



# Österreichischer Lipidkonsensus 2026

## Interdisziplinäre, evidenzbasierte Empfehlungen zu Prävention und Therapie von lipidassoziierten Erkrankungen von 15 medizinischen Fachgesellschaften

Florian Kronenberg · Florian Höllerl · Helmut Brath · Gersina Rega-Kaun · Susanne Greber-Platzer · Christoph Weiser · Dominic P. Klein · Nikolaus Riesenhuber · Christoph J. Binder · Johanna M. Brix · Martin Clodi · Kathrin Eller · Julia Ferrari · Dietmar Hubner · Bianca K. Itariu · Daniela Karall · Alexandra Kautzky-Willer · Stefan Kiechl · Christian Koppelstätter · Hans G. Mustafa · Markus Peck-Radosavljević · Sabine Perl · Alexander R. Rosenkranz · Thomas Scherer · Gerit-Holger Schernthaner · Daniel Scherr · Gerald Seinost · Harald Sourij · Thomas M. Stulnig · Markus Theurl · Thomas C. Wascher · Emanuel Zitt

Eingegangen: 22. April 2026 / Angenommen: 22. April 2026 / Online publiziert: 16. Juli 2026  
 © The Author(s) 2026

### 1 Inhalt

|       |                                                                                       |         |                                                                                                   |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2     | Abkürzungen                                                                           | 10      | Therapieziele und Strategien des Lipidmanagements                                                 |
| 3     | Zusammenfassung                                                                       | 11      | Akutes Koronarsyndrom                                                                             |
| 4     | Abstract                                                                              | 12      | Spezifische Therapien                                                                             |
| 5     | Vorwort                                                                               | 12.1    | Lebensstilveränderungen und Lipide                                                                |
| 6     | Beschreibung der Methodik zur Entstehung dieses Lipidkonsensus                        | 12.2    | Medikamentöse Behandlung                                                                          |
| 6.1   | Evidenzklassen                                                                        | 12.2.1  | Statine                                                                                           |
| 7     | Formen von Dyslipidämien                                                              | 12.2.2  | Cholesterin-Resorptions-Hemmer (Ezetimib)                                                         |
| 7.1   | Genetisch bedingte Dyslipidämien                                                      | 12.2.3  | Bempedoinsäure                                                                                    |
| 7.1.1 | Monogenetische Formen                                                                 | 12.2.4  | Gallensäurebinder                                                                                 |
| 7.1.2 | Polygenetische Formen                                                                 | 12.2.5  | PCSK9-gerichtete monoklonale Antikörper                                                           |
| 7.2   | Nicht genetisch bedingte Dyslipidämien (sekundäre Formen)                             | 12.2.6  | PCSK9-gerichtete siRNA: Inclisiran                                                                |
| 8     | Welche Lipidanalysen sollten durchgeführt werden? Welche Präanalytik ist zu beachten? | 12.2.7  | Fibrate                                                                                           |
| 8.1   | Standardlipidprofil                                                                   | 12.2.8  | Omega-3-Fettsäuren                                                                                |
| 8.2   | In welchem Alter sollte ein Lipidprofil gemessen werden?                              | 12.2.9  | Lomitapid und Evinacumab                                                                          |
| 8.3   | Wie oft sollte das Lipidprofil wiederholt werden?                                     | 12.2.10 | Neue und mögliche künftige Therapieansätze in klinischer Testung                                  |
| 8.4   | Sollte das Lipidprofil im Nüchternzustand gemessen werden?                            | 12.3    | Lipoproteinapherese                                                                               |
| 8.5   | Wann LDL-C, Non-HDL-C und ApoB?                                                       | 12.4    | Unspezifische Therapien (Nahrungsergänzungsmittel und Vitamine)                                   |
| 8.6   | Geschlechtsspezifische Aspekte                                                        | 13      | Lipoprotein(a)                                                                                    |
| 9     | Abschätzung des kardiovaskulären Risikos                                              | 13.1    | Epidemiologie                                                                                     |
| 9.1   | Risikoklassifizierung mittels SCORE2/SCORE2-OP und Risikomodifikatoren                | 13.2    | Bei wem und wann messen?                                                                          |
| 9.2   | Einteilung in Risikokategorien                                                        | 13.3    | Lp(a) und Risikoeinschätzung                                                                      |
| 9.3   | Andere Risikoscores zur Risikoeinschätzung                                            | 13.4    | Was tun bei hohem Lp(a)?                                                                          |
|       |                                                                                       | 13.5    | Wäre eine ausgedehnte Lp(a)-Messung bei allen Erwachsenen kosteneffektiv?                         |
|       |                                                                                       | 13.6    | Neuerungen zu Lp(a) in europäischen und amerikanischen Dyslipidämie-Richtlinien von 2025 und 2026 |
|       |                                                                                       | 14      | Hypertriglyzeridämie                                                                              |
|       |                                                                                       | 14.1    | Generelle Aspekte                                                                                 |

Extended author information available on the last page of the article.

- |         |                                                                                                            |       |                                                                         |
|---------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------------------------------------------------------------------------|
| 14.2    | Nomenklatur, Physiologie und Pathophysiologie                                                              | 15.15 | Lipidmanagement bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen          |
| 14.3    | Genetik der Hypertriglyzeridämie                                                                           | 16    | Pharmakokinetik und Wechselwirkungen lipidsenkender Arzneistoffe        |
| 14.4    | Formen der Hypertriglyzeridämien                                                                           | 16.1  | Statine                                                                 |
| 14.4.1  | Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)                                                                    | 16.2  | Ezetimib                                                                |
| 14.4.2  | Multifaktorielles Chylomikronämiesyndrom (MCS)                                                             | 16.3  | Bempedoinsäure                                                          |
| 14.4.3  | Familiäre Dysbetalipoproteinämie                                                                           | 16.4  | PCSK9-gerichtete monoklonale Antikörper                                 |
| 14.4.4  | Lipodystrophien                                                                                            | 16.5  | PCSK9-gerichtete siRNA: Inclisiran                                      |
| 14.4.5  | Hepatischer Lipasemangel                                                                                   | 16.6  | Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen mittels elektronischer Tools |
| 14.5    | Therapie                                                                                                   | 17    | Adhärenz und Kommunikation mit betroffenen Personen                     |
| 14.5.1  | Behandlung sekundärer Ursachen der Hypertriglyzeridämie                                                    | 18    | Mythen und Fake News um lipidsenkende Therapien                         |
| 14.5.2  | Statine & Ezetimib                                                                                         | 19    | Praktische Aspekte (Frequently Asked Questions)                         |
| 14.5.3  | Omega-3-Fettsäuren                                                                                         | 19.1  | FAQs allgemeiner Art                                                    |
| 14.5.4  | Fibrate                                                                                                    | 19.2  | FAQs zu Statinen                                                        |
| 14.5.5  | Spezifische Therapien                                                                                      | 19.3  | FAQs zu Lp(a)                                                           |
| 15      | Lipidmanagement in besonderen Situationen                                                                  | 19.4  | FAQs zu Triglyzeriden                                                   |
| 15.1    | Lipidmanagement bei Diabetes mellitus                                                                      | 20    | Offenlegungen                                                           |
| 15.1.1  | Therapie der diabetischen Dyslipidämie bei T2DM                                                            | 21    | Literatur                                                               |
| 15.1.2  | Typ-1-Diabetes mellitus                                                                                    |       |                                                                         |
| 15.2    | Lipidmanagement bei Lebererkrankungen                                                                      |       |                                                                         |
| 15.3    | Lipidmanagement bei Menschen mit klinischer Adipositas und anderen endokrinologischen Erkrankungen         |       |                                                                         |
| 15.3.1  | Klinische Adipositas                                                                                       |       |                                                                         |
| 15.3.2  | Weitere endokrine Erkrankungen                                                                             |       |                                                                         |
| 15.4    | Lipidmanagement bei chronischen Nierenerkrankungen (ohne Nierentransplantation)                            |       |                                                                         |
| 15.5    | Lipidmanagement nach Transplantationen von soliden Organen                                                 |       |                                                                         |
| 15.6    | Lipidmanagement bei neurologischen Erkrankungen (Schlaganfall und Demenz)                                  |       |                                                                         |
| 15.6.1  | Ischämischer Schlaganfall                                                                                  |       |                                                                         |
| 15.6.2  | Demenz                                                                                                     |       |                                                                         |
| 15.7    | Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit                                             |       |                                                                         |
| 15.8    | Lipidmanagement bei arterieller Hypertonie                                                                 |       |                                                                         |
| 15.9    | Lipidmanagement bei Herzinsuffizienz                                                                       |       |                                                                         |
| 15.10   | Lipidmanagement während Schwangerschaft und Stillzeit                                                      |       |                                                                         |
| 15.11   | Lipidmanagement bei Kindern                                                                                |       |                                                                         |
| 15.11.1 | Familiäre Hypercholesterinämie                                                                             |       |                                                                         |
| 15.11.2 | Familiäres Chylomikronämiesyndrom                                                                          |       |                                                                         |
| 15.11.3 | Multifaktorielle Dyslipidämien                                                                             |       |                                                                         |
| 15.11.4 | Genetische Testung bei familiärer Hypercholesterinämie                                                     |       |                                                                         |
| 15.11.5 | Screeningempfehlung für familiäre Hypercholesterinämie                                                     |       |                                                                         |
| 15.11.6 | Zielwerte und Therapieempfehlungen im Kindes- und Jugendalter                                              |       |                                                                         |
| 15.12   | Lipidmanagement im Alter                                                                                   |       |                                                                         |
| 15.13   | Lipidmanagement bei chronischer HIV-Infektion                                                              |       |                                                                         |
| 15.14   | Lipidmanagement bei Krebserkrankungen und hohem Risiko für chemotherapiebedingte kardiovaskuläre Toxizität |       |                                                                         |

## 2 Abkürzungen

|       |                                                                                         |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| ACS   | akutes Koronarsyndrom                                                                   |
| ApoB  | Apolipoprotein B                                                                        |
| ASCVD | atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankung                                            |
| ASO   | Antisense-Oligonukleotid                                                                |
| cAVK  | zerebrale arterielle Verschlusskrankheit                                                |
| CETP  | Cholesterylester-Transferprotein                                                        |
| CKD   | chronische Nierenerkrankung                                                             |
| DHA   | Docosahexaensäure                                                                       |
| EAS   | European Atherosclerosis Society (Europäische Atherosklerose Gesellschaft)              |
| eGFR  | errechnete glomeruläre Filtrationsrate                                                  |
| EL    | endotheliale Lipase                                                                     |
| EPA   | Eicosapentaensäure                                                                      |
| ESC   | European Society of Cardiology (Europäische Kardiologische Gesellschaft)                |
| FCS   | familiäres Chylomikronämiesyndrom                                                       |
| FH    | familiäre Hypercholesterinämie                                                          |
| HDL-C | High-Density-Lipoprotein-Cholesterin                                                    |
| HeFH  | heterozygote familiäre Hypercholesterinämie                                             |
| HoFH  | homozygote familiäre Hypercholesterinämie                                               |
| KHK   | koronare Herzkrankheit                                                                  |
| LAL   | lysosomale saure Lipase                                                                 |
| LDL-C | Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin                                                     |
| LDL-R | LDL-Rezeptor                                                                            |
| LCAT  | Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase                                                    |
| LPL   | Lipoproteinlipase                                                                       |
| Lp(a) | Lipoprotein(a)                                                                          |
| MACE  | schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse („major adverse cardiovascular events“) |

|           |                                                         |
|-----------|---------------------------------------------------------|
| MASLD     | metabolisch assoziierte steatotische Lebererkrankung    |
| MUFA      | einfach ungesättigte Fettsäuren                         |
| NNT       | „number needed to treat“                                |
| non-HDL-C | Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin                |
| pAVK      | periphere arterielle Verschlusskrankheit                |
| PCSK9     | Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Type 9            |
| PRS       | polygener Risikoscore                                   |
| PUFA      | mehrfach ungesättigte Fettsäuren                        |
| SCORE2    | Systematic Coronary Risk Evaluation 2                   |
| SCORE2-OP | Systematic Coronary Risk Evaluation 2 for Older Persons |
| siRNA     | „small interfering RNA“                                 |
| sdLDL     | Small-dense-Low-Density-Lipoprotein                     |
| TC        | „total cholesterol“ (= Gesamtcholesterin)               |
| TG        | Triglyzeride                                            |
| T1DM      | Diabetes mellitus Typ 1                                 |
| T2DM      | Diabetes mellitus Typ 2                                 |
| UACR      | Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio                            |
| VLDL      | Very-Low-Density-Lipoprotein                            |

### 3 Zusammenfassung

Der österreichische Lipidkonsensus 2026 präsentiert interdisziplinäre, evidenzbasierte Empfehlungen zur Prävention und Therapie lipidassoziierter Erkrankungen über die gesamte Lebensspanne von der Pädiatrie bis ins hohe Alter. Er wurde von 15 Fachgesellschaften mit 32 Expert:innen erarbeitet, um eine praxisnahe, konsensuale Grundlage für die Versorgung in Österreich zu schaffen. Im Zentrum stehen ein modernes Verständnis der Pathophysiologie von Dyslipidämien, die Rolle klassischer und neuer Lipidparameter (einschließlich ApoB und Lp(a)) sowie eine differenzierte Risikoabschätzung unter Berücksichtigung komorbider Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes, chronische Nierenerkrankung, endokrine Störungen und andere Risikomodifikatoren. Auf dieser Basis werden klare Empfehlungen von Lebensstilinterventionen bis pharmakologische Therapien inklusive Kombinationstherapien formuliert. Besonderer Wert wird auf die Harmonisierung nationaler und internationaler Leitlinien (ESC/EAS, KDIGO, kardiologische, endokrinologische und diabetologische Fachgesellschaften u. a.) mit den spezifischen Gegebenheiten des österreichischen Gesundheitssystems gelegt. Der Konsensus adressiert darüber hinaus diagnostische und organisatorische Aspekte, etwa Laborstandards, Schnittstellen zwischen Fachdisziplinen und die Implementierung strukturierter, multimodaler Versorgungswege. Ziel des Konsensus ist es, behandelnden Ärzt:innen aller Versorgungsstufen ein umfassendes, anwendbares Instrument zur Risikostratifizierung und Therapieplanung an die Hand zu geben und so die Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen nachhaltig zu verbessern. Damit soll eine Vereinheitlichung der Lipidtherapie in Österreich erreicht

und die Translation neuer Evidenz rasch in den klinischen Alltag unterstützt werden.

**Schlüsselwörter** Prävention, Therapie, Lipide, Lp(a), Konsensus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen

### 4 Abstract

The Austrian lipid consensus 2026 presents interdisciplinary, evidence-based recommendations for the prevention and treatment of lipid-associated diseases across the entire lifespan, from pediatrics through to old age. It was developed by 15 professional societies involving 32 experts to establish a practical, consensus-based foundation for clinical care in Austria. The focus is on a modern understanding of the pathophysiology of dyslipidemia, the role of traditional and new lipid parameters (including ApoB and Lp(a)) and a differentiated risk assessment taking comorbid conditions, such as obesity, diabetes, chronic kidney disease, endocrine disorders and other risk modifiers into account. On this basis, clear recommendations are formulated, ranging from lifestyle interventions to pharmacological treatment, including combination treatment. Particular emphasis is placed on harmonizing national and international guidelines (ESC/EAS, KDIGO, cardiology, endocrinology and diabetes societies, among others) with the specific circumstances of the Austrian healthcare system. The consensus also addresses diagnostic and organizational aspects, such as laboratory standards, interfaces between specialist disciplines and the implementation of structured, multimodal care pathways. The aim of the consensus is to provide treating physicians at all levels of care with a comprehensive, practical tool for risk stratification and treatment planning, thereby sustainably improving the prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases. This is intended to standardize lipid therapy in Austria and support the rapid translation of new evidence into everyday clinical practice.

**Keywords** Prevention, Treatment, Lipids, Lp(a), Consensus, Cardiovascular diseases

### 5 Vorwort

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind in der Europäischen Union weiterhin die führende Todesursache und für rund 1,7 Mio. Todesfälle jährlich verantwortlich, mit mehr als 60 Mio. Betroffenen und einer wirtschaftlichen Belastung von über 280 Mrd. € pro Jahr. In Österreich versterben 37 % der Frauen und 31 % der Männer aufgrund kardiovaskulärer Ursachen. Trotz dieser Zahlen fließt nur ein kleiner Teil der Gesundheitsausgaben in Prävention, obwohl ein Großteil der kardiovaskulären Ereignisse durch frühzeitige Erkennung und konsequente Behandlung von Risikofaktoren vermeidbar wäre.

**Dieser Lipidkonsensus wurde von folgenden österreichischen Fachgesellschaften unter Mitwirkung von je 2 von der jeweiligen Fachgesellschaft nominierten Expert:innen kommentiert und ergänzt (alphabetisch gereiht)**

- Austrian Atherosclerosis Society (AAS): Univ.-Prof. Dr. Florian Kronenberg, Univ.-Prof. Dr. Dr. Christoph J. Binder
- Österreichische Adipositas Gesellschaft: Dr<sup>in</sup>. Bianca Karla Itariu, PhD; Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Johanna M. Brix
- Österreichische Diabetes Gesellschaft: Univ.-Prof. Dr. Harald Sourij, Univ.-Prof. Dr. Thomas C. Wascher
- Österreichische Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel (ÖGES): Univ.-Prof. Dr. Thomas Scherer, Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Alexandra Kautzky-Willer
- Österreichische Gesellschaft für Gastroenterologie und Hepatologie (ÖGGH): Prim. Univ.-Prof. Dr. Markus Peck-Radosavljević, Dr. Dietmar Hubner
- Österreichische Gesellschaft für Hypertensiologie: Priv.-Doz. Dr. Christian Koppelstätter, PhD, Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Sabine Perl
- Österreichische Gesellschaft für Innere Medizin (ÖGIM): Univ.-Prof. Dr. Alexander R. Rosenkranz, Univ.-Prof. Dr. Gerit-Holger Schernthaner
- Österreichische Gesellschaft für Internistische Angiologie (ÖGIA): Priv.-Doz. Dr. Markus Theurl, PhD, a.o. Univ.-Prof. Dr. Gerald Seinost
- Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde (ÖGKJ): Ao. Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Daniela Karall, Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Susanne Greber-Platzer
- Österreichische Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin und Klinische Chemie (ÖGLMKC): Dr. Hans G. Mustafa, Univ.-Prof. Dr. Dr. Christoph J. Binder
- Österreichische Gesellschaft für Lipidologie – Cholesterin Allianz: Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Prim. Univ.-Prof. Dr. Thomas Stulnig
- Österreichische Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN): Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Kathrin Eller, Prim. Priv.-Doz. Dr. Emanuel Zitt
- Österreichische Gesellschaft für Neurologie (ÖGN): Primaria Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Julia Ferrari, Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl
- Österreichische Kardiologische Gesellschaft (ÖKG): Univ.-Prof. Dr. Daniel Scherr, Prim. Priv.-Doz. Dr. Christoph Weiser
- Österreichische Schlaganfall-Gesellschaft (ÖGSF): Primaria Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. Julia Ferrari, Univ.-Prof. Dr. Stefan Kiechl

Der Safe Hearts Plan der Europäischen Kommission und die Council Conclusions des Rates zur Verbesserung der kardiovaskulären Gesundheit betonen daher die Notwendigkeit eines strukturierten, lebensphasenorientierten Vorgehens mit klar definierten Zielen für Prävention, Früherkennung und Versorgung. Metabolische Risikofaktoren – insbesondere Störungen des Lipidstoffwechsels inklusive vererbter Dyslipidämien wie familiärer Hypercholesterinämie und erhöhter Lipoprotein(a)-Spiegel – werden explizit als zentrale Treiber der kardiovaskulären Krankheitslast hervorgehoben und als prioritäre Zielstrukturen für systematische Screening- und Interventionsprogramme benannt.

Der Österreichische Lipidkonsensus versteht sich als nationale Umsetzung dieser europäischen Weichenstellungen im Bereich der Lipidologie: Er gibt evidenzbasierte Empfehlungen zur frühzeitigen Identifikation und konsequenten Behandlung von Störungen des Lipidstoffwechsels und soll so dazu beitragen, kardiovaskuläre Ereignisse, vorzeitige Mortalität und Folgeerkrankungen in Österreich nachhaltig zu reduzieren.

Mit der vorliegenden Ausgabe des neuen „Österreichischen Lipidkonsensus 2026“ liegt erstmals seit 2016 wieder eine umfassende nationale Empfehlung zur Diagnostik und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen vor. In den vergangenen Jahren haben sich die wissenschaftlichen Erkenntnisse, therapeutischen Möglichkeiten und internationalen Leitlinien zur Lipidtherapie grundlegend weiterentwickelt. Der 2016 erschienene Lipidkonsensus spiegelte eine Zeit wider, in der viele der heute etablierten Therapieprinzipien – etwa die breitere Anwendung neuer Lipidtherapeutika oder die gezieltere Risikostratifikation – noch in ihren Anfängen standen.

Der neue Lipidkonsensus 2026 greift daher ausführlich die zentralen Inhalte der ESC/EAS Dyslipidämie-Guidelines 2019 sowie des Focused Update 2025 auf und überträgt deren Empfehlungen in den österreichischen Versorgungskontext. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Umsetzung im niedergelassenen Bereich, in dem die Lipidtherapie und die damit verbundene Prävention alltägliche Herausforderungen darstellen.

Ziel dieses Dokuments ist es, Ärztinnen und Ärzten in der täglichen Arbeit eine praxisnahe und wissenschaftlich fundierte Orientierungshilfe zu geben – von der Indikationsstellung über diagnostische Abklärung bis hin zur Therapieüberwachung und langfristigen Betreuung. So soll der Österreichische Lipidkonsensus 2026 einen Beitrag dazu leisten, evidenzbasierte Lipidtherapie flächendeckend zu fördern, die Versorgungskontinuität zu stärken und letztlich die kardiovaskuläre Gesundheit in Österreich nachhaltig zu verbessern.

Wir sind in eigenen Kapiteln auf Themen wie „Mythen und Fake News um lipidsenkende Therapien“ sowie auf praktische Aspekte im Sinne von Frequent-

ly Asked Questions eingegangen, die in der täglichen Praxis immer wieder wichtige Themen sind.

Wir sind in diesem Dokument bewusst nicht auf die Erstattungsmodalitäten einzelner Medikamente eingegangen, da diese Veränderungen unterworfen sind, und verweisen auf den Erstattungskodex (<https://www.sozialversicherung.at/oeko/views/index.xhtml>). Im Sinne der Finanzierbarkeit des Gesundheitssystems wird einerseits auf die Vernunft des Mitteleinsatzes verwiesen („Erreichbarkeit des gleichen Ziels mit geringeren Kosten“) und andererseits auf die umfassende Kosteneffektivität, die nicht nur die Kosten des Medikamenteneinsatzes, sondern auch die Kostenersparnisse durch verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse berücksichtigt. So zeigte eine auf die gesamte österreichische Population bezogene Untersuchung unter Einbeziehung direkter und indirekter medizinischer und nichtmedizinischer Kosten eine Einsparmöglichkeit von über 0,3% des Bruttoinlandsproduktes für den theoretischen Fall, dass alle Bewohner des Landes ihre individuellen LDL-C-Ziele erreichen [1].

Die erfolgreiche Umsetzung der im Lipidkonsensus genannten Empfehlungen erfordert eine enge, sektorübergreifende Zusammenarbeit aller beteiligten Disziplinen – von Allgemeinmedizin, Innerer Medizin, Pädiatrie bis hin zu Labormedizin, Pharmazie und Public Health. Vor diesem Hintergrund danken wir allen Kolleginnen und Kollegen für ihre Bereitschaft, ihre Expertise in diesen Konsensus eingebracht zu haben, und allen Kolleginnen und Kollegen, die in der täglichen Praxis die kardiovaskuläre Prävention in Österreich nachhaltig stärken.

Die korrespondierende Autorengruppe

Florian Kronenberg, Florian Höllerl, Helmut Brath, Gersina Rega-Kaun

## 6 Beschreibung der Methodik zur Entstehung dieses Lipidkonsensus

Basis für diesen Lipidkonsensus sind hauptsächlich die ESC/EAS Dyslipidämie-Guidelines 2019 [2], das Focused Update 2025 [3] sowie die EAS Consensus Dokumente zu Lp(a) [4, 5] sowie zur familiären Hypercholesterinämie bei Kindern und Jugendlichen [6]. Bei den fach- bzw. organspezifischen Aspekten sind aber auch Richtlinien anderer Fachgesellschaften (z.B. die der Österreichischen Diabetes Gesellschaft, KDIGO usw.) eingeflossen.

Ein erster Draft dieses Dokumentes wurde vom Writing Team verfasst, wobei zusätzliche 4 Expert:innen für die Kapitel „Lebensstilveränderungen und Lipide“, „Hypertriglyzeridämie“, „Lipidmanagement bei Kindern“ und „Pharmakokinetik und Wechselwirkungen lipidsenkender Arzneistoffe“ bereits im Vorfeld zur Verfassung dieser Kapitel eingeladen wurden.

Die Präsident:innen von Fachgesellschaften mit den stärksten Berührungspunkten zum Lipidstoffwechsel wurden gebeten, jeweils 2 Vertreter:innen

ihrer Fachgesellschaften zu benennen, die diesen Entwurf kommentieren sollten.

Ein erster Entwurf des Konsensus wurde dann an die jeweils beiden Vertreter:innen der Fachgesellschaft verschickt mit der Bitte um Kommentierung und Ergänzung v. a. der fachspezifischen Aspekte. Die Rückmeldungen wurden wiederum im Writing Team besprochen und eingearbeitet. Bei Unklarheiten wurden die jeweiligen Fachvertreter:innen wiederum kontaktiert, um einen konsensuellen Text zu erhalten.

Nach der Einarbeitung aller Rückmeldungen wurde das gesamte Dokument nochmals an alle Vertreter:innen der 15 zustimmenden Fachgesellschaften mit der Bitte um abermalige Durchsicht verschickt und um konsensuelle Annahme gebeten, bevor es dann anschließend in den Druck ging.

