich zum Ausgangswert erreichen. Dies unterscheidet sich von den vorherigen Empfehlungen insofern, dass in der Empfehlung von 2016 entweder eine 50%ige Senkung des LDL-C oder der entsprechende LDL-C-Zielwert erreicht werden sollte. Damit wird die Bedeutung der absoluten Senkung des LDL-C für das Ausmaß der kardiovaskulären Risikoreduktion hervorgehoben. Für Patienten mit moderatem und niedrigem Risiko gelten LDL-C-Zielwerte von $<2,6$ mmol/l (100 mg/dl) bzw. $<3,0$ mmol/l (116 mg/dl). In der neu definierten Gruppe von Patienten mit besonders hohem Risiko mit erneutem kardiovaskulärem Ereignis innerhalb von 2 Jahren trotz Statintherapie kann

ein LDL-C $<1,0$ mmol/l (40 mg/dl) angestrebt werden.

Neben LDL-C werden auch ApoB- und Nicht-HDL-Cholesterin-Zielwerte als sekundäre Behandlungsziele definiert. Entsprechend der LDL-C-Ziele wurden die Nicht-HDL-Cholesterin-Ziele auf niedrigere Werte angepasst und Ziele für ApoB entsprechend den Risikogruppen neu definiert. Diese sind in **Tab. 2** aufgeführt.

Lebensstilmaßnahmen, Ernährung

Belastbare Daten zu Ernährungsempfehlungen liegen nicht vor. Empfehlungen zur kardiovaskulären Prävention sind daher im Grundsatz schwierig. Der Absatz zu Lebensstilmaßnahmen stellt somit wie schon in der vorherigen Publikation eine Schwierigkeit dar. Grundsätzlich gelten Empfehlungen eines gesunden Lebensstils als Basis jeglicher Therapie. Angeführt werden hier neben regelmäßiger körperlicher Aktivität, ein Body-Mass-Index im Bereich 20–25 kg/m² sowie ein Taillenumfang <94 cm für Männer und <80 cm für Frauen. Darüber hinaus gelten die Empfehlungen bezüglich weiterer Risikofaktoren entsprechend den aktuellen ESC-Leitlinien, insbesondere Blutdruckwerte $<140/90$ mm Hg, ein HbA_{1c} <7 % (<53 mmol/mol) und ein Verzicht auf Tabakprodukte. Triglyzeridreiche Lipoproteine können vermindert werden durch Vermeidung von Übergewicht, Alkohol- und Kohlenhydratkonsum, durch Zufuhr von Omega-3-Fettsäuren, Ersatz von gesättigten durch ungesättigte Fettsäuren sowie regelmäßige körperliche Aktivität. Eine Steigerung des HDL-Cholesterins kann durch Vermeidung von trans-Fetten, Gewichtsabnahme, sportliche Aktivität und die Aufgabe von Tabakkonsum

erzielt werden. Zentral in der Argumentation für Ernährungsempfehlungen ist die starke Evidenz für die kausale Rolle des LDL-C in der Entstehung atherosklerotischer Erkrankungen. Senkt eine Maßnahme das LDL-C reproduzierbar, ist davon auszugehen, dass auch kardiovaskuläre Ereignisse verhindert werden können. Vor diesem Hintergrund werden folgende Maßnahmen positiv bewertet: die Verminderung der Aufnahme von trans- und gesättigten Fettsäuren, die Aufnahme vieler Ballaststoffe, von Phytosterol- und rote Hefe-haltigen Lebensmitteln, die Reduktion von Übergewicht und von Cholesterin in der Nahrung sowie regelmäßige körperliche Betätigung. Am Beispiel der Phytosterole lässt sich die Schwäche der aktuellen Empfehlung exemplarisch darstellen: Für Phytosterol-angereicherte Lebensmittel fehlt nach wie vor jeglicher Beweis einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisraten. Vor dem Hintergrund einer möglichen Atherogenität der Phytosterine selbst ist der therapeutische Nutzen einer geringen LDL-C-Senkung fraglich. Medikamente müssen vor Zulassung Endpunktstudien vorlegen. Für Lebensmittelsupplemente sollten vergleichbare Zulassungsbedingungen wie für pharmakologische Wirkstoffe gelten [19]. Gleiches gilt für Empfehlungsgrade in Leitlinien. In Ermangelung an harten Daten zur Ernährungsintervention ist dieser Abschnitt der aktuellen Leitlinie noch mit überzeugenden Untersuchungen zu untermauern.

