

LDL – as low as possible? Teil 1.

In seinem Benefit vom 26.3.2023 hatte Michael Kochen auf den Leitfadens „Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse“ der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hingewiesen, der im März veröffentlicht worden war: tinyurl.com/mr2kavh9.

Der Grund für eine ausführliche Darstellung an dieser Stelle ist nicht nur, dass ich selbst an der Erstellung dieses Leitfadens beteiligt war. Vielmehr sind Hausärzt*innen flächendeckend mit Empfehlungen kardiologischer Kliniken konfrontiert, die allesamt das Ziel verfolgen, das LDL möglichst weit zu senken. Auf der Strecke bleiben verunsicherte Patient*innen und ähnlich unsichere Hausärzt*innen, die es sich häufig nicht trauen, den Klinik-Empfehlungen zuwider zu handeln.

Womit haben wir es zu tun?

In Deutschland gibt es bedauerlicherweise keine nationalen, evidenzbasierten kardiologischen Leitlinien – alle wesentlichen Empfehlungen werden von der European Society for Cardiology – pardon: for Cardiology (ESC) importiert.

Wie der Arzneimittelbrief im Jahr 2019 in einem Artikel zum Thema herausstellte (tinyurl.com/2e3f6mwd), wird die ESC zum größten Teil direkt von der Industrie bezahlt. Der Arzneimittelbrief fragte seinerzeit, ob derartige „Fachgesellschaften“ überhaupt Leitlinien erstellen sollten.

Welche Empfehlungen zur Lipidsenkung in der kardiovaskulären Prävention der ESC gibt es? (tinyurl.com/4j5srcj4):

Recommendations	Class ^a	Level ^b
It is recommended that a high-intensity statin is prescribed up to the highest tolerated dose to reach the LDL-C goals set for the specific risk group. ^{21,520,521}	I	A
An ultimate ^c LDL-C goal of <1.4 mmol/L (55 mg/dL) and LDL-C reduction of ≥50% from baseline should be considered in apparently healthy persons <70 years at very high risk. ^{21,22,522}	IIa	C
An ultimate ^c LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) and LDL-C reduction of ≥50% from baseline should be considered in apparently healthy persons <70 years at high risk. ^{21,22,522}	IIa	C
In patients with established ASCVD, lipid-lowering treatment with an ultimate ^c LDL-C goal of <1.4 mmol/L (55 mg/dL) and a ≥50% reduction in LDL-C vs. baseline is recommended. ^{21,508,515 – 517,522}	I	A
If the goals are not achieved with the maximum tolerated dose of a statin, combination with ezetimibe is recommended. ⁵¹⁵	I	B
For primary prevention patients at very high risk, but without FH, if the LDL-C goal is not achieved on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor may be considered.	IIb	C
For secondary prevention patients not achieving their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended. ^{516,517}	I	A
For very-high-risk FH patients (that is, with ASCVD or with another major risk factor) who do not achieve their goals on a maximum tolerated dose of a statin and ezetimibe, combination therapy including a PCSK9 inhibitor is recommended.	I	C
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), ezetimibe should be considered. ^{515,523 – 525}	IIa	B
If a statin-based regimen is not tolerated at any dosage (even after rechallenge), a PCSK9 inhibitor added to ezetimibe may be considered. ^{523,524,526}	IIb	C

Diese ESC-Empfehlungen (die des Verdachts der Korruption nicht frei sind) kann man wie folgt zusammenfassen:

- Statine in höchstmöglicher Dosierung einsetzen
- Bei unter 70-Jährigen mit sehr hohem Risiko LDL-Ziel $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl)
- Bei unter 70-Jährigen mit hohem Risiko LDL-Ziel $<1,8$ mmol/l (<70 mg/dl)
- In der Sekundärprävention bei gesicherter KHK LDL-Ziel $<1,4$ mmol/l (<55 mg/dl)
- Wenn das Ziel nicht allein mit Statinen erreicht werden kann, Kombination mit Ezetimib
- Wenn das Ziel bei Personen mit sehr hohem Risiko in der Primärprävention nicht allein mit Statinen erreicht werden kann, Kombination mit PCSK-9-Antikörper
- Wenn das Ziel in der Sekundärprävention nicht mit Statinen und Ezetimib erreicht werden kann, Kombination mit PCSK-9-Antikörper
- Bei Unverträglichkeit von Statinen Ezetimib, ggfs. noch erweitert um PCSK-9-Antikörper

Anfang Februar dieses Jahres hatte ich das zweifelhafte Vergnügen, anlässlich eines Kongresses für Kardiochirurgie Professor Dr. Oliver Weingärtner aus Jena kennenzulernen – die Jenaer Kardiologie rühmte sich 2021, als eine der ersten deutschlandweit PCSK-9-Hemmer einzusetzen (tinyurl.com/bdmnh4cr). Übrigens: Eine Monats-Dosis Repatha® (Evolocumab) kostet zwischen 478,76 und 855,56 €....