### 6.1 Evidenzklassen

Da es sich um einen Konsensus mit starker Anlehnung an bestehende Leitlinien handelt, wurde kein Abstimmungsverfahren wie bei klassischen Guidelines durchgeführt, sondern auf Konsens gesetzt, da die ausgesprochenen Empfehlungen ohnedies in den ursprünglichen Leitlinien einen formalen Abstimmungsprozess durchlaufen hatten. Für die wichtigsten Aussagen haben wir aber auch die Evidenzklassen aus den bestehenden ESC/EAS-Guidelines übernommen. Diese sind wie folgt:

- Klasse I: Evidenz und/oder allgemeine Übereinstimmung darüber, dass eine bestimmte Behandlung oder ein bestimmtes Verfahren vorteilhaft, nützlich und effektiv ist („wird empfohlen/ist indiziert“)
- Klasse II: widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über die Nützlichkeit/Wirksamkeit der jeweiligen Behandlung oder des jeweiligen Verfahrens
  - Klasse IIa: Die Beweislast/Meinung spricht für die Nützlichkeit/Wirksamkeit („sollte erwogen werden“)
  - Klasse IIb: Die Nützlichkeit/Wirksamkeit ist durch Beweise/Meinungen weniger gut belegt („kann erwogen werden“)
- Klasse III: Evidenz oder allgemeine Übereinstimmung, dass eine Behandlung oder ein Verfahren nicht sinnvoll/wirksam ist und im Einzelfall sogar schädlich sein kann („wird nicht empfohlen“)

Es wird darauf hingewiesen, dass die Klassifizierung von Empfehlungen von anderen Fachgesellschaften eventuell von dieser „Wortwahl“ abweichen kann und man sich daher nach deren Klassifizierungen richten muss.

## 7 Formen von Dyslipidämien

### 7.1 Genetisch bedingte Dyslipidämien

Plasmaplipidspiegel werden zu einem großen Teil genetisch bestimmt. Neben seltenen monogenetischen Störungen sind polygenetische Formen häufig und tragen wesentlich zur individuellen Lipidkonstellation bei [2].

#### 7.1.1 Monogenetische Formen

Die **familiäre Hypercholesterinämie (FH)** ist eine häufige und unterdiagnostizierte monogenetische Dyslipidämie, hauptsächlich verursacht durch Mutationen im LDL-Rezeptor-Gen (*LDL-R*, ca. 85 %), gefolgt von Mutationen im *APOB*-Gen und *PCSK9*-Gen. Sie führt durch lebenslange Erhöhung des LDL-Cholesterins (LDL-C) zu einem stark erhöhten Risiko für vorzeitige atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen. Die Prävalenz der heterozygoten FH (HeFH, LDL-C typischerweise zwischen 200 und 400 mg/dL) liegt bei etwa 1:300, die homozygote FH (HoFH, LDL-C meistens zwischen 400 und 1000 mg/dL) ist mit etwa 1:300.000 sehr viel seltener. Die jeweiligen Grenzwerte liegen bei Kindern niedriger (s. Kapitel 15.11.1). Eine frühe Diagnose und konsequente LDL-C-Senkung sind entscheidend, um das Risiko deutlich zu reduzieren. Bei einem LDL-C über 190 mg/dL und/oder frühen Herzinfarkten oder Schlaganfällen in der Familie sollte an eine FH gedacht werden. Das Risiko kann bei Erwachsenen z. B. mittels Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-Score abgeschätzt werden. Bei Verdacht oder gesicherter familiärer Hypercholesterinämie sollte ein systematisches Kaskadenscreening der erstgradigen Verwandten durchgeführt werden, da dadurch betroffene Familienmitglieder frühzeitig identifiziert und rechtzeitig behandelt werden können (s. Kapitel 15.11.4 und 15.11.5).

Das **familiäre Chylomikronämiesyndrom (FCS)** ist eine seltene, autosomal-rezessive Erkrankung infolge von Mutationen in Genen des Lipoprotein-Lipase-stoffwechsels (s. Kapitel 14.4.1). Sie verursacht extreme Hypertriglyzeridämien (>880 mg/dL, s. Tab. 8) mit der Gefahr akuter Pankreatitiden und erfordert eine streng fettarme Diät und ggf. neue gezielte Therapien (s. Kapitel 14.4.1 und 15.11.2).

Es existiert eine Reihe weiterer zumeist sehr seltener monogenetischer Dyslipidämien [7]. Hierzu zählen unter anderem Abetalipoproteinämie, familiäre Hypobetalipoproteinämie, Sitosterolämie, Apolipoprotein-A-I-Defizienz, Morbus Tangier, LCAT-Mangel, lysosomale saure Lipase (LAL)-Defizienz, die jeweils charakteristische Lipidphänotypen und zum Teil spezifische extravaskuläre Manifestationen aufweisen. Diese Entitäten sollten bei atypischen Konstellationen (z. B. extrem niedrigen LDL-C- oder HDL-C-Werten, früher Systemerkrankung oder ausgeprägter Steatosis hepatis) differenzialdiagnostisch bedacht, ggf. gene-

tisch abgeklärt und in spezialisierten Zentren betreut werden.

#### 7.1.2 Polygenetische Formen

Die **multifaktorielle Dyslipidämie** (früher: familiäre kombinierte Hyperlipidämie) ist eine komplexe, polygenetische und häufige Form der Dyslipidämie (ungefähre Häufigkeit 1:100). Sie zeigt variable Kombinationen erhöhter LDL-C- und Triglyzeridwerte sowie erhöhter Apolipoprotein-B-Konzentrationen. Das Lipidprofil weist deutliche Überschneidungen mit den dyslipidämischen Phänotypen des Diabetes mellitus Typ 2 (T2DM) und des metabolischen Syndroms auf.

**Hypertriglyzeridämien** entstehen meist multifaktoriell, beruhen aber teils auf genetischer Prädisposition mit polygenem Einfluss auf VLDL-Produktion und VLDL-Clearance. Schwere, monogenetische Formen führen zu Chylomikronämie, während moderate Erhöhungen häufiger polygen bedingt sind.

Polygene Formen der Dyslipidämie resultieren aus dem Zusammenspiel vieler genetischer Varianten mit kleinen Einzeleffekten und Umweltfaktoren. Sie erklären den Großteil der moderaten LDL-C- oder Triglyzeriderhöhungen in der Bevölkerung und tragen wesentlich zur kardiovaskulären Risikostratifizierung und zum kardiovaskulären Risiko bei.

### 7.2 Nicht genetisch bedingte Dyslipidämien (sekundäre Formen)

Sekundäre Dyslipidämien entstehen infolge anderer Grunderkrankungen oder externer Faktoren (Tab. 1). Auch bestimmte Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Östrogene, Retinoide, Antipsychotika, Tyrosinkinasehemmer, Immunsuppressiva oder antiretrovirale Therapien) können eine Dyslipidämie verursachen oder verstärken.

**Tab. 1** Nicht genetisch bedingte (sekundäre) Formen von Dyslipidämien

| Ursache                                                                                                                | LDL-C | HDL-C | TG    | Lp(a) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Diabetes mellitus Typ 2                                                                                                | ↑     | ↓     | ↑     |       |
| Klinische Adipositas/metabolisches Syndrom                                                                             | ↑     | ↓     | ↑     |       |
| Starker Alkoholkonsum                                                                                                  |       | (↓)   | ↑     |       |
| Hypothyreose                                                                                                           | ↑     |       | ↑     | ↑     |
| Hyperthyreose                                                                                                          | ↓     |       | ↓     | ↓     |
| Leberzirrhose                                                                                                          | ↓     | ↓     | ↑*    | ↓     |
| Nephrotisches Syndrom                                                                                                  | ↑↑    |       | ↑     | ↑↑    |
| Schwangerschaft                                                                                                        | ↑     |       |       | ↑     |
| Rauchen                                                                                                                | ↑     | ↓     |       |       |
| Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Östrogene, Retinoide, Antipsychotika, Immunsuppressiva, antiretrovirale Therapien) | Tw. ↑ |       | Tw. ↑ |       |

\* Triglyzeride sind bei alkoholbedingter Leberzirrhose erhöht und ein Marker für den Schweregrad. Bei nichtalkoholischer Zirrhose sind die Triglyzeride erniedrigt

Bei Personen mit neu diagnostizierter Dyslipidämie oder plötzlicher Verschlechterung der Lipidwerte sollen jedenfalls folgende Laboruntersuchungen zur Erkennung sekundärer Ursachen durchgeführt werden: Nüchtern glukose sowie HbA<sub>1c</sub>, Kreatinin, eGFR und Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR), Leberenzyme inklusive Cholestaseparameter sowie TSH. Weiters ist eine genaue Medikamentenerfassung wichtig.

## 8 Welche Lipidanalysen sollten durchgeführt werden? Welche Präanalytik ist zu beachten?

### 8.1 Standardlipidprofil

Zur Risikobewertung wird ein Standardlipidprofil mit Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin (LDL-C), HDL-Cholesterin (HDL-C), Triglyzeriden (TG) und Lipoprotein(a) (Lp(a)) empfohlen (Abb. 1).

Gesamtcholesterin und HDL-C werden für die meisten Risikokalkulatoren, wie z. B. SCORE2, benötigt, da daraus das Non-HDL-Cholesterin berechnet wird (= Gesamtcholesterin minus HDL-C). LDL-C wird entweder direkt gemessen, meist jedoch über die Friedewald-Formel berechnet:  $LDL-C = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - \text{TG}/5$ . Diese Formel unterschätzt allerdings das LDL-C bei zunehmenden Triglyzeridkonzentrationen (wie z. B. im nicht-nüchternen Zustand) und wird bei Triglyzeriden zwischen 200 und 400 mg/dL zunehmend ungenauer (deswegen ist in diesem Fall die Nüchternblutabnahme empfohlen) und ist bei Werten über 400 mg/dL nicht mehr valide [8]. Alternative Formeln und die Verwendung der direkten LDL-C-Messung sind in FAQ-05 beschrieben.

Die Messung von Triglyzeriden gibt auch Auskunft über das Vorhandensein erhöhter Konzentrationen atherogener ApoB-haltiger triglyzeridreicher Lipoproteine und deren Remnants. Dies ist v. a. bei Menschen mit T2DM oder metabolischem Syndrom relevant.

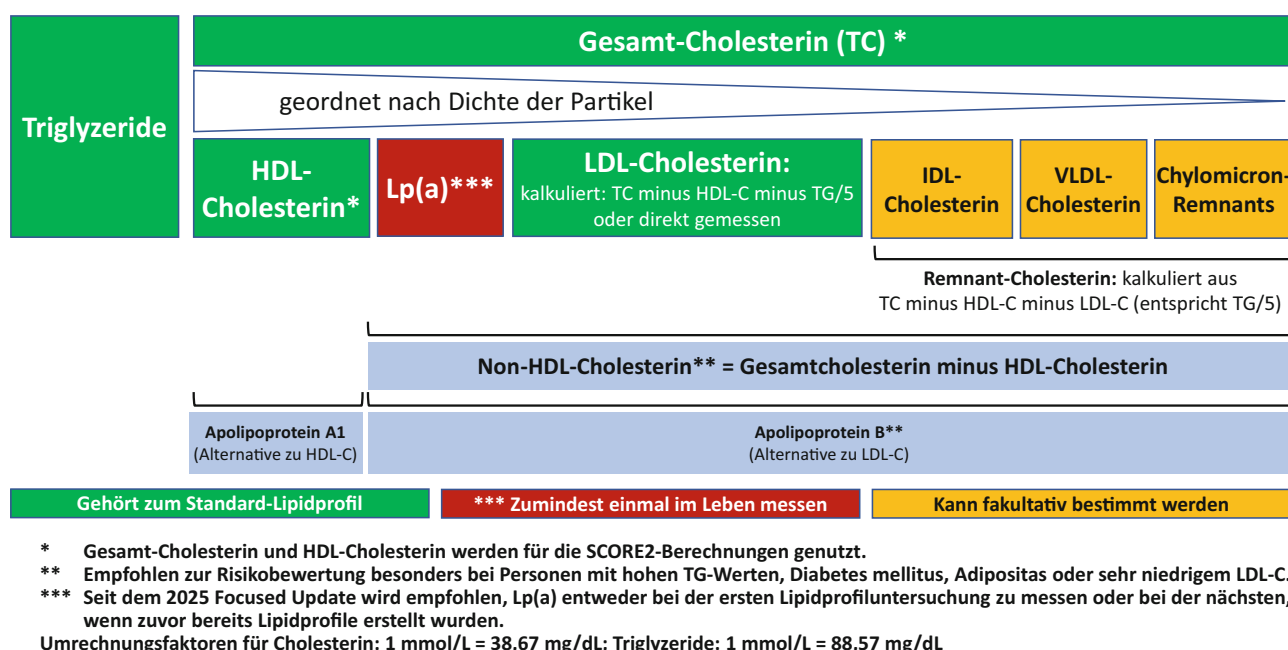
Seit dem 2025 Focused Update der Dyslipidämie-Guidelines wird empfohlen, Lp(a) entweder bei der ersten Lipidprofiluntersuchung zu messen oder bei einer weiteren, wenn zuvor bereits Lipidprofile erstellt wurden [3]. Wiederholte Messungen von Lp(a) sind in der Regel nicht notwendig (siehe FAQ-15).

### 8.2 In welchem Alter sollte ein Lipidprofil gemessen werden?

Je nach Fachgesellschaft gibt es hierzu international unterschiedliche Angaben. Da sich aus den Messungen entsprechende therapeutische Konsequenzen ergeben, sollte möglichst früh, spätestens jedoch im Alter von 18 bis 20 Jahren bei jeder Person erstmals ein Lipidprofil erstellt werden. Für Kinder und Jugendliche bestehen andere Regeln (s. Kapitel 15.11.5).

### 8.3 Wie oft sollte das Lipidprofil wiederholt werden?

Dies hängt vom Alter und der Risikokonstellation ab. Liegen die Lipidwerte im Normbereich (z. B. LDL-C unterhalb von 116 mg/dL), reicht es bei jungen Menschen unter 40 Jahren aus, diese alle 10 Jahre zu wiederholen, danach alle 5 Jahre. Sollte es zwischenzeitlich zu einer Änderung des Risikoprofils kommen (Entwicklung eines Diabetes mellitus, einer klinischen Adipositas oder einer kardiovaskulären Erkrankung sowie Lebensstiländerungen, Rauchen, Eintritt der Menopause oder hormonelle Veränderungen), so



**Abb. 1** Bestandteile des Standardlipidprofils und des erweiterten Lipidprofils

sollte das Lipidprofil bei Eintreten dieser Änderungen wiederholt werden. Vor allem bei Hinzutreten von Begleiterkrankungen ändert sich oftmals die kardiovaskuläre Risikokategorie und damit der LDL-C-Therapiezielwert (s. Kapitel 10). Nach Einleitung oder Änderung einer lipidsenkenden Therapie wird empfohlen, das Lipidprofil zur Therapieüberwachung nach 4 bis 6 Wochen zu wiederholen. Dies ist besonders dringend bei akutem Koronarsyndrom nach Entlassung aus dem Krankenhaus empfohlen, um den Therapieerfolg und die Erreichung des LDL-C-Zielwertes ( $<55$  mg/dL sowie mindestens 50 % Reduktion, bei wiederholten kardiovaskulären Ereignissen sogar  $<40$  mg/dL) zu kontrollieren und die Therapie gegebenenfalls anzupassen. Ein ähnliches Vorgehen ist auch nach Interventionen und vaskulären Ereignissen in anderen Gefäßen (pAVK, cAVK, Aorta) empfohlen. Sobald das LDL-C im Zielbereich ist und sich die Therapie bzw. der LDL-C-Zielwert nicht ändert, reicht eine jährliche Wiederholung [2].

#### 8.4 Sollte das Lipidprofil im Nüchternzustand gemessen werden?

Bei den meisten Menschen hat der Nüchternstatus auf die Lipidwerte nur einen klinisch marginalen Einfluss. Einzig Triglyzeride erhöhen sich 1–6 h nach einer Mahlzeit im Schnitt um 26 mg/dL wie man aus groß angelegten Studien weiß [9]. Die Blutabnahme kann daher in nichtnüchternem Zustand erfolgen, was die Adhärenz verbessert. Sollte sich bei der Analyse ein Triglyzeridspiegel über 400 mg/dL herausstellen, so empfiehlt sich eine Nüchternblutabnahme bei der nächsten Kontrolluntersuchung [9]. Prinzipiell besser – speziell bei nichtnüchternen Blutabnahmen – ist die Erhebung von Non-HDL-C und/oder ApoB, da diese nicht von den TG-Spiegeln beeinflusst sind (s. Kapitel 8.5).

#### 8.5 Wann LDL-C, Non-HDL-C und ApoB?

Üblicherweise sind die 3 Parameter sehr hoch korreliert und liefern sehr ähnliche Informationen bezüglich des Risikos für atherosklerotisch-kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD). Die Non-HDL-C bzw. die ApoB-Bestimmung werden aber bei Personen mit hohen Triglyzeriden, Diabetes mellitus oder metabolischem Syndrom empfohlen, da bei diesen Personen sonst die Konzentration ApoB-haltiger Lipoproteine und damit das ASCVD-Risiko unterschätzt wird. Als praxistauglicher Anhaltspunkt kann Folgendes empfohlen werden:

- „unkomplizierte“ Primärprävention ohne metabolisches Syndrom, TG  $<150$ – $200$  mg/dL: → LDL-C (oder Non-HDL-C bei Nicht-Nüchternwerten),
- TG  $\geq 150$ – $200$  mg/dL, Diabetes, metabolisches Syndrom/Adipositas oder Nicht-Nüchtern-Proben: → Non-HDL-C als Standard, ApoB messen, falls

verfügbar und relevante Therapieentscheidungen davon abhängen,

- Sekundärprävention oder Hochrisikopatient:innen mit intensiver Lipidsenkung (LDL-C  $<70$  bzw.  $<55$  mg/dL) oder erwarteter Diskordanz zwischen LDL-C und Partikelzahl: → ApoB zur Feineinstellung und zur Identifikation eines hohen Residualrisikos.

#### 8.6 Geschlechtsspezifische Aspekte

Prämenopausal findet sich bei Frauen zumeist ein günstigeres Lipidprofil (niedrigeres LDL-C, höheres HDL-C sowie niedrigere Triglyzeride) im Vergleich zu gleichaltrigen Männern. Postmenopausal kommt es häufig zu einem Angleichen und bei Lp(a) sogar zu leicht höheren Werten und somit zu einem eher atherogenen Lipidprofil.

Ähnlich wie in anderen medizinischen Bereichen sind Frauen auch bei Lipidtherapiestudien zumeist unterrepräsentiert [10]. Obwohl in den Leitlinien keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Therapie empfohlen werden und grundsätzlich von einem vergleichbaren Therapieansprechen bei Frauen und Männern auszugehen ist, haben Frauen seltener eine adäquate intensive Therapie [11].

Andere Studien zeigten, dass Frauen häufiger von Nebenwirkungen von Statintherapien – insbesondere muskulären Beschwerden (SAMS) – berichten. Auch hinsichtlich der Therapieadhärenz gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede: Frauen beenden häufiger eine Lipidtherapie, zumeist aus Angst vor Nebenwirkungen [12]. Ärztlicherseits führen auch eine geschlechterunterschiedliche Risikowahrnehmung sowie eine andere Risikokommunikation zu Unterschieden in der Lipidtherapie. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang auch frauenspezifische Risikomodifikatoren, wie z.B. eine Präeklampsie, andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen oder eine Vorgeschichte vorzeitiger Menopause (s. Tab. 3). Hinsichtlich Therapieunterbrechungen durch Schwangerschaft und Stillzeit ist es insbesondere bei Frauen mit einer FH durch das akkumulierte LDL-C besonders wichtig, darauf hinzuweisen, dass diese Pausen möglichst kurz gehalten werden sollen.

### 9 Abschätzung des kardiovaskulären Risikos

#### 9.1 Risikoklassifizierung mittels SCORE2/SCORE2-OP und Risikomodifikatoren

Die individuelle Abschätzung des kardiovaskulären Risikos ist ein zentraler Ausgangspunkt für die Prävention von ASCVD [3]. Mithilfe von SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation [13]) und SCORE2-OP (Systematic Coronary Risk Evaluation for Older Persons [14]) lässt sich das 10-Jahres-Risiko für das erstmalige Auftreten eines Myokardinfarkts, Schlaganfalls oder eines kardiovaskulären Todes abschätzen. Grundlage sind Alter, Geschlecht, systolischer Blutdruck, Rauch-

**Tab. 2** Empfehlungen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Personen ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung (Primärprävention)

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Klasse |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| SCORE2 wird bei scheinbar gesunden Menschen unter 70 Jahren ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltene Lipid- oder Blutdruckstörungen zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nichttödliche CVD empfohlen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | I      |
| SCORE2-OP wird bei scheinbar gesunden Personen $\geq 70$ Jahren ohne nachgewiesene ASCVD, DM, CKD, genetische/seltene Lipid- oder Blutdruckstörungen zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nichttödliche CVD empfohlen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | I      |
| Das Vorliegen einer durch bildgebende Verfahren festgestellten subklinischen koronaren Atherosklerose oder ein erhöhter CAC-Score im CT, sollte bei Personen mit moderatem Risiko oder Personen, die sich an der Schwelle zu einer Behandlungsentscheidung befinden, als Risikomodifikator berücksichtigt werden, um die Risikoklassifizierung zu verbessern                                                                                                                                                                                           | IIa    |
| Risikomodifikatoren* sollten bei Personen mit moderatem Risiko oder Personen, die sich an der Schwelle zur Behandlungsentscheidung befinden, berücksichtigt werden, um die Risikoklassifizierung zu verbessern                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | IIa    |
| In der Primärprävention (also Personen ohne bekannte ASCVD) wird eine pharmakologische LDL-C-senkende Therapie bei folgenden Personen empfohlen:<br>– bei sehr hohem Risiko und LDL-C $\geq 70$ mg/dL oder<br>– bei hohem Risiko und LDL-C $\geq 100$ mg/dL<br>trotz Optimierung nichtpharmakologischer Maßnahmen zur Senkung des CVD-Risikos                                                                                                                                                                                                          | I**    |
| In der Primärprävention (also Personen ohne bekannte ASCVD) sollte eine pharmakologische LDL-C-senkende Therapie bei folgenden Personen erwogen werden:<br>– mit sehr hohem Risiko und LDL-C $\geq 55$ mg/dL, aber $< 70$ mg/dL oder<br>– mit hohem Risiko und LDL-C $\geq 70$ mg/dL, aber $< 100$ mg/dL oder<br>– mit moderatem Risiko und LDL-C $\geq 100$ mg/dL, aber $< 190$ mg/dL oder<br>– bei niedrigem Risiko und LDL-C $\geq 116$ mg/dL, aber $< 190$ mg/dL<br>trotz Optimierung nichtpharmakologischer Maßnahmen zur Senkung des CVD-Risikos | IIa**  |
| Tabelle entnommen und adaptiert aus Mach et al. [3]<br>* Risikomodifikatoren, s. Tab. 3<br>** Diese beiden Empfehlungen unterscheiden sich v. a. durch die Evidenzklassen (I bzw. IIa). Die Klasse-IIa-Empfehlung bezieht sich v. a. auf die noch niedrigeren Zielwerte                                                                                                                                                                                                                                                                                |        |

status und Non-HDL-C. Das frühere SCORE-Modell schätzte ausschließlich das 10-Jahres-Risiko tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse und basierte auf älteren Datensätzen [2]. SCORE2 wird bei Personen im Alter von 40 bis 69 Jahren ohne klinisch manifeste atherosklerotische Erkrankung zur Abschätzung des 10-Jahres-Risikos für tödliche und nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse eingesetzt; für Personen zwischen 70 und 89 Jahren steht mit SCORE2-OP ein altersadaptiertes Modell zur Verfügung. In Tab. 2 sind die Empfehlungen zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos bei Personen ohne bekannte Herz-Kreislauf-Erkrankung (Primärprävention) zusammengefasst. Bei Menschen mit T2DM ohne klinisch manifeste ASCVD wird seit 2023 die Verwendung des SCORE2-Diabetes-Algorithmus empfohlen [15, 16]. Alle 3 Modelle sind für 4 Ländercluster (niedrig, moderat, hoch, sehr

hoch) kalibriert; Österreich ist der moderaten Risiko-region zugeordnet.

Ein wichtiger methodischer Fortschritt ist die Verwendung von Non-HDL-C statt Gesamtcholesterin oder LDL-C. Non-HDL-C erfasst alle atherogenen ApoB-haltigen Lipoproteine und bildet damit auch das Risiko metabolischer Dyslipidämien besser ab, das bei alleiniger Betrachtung des LDL-C unterschätzt werden kann.

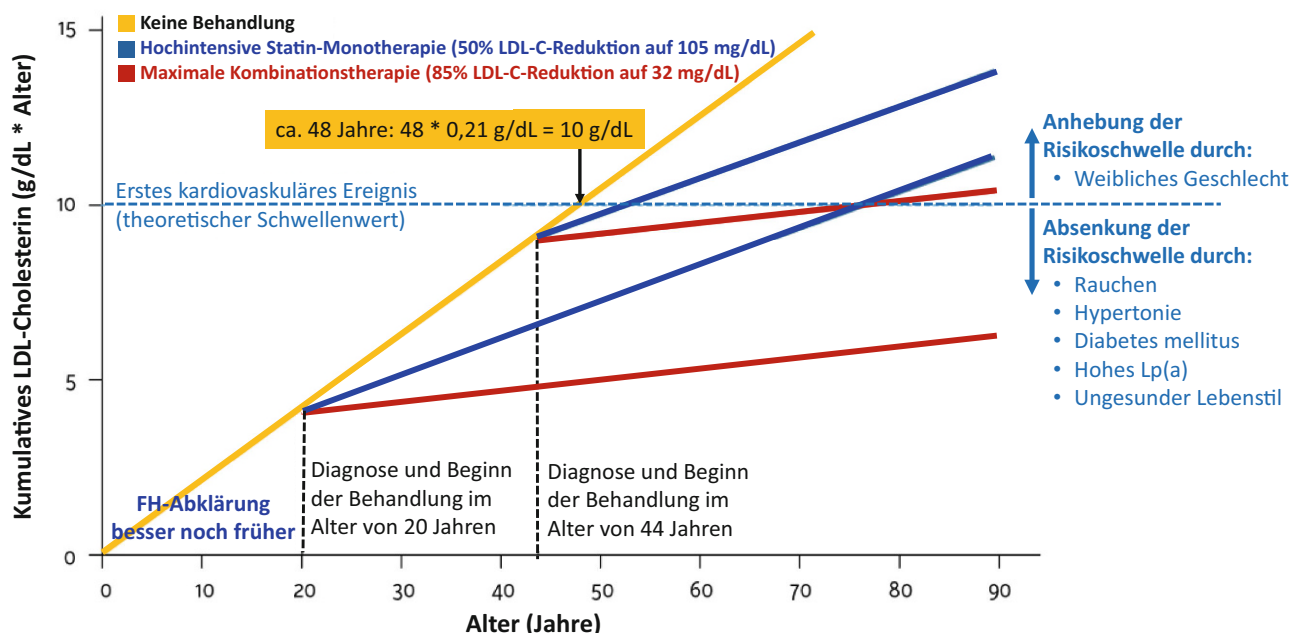
**SCORE2 und SCORE2-OP eignen sich ausschließlich für die Primärprävention, also für Personen ohne bekannte klinische ASCVD, die zum Zeitpunkt der Berechnung keine lipidsenkende Therapie eingenommen haben.** Sie sind nicht zur Risikoabschätzung unter laufender lipidsenkender Therapie oder zur Reevaluation des kardiovaskulären Risikos nach Therapiebeginn geeignet. Als Ausweg bei laufender Lipidsenkung kann ein Vorwert vor Beginn der Lipidsenkung herangezogen werden, wenn dieser nicht zu viele Jahre zurückliegt. Anhand der in Abb. 7 dargestellten prozentuellen LDL-C-Reduktionen kann aus dem unter Therapie gemessenen LDL-C-Wert der ungefähre Ausgangswert vor Therapiebeginn rückgerechnet werden. Als Beispiel: Eine Therapie mit einer Kombination hochintensives Statin + Ezetimib sollte zu einer Reduktion von LDL-C um 60 % geführt haben. Ist nun der unter dieser Therapie gemessene LDL-C-Wert 80 mg/dL, so dürfte der Wert vor Therapiebeginn ungefähr bei 200 mg/dL gewesen sein:  $80 \times 100 / (100 - 60) = 200$  mg/dL.