Medikamentöse Therapie der Dyslipidämien

Statine bleiben die Substanz der ersten Wahl zur Senkung des LDL-C. Sie führen über eine Hemmung der endogenen Cholesterinbiosynthese zu einer ver-

mehrten Expression von LDL-Rezeptoren mit vermehrter LDL-C-Aufnahme in die Zellen. Eine Statinmonotherapie erreicht – abhängig von der Wirkstärke (gering: bis zu 30 %, mäßig: bis zu 40 %, stark: bis zu 60 %) – eine Senkung des LDL-C um bis zu 60 %. Triglyzeride werden um 10–20 % reduziert, HDL-C gering erhöht, Lipoprotein(a) bleibt unbeeinflusst. In Metaanalysen randomisierter Studien werden kardiovaskuläre Ereignisse pro mmol/l LDL-C (39 mg/dl) um ca. 22 % und die Mortalität um 10 % gesenkt [20]. Dies gilt in allen untersuchten Subgruppen einschließlich Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung. Die Risikoreduktion ist im ersten Jahr geringer und in den folgenden Jahren konstant. Die günstigen Effekte einer Statintherapie sind ein Klasseneffekt und nicht auf einzelne Substanzen limitiert. Die Wahl des Statins und die Dosierung sollten primär abhängig vom kardiovaskulären Risiko des Patienten und von dem angestrebten Ziel-LDL-C unter Beachtung möglicher Begleitmedikation erfolgen. Demenz, Neoplasien oder eine Steatosis hepatis treten unter Statintherapie nicht häufiger auf als unter Placebo [21]. Seltene Nebenwirkungen umfassen Muskelschmerzen bis hin zur extrem seltenen Rhabdomyolyse und eine Erhöhung der Leberwerte. Darüber hinaus steigt bei statinbehandelten Patienten die Inzidenz von Diabetes mellitus, wobei aber insbesondere bei dieser Gruppe der absolute Nutzen der Statine besonders hoch ist.

Cholesterinabsorptionshemmer

Ezetimib als einziger Vertreter dieser Gruppe führt zu einer Verminderung der Aufnahme von Cholesterin und Phytosterinen aus dem Darm durch Blockade des Niemann-Pick C1-like-Protein 1 (NPC1L1). Die Aufnahme von fettlöslichen Vitaminen wird nicht vermindert. Ezetimib wird – basierend auf der IMPROVE-IT-Studie – als Zweitlinientherapie nach Statinen bei nicht erreichtem Therapieziel empfohlen [5]. Die Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse pro mmol/l gesenktem LDL-C deckt sich mit dem Effekt einer Statintherapie. Für Ezetimib sind keine pra-

xisrelevanten Nebenwirkungen bekannt. Ezetimib erfährt durch die aktuellen Zielwerte eine deutliche Aufwertung, da die stringenten Zielwerte häufig nur noch mit einer Kombination eines Statins mit Ezetimib und ggf. einem PCSK9-Inhibitor erreicht werden können [22]. Eine aktuell publizierte Subgruppenanalyse >75-jähriger Studienteilnehmer der IMPROVE-IT-Studie [23] fand noch keine Berücksichtigung in der 2019 Leitlinie. Hier zeigt sich ein besonders großer Benefit einer Kombinationstherapie von Ezetimib/Simvastatin im Vergleich zur Simvastatin-Monotherapie hinsichtlich des kombinierten Endpunktes. Vergleichbar überzeugende Daten liegen inzwischen in der Primärprävention unter Monotherapie mit Ezetimib bei Patienten >75 Jahren vor [24]. Beide Studien werden die Therapieempfehlungen in der wichtigen Gruppe bei >75-Jährigen in der nächsten Überarbeitung maßgebend beeinflussen.