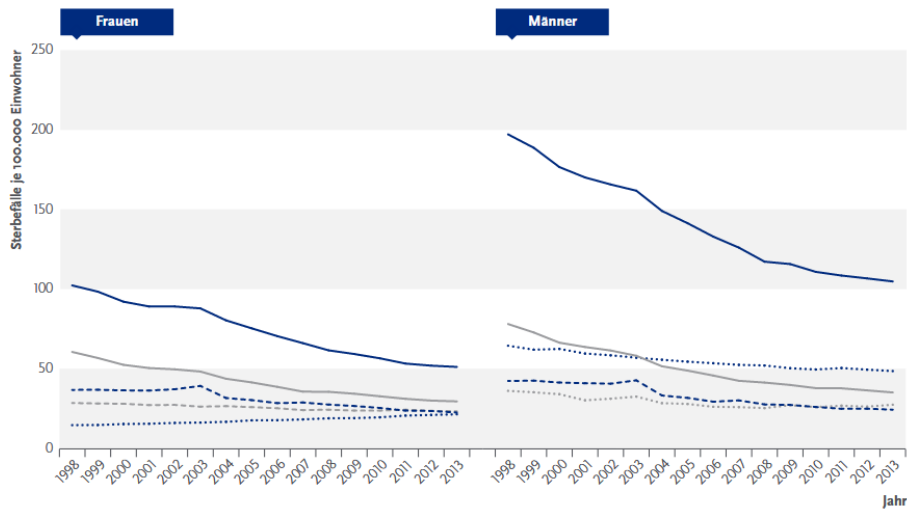
Herr Weingärtner verstieg sich in seinem Vortrag sogar zu folgender Spekulation (basierend auf Ergebnissen von Tierversuchen): Man könne doch bei erhöhtem *Lipoprotein a** die PCSK-9 mit Hilfe der Genschere CRISPR/Cas (einem molekularbiologischen Verfahren, um einen DNA-Strang an einer vorgegebenen Stelle zu durchschneiden und dort gezielt zu verändern) aus dem Genom heraustrennen und damit sämtliche künftigen kardiovaskulären Ereignisse verhindern.

* die Bestimmung dieses Laborparameters verbessert die Prädiktion kardiovaskulärer Ereignisse nicht!

Bevor wir auf diesen verwegenen Gedanken eingehen, lohnt doch ein Blick auf die epidemiologische Situation mit der Frage: **Wie häufig sterben denn Menschen in Deutschland am Herzinfarkt?**

Der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (tinyurl.com/5n6jdm5u) kann man entnehmen, dass sich in den Jahren 1998 bis 2013 die Zahl tödlich verlaufender Herzinfarkte in Deutschland halbiert hat!

In der folgenden Grafik werden die Sterberaten an verschiedenen Krankheiten dargestellt – die blaue, durchgezogene Linie zeigt die Sterblichkeit an ischämischen, die graue die an zerebrovaskulären Krankheiten.



⇒ **Wir können festhalten: Während die kardiovaskuläre Sterblichkeit massiv sank, haben sich die ESC und deren in Deutschland weitgehend gültigen Empfehlungen zur Lipid-Therapie massiv radikalisiert.**

Nun könnte man argumentieren, dass die Verbesserung der kardiovaskulären Epidemiologie nicht ausreicht, gegen niedrigere LDL-Ziele zu argumentieren – wenn es denn aktuelle Studien zu *Statin-Hochdosis*, LDL-Dosistitration, Ezetimib und PCSK-9-Antikörpern mit überzeugendem Nutznachweis gäbe.

Ob und welche evidenzbasierten Belege es dafür (insbesondere zur Hochdosis) tatsächlich gibt, wird im nächsten Benefit Thema meines diesbezüglich zweiten Beitrages sein.

Nachtrag zum letzten Beitrag (vom 23.4.2023) zur Renaissance des Glibenclamid:

Frederik Mader aus Nittendorf und Eberhard Biermann aus München wiesen mich auf einen Fehler hin: in der Darstellung der UKPDS 33 hatte ich versehentlich zwei Aussagen zusammengefasst, die nicht zusammengehören: das Ausmaß der HbA1c-Senkung hat möglicherweise nicht viel mit dem Rückgang der mikrovaskulären Endpunkte zu tun - es hätte heißen müssen: die mikrovaskulären Ereignisse sind der Haupt-Bestandteil der Senkung des gesamten Sammelendpunktes.

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
 guenther.egidi@posteo.de