Als grobe Orientierung ist die *Inzidenz aller kardiovaskulären Ereignisse* etwa 2- bis 3-mal so hoch wie jene tödlichen Ereignisse, wobei dieser Faktor alters- und geschlechtsabhängig variieren kann. Um von den früheren, auf tödlichen Ereignissen basierenden SCORE-Grenzwerten auf die neuen SCORE2- bzw. SCORE2-OP-Grenzwerte für das Gesamtrisiko umzurechnen, wurde im ESC/EAS Focused Update ein Faktor von 2 angewendet [3]. Dabei ist zu berücksichtigen, dass das kardiovaskuläre Risiko ein Kontinuum darstellt und die gewählten Grenzwerte in Risikomodellen zu einem gewissen Grad willkürlich sind. Sie orientieren sich an jenen Risikoniveaus, bei denen in klinischen Studien ein Nutzen präventiver Maßnahmen gezeigt werden konnte.

Neben dem aktuellen Risiko spielt auch die Expositionsdauer gegenüber Risikofaktoren eine entscheidende Rolle: Je länger eine Person erhöhtem LDL-C oder anderen Risikofaktoren ausgesetzt ist, desto höher wird das Lebenszeitrisko. Dies ist auch einer der wesentlichen Gründe, warum ein erstes Lipidprofil nicht erst im mittleren Alter, sondern frühzeitig durchgeführt werden soll, um frühzeitig präventive therapeutische Maßnahmen einzuleiten (Abb. 2).

Zur Verfeinerung der Risikoeinschätzung können zusätzliche Risikomodifikatoren berücksichtigt werden, insbesondere bei moderatem Risiko oder an Entscheidungsschwellen (Tab. 3).

### Beispiel: Person mit heterozygoter FH und LDL-C 210mg/dL (vor Behandlung)



**Abb. 2** Exemplarische Darstellung, wie sich eine frühere und/oder intensivere Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerte (LDL-C) auf das Auftreten tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse auswirkt. In diesem Beispiel handelt es sich um eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH), bei der unbehandelt LDL-C-Werte von 210mg/dL angenommen werden. Wenn diese Personen unbehandelt bleiben, ist mit 48 Jahren der kritische Schwellenwert von 10g/dL kumulative LDL-C-Exposition für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis erreicht. Wenn die Diagnose und Behandlung wenige Jahre davor beginnen, dann kann dieser Zwischenfall bei hochintensiver Statintherapie mit Absenkung von LDL-C auf 105mg/dL um wenige Jahre hinausgezögert werden. Bei Anwendung einer maximalen Kombinationstherapie (hoch do-

sierte Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure, PCSK9-gerichtete Medikamente) mit Absenkung von LDL-C auf 32mg/dL kann dieses Ereignis möglicherweise um Jahrzehnte hinausgezögert werden. Wenn die Diagnose und Behandlung schon im Alter von 20 Jahren beginnen, kann die kumulative LDL-C-Kurve sehr stark abgeflacht werden, dass der vaskuläre Alterungsprozess massiv hinausgezögert und sogar eine normale Lebenserwartung möglich ist. Für alle Behandlungen ging man von einer optimalen Therapietreue und keiner LDL-C-Variabilität während der Behandlung aus. Bei höheren unbehandelten LDL-C-Werten verlaufen die Kurven entsprechend steiler, und der kumulative Schwellenwert wird in deutlich jüngerem Alter erreicht. (Abbildung in Anlehnung an die Referenzen [17, 18])

Ein Calcium-Score (CAC-Score) >300 ist mit einem Risiko vergleichbar zu Personen mit klinisch manifester ASCVD, während ein Score von 0 bei niedrigem bis moderatem Risiko auf eine sehr geringe Ereigniswahrscheinlichkeit hinweist [3].

## 9.2 Einteilung in Risikokategorien

Wichtige Kriterien zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos und zur entsprechenden Einteilung in Risikokategorien sind, wie oben beschrieben, SCORE2/SCORE2-OP in der Primärprävention, vorliegende Begleiterkrankungen (z.B. T2DM, Nierenfunktionseinschränkung, familiäre Hypercholesterinämie) sowie kardiovaskuläre Vorerkrankungen bzw. in der Bildgebung nachgewiesene ASCVD.

Personen mit bestehender ASCVD befinden sich bereits in der Gruppe mit sehr hohem Risiko bzw. sogar in der Gruppe mit extremem Risiko, wenn bereits mehrere Ereignisse trotz Behandlung eingetreten sind oder eine Atherosklerose in mehreren Gefäßgebieten (z.B. Koronargefäße und periphere Arterien) vorliegt.

Zur Definition „bestehende ASCVD“ und damit „sehr hohes Risiko“ sei erwähnt, dass hier nicht nur die schweren klinischen Zwischenfälle wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Revaskularisationen gemeint sind, sondern auch das Vorliegen von signifikanten Plaques (üblicherweise definiert als >50% Stenose) an den Koronarien, Karotiden oder Femoralgefäßen oder ein erhöhter CAC-Score >300 im Koronar-CT laut 2025 Focused Update [3]. Es sei explizit erwähnt, dass diese Personen damit in die Gruppe mit sehr hohem Risiko und damit einem LDL-C-Zielwert von <55mg/dL wechseln. Die Untersuchung der Femoralarterien wird im klinischen Alltag bislang zu selten durchgeführt, obwohl sie einen zusätzlichen prognostisch relevanten Informationsgehalt liefert und ein relevanter Anteil subklinischer Atherosklerose ausschließlich in den Femoralgefäßen nachweisbar ist [19].

**Tab. 3** Risikofaktoren und Risikomodifikatoren

|                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>In SCORE2 berücksichtigte Risikofaktoren</b>                                                                            |
| Alter                                                                                                                      |
| Geschlecht                                                                                                                 |
| Rauchen                                                                                                                    |
| Systolischer Blutdruck                                                                                                     |
| Non-HDL-Cholesterin                                                                                                        |
| <b>Zur Risikoeinschätzung notwendige Faktoren (siehe Details in Abb. 3)</b>                                                |
| Diabetes mellitus                                                                                                          |
| Diabetesdauer                                                                                                              |
| Nierenfunktion (eGFR)                                                                                                      |
| Familiäre Hypercholesterinämie                                                                                             |
| Manifeste ASCVD                                                                                                            |
| Polyvaskuläre Ereignisse                                                                                                   |
| <b>Zusätzliche Risikomodifikatoren laut 2025 Focused Update [3]: Biomarker sowie demographische und klinische Faktoren</b> |
| Anhaltend erhöhte hs-CRP-Werte (> 2 mg/L)                                                                                  |
| Erhöhte Lp(a)-Werte [> 50 mg/dL (> 105 nmol/L)]                                                                            |
| Familiäre Vorbelastung mit vorzeitiger kardiovaskulärer Erkrankung (Männer: < 55 Jahre; Frauen: < 60 Jahre)                |
| Ethnische Zugehörigkeit mit hohem Risiko (z. B. südasiatischer Herkunft)                                                   |
| Stresssymptome und psychosoziale Stressfaktoren                                                                            |
| Soziale Benachteiligung                                                                                                    |
| Adipositas                                                                                                                 |
| Bewegungsmangel                                                                                                            |
| Chronische immunvermittelte/entzündliche Erkrankungen (u. a. rheumatoide Arthritis)                                        |
| Schwere psychiatrische Erkrankungen                                                                                        |
| Vorgeschichte vorzeitiger Menopause                                                                                        |
| Präeklampsie oder andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen                                                         |
| HIV-Infektion                                                                                                              |
| Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom                                                                                           |
| <b>Diskutierte weitere Modifikatoren (beispielhaft)</b>                                                                    |
| Albumin/Kreatinin Ratio > 30 mg/g                                                                                          |
| Erektile Dysfunktion                                                                                                       |
| Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS)                                                                            |
| Schwangerschaftsdiabetes                                                                                                   |
| Hormontherapie bei Transgender-Personen                                                                                    |

### 9.3 Andere Risikoscores zur Risikoeinschätzung

Atherosklerose ist eine chronische, früh beginnende Erkrankung. Eine langjährige kumulative Exposition gegenüber erhöhtem LDL-C in jungen Jahren erhöht das Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse deutlich, während eine frühzeitige Senkung atherogener Lipide die Entstehung klinisch manifester Atherosklerose verzögern und das Lebenszeitrisko senken kann (Abb. 2). Die SCORE2/SCORE2-OP-Berechnungen haben nur die 10-Jahres-Risikoabschätzungen zum Ziel und ergeben besonders bei jungen Menschen oft sehr niedrige Prozentwerte. Dies hat zur Folge, dass ein SCORE2 von 5 % fälschlich als niedrig im Sinne des Lebenszeitriskos missinterpretiert wird und dadurch Präventionsmaßnahmen inklusive medikamentöser Therapien gar nicht oder erst sehr spät zum Einsatz kommen.

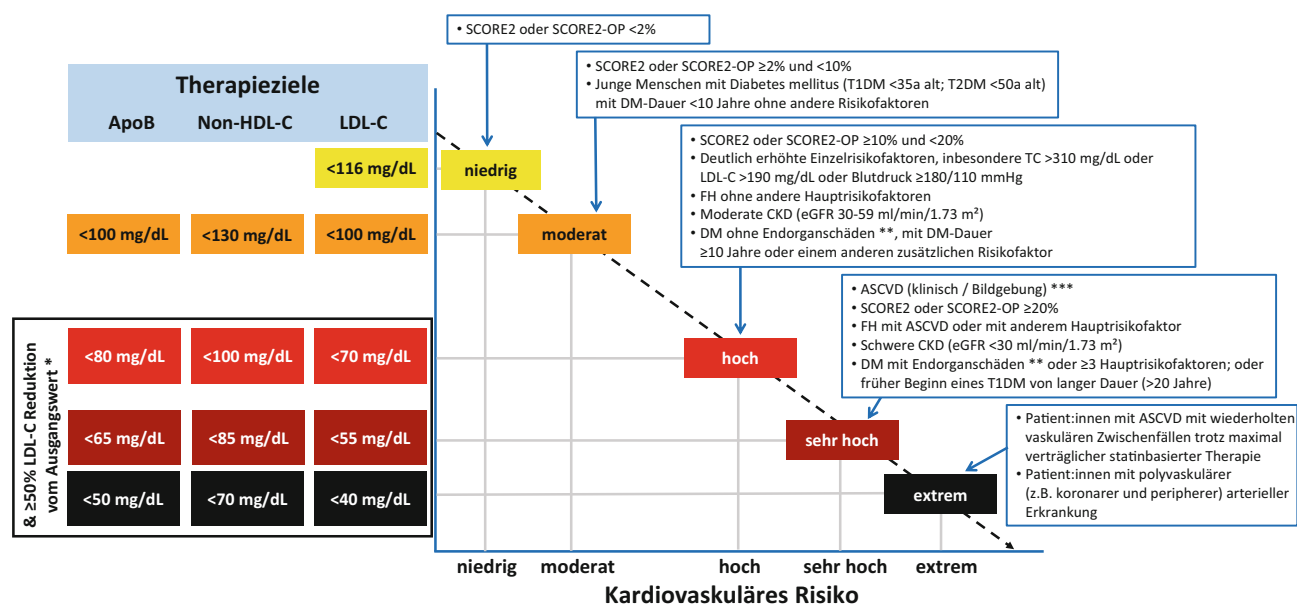
Das Focused Update 2025 bleibt bei der 10-Jahres-Risikovorhersage. Neuere Entwicklungen gehen zu Langzeitvorhersagen wie 30-Jahres- oder sogar Lebenszeit-Risikovorhersagen über. Es sollen in absehbarer Zukunft von ESC/EAS auch Algorithmen zur lebenslangen Risikoberechnung und personalisierten LDL-C-Steuerung entwickelt werden, wie

dies auch bereits mit anderen Risikorechnern wie SMART-REACH, DIAL2 sowie LIFE-CVD2 (erreichbar nach Registrierung unter <https://www.u-prevent.com/calculators>) oder dem Lp(a)-Risk-Calculator [www.lpaclinicalguidance.com](http://www.lpaclinicalguidance.com) möglich ist. Solche Entwicklungen brauchen vor ihrer Umsetzung umfangreiche und zuverlässige Daten und erfordern eine Validierung. Es bleibt zu hoffen, dass – wie im 2025 Focused Update angekündigt – Langzeitprognoseinstrumente in die nächsten ESC/EAS-Dyslipidämie-Leitlinien aufgenommen werden.

## 10 Therapieziele und Strategien des Lipidmanagements

Aus den Abb. 3 und 4 lässt sich ablesen, dass die LDL-C-Therapieziele strikt am individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko ausgerichtet werden (alternativ zu LDL-C können auch Non-HDL-C oder ApoB als Zielwerte verwendet werden). Je höher das Risiko, desto niedriger sollte der LDL-C-Spiegel liegen. Das zu setzende LDL-C-Ziel hängt von dieser Risikokategorisierung ab. Die LDL-C-Zielwerte und die therapeutische Vorgehensweise in den einzelnen Risikokategorien entsprechen den Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinien von 2019 bzw. deren Update 2025. Es sollte den Betroffenen die Bedeutung einer möglichst frühzeitigen und konsequenten LDL-C-Senkung vermittelt werden, um das Risiko für spätere kardiovaskuläre Ereignisse zu minimieren. Unter diesem Gesichtspunkt sollten Personen mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko und LDL-C-Werten zwischen 116 und 190 mg/dL motiviert werden, ihren Lebensstil (Bewegung, Ernährung, Rauchen etc.) zu modifizieren, um LDL-C unter 116 mg/dL zu senken. Bei Nichterreichen des LDL-C-Ziels sollte eine medikamentöse Therapie in Erwägung gezogen werden (Klasse-IIa-Empfehlung, s. Tab. 2). Üblicherweise reichen Lebensstilinterventionen bei einem LDL-C > 150 mg/dL nicht aus. Bei niedrigem Risiko sollte ein LDL-C-Zielwert < 116 mg/dL, bei moderatem Risiko < 100 mg/dL angestrebt werden. Für Personen mit hohem Risiko gilt ein LDL-C-Zielwert < 70 mg/dL in Kombination mit einer Reduktion um  $\geq 50\%$ . Bei sehr hohem kardiovaskulärem Risiko werden ein LDL-C-Zielwert < 55 mg/dL sowie zusätzlich eine Reduktion um mindestens 50 % vom Ausgangswert empfohlen. Bei extremem Risiko (wiederholte vaskuläre Ereignisse trotz maximal verträglicher lipidsenkender Therapie bzw. bei arterieller Mehrgefäßerkrankung) soll ein LDL-C von < 40 mg/dL angestrebt werden (Abb. 3 und 4).

Eine medikamentöse LDL-C-Senkung beginnt nicht erst bei sehr hohem Risiko, sondern berücksichtigt stets die Höhe des Ausgangs-LDL-C und das errechnete Gesamtrisiko: Je höher das Gesamtrisiko, desto intensiver sollte die LDL-C-Senkung erfolgen. Es gilt das Prinzip „the earlier, the lower, the longer, the better“, besonders bei sehr hohem Risiko (Abb. 2). Dabei gibt es auch zu beachten, dass bei hohem, sehr hohem



**Abb. 3** Kardiovaskuläre Risikokategorien und Therapiezielwerte für LDL-Cholesterin, Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B für die jeweiligen Risikokategorien in der Primär- und Sekundärprävention. Diese Grafik wurde dem 2025 Focused Update der ESC/EAS Dyslipidämie Guidelines [3, 20] entnommen, überarbeitet und durch Zielwerte für ApoB und Non-HDL-C ergänzt: Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.: 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2025; 46:4359–78. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>. Siehe auch ESC Website: [www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines). Übersetzt und mit Genehmigung der Oxford University Press (OUP) im Auftrag der European Society of Cardiology (ESC) wiedergegeben. Haftungsausschluss: OUP und die ESC übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für die Richtigkeit der Übersetzung. Die Verantwortung für die Übersetzung in dieser Veröffentlichung liegt ausschließlich beim Lizenznehmer. \* Die LDL-C-Reduktion von mindestens 50 % bezieht sich auf den

LDL-C-Ausgangswert einer Person, die keine lipidsenkenden Medikamente nimmt, oder einen extrapolierten Ausgangswert für jene, die bereits unter Behandlung stehen. \*\* Endorganschaden bei Diabetes mellitus ist definiert als Harn-Albumin/Kreatinin-Ratio >30 mg/g, Retinopathie oder Neuropathie. \*\*\* Klinisch oder durch eindeutigen Befund in der Bildgebung dokumentierte ASCVD. Eine dokumentierte ASCVD umfasst die Anamnese eines akuten Koronarsyndroms (Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris), chronisches Koronarsyndrom, koronare Revaskularisierung (perkutane koronare Intervention, koronar-arterieller Bypass, oder andere arterielle Revaskularisationen), Schlaganfall und TIA sowie periphere arterielle Erkrankungen. Als in der Bildgebung dokumentierte ASCVD gelten Befunde, die sich als prädisponierend für klinische Ereignisse gezeigt haben. Hierzu gehören signifikante Plaques (>50 % Stenose) in der Koronarangiographie oder im CT oder in der Ultraschalluntersuchung der Karotis oder Femoralis oder ein deutlich erhöhter CAC-Score >300 im CT.

und extremem Risiko nicht nur dieser Zielwert durch die Therapie erreicht werden sollte, sondern auch eine mindestens 50%ige Senkung des LDL-C-Ausgangswertes (Abb. 3). Besondere Beachtung sollten LDL-C-Werte >190 mg/dL finden, da diese einerseits zu einer Einstufung in die Risikokategorie „hoch“ bzw. „sehr hoch“ führen und andererseits eine weitere Abklärung hinsichtlich des Vorliegens einer FH erfolgen soll.

Ein klar definierter unterer LDL-C-Grenzwert, unterhalb dessen kein zusätzlicher Nutzen mehr zu erwarten ist oder ein potenzieller Schaden auftritt, wurde bislang nicht etabliert. Interventionsstudien mit intensiver LDL-C-Senkung zeigen bisher keine konsistenten Sicherheitssignale bei sehr niedrigen LDL-C-Werten, und es liegen daher keine Daten vor, die darauf hinweisen, dass ein LDL-C-Wert zu niedrig sein könnte [21, 22] (s. auch FAQ-03). Die individuelle LDL-C-Reduktion auf diätetische und medikamentöse Maßnahmen kann erheblich variieren, was für einen individualisierten Behandlungsansatz spricht.

Neben den bereits seit Langem bewährten LDL-C-senkenden Medikamenten wie Statinen, Ezetimib und PCSK9-gerichteten Therapien (gegen PCSK9 gerichtete monoklonale Antikörper oder „small interfering RNA“ [siRNA]) sind in den letzten Jahren weitere Ansatzpunkte hinzugekommen, die die Möglichkeiten nicht nur einer massiven LDL-C-Senkung ausweiten, sondern auch Alternativen darstellen, falls z.B. Statine nicht vertragen werden. Die Tab. 4 fasst den möglichen Einsatz von Bempedoinsäure und Evinacumab laut dem 2025 Focused Update zusammen [3].

Die Abb. 5 zeigt einen pragmatischen Ansatz zur Umsetzung einer lipidsenkenden Behandlung durch Einsatz der zur Verfügung stehenden Medikamente, um risikobasierte LDL-C-Ziele schnell zu erreichen, aber auch die Kosten im Auge zu behalten. In Schritt 1 wird das Risiko bewertet, um das LDL-C-Ziel festzulegen, und es werden der aktuelle LDL-C-Wert und die Vorgeschichte der lipidsenkenden Behandlung berücksichtigt. In Schritt 2 wird die lipidsenkende Behandlung nach nachfolgendem Schema eingeleitet: Bei sehr hohem oder extremem Risiko wird mit einer

| Kardio-<br>vaskuläres<br>Gesamtrisiko | Unbehandelte LDL-C-Konzentration                                           |                                                                            |                                                                                                          |                                                                                                          |                                                                                                          |                                                                            |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <55 mg/dL                                                                  | 55 bis <70 mg/dL                                                           | 70 bis <100 mg/dL                                                                                        | 100 bis <116 mg/dL                                                                                       | 116 bis <190 mg/dL                                                                                       | ≥190 mg/dL <sup>a</sup>                                                    |
| Niedrig                               | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilberatung                                                                                       | Lebensstilberatung                                                                                       | Lebensstilmodifikation;<br>bei unkontrollierten<br>Werten Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung | Nicht anwendbar <sup>a</sup>                                               |
| Moderat                               | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilberatung                                                                                       | Lebensstilmodifikation;<br>bei unkontrollierten<br>Werten Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung | Lebensstilmodifikation;<br>bei unkontrollierten<br>Werten Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung | Nicht anwendbar <sup>a</sup>                                               |
| Hoch                                  | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilberatung                                                         | Lebensstilmodifikation;<br>bei unkontrollierten<br>Werten Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention |
| Sehr hoch<br>Primärprävention         | Lebensstilmodifikation;<br>Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung  | Lebensstilmodifikation;<br>Erwägung einer<br>medikamentösen<br>Behandlung  | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention |
| Sehr hoch<br>Sekundärprävention       | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention                               | Lebensstilmodifikation<br>und begleitende<br>medikamentöse<br>Intervention |

<sup>a</sup> Bei Personen mit unbehandelten LDL-C-Werten von ≥190 mg/dL ist das kardiovaskuläre Gesamtrisiko bereits mindestens als hoch einzustufen.

**Abb. 4** Interventionsstrategien in Abhängigkeit vom kardio-vaskulären Gesamtrisiko und von den unbehandelten LDL-Cholesterinwerten. Abbildung entnommen und adaptiert aus Mach et al. [3]. Diese Grafik wurde dem 2025 Focused Update der ESC/EAS Dyslipidämie Guidelines [3, 20] entnommen: Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, et al.: 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur. Heart J. 2025; 46:4359–78.

Kombinationstherapie aus mindestens 2 oralen Medikamenten oder einer Fixkombination aus 2 Medikamenten (sofern verfügbar) mit oder ohne injizierbarer Therapie begonnen. Bei Personen mit niedrigem, moderatem und hohem Risiko bedeutet ein LDL-C-Wert, der doppelt so hoch ist wie der Zielwert, dass eine 50%ige Senkung mit einem hoch dosierten Statin unwahrscheinlich ist, sodass eine Kombinationstherapie aus 2 oralen Medikamenten in Betracht gezogen werden sollte. Schritt 3 überprüft nach 4 bis 6 Wochen erneut das Ansprechen auf die Behandlung sowie die Therapieadhärenz und eventuelle Nebenwirkungen. Wenn die Ziele nach 4 bis 6 Wochen erreicht sind, wird die Behandlung unverändert fortgesetzt. Wenn die Ziele nicht erreicht sind, fügt man eine weitere lipidsenkende Medikation hinzu und überprüft die Zielerreichung nach weiteren 4 bis 6 Wochen mit nachfolgender weiterer Anpassung, falls erforderlich. Zu berücksichtigen ist die Verträglichkeit von Statinen bei der Wahl der Therapien. Dieser Ansatz sollte dazu führen, dass >80% der Betroffenen innerhalb von 3 Monaten nach der ersten Risikobewertung die risikobasierten Ziele erreichen.

## 11 Akutes Koronarsyndrom

*Kurz zusammengefasst:* Nach einem akuten Koronarsyndrom (ACS) gilt für die lipidsenkende Therapie die Regel: so früh wie möglich, so stark wie nötig und damit möglichst immer in Kombination. Reine Statin-

DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>. Siehe auch ESC Website: [www.escardio.org/Guidelines](http://www.escardio.org/Guidelines). Übersetzt und mit Genehmigung der Oxford University Press (OUP) im Auftrag der European Society of Cardiology (ESC) wiedergegeben. Haftungsausschluss: OUP und die ESC übernehmen keine Verantwortung oder Haftung für die Richtigkeit der Übersetzung. Die Verantwortung für die Übersetzung in dieser Veröffentlichung liegt ausschließlich beim Lizenznehmer

stufentherapie mit langem Abwarten ist überholt und mit vermeidbarem Risiko verbunden.

Wichtige Erkenntnisse für diese Empfehlungen können neben anderen Studien aus den Ergebnissen der SWEDEHEART Study abgeleitet werden, die in Abb. 6 zusammengefasst sind. Nach ACS ist eine konsequente Behandlung der Dyslipidämie essenzieller Bestandteil der Sekundärprävention. Zahlreiche Studien zeigen, dass niedrigere LDL-C-Werte und v. a. eine stärkere LDL-C-Senkung nach ACS mit einer geringeren Rate kardiovaskulärer Ereignisse einhergehen [24–28]. Diejenigen in SWEDEHEART mit der größten LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert wiesen das geringste Risiko für „schwerwiegende unerwünschte kardiale Ereignisse“ (= „major adverse cardiovascular events“ [MACE]) und Mortalität auf (Abb. 6a). Personen mit ACS, die bereits davor eine lipidsenkende Therapie erhielten, die aber nach dem ACS nicht intensiviert wurde, zeigten die schlechtesten Ergebnisse. Daher wird in diesen Fällen am besten gleich mit einer Triple-Therapie oder einer Kombination einer oralen und einer injizierbaren Therapie begonnen. Das Ziel ist eine ≥50% LDL-C-Reduktion sowie ein LDL-C <55 mg/dL; bei rezidivierendem Ereignis innerhalb von 2 Jahren unter maximaler lipidsenkender Therapie bzw. bei Mehrgefäßerkrankung (z. B. KHK und pAVK) gilt ein LDL-C-Ziel <40 mg/dL [3, 29].