Gallensäurebinder

Zu dieser Gruppe zählen die beiden älteren Vertreter Colestyramin und Colestipol sowie die neuere synthetische Substanz Colesevelam. Diese Substanzen binden Gallensäuren im Darm und entziehen sie dem enterohepatischen Kreislauf, was zu einer vermehrten Gallensäureproduktion in der Leber unter Verbrauch von Cholesterin führt. Gallensäurebinder werden nicht resorbiert. Die klinische Wirksamkeit, eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, wurde gezeigt, bevor heutige Therapieoptionen zur Verfügung standen. Aufgrund des Interaktionspotenzials mit der Absorption zahlreicher anderer Medikamente, verminderter Resorption fettlöslicher Vitamine, Nebenwirkungen wie Flatulenz und Obstipation sowie Erhöhung der Triglyzeride sind Gallensäurebinder daher eine Reserveoption für Patienten mit nicht kontrollierter Hypercholesterinämie. Das Interaktionspotenzial ist für die neuere Substanz Colesevelam geringer als für die älteren Vertreter der Substanzklasse, sodass eine gemeinsame Einnahme mit zahlreichen anderen Medikamenten möglich ist.

PCSK9-Inhibitoren

Als PCSK9-Inhibitoren stehen die vollhumanen Antikörper Evolocumab und Alirocumab, die in FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES untersucht wurden, zur Verfügung [6, 7]. Die PCSK9-Inhibitoren sind monoklonale Antikörper, die das Protein PCSK9 extrazellulär binden. PCSK9 markiert den LDL-Rezeptor zum intrazellulären Abbau. Eine Inhibierung von PCSK9 steigert die Zahl von LDL-Rezeptoren auf der Zelloberfläche und führt zu einer Reduktion des LDL-C um ca. 60 % zusätzlich zu Statinen und oder Ezetimib. Weiterhin wird über einen noch unvollständig geklärten Mechanismus Lipoprotein(a) um ca. 30 % gesenkt. Der Abbau ist unabhängig von Nieren- und Leberfunktion. Abgesehen von seltenen Reaktionen an der Einstichstelle wurden keine relevanten Nebenwirkungen einer PCSK9-Inhibitor-Therapie im Nachbeobachtungszeitraum der FOURIER- und ODYSSEY OUTCOMES-Studien beschrieben. Die Empfehlungen zum Einsatz von PCSK9-Inhibitoren in der neuen Leitlinie wurden bei nicht erreichten LDL-C-Zielwerten unter Statinen und Ezetimib-Therapie deutlich aufgewertet. Voraussetzung für eine Therapie mit PCSK9-Inhibitoren sind die Einhaltung empfohlener Lebensstilmaßnahmen sowie die dokumentierte Vorbehandlung mit hochwirksamen Statinen in maximal verträglicher Dosis sowie Ezetrol (s. auch GBA[Gemeinsame Bundesausschuss]-Beschluss aus dem Jahr 2018). Zurzeit ist in Deutschland nur Evolocumab verfügbar.

Fibrate

Fibrate senken die Triglyzeride um bis zu 50 % und LDL-C um ca. 20 % und erhöhen HDL-C um bis zu 20 %. Aufgrund fehlender Endpunktstudien werden Fibrate auch weiterhin nicht routinemäßig zur kardiovaskulären Prävention empfohlen.

Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren senken in Dosierungen von 2–4 g/Tag die Triglyzeride

Tab. 3 Senkung des LDL („low density lipoprotein“)-Cholesterins durch verschiedene Therapie-kombinationen

Therapie	Durchschnittliche LDL-C-Senkung (%)
Moderate Dosierung eines Statins	30
Hoch dosiertes Statin	50
Hohe Dosierung eines Statins + Cholesterinabsorptionshemmer	65
PCSK9-Inhibitor	60
PCSK9-Inhibitor + hoch dosiertes Statin	75
PCSK9-Inhibitor + hoch dosiertes Statin + Cholesterinabsorptionshemmer	85

LDL-C „low density lipoprotein-cholesterol“, PCSK9 Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

Tab. 4 Neuerungen in den europäischen Dyslipidämie-Leitlinien 2019 (Empfehlungsgrad)