Personen nach einem ACS befinden sich in einer ausgeprägt vulnerablen Phase, besonders im 1. Jahr

**Tab. 4** Empfehlungen von neuen Medikamenten und deren Einsatzgebiet zur pharmakologischen Senkung des LDL-Cholesterinspiegels

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Klasse |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Nicht-Statin-Therapien mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Nutzen, allein oder in Kombination, werden für Personen empfohlen, die keine Statintherapie zur Senkung des LDL-C-Spiegels und zur Verringerung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse erhalten können. Die Wahl sollte sich nach dem Umfang der zusätzlich erforderlichen LDL-C-Senkung richten | I      |
| Bempedoinsäure wird für Personen empfohlen, die keine Statintherapie zur Erreichung des LDL-C-Ziel einnehmen können                                                                                                                                                                                                                                             | I      |
| Bei Personen mit hohem oder sehr hohem Risiko sollte die Zugabe von Bempedoinsäure zur maximal verträglichen Dosis eines Statins mit oder ohne Ezetimib erwogen werden, um das LDL-C-Ziel zu erreichen                                                                                                                                                          | Ila    |
| Evinacumab* sollte bei Personen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie ab einem Alter von 5 Jahren oder älter erwogen werden, die trotz maximaler Dosierung einer LDL-C-senkenden Therapie zur Senkung des LDL-C-Spiegels das LDL-C-Ziel nicht erreichen                                                                                               | Ila    |
| Tabelle entnommen und adaptiert aus Mach et al. [3]<br>* Mittlerweile ist Evinacumab bereits ab dem Alter von 6 Monaten zugelassen                                                                                                                                                                                                                              |        |

[32]. Beobachtungsdaten zeigen, dass innerhalb der ersten 100 Tage nach Myokardinfarkt bereits etwa jeder Zehnte erneut ein schweres Ereignis (zweiter MI, Schlaganfall oder kardiovaskulärer Tod) erleidet [33], nach 5 Jahren rund ein Drittel [34].

Bei bereits lipidsenkend behandelten Personen soll die Therapie während des Index-ACS-Krankenhausaufenthalts gezielt intensiviert werden, um eine zusätzliche LDL-C-Reduktion zu erreichen (Klasse-I-Empfehlung, Tab. 5; [3]). Bei therapienaiven Personen ist die frühzeitige Einleitung einer Kombinationstherapie aus hochintensivem Statin und Ezetimib bereits während der Indexhospitalisierung zu empfehlen, wenn eine ausreichende LDL-C-Senkung mit Statin allein unwahrscheinlich erscheint (Klasse Ila) (Tab. 5; Abb. 5 und 6a; [3]).

Registerdaten aus SWEDEHEART bestätigen, dass eine frühe und anhaltende Lipidsenkung, die durch eine Kombination (Statin und Ezetimib) erreichbar ist, mit einer signifikanten Reduktion von MACE und Mortalität im Langzeitverlauf verbunden ist [30]. Das geringste Risiko wurde bei Personen erreicht, bei denen die Non-HDL-C-Zielwerte bis Woche 12 erreicht und über 1 Jahr aufrechterhalten wurden (Abb. 6b; [30]). Der frühzeitige Einsatz einer Kombinationstherapie mit hoch dosierten Statinen und Ezetimib innerhalb von 12 Wochen lieferte die besten Ergebnisse (Abb. 6c; [31]). In der IMPROVE-IT-Studie führte die Ergänzung einer Statintherapie durch Ezetimib innerhalb von 10 Tagen nach ACS zu einer zusätzlichen Risikoreduktion [35].

Bei weiterhin erhöhtem LDL-C trotz Statin und Ezetimib ist eine Eskalation auf eine PCSK9-gerichtete Therapie angezeigt (Klasse I) [2]. Eine frühe Initiierung im Sinne von „strike early and strong“ wird durch mehrere Studien gestützt: EVOPACS zeigte, dass eine frühe PCSK9-Inhibition zusätzlich zur Statintherapie

nach ACS eine schnelle und zuverlässige LDL-C-Zielwerterreichung ermöglicht – ohne relevante Sicherheitsbedenken [36]. Die bildgebenden Studien PACMAN-AMI (Alirocumab) [37] und HUYGENS (Evolocumab) [38] zeigten darüber hinaus deutliche Verbesserungen der Plaquemorphologie einschließlich einer Verdickung der fibrösen Kappe und einer Reduktion lipidreicher Plaqueanteile, was auf eine frühe Plaquestabilisierung hinweist. Ergänzend weist die multinationale LAI-REACT-Studie darauf hin, dass eine frühe, intensive Triple-orale Therapie (Rosuvastatin, Ezetimib und Bempedoinsäure) nach ACS eine sehr rasche und anhaltende LDL-C-Reduktion bewirkt [39].

Lipidkontrollen sollen nach 4 bis 6 Wochen erfolgen und als Grundlage für eine weitere Therapieanpassung dienen. Bei Hochrisikopersonen mit persistierend erhöhten Triglyzeriden im Bereich von 135–499 mg/dL kann ergänzend zur Statintherapie der Einsatz von hoch dosierter Eicosapentaensäure erwogen werden (Klasse-IIa-Empfehlung) [3].

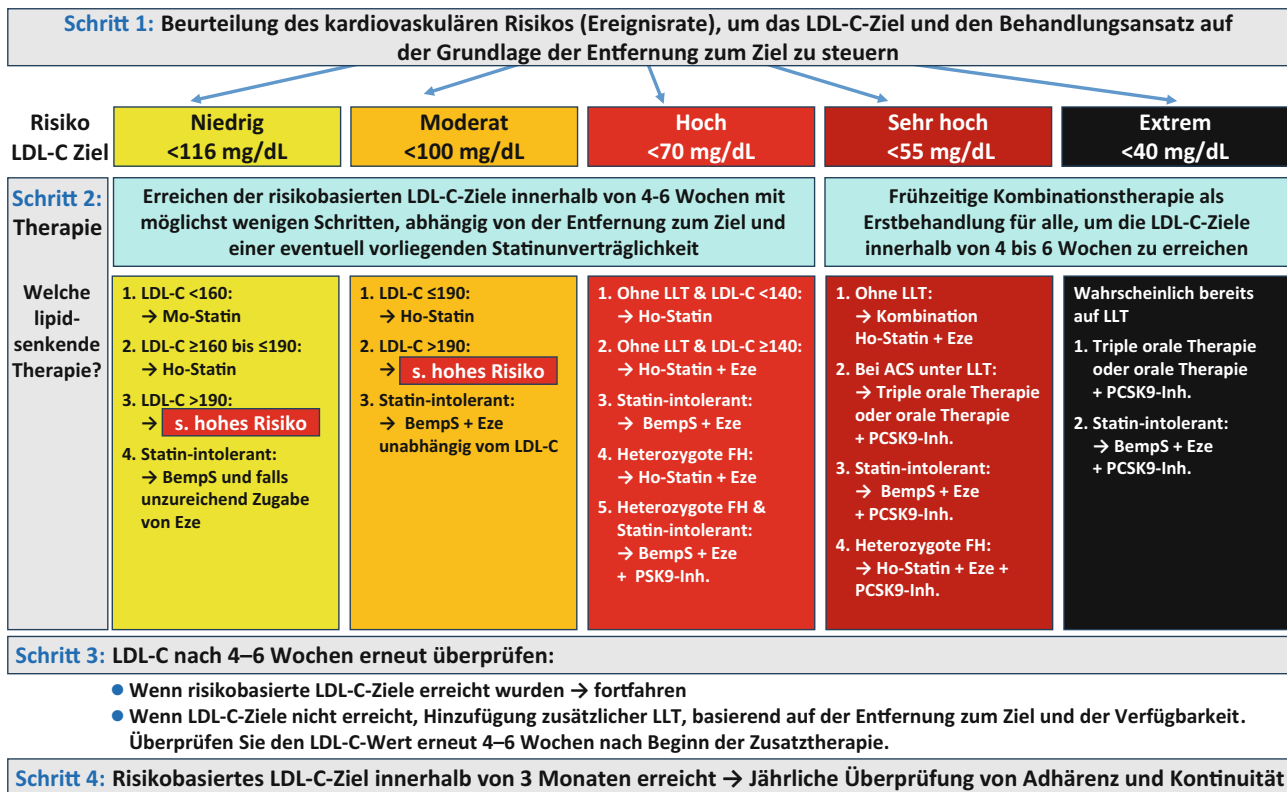
## Zusammenfassung der zentralen Botschaften für die Praxis

- Viele ACS-Patient:innen sind ohne Vorbehandlung: Etwa 3 von 4 Patient:innen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) hatten vor dem Ereignis keine Lipidtherapie – ein Hinweis auf Schwächen in der Primärprävention.
- Frühzeitige Zielerreichung zählt: Patient:innen, die schon innerhalb von 12 Wochen nach dem ACS ihr LDL-C-Ziel <55 mg/dL (Non-HDL-C-Ziel <85 mg/dL) erreichen und halten, haben das beste Langzeitergebnis. Verzögerte oder nicht erreichte Zielwerte bedeuten höheres Risiko.
- Frühe Kombinationstherapie ist überlegen: Eine sofortige Kombination von Statin + Ezetimib (innerhalb der ersten 12 Wochen nach ACS) wirkt besser als ein späterer Start oder eine Statinmonotherapie. Der „Stufentherapie“-Ansatz wurde damit widerlegt.
- Auf Einzelfallbasis wird der Einsatz einer Dreifachkombinationstherapie notwendig werden.

## 12 Spezifische Therapien

### 12.1 Lebensstilveränderungen und Lipide

**Kurz zusammengefasst:** Je ungesünder der Lebensstil, desto höher der Vorteil einer Lebensstilveränderung im Bereich der Lipide. Ist die Zusammensetzung der Ernährung jedoch bereits im gesunden Bereich, sind nur noch geringe Effekte auf die LDL-C-Konzentration zu erwarten. Diesbezüglich enttäuschen hier oft angeratene Lebensstilumstellungen mit einer geringen Senkung der Serum-LDL-C-Konzentration (im Bereich von wenigen Prozentpunkten) und sollten niemals ohne medikamentöse Begleittherapien als alleinige Maßnahme zur LDL-C-Senkung durchgeführt werden, um Zielbereiche nachhaltig zu erreichen.



LLT, lipid-senkende Therapie; Mo-Statin, moderatintensives Statin; Ho-Statin, hochintensives Statin; Eze, Ezetimib; BempS, Bempedoinsäure; PCSK9-Inh., PCSK9 gerichtete Therapie

**Abb. 5** Pragmatischer Ansatz zur Umsetzung einer lipidsenkenden Behandlung, um risikobasierte LDL-C-Ziele schnell zu erreichen. Diese Abbildung wurde in Ray & Kronenberg [23] veröffentlicht und wird hier nach Übersetzung ins Deutsche unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben. Anmerkung der Autor:innen dieses Lipidkonsens-

sus: Zur rascheren Erreichung des individuellen Therapiezieles und/oder bei Sorge vor schlechter Verträglichkeit hoher Statindosen ist eine frühe Kombinationstherapie mit Ezetimib eine gute und praxisnahe Option. Hinsichtlich moderat (Mo-Statin) und hoch dosiertem Statin (Ho-Statin) s. Tab. 6

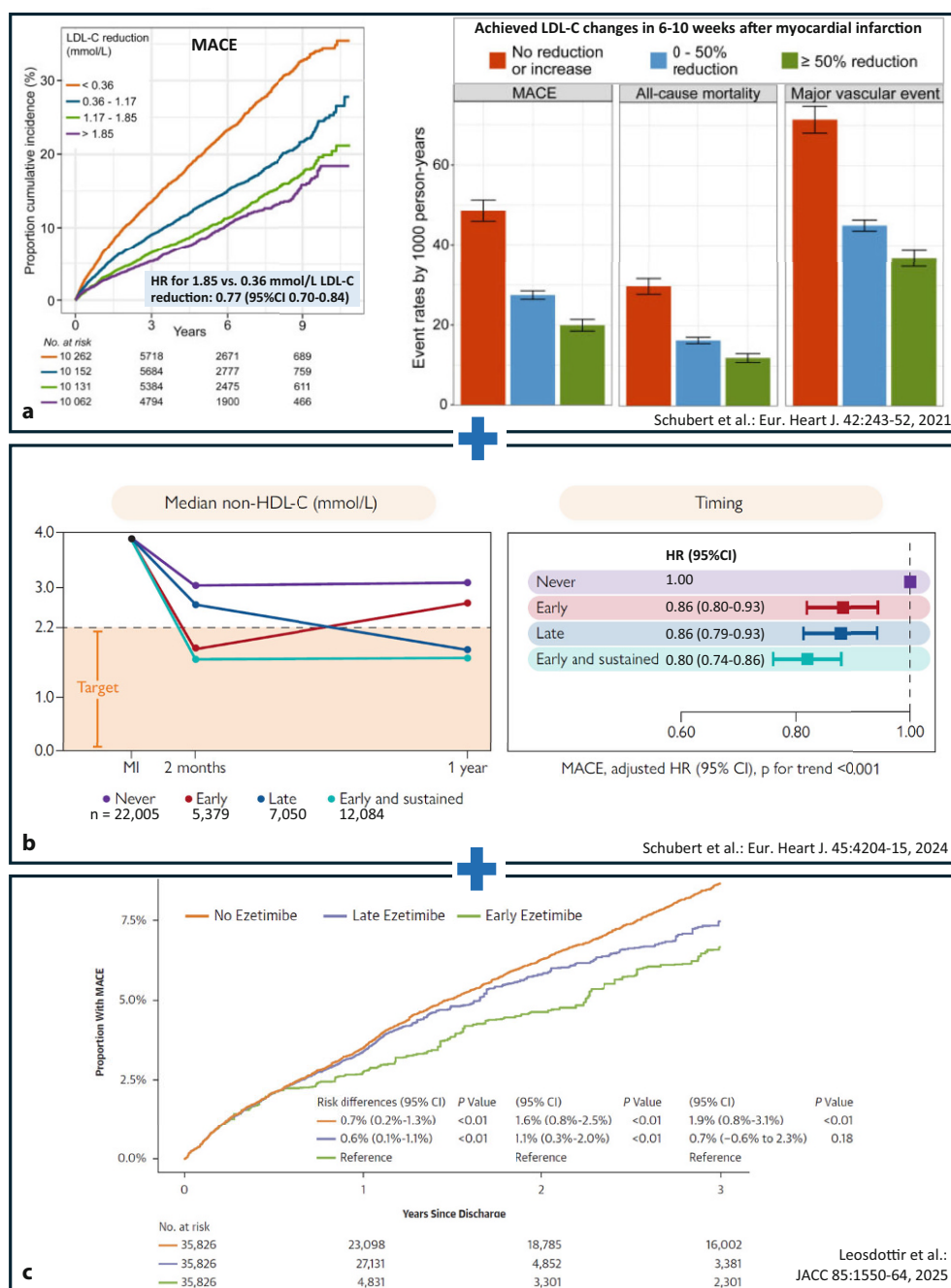
Langfristige Umstellungen sind kurzen Interventionen hinsichtlich der kardiovaskulären Risikoreduktion überlegen. Dies sollte auch in der Kommunikation einen wesentlichen Punkt darstellen.

Nahrungsfette stellen einen wesentlichen Modulator der LDL-C-Konzentration dar. Daten aus der Grundlagenforschung, aus metabolischen Stoffwechselstudien, Kohortenstudien sowie aus randomisierten kontrollierten Studien zeigen übereinstimmend, dass eine höhere Zufuhr gesättigter Fettsäuren den LDL-C-Spiegel erhöht und das Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen steigert, insbesondere wenn gesättigte Fettsäuren ungesättigte Fettsäuren oder ballaststoffreiche Kohlenhydrate ersetzen [40–42]. Beispielsweise zeigte eine Metaanalyse qualitativ hochwertiger randomisiert kontrollierter Studien, dass der Ersatz gesättigter Fettsäuren durch ungesättigte Fettsäuren das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen um etwa 30 % senkt [43]. Gesättigte Fettsäuren sind typischerweise bei Raumtemperatur fest und kommen in hohen Mengen in tierischen Produkten (z.B. fettreichem Fleisch, Schweineschmalz, Rindertalg und Milchlakt) sowie in tropischen Ölen (Kokosfett und Palmöl) vor. Palmöl wird (oft nach vollständiger Härtung) in verarbeiteten Lebensmit-

teln und Snacks (z.B. Kuchen, Torten, Keksen, Muffins, Donuts) sowie in pflanzlichen Margarinen und Butterersatzprodukten eingesetzt. Die Zufuhr gesättigter Fettsäuren sollte bei Erwachsenen auf <7 % der täglichen Gesamtenergiezufuhr begrenzt werden [44, 45]. Industriell hergestellte Transfettsäuren aus partiell gehärteten Ölen erhöhen ebenfalls den Serum-LDL-C-Spiegel.

Ungesättigte Fettsäuren sind in der Regel bei Raumtemperatur flüssig und umfassen einfach ungesättigte Fettsäuren (MUFA) und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (PUFA). PUFA und in geringerem Ausmaß auch MUFA senken den LDL-C-Spiegel, wenn sie isokalorisch gesättigte Fettsäuren ersetzen [40–43, 46]. Pflanzliche Quellen für PUFA und MUFA sind unter anderem Nüsse, Samen, Avocado und flüssige pflanzliche Öle (z.B. Oliven-, Raps-, Soja-, Mais- und Sonnenblumenöl). Trotz vielfacher Behauptungen, dass Samenöle grundsätzlich schädlich seien, zeigen klinische Studien konsistent, dass sie den LDL-C-Spiegel senken und das kardiovaskuläre Risiko reduzieren, wenn sie anstelle von Lebensmitteln verzehrt werden, die reich an gesättigten Fettsäuren sind [47].

Ballaststoffe spielen ebenfalls eine wichtige Rolle bei der Beeinflussung der LDL-C-Konzentration



**Abb. 6** Entwicklung der Evidenz für eine lipidsenkende Therapie beim akuten Koronarsyndrom – die SWEDEHEART-Triologie. Diese Studien liefern Informationen über die Lipidwerte bei der Erstvorstellung von Personen mit akutem Koronarsyndrom (ACS) und deren anschließende Behandlung sowie über den Zusammenhang dieser Werte mit dem Risiko für weitere schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse (MACE). **a** Die Veränderung des LDL-C-Wertes zwischen der Aufnahme und der Nachuntersuchung sagte die Ergebnisse voraus und zeigte, dass diejenigen mit der größten LDL-C-Senkung gegenüber dem Ausgangswert das geringste Risiko für MACE und Mortalität aufwiesen. **b** veranschaulicht die Lösung bzw. das Ziel für die Umsetzung hinsichtlich der Bedeutung des Zeitpunkts der Non-HDL-C-Senkung und der Vorteile einer anhaltenden Senkung für die Langzeitergebnisse. Das geringste Risiko wurde bei Personen erreicht, bei denen die Non-HDL-C-Zielwerte bis Woche 12 erreicht und über 1 Jahr auf-

rechterhalten wurden. Eine frühe, aber nicht anhaltende Erreichung der Non-HDL-C-Zielwerte oder eine verzögerte Erreichung war nicht so gut, aber besser als das Nichterreichen der Non-HDL-C-Zielwerte. **c** zeigt den Verlauf, wobei der frühzeitige Einsatz einer Kombinationstherapie mit hoch dosierten Statinen und Ezetimib innerhalb von 12 Wochen die besten Ergebnisse lieferte, verglichen mit einem verzögerten Einsatz der Kombinationstherapie zwischen 12 Wochen und 16 Monaten, wobei die Monotherapie mit hoch dosierten Statinen die schlechtesten Ergebnisse aufwies. Die in dieser Abbildung dargestellten Zahlen wurden in den Referenzen [28, 30, 31] veröffentlicht und werden hier unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben und angepasst. Diese Abbildung wurde in Ray & Kronenberg [23] veröffentlicht und wird hier in leicht modifizierter Form unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben

**Tab. 5** Empfehlungen zur lipidsenkenden Therapie bei Personen mit akuten Koronarsyndromen

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Klasse |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Eine Intensivierung der lipidsenkenden Therapie während des Index-Krankenhausaufenthalts aufgrund eines ACS wird für Personen empfohlen, die vor der Einweisung bereits eine lipidsenkende Therapie erhielten, um den LDL-C-Spiegel weiter zu senken                                                                   | I      |
| Die Einleitung einer Kombinationstherapie mit hoch dosierten Statinen und Ezetimib während des Index-Krankenhausaufenthalts wegen ACS sollte bei Personen erwogen werden, die zuvor noch nicht behandelt wurden und bei denen nicht zu erwarten ist, dass sie das LDL-C-Ziel mit einer Statintherapie allein erreichen | Ila    |
| Tabelle entnommen und adaptiert aus Mach et al. [3]                                                                                                                                                                                                                                                                    |        |

und kommen ausschließlich in pflanzlichen Lebensmitteln vor (Obst, Gemüse, Hülsenfrüchte, Getreide, Nüsse und Samen). Lösliche Ballaststoffe haben einen stärkeren Effekt auf die Senkung des LDL-C und sind in relativ höheren Mengen in Hülsenfrüchten, Obst, Gemüse, Gerste und Hafer enthalten. Trotz der nachgewiesenen Vorteile von Ballaststoffen hinsichtlich der LDL-C-Senkung und der Reduktion des kardiovaskulären Risikos erreichen etwa 95 % der westlichen Bevölkerung nicht die empfohlene Mindestzufuhr von  $\geq 14,6$  g Ballaststoffen pro 1000 kcal und Tag (Ziel:  $\geq 25$  g/Tag für Frauen,  $\geq 30$  g/Tag für Männer) [48].

In Europa wird derzeit die mediterrane Diät bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen empfohlen. Die mediterrane Ernährungsweise zeichnet sich durch eine hohe Zufuhr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten, Nüssen, Hülsenfrüchten und Olivenöl, eine moderate Zufuhr von Fisch, Milchprodukten und Geflügel sowie eine geringe Zufuhr von rotem Fleisch und Süßwaren aus. Obwohl bestimmte Ausprägungen der mediterranen Ernährung keinen oder nur einen geringen Einfluss auf LDL-C zeigen, sind stärker pflanzenbasierte Varianten mit einer Senkung des LDL-C assoziiert [49–54].

Generell sind vegetarische, vegane sowie überwiegend pflanzenbetonte Ernährungsformen im Vergleich zu den meisten anderen Ernährungsweisen mit einer Senkung des LDL-C assoziiert. Metaanalysen zeigen, dass vegetarische Ernährungsformen in randomisierten kontrollierten Studien zu einer durchschnittlichen Reduktion des LDL-C um etwa 10 % führen [55].

Die Dietary Approaches to Stop Hypertension „DASH-Diät“ empfiehlt eine erhöhte Zufuhr von Obst, Gemüse, Vollkornprodukten und fettarmen Milchprodukten bei gleichzeitiger Reduktion der Aufnahme von Lebensmitteln mit hohem Gehalt an gesättigten Fettsäuren, Natrium und zugesetztem Zucker. Im Vergleich zu einer typischen westlichen Ernährung ist die DASH-Ernährung mit einer durchschnittlichen Senkung des LDL-C um etwa 11 mg/dL assoziiert [56, 57].

Die Portfolio-Diät stellt eine pflanzenbasierte, ballaststoffreiche Ernährungsstrategie ( $> 70$  g Ballaststoffe/Tag) dar, die gezielt mehrere Nahrungsmittelkomponenten integriert, für die eine evidenzbasierte, un-

abhängige Senkung des LDL-C beschrieben ist. Hierzu zählen insbesondere Sojaprotein und Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen sowie Gemüse mit hohem Anteil an viskösen Ballaststoffen und einfach ungesättigten Fettsäuren (MUFA). In kontrollierten Interventionsstudien konnte unter Anwendung der Portfolio-Diät eine Reduktion des LDL-C von bis zu 35 % nachgewiesen werden [58, 59].

Bewegung bzw. intensive Bewegung kann mangels entsprechend robuster Daten als zielgerichtete Therapie zur Senkung des LDL-C nicht empfohlen werden. Unumstritten bleibt jedoch, dass körperliches Training auf mehrere andere Risikofaktoren einen günstigen Einfluss hat.

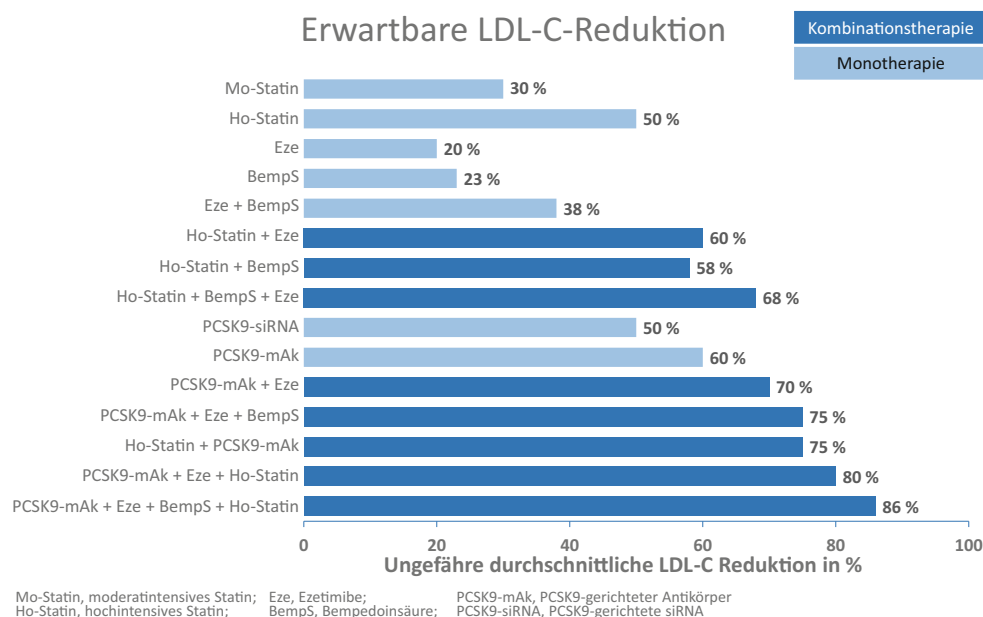
Trotz der Tatsache, dass viele Behandelnde durch unzureichende ernährungsmedizinische Ausbildung und/oder zeitliche Limitationen eingeschränkt sind, stellt die Ernährungsberatung durch eine/n qualifizierte/n Diätolog:in eine wichtige Komponente dar – nicht nur zur Verbesserung der LDL-C-Werte, sondern auch zur Reduktion atherosklerotischer kardiovaskulärer Ereignisse. Eine nachhaltige Implementierung ernährungsbasierter Präventionsstrategien erfordert nicht nur ärztliche Beratung, sondern auch eine strukturelle Verankerung diätologischer Leistungen in der Primärversorgung und deren entsprechende Finanzierung.

## 12.2 Medikamentöse Behandlung

Für die medikamentöse Behandlung von erhöhten Lipidwerten steht neben Lebensstilveränderung ein sehr breites Spektrum an Medikamenten mit unterschiedlichen Angriffspunkten zur Verfügung. Die Wahl der Medikamente richtet sich – wie in Abb. 5 dargestellt – einerseits nach dem kardiovaskulären Risiko und den damit verbundenen anzustrebenden Zielwerten, eventuell bereits erfolgter Vorbehandlung mit lipidsenkenden Medikamenten sowie der Verträglichkeit einzelner Substanzen. Daneben sind auch die Kosten ein Faktor, da man in den allermeisten Fällen primär mit einer kostengünstigen Therapie mit hochwirksamen Statinen kombiniert mit Ezetimib das Auslangen findet. Je nach Therapieziel lässt sich aber oftmals schon von vorneherein sagen, dass man mit Kombinationstherapien arbeiten wird müssen, um das jeweilige Therapieziel zu erreichen. Im Folgenden werden die einzelnen medikamentösen Therapiemöglichkeiten besprochen, und in Abb. 7 sind die erwartbaren LDL-C-Reduktionen der jeweiligen Monotherapien sowie der wichtigsten Kombinations-therapien dargestellt.

### 12.2.1 Statine

Statine sind seit der 4S-Studie (Simvastatin Scandinavian Survival Study) das Rückgrat der Cholesterinsenkenenden Therapie [60]; 4444 kardiovaskulär vorerkrankte Personen erreichten durch eine Therapie mit 20 mg Simvastatin nach einer medianen Behand-



**Abb. 7** Erwartete LDL-C-Senkung durch die Verwendung von Monotherapien sowie Kombinationstherapien. Die Intensität der Therapie sollte so gewählt werden, dass die empfohlenen Zielwerte auf Basis des geschätzten ASCVD-Risikos einer gegebenen Person erreicht werden. Besonders hervorgehoben sei, dass jede absolute Senkung des LDL-C um 39 mg/dL das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um ca. 20 % senkt. Anmerkung: Für die PCSK9-gerichtete siRNA-Therapie (Inclisiran) liegen zum Zeitpunkt der Drucklegung dieses Artikels

noch keine klinischen Endpunktdaten vor (werden für 2026 erwartet). Das Ausmaß der LDL-C-Senkung bei Kombination mit anderen Wirkstoffklassen dürfte in etwa 5–10 % niedriger sein im Vergleich zu PCSK9-gerichteten Antikörpern. Die Daten wurden dem 2025 Focused Update der ESC/EAS Dyslipidämie Guidelines [3] entnommen und durch Daten für Inclisiran ergänzt. Hinsichtlich moderat (Mo-Statine) und hoch dosiertem Statin (Ho-Statine) s. Tab. 6

lungszeit von 5,4 Jahren eine Absenkung der Mortalität um 30 %. Auf die ersten Statine wie Simvastatin, Lovastatin und Pravastatin wurden in Folge höher potente Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin) entwickelt, die eine im Schnitt deutlich stärkere Absenkung des LDL-C erreichen (in den jeweiligen Höchstdosen: Pravastatin 30 %, Simvastatin 39 %, Atorvastatin 51 %, Rosuvastatin 55 %) [61]. Dabei gilt die „Rule of 6“: eine Verdopplung der Statindosis bringt nur mehr eine ca. 6 % stärkere Absenkung des LDL-C [62].

Die Tab. 6 zeigt die pharmakokinetischen Profile und weitere Differenzen von Rosuvastatin und Atorvastatin [63]. Wegen ihrer höheren Potenz, der guten Verträglichkeit, eines geringeren Interaktionspotenzials und eines frei wählbaren Einnahmezeitpunktes aufgrund der langen Halbwertszeit sollten bis auf einzelne Ausnahmen nur mehr diese beiden Substanzen verwendet werden. Simvastatin mit seinem hohen Interaktionspotenzial, seiner kurzen Halbwertszeit und vergleichsweise schwachen Wirkung sowie das ebenso nur schwach wirkende Pravastatin sollten in der Routine nicht mehr verwendet werden (s. FAQ-13).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Statinen sind Muskelschmerzen und ein Anstieg der Transaminasen. Hydrophile Statine wie Rosuvastatin werden vereinzelt mit einem höheren Risiko für Erhöhungen der Transaminasen verbunden, lipophile Statine wie

Atorvastatin eher mit CK-Erhöhungen, insbesondere in höheren Dosierungen [65].

In einer großen Metaanalyse von 19 placebokontrollierten Studien zeigten sich in einer medianen Nachbeobachtungszeit von 4,3 Jahren bei 27,1 % der statinbehandelten Personen Muskelschmerzen oder Muskelschwäche, im Vergleich zu 26,6 % in der Placebogruppe. Dies entsprach einer relativen Risikoerhöhung von 3 % (im ersten Jahr von 7 %, nach dem ersten Jahr kein Unterschied mehr). Es zeigt aber auch, dass der überwiegende Anteil von Muskelbeschwerden (>90 %) andere Ursachen hat [66]. Das gering erhöhte Risiko für Muskelsymptome ist somit deutlich niedriger als die kardiovaskulären Vorteile.

Statinunverträglichkeit kann auch eine molekularbiologische Grundlage haben, wie dies für Simvastatin aufgeklärt wurde: Dieses bindet direkt an den Ryanodin-Rezeptor Typ 1 (RyR1) im Skelettmuskel und kann so über veränderte Kalziumsignalwege zu Muskelschwäche führen [67]. Ähnliche Ergebnisse wurden für Atorvastatin oder Rosuvastatin beschrieben [68].

Während erhöhte Transaminasen (GPT bzw. ALAT und GOT bzw. ASAT) unter Statintherapie häufiger vorkommen, gibt es nur wenige Hinweise auf eine klinisch oder histologisch relevante Leberschädigung. Das Risiko einer schweren statininduzierten Hepatotoxizität ist sehr gering (0,001 %). Bei einer Erhöhung der Transaminasen über den 3-fachen oberen Normwert sollte das Statin für 4 bis 6 Wochen pausiert

**Tab. 6** Eigenschaften und Unterschiede zwischen Rosuvastatin und Atorvastatin. (Nach [63, 64]).

|                                                           | Rosuvastatin       | Atorvastatin      |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------|
| <i>Erforderliche Dosis zur Absenkung von LDL-C um ...</i> |                    |                   |
| – 30–40 %                                                 | 5 mg*              | 10 mg*            |
| – 41–45 %                                                 | 5–10 mg*           | 20 mg*            |
| – 46–50 %                                                 | 10–20 mg**         | 40 mg**           |
| – 51–55 %                                                 | 20 mg**            | 80 mg**           |
| – 56–60 %                                                 | 40 mg**            | –                 |
| <i>Höchststdosis</i>                                      | 40 mg              | 80 mg             |
| <i>Halbwertszeit</i>                                      | 19 h               | 14 h              |
| <i>Löslichkeit</i>                                        | Hydrophil          | Lipophil          |
| <i>Abbau, Ausscheidung</i>                                | Primär renal       | Primär hepatisch  |
| <i>Abbau über Cytochrom P450</i>                          | Gering über CYP2C9 | Stark über CYP3A4 |
| * Mo-Statin: entspricht moderatintensiver Statindosis     |                    |                   |
| ** Ho-Statin: entspricht hochintensiver Statindosis       |                    |                   |

und die Leberfunktion kontrolliert werden. Nach einer Pause und Rückgang der Transaminasen kann ein Statin mit hoher Potenz in niedriger Dosis erneut begonnen werden, da der Anstieg der Transaminasen dosisabhängig ist [69]. Durch eine Kombination mit Ezetimib kann auch mit geringer Statindosis ein guter Effekt erreicht werden [70]. Genetische Varianten hepatischer Transportproteine können zu höheren Statin- und Metabolitkonzentrationen führen und damit das Risiko für Myalgien und Myopathien erhöhen. Genetische Risikoscores könnten hier in Zukunft zu einer individualisierten Therapie führen [71].

Vorsicht ist bei gleichzeitiger Zufuhr von Grapefruitsaft und Einnahme von Medikamenten geboten, die CYP3A4, CYP2C9 oder OATP- bzw. BCRP-Transporter beeinflussen (z. B. Makrolidantibiotika, Azol-Antimykotika oder antivirale Medikation bei Hepatitis). Der Einsatz von Interaktionsprüfungsprogrammen kann hier sinnvoll sein [69] (s. Kapitel 16).

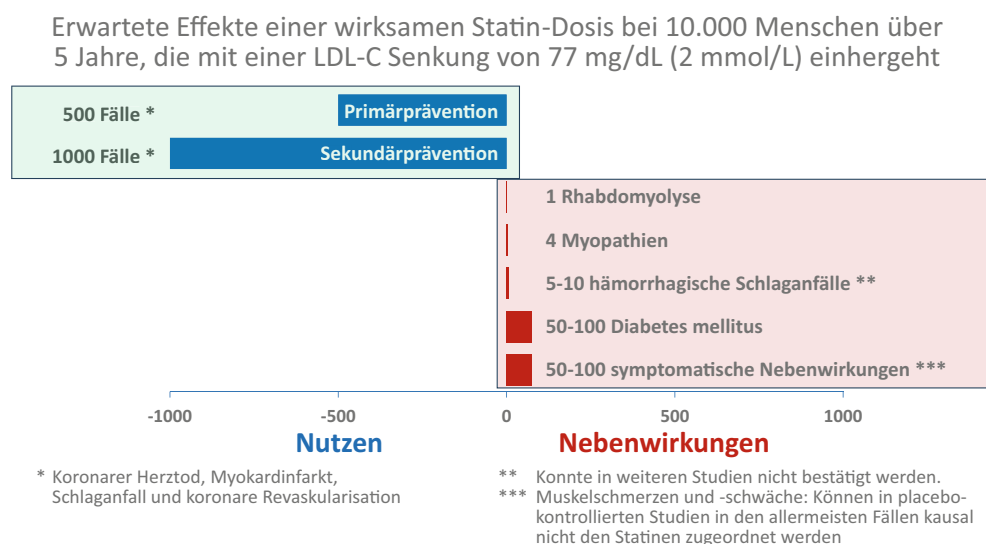
Bei gut kontrollierten, nicht dekompensierten Leberkrankheiten inklusive Hepatitis oder MASLD (metabolisch assoziierte steatotische Lebererkrankung)

sind Statine sicher. Dies ist insbesondere von Bedeutung, da diese Erkrankungen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen und eine cholesterinsenkende Therapie deswegen noch wichtiger machen [72]. Randomisierte Studien zur Statintherapie bei Leberzirrhose sind bislang begrenzt [73, 74]. Es gibt aber Daten, die zeigen, dass Statine den hepatischen Gefäßwiderstand und den portalen Druck senken [75].

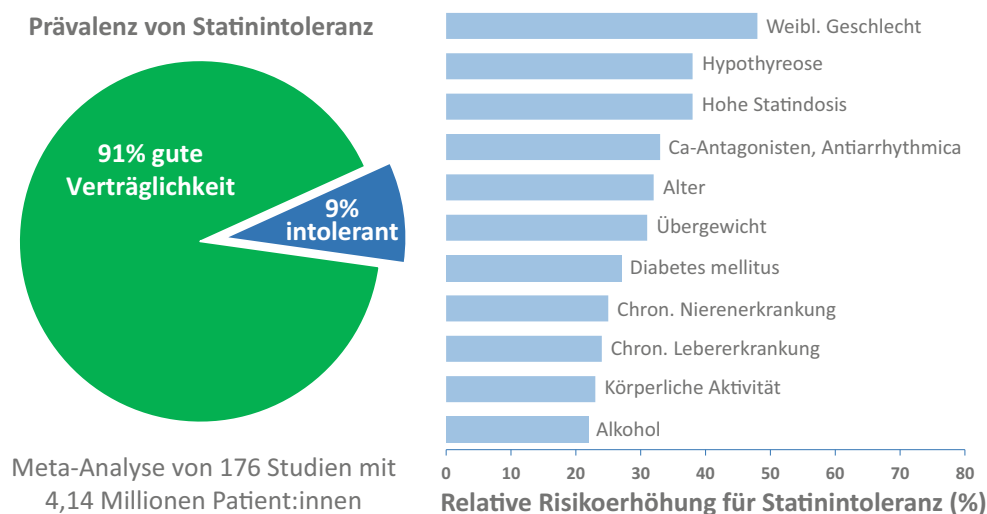
Statine können eine moderate, dosisabhängige Erhöhung der Blutzuckerwerte und in Folge eine Erhöhung der Diabetesinzidenz verursachen. Die Mehrzahl der neuen Diabetesdiagnosen tritt allerdings bei Personen mit vorbestehendem Prädiabetes auf. Im Schnitt stieg der HbA<sub>1c</sub> bei Personen ohne Diabetes mellitus bei Verwendung von hochpotenten Statinen um nur 0,08 %, bei jenen mit manifestem Diabetes mellitus um 0,14 %. Wie in Abb. 8 dargestellt, zeigen randomisierte Studien umgerechnet und in absoluten Zahlen eine zusätzliche neue Diabetesdiagnose pro 100 bis 200 über 5 Jahre mit hoch dosierten Statinen behandelte Menschen [76, 77]. Trotz dieses geringen Nachteils dominieren die kardiovaskulären Vorteile, auch bei Personen, die unter einer Statintherapie einen Diabetes mellitus entwickeln. Der kardiovaskuläre Schutz pro Absenkung des LDL-C um 39 mg/dL ist mit ca. 20 % relativer Risikoreduktion bei Menschen mit und ohne Diabetes mellitus vergleichbar, ebenso die Reduktion der Mortalität um ca. 10 %. In absoluten Prozenten profitieren Personen mit Diabetes mellitus sogar mehr als jene ohne Diabetes mellitus [78, 79] (s. FAQ-11).

**Übersicht zu Nutzen und Nebenwirkungen von Statintherapie** In einer Übersichtsarbeit von Collins und Kollegen wurden Nutzen und Nebenwirkungen einer effektiven Statinbehandlung berechnet, die LDL-C um 77 mg/dL über 5 Jahre bei 10.000 Personen senkt. Im Rahmen der Primärprävention (Menschen mit hohem Risiko) und Sekundärprävention (Menschen mit vorbestehender ASCVD) würden dadurch

**Abb. 8** Gegenüberstellung von Nutzen und Nebenwirkungen einer lang-jährigen Statintherapie. (Daten entnommen aus [76])



**Abb. 9** Verträglichkeit einer Statintherapie und Gründe für Statinintoleranz. Daten entnommen aus einer Metaanalyse von 176 Studien mit insgesamt 4.143.517 Personen [83]



üblicherweise 500 bzw. 1000 Fälle von koronarem Herztod, Myokardinfarkt, koronarer Revaskularisation und Schlaganfall verhindert (Abb. 8). Demgegenüber stehen als Nebenwirkungen 1 Fall von Rhabdomyolyse, 4 Myopathien, 5 bis 10 hämorrhagische Schlaganfälle und 50 bis 100 Fälle von T2DM. Weiters zeigen sich 50 bis 100 Fälle von Muskelschmerzen und -schwächen, die allerdings in placebokontrollierten Studien in den allermeisten Fällen kausal nicht den Statinen zugeordnet werden können [76].

In der SPARCL-Studie (und nur in dieser) zeigte sich bei Personen nach Schlaganfall oder TIA unter Therapie mit Atorvastatin eine 20%ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch eine etwas erhöhte Rate von intrazerebralen Blutungen [80], die sich in weiteren Analysen nicht bestätigte [81]: Eine neuere große dänische Registerstudie mit Propensity-Score Matching bestätigte dies in einer 10-jährigen Beobachtungsphase nicht; ganz im Gegenteil zeigte sich ein Trend zu reduzierter Wahrscheinlichkeit für intrazerebrale Blutungen [82].

Eine Metaanalyse von 176 Studien mit insgesamt 4.143.517 Personen hat ergeben, dass 91% der Personen Statine gut vertragen und nur 9% der Personen eine Statinintoleranz nach international gültigen Kriterien beobachtet haben (Abb. 9). Auffällig war, dass diese Intoleranz in den 112 randomisiert kontrollierten Studien mit 4,9% signifikant niedriger war als in den Kohortenstudien mit 17%. Dies bedeutet, dass Statinintoleranz niedriger als erwartet ist, v. a. wenn für die Diagnostik standardisierte Kriterien herangezogen werden. Diese Ergebnisse stützen das Konzept, dass die Prävalenz der vollständigen Statinintoleranz häufig überschätzt werden dürfte, und unterstreichen die Notwendigkeit einer sorgfältigen Beurteilung von Personen mit potenziellen Symptomen im Zusammenhang mit Statinintoleranz. Die behandelnden Ärzt:innen sollten diese Ergebnisse nutzen, um Personen zur Einhaltung der Statintherapie zu ermutigen, da die Nutzen-Risiko-Abwägung eindeutig für den Nutzen spricht [83].

In dieselbe Kerbe schlägt eine Metaanalyse von 19 Studien mit insgesamt 123.940 Personen, die überprüfte, wie viele von 66 in diversen Fachinformationen genannten möglichen Nebenwirkungen einer Statintherapie – abseits der gesicherten muskulären und gering prodiabetogenen Nebenwirkungen – einer Überprüfung durch ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien ausreichender Größe, zeitlicher Länge und Qualität standhielten. Nicht verblindete und nicht randomisierte Studien wurden bewusst ausgeschlossen, da sie oft zu Fehleinschätzungen führen. Es zeigte sich, dass nur 4 von 66 genannten Nebenwirkungen dieser qualitativen Untersuchung im Vergleich zu Placebo standhielten, wobei die Unterschiede sehr gering waren. Es waren dies eine Erhöhung der Lebertransaminasen bei Statinanwender:innen (0,30 vs. 0,22 % pro Jahr), andere Leberfunktionsstörungen (0,25 vs. 0,20 % pro Jahr), Veränderung der Harnkomposition im Sinne einer Proteinurie oder Albuminurie (0,21 vs. 0,18 % pro Jahr) und Ödembildungen (1,38 vs. 1,31 % pro Jahr). Nur der Effekt auf die Leberfunktion war dosisabhängig. Die Autor:innen konkludieren, dass viele Fachinformationen das Risiko unerwünschter Wirkungen überschätzen und an das Ergebnis harter Evidenz angepasst werden sollten [84].

Ein gutes Hilfsmittel, um Statin-assoziierte Muskelbeschwerden (SAMS) von anderen Muskelbeschwerden zu unterscheiden, ist der Rosenson-Score [85]. Dieser ist in Abb. 10 dargestellt.

Die weitere Vorgangsweise zur Symptomabklärung und Therapieanpassung ist in Abb. 11 dargestellt.

#### 12.2.2 Cholesterin-Resorptionshemmer (Ezetimib)

Ezetimib – der einzige Vertreter dieser Klasse – inhibiert den Steroltransporter Niemann-Pick-C1-Like1 (NPC1L1), der an der luminalen Seite der Enterozyten lokalisiert ist [86]. Dadurch wird eine ca. 20%ige Senkung des LDL-C erreicht. Der selektive Mechanismus führt zu keiner Resorptionsstörung von weiteren

**Abb. 10** Rosenson-Score zur Diagnostik von Statin-assoziierten Muskelbeschwerden (SAMS)

#### Rosenson-Score zur Diagnostik von Statin-assoziierten Muskelbeschwerden (SAMS)

| Klinische Symptomatik                                                                     | Punkte | Punkte bei Patient:in |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------|-----------------------|
| Lokalisation / Verteilungsmuster der Schmerzen*                                           |        |                       |
| Symmetrisch Hüftbeuger / Oberschenkel                                                     | 3      |                       |
| Symmetrisch Wade                                                                          | 2      |                       |
| Symmetrisch Schultergürtel                                                                | 2      |                       |
| Unspezifisch asymmetrisch / intermittierend                                               | 1      |                       |
| Zeitlicher Zusammenhang mit Beginn der Statineinnahme                                     |        |                       |
| Symptome nach <4 Wochen                                                                   | 3      |                       |
| Symptome nach 4-12 Wochen                                                                 | 2      |                       |
| Symptome nach >12 Wochen                                                                  | 1      |                       |
| Symptomatik nach Absetzen der Statine                                                     |        |                       |
| Besserung innerhalb von <2 Wochen                                                         | 2      |                       |
| Besserung innerhalb von 2-4 Wochen                                                        | 1      |                       |
| Besserung innerhalb von >4 Wochen                                                         | 0      |                       |
| Symptome nach neuerlicher Einnahme von Statinen                                           |        |                       |
| Symptome treten innerhalb von <4 Wochen wieder auf                                        | 3      |                       |
| Symptome treten innerhalb von 4-12 Wochen wieder auf                                      | 1      |                       |
| Gesamt-Punktezahl                                                                         |        |                       |
| Auswertung: 9-11 Punkte: wahrscheinlich; 7-8 Punkte: möglich; <7 Punkte: unwahrscheinlich |        |                       |

\* Falls für diese Frage mehr als eine Antwort zutrifft, wird nur die höchste Punktezah

fettlöslichen Nährstoffen, ebenso sind keinerlei muskelspezifische Nebenwirkungen zu erwarten.

In der IMPROVE-IT-Studie konnte durch den Einsatz von Ezetimib zusätzlich zu einer Statintherapie eine Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte erzielt werden [35]. Da eine Verdoppelung der Statindosis nur in einer zusätzlichen ca. 6%igen LDL-C-Senkung resultiert, wohingegen durch die additive Gabe von Ezetimib eine ca. 20%ige LDL-C-Senkung erreicht werden kann, ist Ezetimib ein idealer Kombinationspartner (s. FAQ-07). Auch positive Effekte von Kombinationstherapien mit Bempedoinsäure sowie PCSK9-gerichteten Therapien sind durch Studiendaten gut dokumentiert [87, 88]. Ezetimib wird ausschließlich in einer Dosierung (10 mg) 1-mal täglich eingenommen, Dosisanpassungen sind weder bei milden Leberfunktionsstörungen noch bei leicht bis schweren Nierenfunktionseinschränkungen erforderlich. Genetische Varianten im *NPC1L1*-Gen sowie interindividuelle Unterschiede in der intestinalen Cholesterinabsorption beeinflussen die LDL-Cholesterin-Antwort auf Ezetimib, was auf ein pharmakogenetisches und metabolisches Response-Spektrum hinweist, auch wenn die Daten bislang heterogen sind [89]. Auch bei Personen mit Diabetes mellitus wirkt Ezetimib im Schnitt ein wenig stärker, möglicherweise durch eine

Hochregulation des NPC1L1-Rezeptors [70]. Häufigste Nebenwirkungen von Ezetimib sind Flatulenz und Diarrhö.

#### 12.2.3 Bempedoinsäure

Als ergänzende bzw. alternative orale lipidsenkende Therapie steht seit 2020 die Bempedoinsäure zur Verfügung. Durch die selektive Aktivierung von ACSVL1 wird die ATP-Citrat-Lyase gehemmt, wodurch die hepatische Cholesterinbiosynthese 2 Schritte oberhalb der HMG-CoA-Reduktase (das von Statinen gehemmte Enzym) blockiert und in Folge die LDL-Rezeptordichte erhöht wird [90]. Da die Bempedoinsäure als Prodrug aufgenommen wird und die enzymatische Aktivierung primär in den Hepatozyten erfolgt, wohingegen die enzymatische Aktivierung in den Myozyten fehlt, sind keine spezifischen muskulären Nebenwirkungen zu erwarten [91]. Die LDL-C-Senkung in der Monotherapie beträgt ca. 17–28%; wenn man das verfügbare Kombinationspräparat mit Ezetimib verwendet, kann eine ca. 37%ige Reduktion erzielt werden [92, 93]. In der CLEAR-Harmony-Studie wurde durch die zusätzliche Gabe von Bempedoinsäure zu einer Statintherapie LDL-C bei Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen oder familiärer Hypercholesterinämie signifikant um 16,5% gesenkt [94].

## Vorgehen bei Muskelsymptomen (z.B. Schmerzen, Krämpfe ...) bei Statintherapie

### Ausschluss anderer Ursachen für Muskelsymptome:

- Muskelkater und Überlastung
- Degenerative und rheumatische Erkrankungen
- Endokrine Störungen (Diabetes mellitus, Schilddrüse)
- Infektionen
- Elektrolytstörungen und Niereninsuffizienz
- Vitamin-D-Mangel
- Neurologische Erkrankungen (Polyneuropathie, Myasthenie, Muskeldystrophien)
- Medikamenteninteraktionen (z.B. Fibrate, Immunsuppressiva, Steroide, Antimalariamittel, Colchicin, Amiodaron, Penicillamin, Interferone, Zytostatika, Antikonvulsiva ...)
- Alkohol

### Wenn LDL-C-Ziel nicht erreicht:

Kombination der höchstverträglichen Statindosis mit:

- Ezetimib
- Ezetimib + Bempedoinsäure
- PCSK9-gerichtete Therapien

### Ausführliches Gespräch mit Patient:in

- Nutzen-Risiko-Abwägung von Statinen
- Langfristige Risikoreduktion durch Statine

### Statin-Auslassversuch über 3-4 Wochen

Keine Symptombesserung: → neuerliche Suche nach sekundären Ursachen

### Bei Rückbildung der Symptome: neuerlich Statin

- Verwendung eines anderen Statins
- Beginn mit sehr niedriger Dosis
- Langsame Dosissteigerung (z.B. alle 2 Wochen) um die höchste tolerierbare Dosis zu finden

### Messung des LDL-C-Spiegels

**Abb. 11** Vorgangsweise für die Abklärung von Muskelbeschwerden bei Statintherapie und eventueller Therapieanpassung

In einer Metaanalyse kam es unter Therapie weder zu vermehrten Fällen von T2DM noch zu einer Verschlechterung der glykämischen Kontrolle. Als zusätzlicher Vorteil der Therapie ist außerdem eine signifikante Senkung des hsCRP beobachtet worden [95].

Seit 2023 liegt mit der CLEAR-Outcomes-Studie eine kardiovaskuläre Endpunktstudie vor, in der eine signifikante 13 %ige Senkung des zusammengesetzten 4-Punkt-MACE (nichtfataler Myokardinfarkt, nichtfataler Schlaganfall, koronare Revaskularisation sowie kardiovaskulärer Tod) gezeigt werden konnte [95]. Als weitere Besonderheit dieser Studie lassen sich noch eine verhältnismäßig große Primärpräventionsgruppe sowie ein hoher Anteil an Personen mit T2DM hervorheben, die in ähnlichem Ausmaß von der Therapie profitiert haben.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen bestätigt sich sowohl in den Studien sowie auch im klinischen Alltag die durch den Wirkmechanismus zu erwartende gute Verträglichkeit betreffend muskuläre Nebenwirkungen. Durch einen spezifischen Mechanismus im proximalen Nierentubulus (Hemmung des für die tubuläre Sekretion von Harnsäure und Kreatinin verantwortlichen OAT2-Transporters) kann es zu einem meist moderaten und reversiblen Anstieg der Harnsäurewerte sowie zu einem geringen Kreatininanstieg kommen, ohne dass in den Therapiestudien eine signifikante Häufung akuter Nierenschädigungen im Vergleich zu Placebo feststellbar war [96]. Daher sollte einerseits im Rahmen der Anamnese auch Augenmerk auf das Vor-

liegen einer Hyperurikämie bzw. einer Gichtanamnese gelegt werden sowie andererseits auch ein Monitoring der Harnsäurespiegel in Kombination mit Leber-, Nierenwerten sowie Blutbildkontrollen nach Therapiebeginn erfolgen.