Kategorie	Empfehlungen
Kardiovaskuläre Risikostratifizierung	Risikomodifizierung anhand kardiovaskulärer Bildgebung mit koronarem Kalkscore oder Duplexsonographie der Karotiden oder Femoralarterien bei Personen mit niedrigem oder mittlerem Risiko (IIa)
Lipidsenkende Therapie	Empfehlung zur Therapieeskalation mit Ezetimib bei nicht erreichtem LDL-C-Zielwert wurde aufgewertet (I) PCSK9-Inhibitor-Therapie frühzeitig nach akutem Koronarsyndrom bei nicht erreichtem LDL-C-Zielwert trotz Statin und Ezetimib erwägen (wenn möglich während des ursprünglichen Krankenhausaufenthaltes; IIa) Empfehlung aufgewertet für PCSK9-Inhibitor 4 bis 6 Wochen nach akutem Koronarsyndrom, falls Zielwert unter Statin/Ezetimib nicht erreicht (I) Empfehlung zur PCSK9-Inhibitor-Therapie bei nicht erreichtem LDL-C-Zielwert wurde aufgewertet für Patienten mit manifester Atherosklerose und für Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie und Atherosklerose oder zusätzlichem Risikofaktor (I) Empfehlung zur Statintherapie bei Triglyzeriden >2,3 mmol/l wurde aufgewertet (I) Neue Empfehlung zur Therapie mit Icosapent-Ethyl für Patienten mit mindestens hohem Risiko und Triglyzeriden von 1,5–5,6 mmol/l unter Statintherapie (IIa) Neue Empfehlung zur primärpräventiven Statintherapie für Patienten ≤75 Jahre (I) und >75 Jahre bei mindestens hohem Risiko (IIb) Initiierung einer Statintherapie im höheren Alter in niedriger Dosis bei eingeschränkter Nierenfunktion und möglichen Medikamenteninteraktionen (I, Empfehlung aufgewertet) Niedrigere LDL-C-Zielwerte (s. Abb. 1)
Lipoproteine	ApoB als diagnostischer und therapeutischer Marker wurde aufgewertet insbesondere bei Diabetes, Hypertriglyzeridämie, Adipositas oder sehr niedrigem LDL-C (I) Lipoprotein(a) sollte einmalig unabhängig vom kardiovaskulären Risiko bestimmt werden (IIa)
Risikokategorien	Neue Kategorie von Patienten mit erneutem kardiovaskulärem Ereignis innerhalb von 2 Jahren nach Indexereignis
Konzept der LDL-C-Senkung	Absolute LDL-C-Senkung bestimmt die relative Risikoreduktion Kein J-Kurve-Effekt, d. h. keine Anzeichen negativer Auswirkungen eines sehr niedrigen LDL-C

LDL-C „low density lipoprotein-cholesterol“, PCI perkutane Koronarintervention, ApoB Apolipoprotein B, CT Computertomographie, PCSK9 Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9

um bis zu 45 %. Der Wirkmechanismus ist nicht vollständig geklärt. In einer Dosierung von 1 g/Tag konnte keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gezeigt werden, diese Therapie ist daher nicht indiziert. In der REDUCE-IT-Studie wurde hingegen bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie mit Werten von 1,5–5,6 mmol/l durch eine Therapie mit 4 g Icosapent-Ethyl (EPA) die kardiovaskuläre Ereignisrate im Vergleich zur Einnahme von Mineralöl um 25 % gesenkt [25]. Die ausgeprägte Risikoreduktion erklärt sich wahrscheinlich nicht ausschließlich über die Triglyzeridsenkung. Das Ergebnis dieser Studie führte zu neuen Empfehlungen zur Therapie der Hypertriglyzeridämie (s. unten).

Sonstige medikamentöse Therapien

Darüber hinaus werden Lomitapid (Inhibitor des mikrosomalen Triglyzeridtransferproteins), Mipomersen (Antisense-Oligonukleotid gegen die m („messenger“) RNA [Ribonukleinsäure] von ApoB), Nikotinsäure und CETP-Inhibitoren (Inhibitoren des Cholesterin-Ester-Transfer-Proteins) als Wirkstoffe zur Lipidsenkung aufgeführt. Aufgrund von Nebenwirkungen, fehlenden Daten zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse oder gar Hinweisen auf erhöhte Mortalität ist keiner der Wirkstoffe bzw. Substanzklassen aktuell Standard in der Behandlung, sondern jeweils speziellen Indikationen und dem Einsatz durch erfahrene Ärzte vorbehalten oder Gegenstand laufender Untersuchungen. Eine Vielzahl an Wirkstoffen die sich aktuell in verschiedenen Stadien der Entwicklung befinden, verdeutlicht das breite Entwicklungspotenzial der Lipidologie, wie z. B. Inclisiran (RNA-interferierende Substanz, die sich gegen intrazelluläres PCSK9 richtet; Phase-III-Studien abgeschlossen, Endpunktstudie ORION-4 läuft), Bempedoinsäure (inhibiert ATP[Adenosintriphosphat]-Citrat-Lyase, ein Enzym der Cholesterinbiosynthese; Phase-III-Studien abgeschlossen, Endpunktstudie CLEAR-Outcomes läuft).