Gemäß des 2025 *Focused Update der ESC/EAS Dyslipidämie Guidelines* ist der Einsatz von Bempedoinsäure bei Statintoleranz empfohlen (Klasse-I-Empfehlung) oder als Zusatz zur maximal verträglichen Dosis eines Statins mit oder ohne Ezetimib bei Personen mit hohem oder sehr hohem Risiko, um das LDL-C-Ziel zu erreichen (Klasse-IIa-Empfehlung) [3].

### 12.2.4 Gallensäurebinder

Gallensäurebinder (z.B. Colesevelam, Colestyramin) senken LDL-C dosisabhängig um etwa 10–25 % durch Unterbrechung des enterohepatischen Gallensäurekreislaufs und nachfolgende Hochregulation hepatischer LDL-Rezeptoren [2, 97, 98]. Sie sind die einzigen für die Schwangerschaft zugelassenen lipidsenkenden Medikamente [99] und werden auch bei Statintoleranz oder in Kombinationstherapie eingesetzt. Eine Kontraindikation besteht bei Hypertriglyceridämie (TG >400 mg/dL) aufgrund des potenziellen zusätzlichen Anstiegs; gastrointestinale Nebenwirkungen wie Obstipation, abdominale Schmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Übelkeit, Sodbrennen und Appetitverlust sowie eine verminderte Resorption anderer Medikamente und fettlöslicher Vitamine erfordern eine sorgfältige Anwendung und ggf. Supplementation.

Zur Vermeidung von Interaktionen sollte die Einnahme zeitlich von anderen Medikamenten getrennt erfolgen. Aufgrund der häufigen Nebenwirkungen werden Gallensäurebinder in der Praxis jedoch kaum eingesetzt.

#### 12.2.5 PCSK9-gerichtete monoklonale Antikörper

Die PCSK9-Inhibitoren Evolocumab und Alirocumab sind vollständig humane monoklonale Antikörper, die gezielt an das zirkulierende Protein Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9 (PCSK9) binden und dadurch dessen Interaktion mit dem LDL-Rezeptor verhindern. Normalerweise führt die Bindung von PCSK9 an den LDL-Rezeptor zu dessen lysosomalem Abbau, wodurch weniger Rezeptoren an der Hepatozytenoberfläche verfügbar sind. Durch die Blockade von PCSK9 wird der LDL-Rezeptorabbau gehemmt, was zu einer vermehrten Expression funktioneller LDL-Rezeptoren an der Zelloberfläche und damit zu einer gesteigerten hepatischen LDL-C-Clearance führt. Bereits nach 4 h sind >90 % aller PCSK9-Proteine durch die Antikörper gebunden, und nach 72 h ist eine deutliche LDL-C-Senkung bereits messbar [100].

Im Mittel senken PCSK9-Inhibitoren LDL-C um ca. 60 %, unabhängig von der Hintergrundtherapie, und können in maximaler Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien LDL-C bis zu 86 % reduzieren (s. Abb. 7). Die monoklonalen Antikörper sind auch bei Statintoleranz in Kombination mit Ezetimib und/oder Bempedoinsäure wirksam [101] und senken LDL-C bei Menschen mit T2DM oder anderen Hochrisikokonstellationen gleichermaßen effektiv. Aufgrund des erhöhten absoluten kardiovaskulären Risikos profitieren diese Risikogruppen besonders von der LDL-C-Senkung. Die Therapie ist immer als Ergänzung zu sehen, d. h. eine vorbestehende Statin- und/oder Ezetimib-Therapie sollen bei guter Verträglichkeit nicht abgesetzt werden.

Als positive „Nebenwirkung“, senken PCSK9-Inhibitoren Lp(a) um 20–30 %, wobei jedoch keine eigenständige Zulassung für die Therapie einer isolierten Lp(a)-Erhöhung besteht und die dadurch erzielte Risikoreduktion nur abgeschätzt werden kann: Aus einer Berechnung der Odyssee Outcomes-Studie ging hervor, dass bei Personen mit Lp(a)-Konzentrationen über 60 mg/dL ungefähr ein Viertel der absoluten Risikoreduktion durch Senkung der Lp(a)-Konzentrationen verursacht worden sein dürfte [102].

In den großen Endpunktstudien FOURIER (Evolocumab) [26] und ODYSSEY Outcomes (Alirocumab) [27] wurde bei Personen mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung unter bestehender maximal tolerierter Statintherapie innerhalb einer medianen Beobachtungszeit von nur 2,2 bzw. 2,8 Jahren eine signifikante Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte (kombinierter primärer Endpunkt) um 15 % gezeigt. Neue bildgebende Studien mit intravasculärem Ultraschall wie die HUYGENS-Studie (Evolocumab) [38] und die PACMAN-AMI-Studie (Aliro-

cumab) [37] ergaben zudem, dass eine sehr rasche und ausgeprägte LDL-C-Senkung nach akutem Koronarsyndrom zu einer günstigen Beeinflussung von Plaquegröße und -zusammensetzung führt. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer frühzeitigen und konsequenten PCSK9-Hemmung in der Sekundärprävention bei Personen mit sehr hohem Risiko, wenn sie trotz maximal tolerierter lipidsenkender Therapie nicht im LDL-C-Zielbereich sind („strike early and strong“).

Ähnliche Ergebnisse konnten auch in der VESALIUS-Studie sogar in einem primärpräventiven Kollektiv mit Hochrisikopersonen (manifeste Atherosklerose ohne Ereignis bzw. T2DM mit Risikofaktoren) gezeigt werden. Diese wurden mit Evolocumab zusätzlich zur Standardlipidtherapie im Vergleich zu Placebo behandelt, und nach ca. 4-jähriger Nachbeobachtungszeit konnte eine signifikante 25 %ige Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse erreicht werden, wobei die Number-Needed-to-Treat (NNT) bei etwa 56 über rund 5 Jahre zur Verhinderung eines 3-Punkte-MACE und bei etwa 36–38 zur Verhinderung eines 4-Punkte-MACE lag [103].

Die monoklonalen PCSK9-Antikörper werden subkutan appliziert: Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen, Alirocumab 75 mg bzw. 150 mg alle 2 Wochen oder 300 mg alle 4 Wochen. Die Therapie ist insgesamt gut verträglich; die häufigsten Nebenwirkungen sind lokale Reaktionen an der Injektionsstelle und grippeähnliche Symptome. Neurokognitive Ereignisse traten in randomisierten Studien nicht vermehrt auf, auch langfristig zeigten sich bislang keine negativen Sicherheitssignale [21, 22, 104].

#### 12.2.6 PCSK9-gerichtete siRNA: Inclisiran

Inclisiran ist eine „small-interfering RNA“ (siRNA), die gezielt die hepatische Bildung von PCSK9 unterbindet. Nach subkutaner Injektion wird der Wirkstoff spezifisch in Hepatozyten aufgenommen, bindet an die PCSK9-mRNA und bewirkt deren Abbau. Dadurch sinkt die PCSK9-Produktion, was zu einer erhöhten LDL-Rezeptordichte an der Leberzelloberfläche und einer verstärkten LDL-C-Clearance führt. In den Phase-III-Studien ORION-9, -10 und -11 senkte Inclisiran das LDL-C bei Menschen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder bestehender ASCVD unter maximaler lipidsenkender Therapie zusätzlich um rund 50 % [105]. Inclisiran ist nach 24 h im Blut nicht mehr nachweisbar [106].

Derzeit liegen keine größeren randomisierten Studien zur Kombination von Inclisiran mit anderen lipidsenkenden Nicht-Statin-Therapien wie Ezetimib oder Bempedoinsäure vor. Um den maximalen Effekt auszuschöpfen und dem Grundprinzip „the lower the better“ zu folgen, soll die Vortherapie (Statin/Ezetimib/Bempedoinsäure) auch bei Erreichen des Zielwertes nicht abgesetzt werden.

Die Anwendung erfolgt subkutan an Tag 1 und Tag 90 sowie danach alle 6 Monate durch medizini-

schες Fachpersonal. In den Studien traten Nebenwirkungen überwiegend mild und lokal an der Injektionsstelle auf; systemische oder schwere unerwünschte Ereignisse wurden nicht vermehrt beobachtet.

Der Einfluss auf klinische Endpunkte wird derzeit in den großen kardiovaskulären Outcome-Studien ORION-4 (NCT03705234) und VICTORION-2 PREVENT (NCT05030428) mit zusammen über 30.000 Personen untersucht, die Ergebnisse werden ab 2026 erwartet. Erste gepoolte Analysen [107] deuten auf eine mögliche Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse hin, jedoch müssen die Ergebnisse erst durch diese Endpunktstudien bestätigt werden.

Inclisiran ist für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämien zugelassen, wenn mit maximal tolerierter Statintherapie allein keine ausreichende LDL-C-Senkung erzielt wird.

### 12.2.7 Fibrate

Fibrate (PPAR- $\alpha$ -Agonisten) wirken über Transkriptionsfaktoren, die verschiedene Schritte im Lipoproteinstoffwechsel regulieren. Infolgedessen zeigen Fibrate in starker Abhängigkeit von den Ausgangswerten eine moderate Wirksamkeit bei der Senkung der TG-Spiegel (20–50 %), eine geringe LDL-C-Senkung (<20 %) und einen geringen Anstieg des HDL-C-Spiegels (5–20 %) [108].

In großen Studien konnte keine Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen oder der Gesamtmortalität bei mit Statinen behandelten Personen gezeigt werden [109, 110]. Lediglich Subgruppen (Personen mit T2DM und hohen TG- sowie niedrigen HDL-C-Spiegeln) schienen von der zusätzlichen Fibrattherapie zu profitieren. In der letzten großen Fibratstudie (Pemafibrat, in Österreich nicht am Markt), der PROMINENT-Studie, wurden 10.497 Personen mit T2DM und leichter bis moderater Hypertriglyzeridämie und niedrigen HDL-C-Spiegeln vs. Placebo untersucht [111]. Auch hier zeigte sich keinerlei Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen oder der Gesamtmortalität. Daher gibt es weiterhin keine Indikation für den Einsatz von Fibraten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Interessanterweise zeigt sich unter Therapie mit Fenofibrat eine Reduktion der Progression der diabetischen Retinopathie [112, 113]. Eine schwächere, aber auch positive Datenlage besteht zu diabetischer Neuropathie [114]. Eine Bewertung dieser Daten durch internationale Leitlinien liegt nicht vor.

Bei stark (>500 mg/dL) und insbesondere bei extrem (>880 mg/dL) erhöhten Triglyzeridspiegeln (s. auch Tab. 8) können Fibrate zusätzlich zu weiteren wesentlichen Maßnahmen (Lebensstil-/Diabetesoptimierung, Vermeidung von Alkohol etc., Details s. Kapitel 14.5.1 und Abb. 16) zur Prophylaxe einer Hypertriglyzeridämie-induzierten Pankreatitis eingesetzt werden, auch wenn hierfür Daten aus randomisierten kontrollierten Studien fehlen.

Generell ist Fenofibrat gegenüber Bezafibrat wegen des deutlich geringeren Risikos für eine Rhabdomyolyse insbesondere bei Kombination mit einem Statin der Vorzug zu geben.

### 12.2.8 Omega-3-Fettsäuren

Omega-3-Fettsäuren (Eicosapentaensäure [EPA] und Docosahexaensäure [DHA]) haben in pharmakologischen Dosierungen (2–4 g/d) Einfluss auf die Zusammensetzung von Lipoproteinen und führen so zu einer Senkung von VLDL-Konzentrationen und Triglyzeriden [115]. Aus diesem Grund scheinen Omega-3-Fettsäuren ein vielversprechender Ansatz für die Senkung des erhöhten Residualrisikos bei Hypertriglyzeridämie zu sein. Die Studiendaten der letzten Jahre dazu zeigten allerdings sehr heterogene Ergebnisse, und auch in Metaanalysen konnte insgesamt keine kardiovaskuläre Risikoreduktion bzw. keine Reduktion der Gesamtsterblichkeit nachgewiesen werden [116]. Ein Erklärungsansatz für die heterogenen Ergebnisse liegt möglicherweise in der unterschiedlichen Zusammensetzung der Omega-3-Fettsäuren.

So konnte in der REDUCE-IT-Studie [117] der Einsatz von hochgereinigtem Icosapentethyl – ein stabiler Ethylester von EPA (Icosapentethyl) – bei Personen mit moderater Hypertriglyzeridämie (135–499 mg/dL) sowie manifester ASCVD bzw. Personen mit T2DM und einem zusätzlichen Risikofaktor eine signifikante 25%ige relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse vs. Placebo erzielen. Die absolute Risikoreduktion betrug 4,8 % über knapp 5 Jahre mit einer NNT von 21. Weitere sekundäre kardiovaskuläre Endpunkte wurden ebenfalls signifikant gesenkt, die Gesamtmortalität als einer der sekundären Endpunkte wurde tendenziell (aber nicht signifikant) um 13 % gesenkt. Unterstützt werden diese Daten der Behandlung mit EPA durch die JELIS-Studie [118] und die (grenzwertig signifikante) RESPECT-EPA-Studie [119]. Als mögliche Mechanismen für die positiven Effekte werden eine günstige Beeinflussung der Lipidoxidation, der Membranstruktur, von inflammatorischen Prozessen sowie der Endothelfunktion diskutiert.

In REDUCE-IT kam es zu einer geringen, aber statistisch signifikanten Zunahme an (neu aufgetretenem) Vorhofflimmern/Flattern in der Verumgruppe. Doch auch diese Gruppe zeigte einen signifikanten kardiovaskulären Vorteil. Die Erhöhung des Risikos von Vorhofflimmern steigt auch bei gemischten (DHA/EPA) marinen Fischölsupplementen mit zunehmender Dosierung an, hier jedoch ohne kardiovaskuläre Vorteile [120, 121].

In der Population der STRENGTH-Studie hingegen (56 % mit ASCVD und 70 % Personen mit T2DM), bei der ein Kombinationspräparat mit EPA und DHA zum Einsatz kam, konnte wie auch in anderen Endpunktstudien mit EPA/DHA-Kombinationen keine Reduktion der kardiovaskulären Ereignisraten gezeigt werden [122].

Als weitere Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse werden abgesehen von der Fettsäurezusammensetzung (DHA und EPA vs. EPA alleine) auch die unterschiedlichen Studienpopulationen sowie die Placeboformulierungen (Mineralöl vs. Maisöl) diskutiert [123].

In den EAS/ESC-Leitlinien spiegeln sich diese Erkenntnisse durch die Empfehlung des Einsatzes von EPA 2-mal 2 g täglich (wie in der REDUCE-IT-Studie) bei kardiovaskulären Hochrisikopersonen mit Triglyzeridwerten von 135–499 mg/dL begleitend zu einer Statintherapie zur Senkung kardiovaskulärer Ereignisse wider [3].

#### 12.2.9 Lomitapid und Evinacumab

Bei Personen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie stehen in spezialisierten Zentren zusätzliche spezifische Therapieoptionen zur Verfügung.

Das oral verabreichte Lomitapid hemmt das mikrosomale Triglyzeridtransferprotein (MTP) im endoplasmatischen Retikulum von Enterozyten und Hepatozyten und verhindert den Einbau von Triglyzeriden in ApoB-haltige Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL), wodurch es zu einer Reduktion der VLDL-Sekretion und nachfolgend zu einer Reduktion des LDL-C kommt. Lomitapid ist ausschließlich für die Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zugelassen. Trotz potenzieller Nebenwirkungen und der Erfordernis engmaschiger Kontrollen ist Lomitapid eine wichtige LDL-Rezeptor-unabhängige Therapie bei HoFH [124].

Evinacumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper gegen ANGPTL3 („angiopoietin-like protein 3“). Dieses inhibiert die Lipoproteinlipase (LPL) wie auch die endotheliale Lipase (EL). Durch die Hemmung von ANGPTL3 durch Evinacumab wird die Aktivität von LPL und EL erhöht. Dadurch kommt es zu einem vermehrten Abbau triglyzeridreicher Lipoproteine und nachfolgender Senkung der VLDL-Remnants und schlussendlich einer bis zu 50%igen LDL-C-Senkung. Dies konnte auch bei Personen mit minimaler oder fehlender LDL-Rezeptoraktivität gezeigt werden [125]. Evinacumab wird intravenös alle 4 Wochen verabreicht und ist für die Therapie der homozygoten familiären Hypercholesterinämie bei unzureichender LDL-C-Kontrolle unter maximaler lipidsenkender Behandlung zugelassen.

#### 12.2.10 Neue und mögliche künftige Therapieansätze in klinischer Testung

Auch auf die Gefahr, dass dieses Kapitel mittelfristig nicht mehr aktuell ist, werden nachfolgend laufende therapeutische Entwicklungen im Lipidstoffwechsel dargestellt, um die intensive Forschungsaktivität in diesem Bereich zu verdeutlichen. Es ist zu beobachten, dass die oralen Therapien der letzten Jahrzehnte zwischenzeitlich durch sehr potente injizierbare Therapien mit Antikörpern und mRNA-gerichtete Therapeutika bereichert wurden und es nun wiederum

einen Trend zur Entwicklung von oralen Therapeutika gibt. In weiterer Zukunft wird auch die somatische Gentherapie möglicherweise eine Rolle spielen. Die Hauptansatzpunkte bleiben allerdings weiterhin ähnlich (PCSK9, ANGPTL3, Lp(a) usw.).

PCSK9 ist eines der attraktivsten Ziele zur LDL-C-Senkung. Daraus resultieren mehrere Strategien zur gezielten PCSK9-Hemmung. Neben den am Markt befindlichen Antikörpern zur Blockierung von PCSK9 und dem siRNA-Ansatz um die Bildung von PCSK9 zu unterbinden, hat Lerodalcicep als kleines subkutan injiziertes Anti-PCSK9-Bindungsprotein bei heterozygoter FH zu einer 60%igen LDL-C-Reduktion geführt [126]. Mit Enlincide wurde in einer Phase-3-Studie ein oraler Peptidinhibitor von PCSK9 getestet, der ebenfalls bei sehr guter Verträglichkeit eine ca. 56%ige Reduktion von LDL-C gezeigt hat [127, 128]. Somatische CRISPR-Gene-editing-Programme, die PCSK9 zum Ziel haben, zeigten im Tierexperiment über mehr als ein Jahr eine ca. 70%ige Reduktion von LDL-C, und erste klinische Studien bei Personen mit heterozygoter FH und ASCVD haben bereits begonnen [129].

Zur Lp(a)-Senkung befinden sich mehrere mRNA-gerichtete Therapien und eine Therapie mit „small molecules“ in Phase-3-Studien, und die ersten Outcome-Studien werden für 2026 erwartet. Weiter befindet sich eine CRISPR/Cas9-basierte Therapie beim Menschen in der klinischen Phase-1-Studie.

Mit Obicetrapib steht ein neuer CETP-Inhibitor in klinischer Testung, der als orale Medikation mehrere Ansatzpunkte hat: Er erhöht HDL-C recht deutlich um ca. 140 %, erniedrigt LDL-C um 38 %, ApoB um 22 % und Lp(a) um 33 % [130]. In der Brooklyn-Studie zeigte sich bei Personen mit heFH, die unter maximal tolerierter lipidsenkender Therapie noch ein LDL-C  $\geq 70$  mg/dL aufwiesen, eine weitere Absenkung um 36,6 %. Weiters zeigte sich eine mittlere Reduktion der Lp(a) Spiegel um 45,9 %, das HDL-C erhöhte sich um 138,7 %, bei insgesamt guter Verträglichkeit [131]. Die Ergebnisse der kardiovaskulären Outcome-Studie PREVAIL (NCT05202509) werden für 2027 erwartet. Eine Kombination mit Ezetimib befindet sich ebenfalls in klinischer Testung.

Sowohl die Inhibition von ApoCIII als auch ANGPTL3 stellen attraktive therapeutische Ziele dar, da sie auf triglyzeridreiche Lipoproteine und deren Remnants abzielen [132]. ApoCIII-Hemmer (mehrere Substanzen als ASO bzw. siRNA in Entwicklung) bewirken eine ausgeprägte TG- und Remnant-Senkung und sind bei schweren Hypertriglyzeridämien inklusive familiärem Chylomikronämiesyndrom vielversprechend (Details s. Kapitel 14.5.5) [133]. ANGPTL3-Inhibitoren (z. B. Evinacumab) sind bei homozygoter FH bereits etabliert und führen durch ihren LDL-Rezeptor-unabhängigen Mechanismus zu einer signifikanten LDL-C-Reduktion [134, 135]. Mittelfristig wird ein Einsatz von ApoCIII- und ANGPTL3-Inhibitoren bei Hochrisikopersonen mit gemischter Dyslipidämie und hohem Anteil triglyzeridreicher Lipoproteine

**Tab. 7** Indikationen für die Lipoproteinapherese

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Primärprävention</b>                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Homozygote FH (Beginn im Kindesalter, bei nicht ausreichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit anderer Therapien)<br>Schwere heterozygote FH und LDL-C > 190 mg/dL trotz Therapiemaßnahmen                                                                                               |
| <b>Sekundärprävention</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Bei HeFH und LDL-C > 130 mg/dL sowie progredienter Atherosklerose<br>Bei progredienter Atherosklerose sowie:<br>– dokumentierter Unverträglichkeit sämtlicher medikamentöser Maßnahmen und Nicht-Erreichen der LDL-C-Therapieziele<br>– Lp(a) > 100 mg/dL (auch wenn LDL-C im Zielbereich) |
| Anmerkung: Mehrere Substanzen befinden sich in Testung oder im Zulassungsverfahren. Deswegen kann sich die Indikationsstellung kurzfristig ändern                                                                                                                                          |

trotz optimaler Standardtherapie erwartet. Für Olezarsen – einem Antisense-Oligonukleotid gerichtet auf ApoCIII – konnten sowohl eine signifikante Triglyzeridsenkung als auch eine Reduktion an Pankreatitiden erzielt werden. Kardiovaskuläre Endpunkstudien als auch Langzeitdaten dafür sind allerdings noch ausstehend. Langfristig könnten ApoCIII- und ANGPTL3-Inhibitoren eine weitere Säule zur Senkung des atherosklerotischen Restrisikos abseits der LDL-C-Senkung sowie zukünftiger Lp(a)-senkender Therapien darstellen.

### 12.3 Lipoproteinapherese

Durch den Einsatz zahlreicher neuer Therapeutika wie PCSK9-gerichteter Therapien oder Evinacumab und Lomitapid gehen die Indikationen für den Einsatz einer Lipoproteinapherese sowohl bei homozygoter als auch heterozygoter FH deutlich zurück (Tab. 7; [136]).

In der Sekundärprävention ist v. a. eine progrediente atherosklerotische Erkrankung trotz Ausschöpfung aller medikamentöser Maßnahmen in Kombination mit dem Nichterreichen des individuellen LDL-C-Ziels eine mögliche Indikation.

Des Weiteren stellen erhöhte Lp(a)-Konzentrationen bei gleichzeitig progredienter Atherosklerose (in Klinik oder Bildgebung) trotz Optimierung der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren insbesondere des LDL-C eine Indikation zur Lipoproteinapherese dar. Hier gilt in Österreich aktuell ein Grenzwert von Lp(a) > 100 mg/dL [136]. Dieser Grenzwert liegt in Deutschland bei 60 mg/dL. Im Lp(a)FRONTIERS APHERESIS trial wurde die verbleibende Notwendigkeit von Lipoprotein-Apheresebehandlungen untersucht, wenn die Behandelten entweder den Lp(a)-Senker Pelacarsen oder Placebo bekommen haben. Eine Apheresebehandlung wurde immer dann durchgeführt, wenn der Lp(a)-Wert über 60 mg/dL anstieg. Durch die 72%ige Reduktion der Lp(a)-Konzentrationen durch Pelacarsen konnten die mittleren Aphereseraten auf 0,16 gegenüber 0,93 in der Placebogruppe gesenkt werden [137].

### 12.4 Unspezifische Therapien (Nahrungsergänzungsmittel und Vitamine)

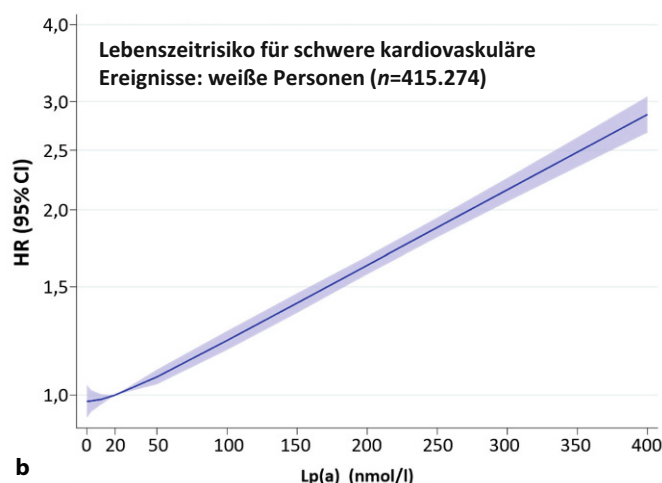
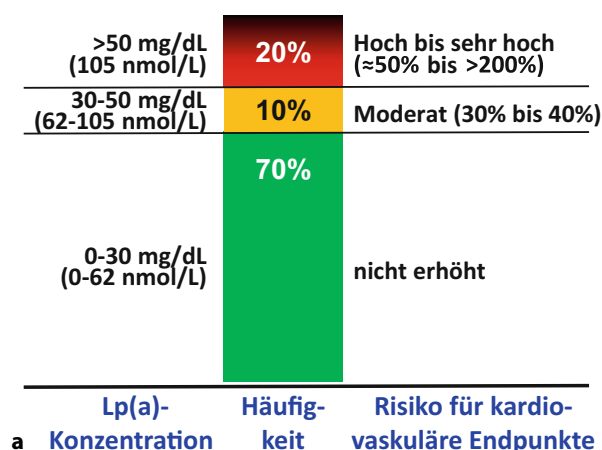
Das 2025 Focused Update enthält eine klare Empfehlung der Klasse III gegen die Verwendung von Nahrungsergänzungsmitteln, die besagt, dass „Nahrungsergänzungsmittel oder Vitamine ohne nachgewiesene Sicherheit und signifikante LDL-C-senkende Wirksamkeit nicht zur Senkung des kardiovaskulären Risikos empfohlen werden“, wobei die SPORT-Studie zitiert wird, in der niedrig dosiertes Rosuvastatin (5 mg) mit einer Reihe von vermeintlichen Nahrungsergänzungsmitteln verglichen wurde (Fischöl, Zimt, Knoblauch, Kurkuma, Pflanzensterine oder roter Hefereis mit dem Wirkstoff Monacolin K), von denen keines einen wesentlichen Unterschied bei der LDL-C-Senkung bewirkte: +5,1 % bis –6,6 % im Vergleich zu Placebo. Im Gegensatz dazu kam es mit 5 mg Rosuvastatin zu einer Senkung von –37,9 % [138]. Dies ist eine wichtige Stellungnahme, da viele Personen, die eine klare Indikation für lipidsenkende Medikamente haben, immer wieder von sich aus oder durch nicht evidenzbasierte Angebote dazu verleitet werden, die Behandlung mit nachweislich wirksamen Methoden entweder zu verzögern oder sogar abzulehnen. Einzelne Nahrungsergänzungsmittel, wie beispielsweise Pflanzensterole oder -stanole, können zwar eine moderate LDL-C-Senkung bewirken, jedoch gibt es keine belastbaren Daten zur Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte. Präparate wie roter Hefereis enthalten pharmakologisch wirksame Monacoline mit statinähnlicher Wirkung, sind jedoch hinsichtlich Standardisierung, Sicherheit und Langzeitdaten kritisch zu bewerten. Eine Substitution evidenzbasierter lipidsenkender Therapien durch rezeptfreie Nahrungsergänzungsmittel ist daher nicht gerechtfertigt.

Die Verwendung von rezeptfreien Nahrungsergänzungsmitteln sollte nicht mit den Vorteilen einer gesunden Ernährung wie der mediterranen Ernährung oder DASH verwechselt werden, die empfohlen werden (s. Kapitel 12.1).

## 13 Lipoprotein(a)

### 13.1 Epidemiologie

Hohe Lp(a)-Konzentrationen sind häufig: Ungefähr jede/r Fünfte in der Bevölkerung hat einen hohen Lp(a)-Wert von mehr als 50 mg/dL (105 nmol/L) (Abb. 12a). Zahlreiche Studien haben eine ausgeprägte Assoziation zwischen hohen Lp(a)-Konzentrationen und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt [139]. Der Zusammenhang ist zudem kontinuierlich: Das bedeutet, je höher die Konzentration ist, umso höher ist das Risiko ([140]; Abb. 12b). In einer Übersichtsarbeit aus großen dänischen Registerstudien wurde gezeigt, dass jene 5 % der Bevölkerung mit den höchsten Lp(a)-Konzentrationen (> 90 mg/dL oder 190 nmol/L) ein 3-fach erhöhtes Risiko für Herzinfarkt und Aor-



**Je höher die Lp(a)-Konzentration, umso höher ist das kardiovaskuläre Risiko**

**Abb. 12** **a** Häufigkeit der Lp(a)-Konzentrationsbereiche und Zusammenhang mit kardiovaskulären Endpunkten. **b** Diese Grafik zeigt, dass der Zusammenhang zwischen Höhe der Lp(a)-Konzentrationen und dem Lebenszeitrisiko für kardiovaskuläre Endpunkte kontinuierlich ist. Das heißt: Je höher die

Lp(a)-Konzentration, umso höher ist das kardiovaskuläre Risiko. Diese Abbildung wurde in Referenz [142] veröffentlicht und wird hier nach Übersetzung ins Deutsche unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben

tenklappenstenosen, ein 2-fach erhöhtes Risiko für periphere Atherosklerose sowie ein 1,6-fach erhöhtes Risiko für einen ischämischen Schlaganfall haben [141].

Im klinischen Alltag wird Lp(a) je nach Labor und Messverfahren entweder in mg/dL oder nmol/L angegeben. Die Angabe und Beachtung dieser Einheiten ist bei der Interpretation der Werte zu berücksichtigen (s. FAQ-17 und FAQ-18). Die Höhe der Lp(a)-Konzentrationen ist hauptsächlich genetisch festgelegt und wird durch andere Faktoren wie Ernährung und Sport nur unwesentlich beeinflusst [143]. Genetische Studien untermauern eine kausale Beziehung zwischen hohen Lp(a)-Konzentrationen und kardiovaskulären Endpunkten: Träger:innen von genetischen Varianten, die mit einer lebenslangen Erhöhung der Lp(a)-Konzentrationen einhergehen, haben gleichzeitig ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen [144, 145]. Für die klinische Praxis ist die Bestimmung von genetischen Varianten allerdings nicht empfohlen, da die Messung der Lp(a)-Konzentration wesentlich aussagekräftiger ist [140] (s. FAQ-16).

### 13.2 Bei wem und wann messen?

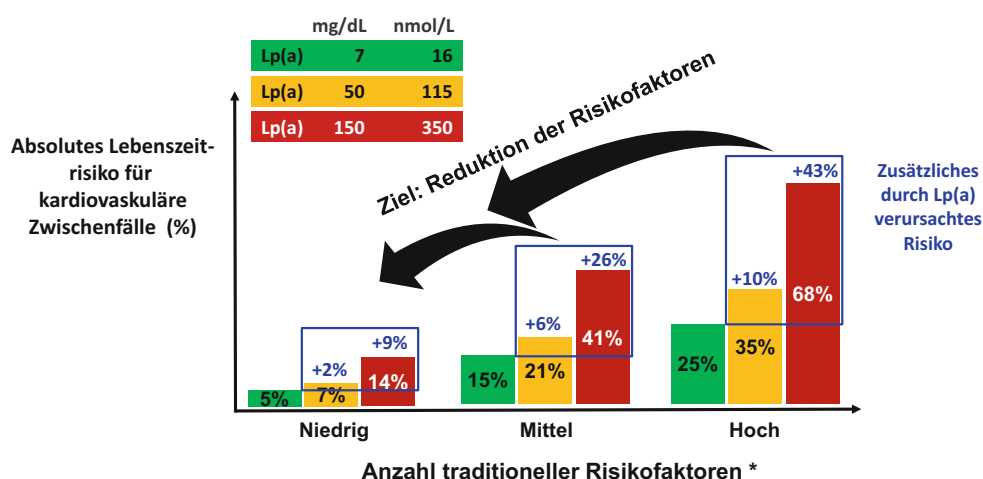
Aufgrund der Empfehlung von zahlreichen internationalen Fachgesellschaften (z.B. EAS, ESC, Canadian Cardiovascular Society, National Lipid Association, American College of Cardiology/American Heart Association sowie dem 2025 Focused Update von ESC/EAS) sollte Lp(a) bei jedem Erwachsenen zumindest 1-mal im Leben gemessen werden [2, 3, 140, 146–149]. Vor allem bei deutlich erhöhten Lp(a)-Konzentrationen sollten auch Familienmitglieder (El-

tern, Geschwister und Kinder) zur Lp(a)-Messung eingeladen werden, da aufgrund der kodominanten Vererbung damit zu rechnen ist, dass noch weitere Familienmitglieder von hohen Konzentrationen betroffen sind. Ziel ist es, nicht erst nach Auftreten von kardiovaskulären Zwischenfällen Lp(a) zu messen, sondern frühzeitig, bevor es zu Zwischenfällen kommt, um gerade bei jenen Menschen mit hohem Lp(a) und vielen Risikofaktoren, diese Risikofaktoren umso intensiver zu behandeln [140] (s. auch FAQ-14 und FAQ-15).

### 13.3 Lp(a) und Risikoeinschätzung

Für die Einschätzung des Gesamtrisikos für kardiovaskuläre Erkrankungen sollten einzelne Risikofaktoren nie isoliert betrachtet werden, da sich die durch einzelne Faktoren bedingten Risiken üblicherweise multiplizieren. Dies geht auch aus Abb. 13 sehr deutlich hervor, in der die absoluten Lebenszeitrisiken von mehr als 415.000 Studienteilnehmer der UK Biobank auf der Basis der vorhandenen Risikofaktoren sowie der Lp(a)-Konzentrationen berechnet worden sind. Wie erwartet, steigt das Risiko mit zunehmender Anzahl von traditionellen Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Cholesterin, Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, BMI und Herzinfarkt in der Familie) deutlich an [140, 145]. Für jede dieser 3 Basisrisikokategorien wurde weiters das zusätzliche Risiko berechnet, das bei Personen mit steigenden Lp(a)-Konzentrationen von 50 mg/dL (gelbe Balken) oder 150 mg/dL (rote Balken) im Vergleich zu Personen mit einer niedrigen Lp(a)-Konzentration von 7 mg/dL (grüne Balken) zurückzuführen ist. Gemeinsam mit dem durch die

**Abb. 13** Diese Abbildung basiert auf Berechnungen für das Lp(a)-Consensus Statement der European Atherosclerosis Society (dort als Abb. 6 dargestellt [140]) und stellt die Hauptaussage in vereinfachter Form dar. Diese Abbildung wurde in Referenz [145] veröffentlicht und wird hier nach Übersetzung ins Deutsche unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben



\* Traditionelle Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, BMI, Cholesterin, Blutdruck, Rauchen, Diabetes mellitus, frühzeitiges Auftreten von KHK in der Familie

traditionellen Risikofaktoren verursachten Basisrisiko ergibt dies das absolute Gesamtrisiko. Bei einer hohen Anzahl von Risikofaktoren und zeitgleich hohen Lp(a)-Konzentrationen steigt das Risiko sehr deutlich an, da Risikofaktoren die Tendenz haben, dass sich deren Effekte eher multiplizieren (und nicht addieren): Z. B. steigt das Gesamtrisiko bei einer Lp(a)-Konzentration von 150 mg/dL und gleichzeitigem Vorliegen von vielen anderen Risikofaktoren sehr deutlich von 25 % auf 68 % an (Abb. 13). Dies bedeutet, dass bei hohen bis sehr hohen Lp(a)-Konzentrationen das Gesamtrisiko massiv unterschätzt wird, wenn Lp(a) bei der Risikoevaluierung nicht berücksichtigt wird [140, 145].

Zur individuellen Risikoeinschätzung in der Primärprävention steht der Lp(a)-Risikokalkulator zur Verfügung (<http://www.lpaclinicalguidance.com/>), der auch zeigt, wie sich eine dauerhafte Senkung von LDL-C und Blutdruck auf das Gesamtrisiko auswirkt. Dieser Kalkulator kann auch dazu verwendet werden, um die betroffenen Personen von der Notwendigkeit einer therapeutischen und lang andauernden Intervention bei den vorhandenen Risikofaktoren zu überzeugen (Abb. 14). Für die Berechnungen mit diesem Kalkulator verwendet man am besten die LDL-C-Werte vor Beginn einer LDL-C-senkenden Therapie.

#### 13.4 Was tun bei hohem Lp(a)?

Aus Abb. 13 geht sehr klar hervor, dass die konsequente Behandlung veränderbarer traditioneller Risikofaktoren augenblicklich das oberste Ziel bei erhöhten Lp(a)-Konzentrationen ist, um das Gesamtrisiko einer gegebenen Person zu senken. Besonders wichtig ist, diese Personen durch konsequente Behandlung möglichst in den Zielbereich von LDL-C, Blutdruck und metabolischer Kontrolle zu bringen und auf Lebensstilfaktoren wie Gewicht, Ernährung und Rauchentwöhnung Wert zu legen. Dadurch wird zwar die Lp(a)-Konzentration so gut wie nicht verändert, es

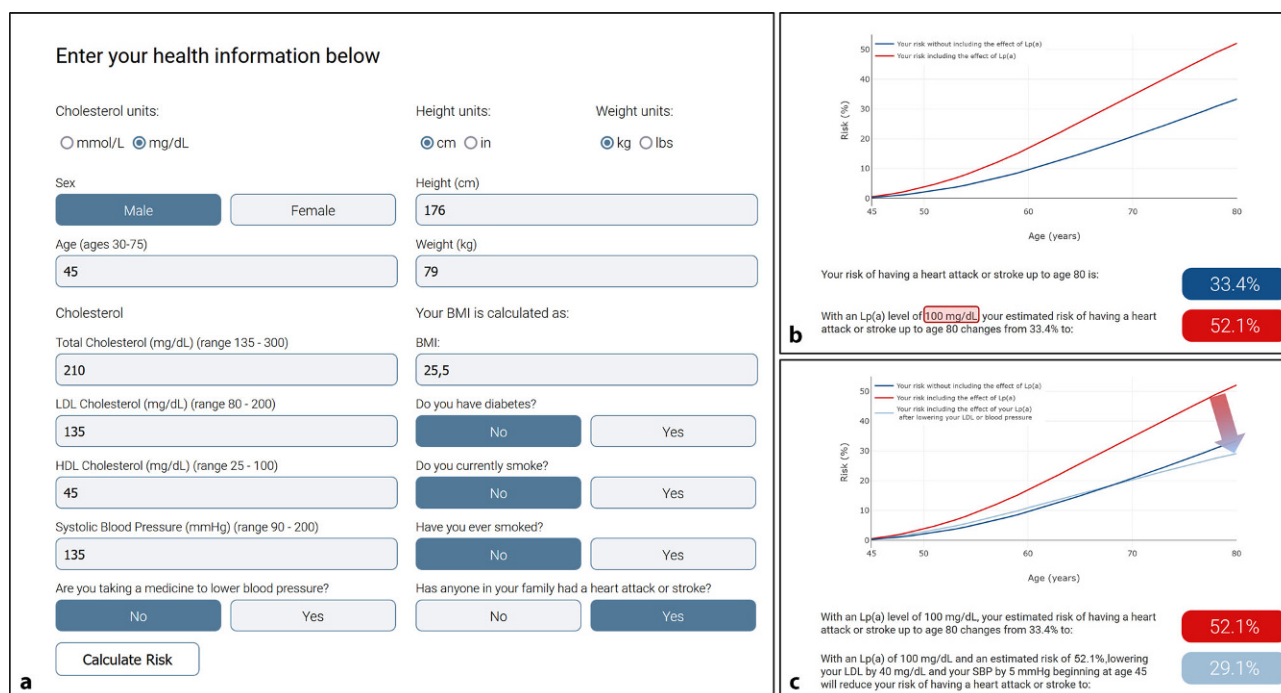
kommt aber zu einer Reduktion des kardiovaskulären Gesamtrisikos. Diese Maßnahmen sind v. a. bei Menschen mit positiver kardiovaskulärer Familienanamnese umso wichtiger.

Die Abb. 15 fasst die Lp(a)-Teststrategie sowie die daraus abzuleitende Risikostratifizierung sowie das Management hoher Lp(a)-Konzentrationen zusammen, wie dies in der „Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management“ empfohlen wurde [142]. Die noch immer weitverbreitete Meinung, die Bestimmung von Lp(a) sei ohne verfügbare spezifische Therapien zur aktiven Senkung nicht sinnvoll, ist mittlerweile durch das Lp(a)-Consensus-Dokument [4, 140] sowie zahlreiche Richtlinien internationaler Fachgesellschaften [2, 3, 142, 146, 147] widerlegt worden (s. FAQ-20). Diese empfehlen die Messung und die nachfolgende optimale Behandlung sämtlicher Risikofaktoren als zielgerichtete Maßnahme.

Derzeit befinden sich Medikamente in klinischer Testung, die die Lp(a)-Konzentration um bis zu 95 % senken. Sollten diese auch die Anzahl kardiovaskulärer Zwischenfälle signifikant senken und die Zulassung erhalten, so werden sie anfangs aus ökonomischen Gründen wahrscheinlich nur in der Sekundärprävention zur Verfügung stehen.

#### 13.5 Wäre eine ausgedehnte Lp(a)-Messung bei allen Erwachsenen kosteneffektiv?

In einer internationalen Studie konnte gezeigt werden, dass Lp(a)-Tests nicht nur zur Früherkennung von Personen mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko beitragen können, sondern auch erhebliche Kosteneinsparungen für Gesundheitssysteme bringen [150]. Die ökonomische Modellierung ergab, dass in Österreich eine routinemäßige Lp(a)-Testung 60 neu auftretende Herzinfarkte, 13 Schlaganfälle und 26 vorzeitige Todesfälle pro 10.000 Personen verhindern würde. Wenn man alle 40- bis 69-Jährigen testen



**Abb. 14** Beispiel für den Lp(a)-Risikorechner <http://www.lpaclinicalguidance.com>. **a** Im ersten Schritt werden die Gesundheitsdaten der betreffenden Person auf Grundlage der traditionellen Risikofaktoren eingegeben. **b** zeigt die Ergebnisse für diese Person unter der Annahme einer medianen Lp(a)-Konzentration von 7 mg/dL (blaue Kurve). Die rote Kurve zeigt die Risikokurve für diese Person bei einer Lp(a)-Konzentration von 100 mg/dL; das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bis zum Alter von 80 Jahren steigt durch diesen hohen Lp(a)-Wert von 33,4 % auf 52,1 %. Das Risiko kann für den Endpunkt

für jedes beliebige Alter abgelesen werden. **c** zeigt, wie sich die Risikokurve für diese Person verändert, wenn die LDL-C-Konzentration um 40 mg/dL und der systolische Blutdruck um 5 mm Hg von nun an für den Rest des Lebens gesenkt werden (hellblaue Kurve). Dies zeigt, dass das Gesamtrisiko für diese Person deutlich gesenkt werden kann, sodass es sich dem Risiko einer Person mit einem Lp(a)-Wert von 7 mg/dL annähert. Diese Abbildung wurde in Referenz [4] veröffentlicht und wird hier unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben.

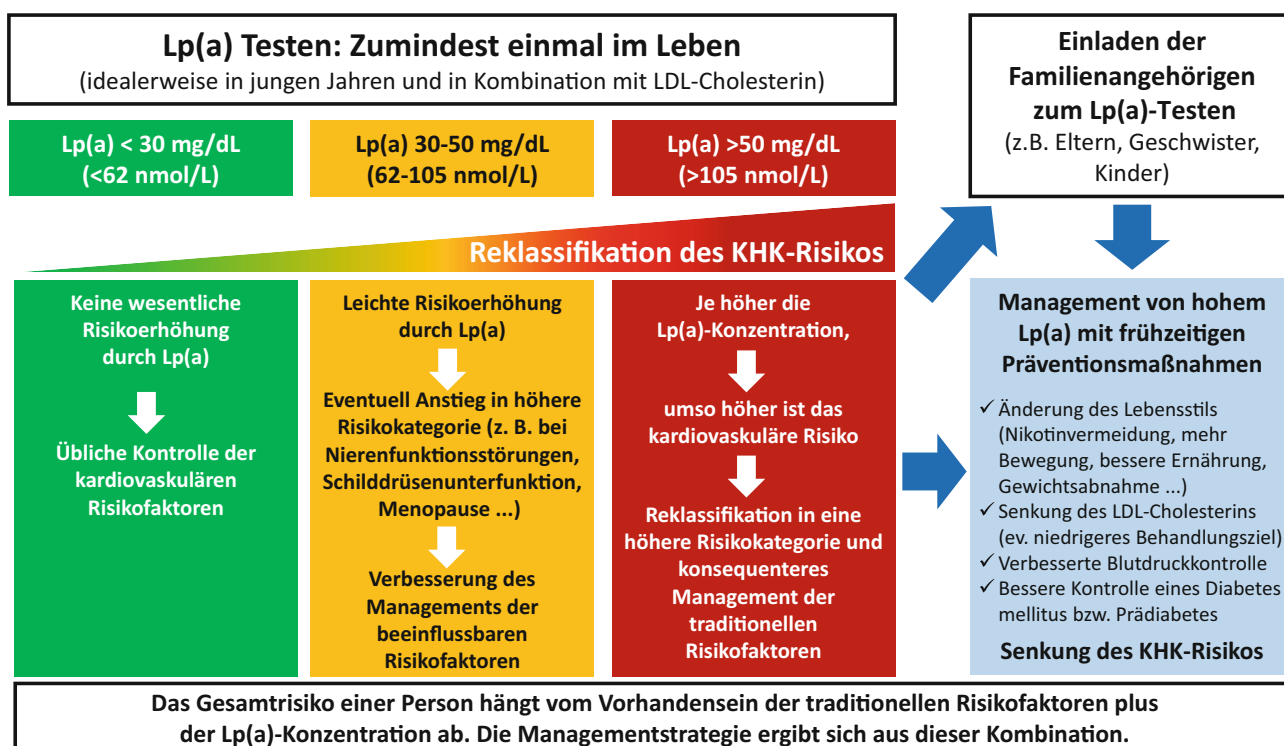
würden, so könnten in dieser Generation ca. 22.000 erstmalige Herzinfarkte und 5000 Schlaganfälle verhindert werden, wenn die von Lp(a)-Werten über 50 mg/dL (105 nmol/L) betroffenen Personen in eine höhere Risikokategorie eingestuft und eine intensivere Behandlung etwa mit etablierten Statinen und Blutdrucksenkern bekommen würden. Daneben würde man sogar noch 1,4 Mrd. € einsparen, trotz der Kosten, die für Testung sowie mehr medikamentöse Therapien (z. B. Lipidsenker und Blutdrucksenker) anfallen würden. Dies erklärt sich dadurch, dass es durch die verhinderten Zwischenfälle zu deutlichen Einsparungen für deren Behandlung bzw. Rehabilitationsmaßnahmen, Einkunftsausfälle durch vorzeitigen Tod oder Arbeitsunfähigkeit usw. kommen würde. Es wäre damit nicht nur kosteneffektiv, sondern sogar kostensparend [150].

Diese Ergebnisse haben auch Eingang in die von der Lp(a) International Task Force organisierten „Brussels International Declaration on Lp(a) Testing and Management“ gefunden, die von zahlreichen Fachgesellschaften unterzeichnet wurde: <https://fhf.org.brussels-international-declaration/> [142].

### 13.6 Neuerungen zu Lp(a) in europäischen und amerikanischen Dyslipidämie-Richtlinien von 2025 und 2026

Lp(a) hat im Jahr **2025 Update der European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)** bei folgenden Aspekten eine deutliche Aufwertung erhalten [3]:

- Lp(a)-Werte über 50 mg/dL (105 nmol/L) sollten bei allen Erwachsenen als risikoe erhöhender Faktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen angesehen werden, wobei höhere Lp(a)-Werte mit einem größeren Risiko verbunden sind. Dies war mit einer Klasse-IIa-Empfehlung verbunden, da es momentan noch die Ergebnisse der klinischen Interventionsstudien abzuwarten gilt.
- Die Lp(a)-Messung sollte mindestens 1-mal im Leben eines jeden Erwachsenen erfolgen, am besten beim ersten Lipidprofil oder beim nächsten, wenn zuvor schon einmal Lipidprofile erstellt wurden. Die Messung kann allerdings auch schon bei Kindern durchgeführt werden, da diese im Alter von 5 Jahren bereits annähernd den Wert haben werden wie im späteren Erwachsenenalter [151, 152].



**Abb. 15** Flussdiagramm einer Lp(a)-Teststrategie, Risiko- klassifizierung und Risikoneuklassifizierung auf Grundlage des Lp(a)-Testergebnisses sowie Management hoher Lp(a)-Werte. Diese Abbildung wurde in der „Brussels International Declara-

tion on Lipoprotein(a) Testing and Management“ [142] veröf- fentlicht und wird hier nach Übersetzung ins Deutsche unter der Open-Access-Lizenz CC BY-NC-ND 4.0 wiedergegeben

- Ein hoher Lp(a)-Spiegel erhöht das kardiovaskuläre Risiko zusätzlich, und wenn der Lp(a)-Spiegel nicht berücksichtigt wird, kann das Risiko erheblich unterschätzt werden.
- Auch der kontinuierliche Zusammenhang zwischen Konzentration und Risiko wurde aufgenommen, indem festgestellt wird, dass das Risiko bei Werten zwischen 30 mg/dL (62 nmol/L) und 50 mg/dL (105 nmol/L) leicht ansteigt und oberhalb von 50 mg/dL (105 nmol/L) klinisch relevant wird, wobei höhere Werte mit einem größeren Anstieg des kardiovaskulären Risikos einhergehen.
- Eine weitere wichtige Aussage wurde zu der Ein- nahme von Statinen getroffen: Personen mit ho- hen Lp(a)-Werten sollten nachdrücklich ermutigt werden, hochwirksame Statine einzunehmen oder weiter einzunehmen, wenn sie ein erhöhtes kardio- vaskuläres Risiko haben. In der Vergangenheit war es nämlich zu widersprüchlichen Beobachtungen gekommen, dass Statine möglicherweise die Lp(a)- Konzentration um ca. 10–15% erhöhen [153–155] (s. FAQ-22). Die Daten von Willeit et al. zeigen, dass die kardiovaskuläre Risikoreduktion durch die LDL- C-Senkung mit Statinen auch in der Gruppe mit ho- hen Lp(a)-Werten nachweisbar ist [154]. Dazu pas- send wurde in der US Family Heart Study mit mehr als 273.000 Personen mit ASCVD gezeigt, dass höhe- re Lp(a)-Konzentrationen mit einem kontinuierlich steigenden Risiko für Zweitereignisse verbunden waren und dass dieser Zusammenhang zum Teil

durch eine hochwirksame LDL-C-senkende Thera- pie gemildert wurde [156].

- Die Umrechnung von mg/dL zu nmol/L ist an- näherungsweise mit einem Multiplikator von 2,18 möglich. Dies erklärt, warum der bisherige molare Grenzwert von 125 auf 105 nmol/L reduziert wurde.

Die **2026 Richtlinien der American College of Cardio- logy/American Heart Association (ACC/AHA)** sind so- gar noch einen Schritt weiter gegangen und haben für die nachfolgenden ersten beiden Punkte sogar 2 Klas- se-I-Empfehlungen abgegeben [149]:

- Bei allen Erwachsenen wird empfohlen, die Lp(a)- Konzentration mindestens 1-mal zur Beurteilung des ASCVD-Risikos zu messen.
- Bei Personen mit FH, vorzeitiger ASCVD oder er- höhtem Lp(a)-Spiegel wird eine Kaskadenuntersu- chung von Verwandten ersten Grades auf erhöhte Lp(a)-Konzentrationen empfohlen, um diejenigen zu identifizieren, die einem erhöhten ASCVD-Risiko ausgesetzt sind.
- Der kontinuierliche Zusammenhang zwischen Lp(a)- Konzentrationen wird wie in den ESC/EAS-Richtli- nien ebenfalls hervorgehoben und tabellarisch un- termauert. Sie bleiben allerdings im Gegensatz zu ESC/EAS bei einem Grenzwert von 125 nmol/L und übernehmen nicht die 105 nmol/L. Der Grund für diese Grenzwertänderung wird in FAQ-18 erklärt.