Zusammenfassung zur medikamentösen Therapie

Das primäre Therapieziel ist eine Senkung des LDL-C. Auf dem Boden von Lebensstilmaßnahmen umfasst die medikamentöse Therapie eine Stufentherapie basierend auf Statinen mit sukzessiver Hinzunahme von Ezetimib und einem PCSK9-Inhibitor bei nicht erreichtem Therapieziel. Die zu erwartende Senkung des LDL-C durch die verschiedenen Wirkstoffkombinationen ist in **Tab. 3** zusammengefasst.

Eine medikamentöse Therapie der Hypertriglyzeridämie kann bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Triglyzeridwerten $>2,3$ mmol/l (200 mg/dl) trotz entsprechender Lebensstilmaßnahmen in Erwägung gezogen werden. Auch bei diesen Patienten bleiben Statine zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos die erste medikamentöse Wahl. Basierend auf den Ergebnissen der REDUCE-IT-Studie, wird für Patienten mit mindestens hohem Risiko und Triglyzeridwerten zwischen 1,5 und 5,6 mmol/l (135–499 mg/dl) unter Statintherapie die Hinzunahme von 2-mal 2 g EPA/Tag empfohlen (IIa-Empfehlung) [25]. Bei persistierender Erhöhung der Triglyzeride trotz Statintherapie können Fenofibrat oder Bezafibrat als zusätzliche Therapie erwogen werden (IIb-Empfehlung). Wesentliche Neuerungen in den europäischen Dyslipidämie-Leitlinien 2019 sind in **Abb. 1** und **Tab. 4** zusammengefasst.

Fazit für die Praxis

- LDL-C („low density lipoprotein-cholesterol“) ist ein kausaler Risikofaktor. Die Reduktion von LDL-C führt proportional zur Dauer und erreichten absoluten LDL-C-Senkung zu einer Verringerung des kardiovaskulären Risikos. Es wird kein unterer LDL-C-Grenzwert definiert: Je niedriger, desto besser.
- Eine zusätzliche Verminderung des kardiovaskulären Risikos kann durch Ezetimib und Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren erreicht werden.

- Es besteht die Empfehlung zur kardiovaskulären Bildgebung bei Patienten mit niedrigem oder moderatem kardiovaskulärem Risiko, bei denen eine medikamentöse Lipidsenkung erwogen wird, mittels koronaren Kalkscores (Computertomographie) oder Ultraschall der Hals-/Femoralarterien (Plaques).
- Apolipoprotein B ist ein alternativer Risiko- und Therapiemarker zu LDL-C bei Diabetikern, Adipösen sowie Patienten mit hohen Triglyzeridwerten oder niedrigem LDL-C.
- Zur Detektion eines erhöhten Lebenszeiterisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen wird ein Screening auf Lipoprotein(a)-Erhöhung empfohlen.
- Gefordert werden niedrigere LDL-C-Ziele und zusätzliche prozentuale Reduktion des LDL-C-Ausgangswerts: LDL-C-Senkung um ≥ 50 % und Ziel-LDL-C $<1,4$ mmol/l (55 mg/dl) bzw. $<1,8$ mmol/l (70 mg/dl) bei sehr hohem bzw. hohem Risiko; FH(familiäre Hypercholesterinämie)-Patienten mit zusätzlichem Risikofaktor zählen zu sehr hohem Risiko.
- Ältere Patienten profitieren von einer Lipidsenkung in ähnlicher Weise wie Jüngere.

Korrespondenzadresse

Professor Dr. med. Oliver Weingärtner
 Klinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Jena
 Jena, Deutschland
 oliver.weingaertner@med.uni-jena.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Weingärtner hat Honorare für Vorträge und Advisory Boards von Hexal, Sanofi-Aventis GmbH, Amgen, Berlin-Chemie Menarini GmbH, Daiichi-Sankyo GmbH, Novo Nordisk erhalten. U. Landmesser hat Honorare für Vorträge erhalten von Amgen, Sanofi-Aventis GmbH, Berlin-Chemie Menarini GmbH und Daiichi-Sankyo GmbH. W. März und J.L. Katzmann geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht. U. Laufs hat Honorare für Vorträge von Amgen, Berlin-Chemie Menarini GmbH, Daiichi-Sankyo GmbH und Sanofi-Aventis GmbH erhalten.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2019) ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 37(3):2999. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
2. Katzmann JL, Tünnemann-Tarr A, Laufs U (2019) European dyslipidemia guidelines 2019: what's new? *Herz* 44(8):688–695
3. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al (2017) Low-density lipoprotein cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiological, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 38(32):2459–2472
4. Ference BA, Bhatt DL, Catapano AL et al (2019) Association of genetic variants related to combined exposure to lower low-density lipoproteins and lower systolic blood pressure with lifetime risk of cardiovascular disease. *JAMA*. <https://doi.org/10.1001/jama.201914120>
5. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387–2397
6. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al (2017) Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 376:1713–1722
7. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al (2018) Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 379:2097–2107
8. Eisen A, Cannon CP, Blazing MA et al (2016) The benefit of adding ezetimibe to statin therapy in patients with prior coronary artery bypass graft surgery and acute coronary syndrome in the IMPROVE-IT trial. *Eur Heart J* 37:3585–3587
9. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP et al (2017) Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 69:911–921
10. Bonaca MP, Gutierrez JA, Cannon C et al (2018) Polyvascular disease, type 2 diabetes, and long-term vascular risk: a secondary analysis of the IMPROVE-IT trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6:914–916
11. Jukema JW, Szarek M, Laurien E et al (2019) Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: Odyssey outcomes trial. *J Am Coll Cardiol* 74(9):1167–1176
12. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT et al (2008) Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American society of echocardiography carotid intima-media thickness task force: endorsed by the society for vascular medicine. *J Am Soc Echocardiogr* 21(2):93–111
13. Touboul PJ, Hennerici MG, Mears S et al (2007) Mannheim carotid intima-media thickness consensus (2004–2006). An update on behalf of the advisory board of the 3rd and 4th watching the risk symposium, 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 23(1):75–80
14. Ference BA, Kastelein JJP, Ray KK et al (2019) Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering variants with the risk of coronary heart disease. *JAMA* 321(4):364–373
15. Kamstrup PR, Benn M, Tybjaerg-Hansen A et al (2008) Extreme lipoprotein (a) levels and risk of myocardial infarction in the general population:

-
- the copenhagen city heart study. *Circulation* 117:176–184
16. Burgess S, Ference BA, Staley JR et al (2018) Association of LPA variants with risk of coronary disease and the implications for lipoprotein (a)-lowering therapies: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 3:619–627
 17. Lamina C, Kronenberg F (2019) Estimation of the required lipoprotein (a)-lowering therapeutic effect size for reduction in coronary heart disease outcomes: a mendelian randomization analysis. *JAMA Cardiol* 4:575–579
 18. Madsen CM, Kamstrup PR, Langsted A et al (2020) Lipoprotein (a)-lowering by 50 mg/dl (105 nmol/l) may be needed to reduce cardiovascular disease 20% in secondary prevention: a population-based study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 40(1):255–266
 19. Weingärtner O, Böhm M, Laufs U (2009) Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 30(4):404–409
 20. Cholesterol treatment trialists (CCT) (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomized trials. *Lancet* 376(9753):1670–1681
 21. March F, Ray K, Wiklund O et al (2018) Adverse effects of statin therapy: a perception vs. the evidence—focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 39(27):2526–2539
 22. Cannon CP, Khan I, Klimchak C et al (2017) Simulation of lipid-lowering therapy intensification in a population with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2(9):959–966
 23. Bach GB, Cannon CP, Giugliano RP et al (2019) Effect of simvastatin-ezetimibe compared with simvastatin monotherapy after acute coronary syndrome among patients 75 years or older: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 4(9):846–854
 24. Ouchi Y, Sasaki J, Arai H et al (2019) Ezetimibe lipid-lowering trial on prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in 75 or older (EWTOPIA 75): a randomized, controlled trial. *Circulation* 140(12):992–1003
 25. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al (2019) Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 380:11–22