**Tab. 8** Einteilung der Normo- und Hypertriglyzeridämie laut EAS Consensus Statement [158]

| Grad           | Triglyzeride [mg/dL] |
|----------------|----------------------|
| Optimal        | < 100                |
| Borderline     | 100–149              |
| Moderat erhöht | 150–499              |
| Stark erhöht   | 500–880              |
| Extrem erhöht  | > 880                |

Diese pragmatische Einteilung wird von vielen Fachgesellschaften und Publikationen geteilt, es gibt jedoch auch davon abweichende Graduierungen

## 14 Hypertriglyzeridämie

### 14.1 Generelle Aspekte

Die Erhöhung der Triglyzeride ist ein teils abhängiger, teils unabhängiger kardiovaskulärer Risikoprädiktor – insbesondere im Bereich zwischen 150 und 500 mg/dL nimmt das kardiovaskuläre Risiko linear mit steigenden Triglyzeridkonzentrationen zu [157]. Sekundäre Ursachen, darunter führend Diabetes mellitus, Ernährungsgewohnheiten oder klinische Adipositas, sind häufig und maßgebliche Vermittler des Herz-Kreislauf-Risikos bei Hypertriglyzeridämie. Im Vergleich zu LDL-C-senkenden Maßnahmen vermitteln die meisten TG-senkenden Medikamente jedoch keine kardiovaskuläre Risikoreduktion.

Das Anliegen dieses Kapitels ist, den Zugang zur Hypertriglyzeridämie weg von einer isolierten („laborkosmetischen“) und hin zu einer integrierten Betrachtungsweise zu führen.

### 14.2 Nomenklatur, Physiologie und Pathophysiologie

Triglyzeridreiche Lipoproteine umfassen führend IDL, VLDL und Chylomikronen-Remnants (s. Abb. 1). Allerdings tragen diese Partikel auch maßgebliche Mengen an Cholesterin (im Mittel ca. 20 %) und sind somit atherogen. Anhand der Höhe der Triglyzeride lassen sich 4 Schweregrade der Hypertriglyzeridämie definieren (Tab. 8).

Bei Triglyzeridwerten > 400 mg/dL kann das LDL-C anhand der gängigen Berechnungsmethoden (s. Kapitel 8.1) nicht beurteilt werden, es käme zu falsch niedrigen LDL-C-Werten und einer Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos [8]. In solchen Fällen eignen sich eine Messung des Apolipoprotein B-100 (ApoB) [159] oder eine Berechnung des Non-HDL-C als bessere Risikomarker. Beide erfassen auch den atherogenen Cholesterinanteil und können gut zur Risikoabschätzung bei hypertriglyzeridämischen Personen verwendet werden (vgl. Kapitel 8.5 und 9.1 sowie FAQ-05). Zielwerte für ApoB & Non-HDL-C s. Abb. 3.

Häufig sind Hypertriglyzeridämien mit deutlich erniedrigten HDL-C-Spiegeln vergesellschaftet – die sog. „atherogene Dyslipidämie“ (kleine dichte LDL-Partikel [sdLDL], TG ↑, HDL ↓). Diese Konstellation tritt sehr oft bei Diabetes mellitus, aber auch im Vorfeld

von diesem auf, lange bevor HbA<sub>1c</sub>-Messungen pathologisch werden.

Aufgrund des Naheverhältnisses zum Kohlenhydratstoffwechsel sind die Triglyzeridkonzentrationen abhängig von der letzten Nahrungsaufnahme. Bei Hypertriglyzeridämie sollte der Lipidstatus somit nüchtern (pragmatisch 8–12 h nach der letzten Nahrungsaufnahme) erhoben werden.

### 14.3 Genetik der Hypertriglyzeridämie

Die Genetik der Triglyzeridstoffwechselstörungen ist ausgesprochen inhomogen, und die häufigsten Formen, darunter auch die familiär kombinierte Hyperlipidämie, die familiäre Hypertriglyzeridämie etc., sind polygener Natur (vgl. Kapitel 7.1.2).

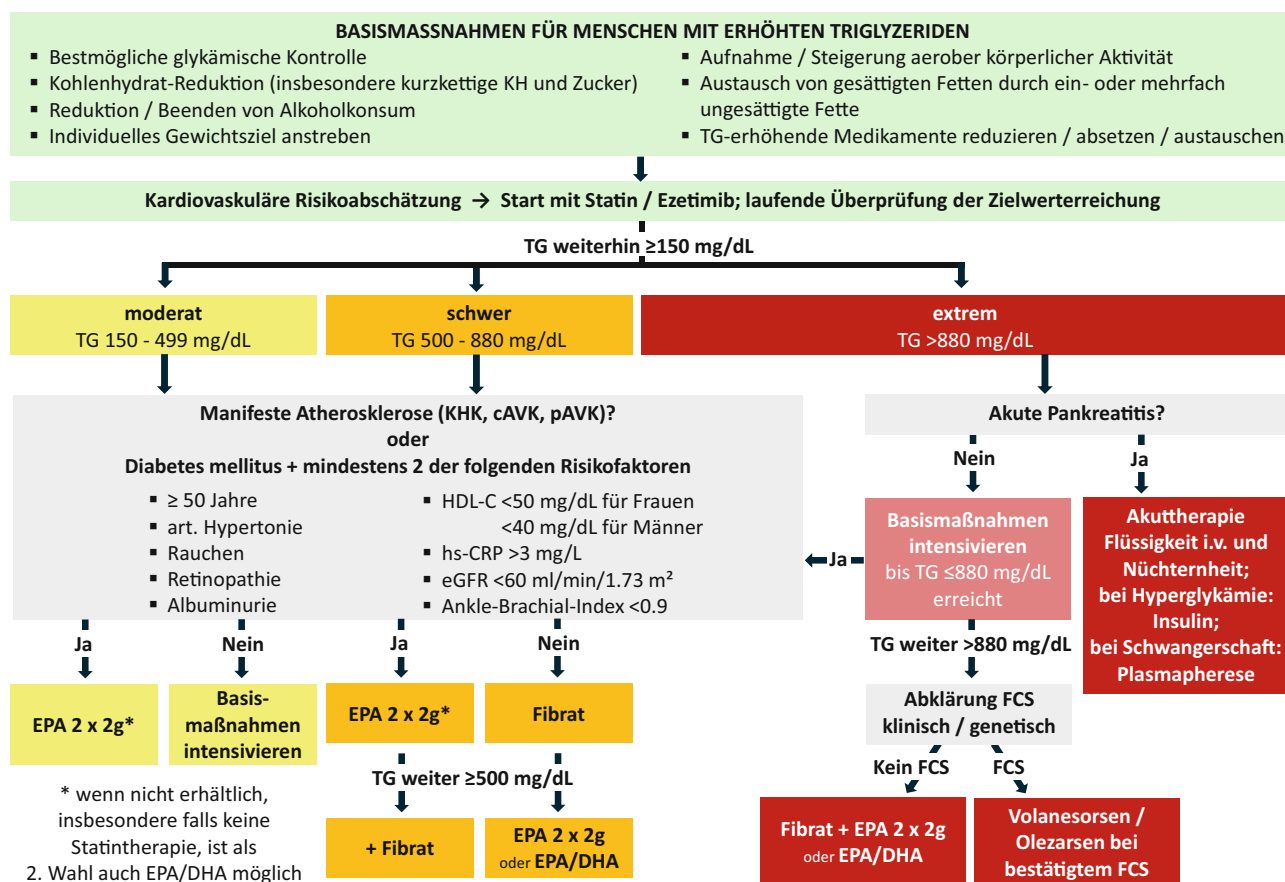
Während heterozygote Mutationen der Schlüsselenzyme des Triglyzeridstoffwechsels (Lipoproteinlipase und deren Apparat) häufig sind und nicht zwangsläufig zur Ausprägung einer Lipidstoffwechselstörung führen, begründen die ausgesprochen seltenen homozygoten (biallelischen) Mutationen schwerste Hypertriglyzeridämien, meist deutlich über 880 mg/dL (vgl. familiäres Chylomikronämiesyndrom, FCS, Kapitel 7.1.1 und 14.5.5).

Lipodystrophiesyndrome (s. Kapitel 14.4.4) sollten bei Personen mit rezidivierender, extremer Hypertriglyzeridämie (z. B. > 880 mg/dL) und Pankreatitis als Differenzialdiagnose mittels sorgfältiger klinischer Untersuchung der Fettverteilung erwogen werden; die Diagnose ist primär klinisch, genetische Tests dienen der Bestätigung bei begründetem Verdacht [160]. Die humangenetische Abklärung von Triglyzeridstoffwechselstörungen ist infolgedessen nur in seltenen Ausnahmefällen (chronische Erhöhung > 880 mg/dL ohne sekundäre Ursachen, therapierefraktäre Hypertriglyzeridämie etc.) notwendig.

### 14.4 Formen der Hypertriglyzeridämien

#### 14.4.1 Familiäres Chylomikronämiesyndrom (FCS)

FCS ist eine extrem seltene monogenetische Störung des Lipidstoffwechsels mit einer geschätzten Prävalenz von etwa 1 bis 10 Fällen pro 1 Mio. Menschen. Charakteristisch sind ausgeprägte Nüchtern-Hypertriglyzeridämien, meist mit Triglyzeridwerten > 880 mg/dL, die mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine akute Pankreatitis einhergehen. Die Erkrankung manifestiert sich häufig bereits im Kindes- oder Jugendalter und kann klinisch mit rezidivierenden Bauchschmerzen, eruptiven Xanthomen, Lipämie der Retina und/oder Hepatosplenomegalie einhergehen. Die Diagnose wird genetisch gesichert. FCS wird autosomal-rezessiv vererbt und beruht überwiegend auf Mutationen im *LPL*-Gen (ca. 85 %), seltener in *APOC2* (ca. 5 %), *APOA5* (ca. 5 %), *GPIHBP1* oder *LMF1*. Abzugrenzen ist das deutlich häufigere multifaktorielle Chylomikronämiesyndrom.



**Abb. 16** Therapeutisches Vorgehen bei Hypertriglyzeridämie in Abhängigkeit vom Schweregrad. ABI Ankle-Brachial-Index, EPA Eicosapentaensäure, EPA/DHA gemischtes Prä-

parat der Omega-3-Fettsäuren Eicosapentaensäure und Docosahexaensäure, FCS familiäres Chylomikronämiesyndrom, KH Kohlenhydrate, TG Triglyzeride

Die Therapie des FCS basiert primär auf einer strikt fettarmen Ernährung (meist  $< 10$ – $15\%$  der täglichen Energiezufuhr), um die Bildung von Chylomikronen zu minimieren. Klassische lipidsenkende Medikamente wie Fibrate oder Omega-3-Fettsäuren sind aufgrund des zugrunde liegenden Defekts im LPL-System meist nur begrenzt wirksam. In schweren Fällen, insbesondere bei drohender oder bestehender Pankreatitis, kann eine akute Plasmapherese erwogen werden; neue Therapieansätze zielen auf eine Hemmung von ApoC-III (s. Kapitel 14.5).

#### 14.4.2 Multifaktorielles Chylomikronämiesyndrom (MCS)

Deutlich häufiger ist das MCS, bei dem genetische Prädispositionen mit sekundären Faktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas, Alkohol oder bestimmten Medikamenten interagieren. Die Prävalenz wird in der Literatur häufig mit 1:600 angegeben, wobei die Spannweite durchaus groß ist [161]. Es ist eine Erkrankung, die durch eine massive Hypertriglyzeridämie aufgrund einer erhöhten Produktion und einer reduzierten Clearance von Chylomikronen-Remnants und VLDL gekennzeichnet ist [162, 163]. Klinisch kann es zu rezidivierenden Pankreatitiden und eruptiven Xanthomen kommen. Die Therapie umfasst primär

eine strikt fettarme Ernährung, die Reduktion sekundärer Ursache sowie gegebenenfalls den Einsatz von Fibraten oder Omega-3-Fettsäuren. In sehr schweren Fällen und bei Pankreatitis kann eine Plasmapherese indiziert sein [164].

Hypertriglyzeridämien bei Diabetes mellitus, Leber- und Nierenerkrankungen bzw. Adipositas s. Kapitel 15.1, 15.2, 15.4 und 15.3.

#### 14.4.3 Familiäre Dysbetalipoproteinämie

Der Phänotyp der familiären Dysbetalipoproteinämie ähnelt der familiär gemischten Hyperlipidämie, pathognomonisch können Xanthome der Handlinien auftreten. Ein Hinweis auf das Vorliegen einer familiären Dysbetalipoproteinämie kann ein unerwartet niedriges ApoB sein (Non-HDL:ApoB  $> 2,5$ ). Als einzige Ausnahme ist ApoB in diesem Fall kein guter Risikomarker. Der ApoE2/E2-Genotyp bestätigt die Diagnose, die meisten Träger:innen entwickeln jedoch keinen Phänotyp. Weitere Möglichkeiten zur Diagnose sind die Lipoproteinelektrophorese oder die  $\beta$ -Quantifikation. Die Therapie erfolgt nach dem in Abb. 16 beschriebenen Schema.

**Tab. 9** Häufigste modifizierbare/sekundäre Ursachen der Hypertriglyzeridämie

| Lebensstil                   | Erkrankungen              | Medikamente                 |
|------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Alkoholkonsum                | Diabetes mellitus         | Kortikosteroide & Östrogene |
| ↑ Kalorienzufuhr             | Hypothyreose              | Isotretinoin                |
| ↑ Zufuhr gesättigter Fette   | Nierenerkrankung          | β-Blocker & Thiazide        |
| ↑ Zufuhr von Kohlenhydraten* | Rheumatische Erkrankungen | Antipsychotika              |
| Klinische Adipositas         | HIV-Infektion/Therapie    | Immunsuppressiva            |
| (Schwangerschaft)            | Hyperkortisolismus        | Gallensäurebinder           |
|                              | Lipodystrophie            |                             |

\* Insbesondere rasch resorbierbare Kohlenhydrate (z. B. Fruktose oder Saccharose)

#### 14.4.4 Lipodystrophien

Durch genetische, autoimmun-medierte oder HIV-assoziierte Mechanismen kommt es zur Atrophie subkutanen Fettgewebes. Durch den starken bis vollständigen Verlust subkutanen Fetts (partielle und generalisierte Formen) insbesondere der Extremitäten wird auch bei wenig muskulösen Personen die Muskulatur sichtbar, es entsteht ein „pseudomuskulöses“ Erscheinungsbild mit prominenter Venenzeichnung (Phlebomegalie). Laborchemisch zeigen sich meist schwere, oft therapierefraktäre Hypertriglyzeridämien mit rezidivierenden Pankreatitiden und oft ausgeprägter Insulinresistenz, die Spiegel von LDL-C und HDL-C sind variabel und abhängig von der zugrunde liegenden Entität. Die Diagnose erfolgt klinisch und kann durch eine genetische Untersuchung gestützt werden. Neben der Therapie der Grunderkrankung gelten die in Abb. 16 beschriebenen Therapieprinzipien. Teils gibt es auch spezifische Therapieformen (z. B. Metreleptin) [165].

#### 14.4.5 Hepatischer Lipasemangel

Ausgelöst durch Mutationen des *LIPC*-Gens zeichnet sich diese seltene Erkrankung durch Hypertriglyzeridämie mit paradox hohem HDL-C aus. Die Diagnose sichert eine Messung der hepatischen Lipaseaktivität oder die genetische Untersuchung.

### 14.5 Therapie

#### 14.5.1 Behandlung sekundärer Ursachen der Hypertriglyzeridämie

Wenn auch genetische Prädispositionen häufig sind, sind sekundäre Ursachen bei Weitem die häufigste Ursache von Triglyzeridstoffwechselstörungen. Eine konsequente Kontrolle aller sekundären Einflussgrößen ist unabdingbar und unter „Basismaßnahmen für alle Personen mit erhöhten Triglyzeriden“ in Abb. 16 aufgeführt [2]. Tab. 9 zeigt eine Auflistung häufiger sekundärer Ursachen der Hypertriglyzeridämie.

#### 14.5.2 Statine & Ezetimib

Nach einer obligaten fundierten kardiovaskulären Risikobewertung kommen wegen der klaren Evidenz für die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse bei Hypertriglyzeridämie in erster Linie Statine und Ezetimib zum Einsatz (vgl. Kapitel 9). Der zu erwartende triglyzeridsenkende Effekt einer Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib liegt bei ca. 20 % [3].

Beschreibung der Substanzen s. Kapitel 12.2.1 und 12.2.2.

#### 14.5.3 Omega-3-Fettsäuren

Mit Omega-3-Fettsäuren lassen sich Triglyzeridkonzentrationen in den meisten Studien um ca. 20–30 % senken [166]. Allerdings zeigte allein der Ethylester hochgereinigter Eicosapentaensäure (EPA; Icosapentethyl) in randomisierten kontrollierten Studien kardiovaskuläre Vorteile, Kombinationsprodukte mit Docosahexaensäure (DHA) wie in den meisten klassischen Fischölpräparaten zeigten solche Vorteile zumindest unter einer laufenden adäquat dosierten Statintherapie nicht. Details zu Omega-3-Fettsäuren s. Kapitel 12.2.8.

#### 14.5.4 Fibrate

Trotz einer Triglyzeridreduktion von ca. 20–50 % [167] zeigten sich im Hinblick auf klinische Endpunkte (kardiovaskuläre Ereignisse, Gesamt mortalität, Pankreatitis) keine Vorteile einer Therapie mit Fibraten (vgl. exemplarisch PROMINENT-Trial [111]). Für Personen mit chronischer, moderater bis schwerer Hypertriglyzeridämie, trotz Optimierung aller sekundärer Einflussgrößen, kann im Sinne einer Pankreatitisprophylaxe eine Therapie mit Fibraten in Erwägung gezogen werden. Details zur Therapie mit Fibraten s. Kapitel 12.2.7.

Die ESC/EAS-Empfehlungen zur medikamentösen Therapie der Hypertriglyzeridämie sind in Tab. 10 aufgeführt.

#### 14.5.5 Spezifische Therapien

Die Behandlung von Personen mit FCS sollte an spezialisierten Zentren erfolgen. Volanesorsen (Antisense-Oligonukleotid [ASO] gegen ApoC-III-mRNA) ist zugelassen für die Behandlung des familiären Chylomikronämiesyndroms (FCS) (vgl. Kapitel 14.4.1). Neben einer Triglyzeridreduktion konnte auch eine um ca. 77 % niedrigere Rate an Pankreatitiden nachgewiesen werden [168].

Olezarsen (leberspezifisches ASO gegen *APOC3*-mRNA) ist als Arzneimittel für die Behandlung des FCS seit September 2025 in der EU zugelassen. Es wird subkutan 1-mal im Monat mit einem Fertipen verabreicht. Gegenüber Volanesorsen hat es ein deutlich geringeres Nebenwirkungsprofil (v. a. deutlich weniger Thrombozytopenien). Olezarsen zeigt sowohl eine vergleichbare Triglyzerid- als auch eine zusätzliche LDL-C-Senkung im Vergleich zu Volanesorsen.

**Tab. 10** Modifizierte Empfehlungen zur Lipidtherapie bei Hypertriglyzeridämie aus den aktuellen ESC/EAS-Leitlinien [2, 3]

| Empfehlung                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Klasse |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Statine und Ezetimib sind die Erstlinientherapie für Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko und Nüchtern-Triglyzeridspiegeln > 200 mg/dL                                                                                                                                                                           | I      |
| Icosapentethyl 2-mal 2 g täglich sollte in Kombination mit Statinen (und ggf. Ezetimib) bei Personen mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko und Nüchtern-Triglyzeridspiegeln zwischen 135 und 499 mg/dL erwogen werden                                                                                      | Ila    |
| Fenofibrat oder Bezafibrat* können in Kombination mit einem Statin erwogen werden, wenn in der Primärprävention die LDL-Ziele erreicht sind und die Nüchtern-Triglyzeride > 200 mg/dL bleiben                                                                                                                          | IIb    |
| Fenofibrat oder Bezafibrat* können in Kombination mit einem Statin erwogen werden wenn bei hohem kardiovaskulärem Risiko die Nüchtern-Triglyzeride > 200 mg/dL bleiben                                                                                                                                                 | IIb    |
| Volanesorsen 300 mg wöchentlich/2-wöchentlich oder Olezarsen 80 mg alle 4 Wochen sollte bei Personen mit schwerer Hypertriglyzeridämie (> 750 mg/dL) aufgrund eines familiären Chylomikronämiesyndroms in Betracht gezogen werden, um die Triglyzeridspiegel zu senken und das Risiko einer Pankreatitis zu verringern | Ila    |
| * Achtung, die Kombination von Statinen und Fibraten können Dosisreduktionen erforderlich machen. Fenofibrat sollte aufgrund des geringeren Myopathierisikos bei Kombination mit Statinen der Vorzug gegeben werden                                                                                                    |        |

Hypertriglyzeridämie-assoziierte Pankreatitis: In Anbetracht nur spärlicher Evidenz können im Akutfall einer schweren Triglyzerid-assoziierten Pankreatitis (zumeist TG deutlich > 880 mg/dL) zusätzlich zur Standardtherapie mit Flüssigkeitsgabe und absoluter Nahrungskarenz bei Hyperglykämie eine intravenösen Insulingabe und – falls in ausgewählten Zentren verfügbar – insbesondere bei Schwangerschaft ein Plasmaphereseverfahren zur Anwendung kommen [169]. Bei Plasmaphereseverfahren sind Aufwand, Kosten und Risiken mitzubedenken [170].

## 15 Lipidmanagement in besonderen Situationen

### 15.1 Lipidmanagement bei Diabetes mellitus

Menschen mit T2DM weisen häufig ein charakteristisches atherogenes Lipidprofil („diabetische Dyslipidämie“) mit erhöhten Triglyzeriden, erhöhten Remnant-Partikeln, erniedrigtem HDL-C und einem vermehrten Anteil kleiner, dichter LDL-Partikel (sdLDL) auf. Bei niedrigen LDL-C-Werten im Laborbefund wird das kardiovaskuläre Risiko daher oft unterschätzt. Entsprechend den Empfehlungen der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) sollte bei Menschen mit Diabetes mellitus eine vollständige Lipiddiagnostik erfolgen (Gesamtcholesterin, LDL-C, HDL-C, Triglyzeride, Non-HDL-C; 1-malige Lp(a)-Bestimmung). Bei Triglyzeriden > 200 mg/dL wird Non-HDL-C als Therapieziel empfohlen, ApoB kann ergänzend bestimmt werden [171] (s. Kapitel 8.5).

Seit 2023 wird bei T2DM in der Primärprävention eine Risikostratifizierung mittels SCORE2-Diabetes empfohlen [16].

Unverändert zu den ESC/EAS-Guidelines von 2019 wird Diabetes mellitus auch weiterhin in den Risikokategorien direkt berücksichtigt (Details s. Abb. 3):

- **sehr hohes Risiko** bei bestehender ASCVD, Endorganschäden oder ≥ 3 zusätzlichen Risikofaktoren sowie bei frühem Beginn eines T1DM mit einer Dauer > 20 Jahre,

- **hohes Risiko** bei Diabetes mellitus ohne Endorganschäden, aber mit einer Dauer ≥ 10 Jahre oder ≥ 1 zusätzlichem Risikofaktor,
- **moderates Risiko** bei jüngeren Menschen mit kurzer Diabetesdauer und ohne weitere Risikofaktoren.

Das charakteristische Lipidmuster trägt wesentlich zum hohen kardiovaskulären Risiko bei und erfordert eine konsequente LDL-C-Senkung entsprechend den ESC/EAS-Zielwerten [2, 3]. Aufgrund des hohen absoluten kardiovaskulären Risikos ist der Nutzen lipidsenkender Therapien in dieser Gruppe besonders ausgeprägt, wodurch sich eine niedrige NNT ergibt.

Mehr als 90 % der Menschen mit T1DM und T2DM erfüllen aufgrund der Zielwertvorgaben die Kriterien für eine lipidsenkende Therapie. Unter 40-jährige Menschen mit Diabetes mellitus ohne Endorganschäden, ohne weitere Risikofaktoren und mit einem LDL-C < 100 mg/dL benötigen möglicherweise keine lipidsenkende Therapie – dies stellt eine Ausnahme dar.

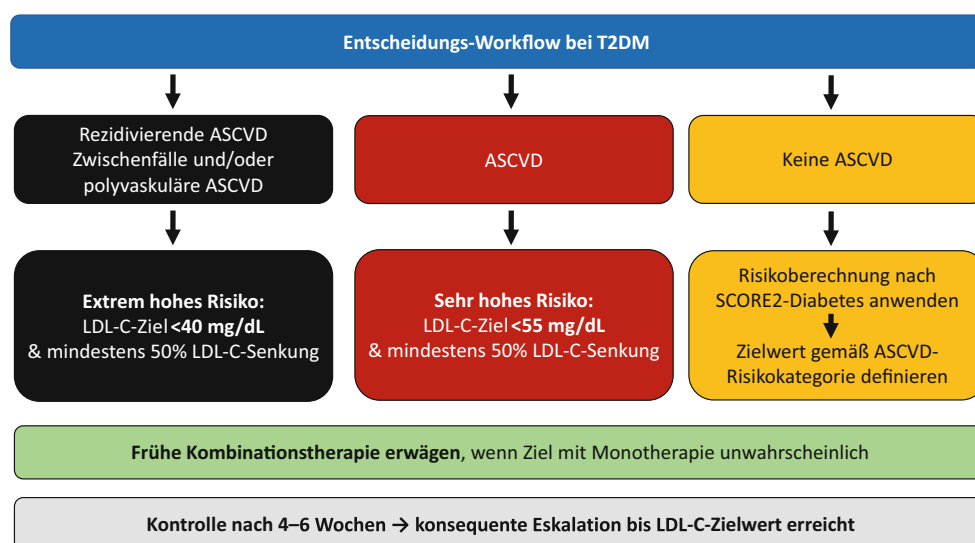
Bei Diabetes mellitus Typ 2 bietet sich für die lipidsenkende Behandlung der in Abb. 17 dargestellte Entscheidungs-Workflow an.

#### 15.1.1 Therapie der diabetischen Dyslipidämie bei T2DM

Die therapeutische Grundlage bildet eine strukturierte Lebensstilintervention mit Gewichtsreduktion, Reduktion schnell resorbierbarer Kohlenhydrate, Vermeidung von Alkohol sowie regelmäßiger körperlicher Aktivität. Im Konsens mit klinischen Studien und Expertenmeinungen ist bei klinischer Adipositas eine Gewichtsreduktion von 5–10 % des Ausgangskörpergewichts erforderlich, um signifikante Verbesserungen des Lipidprofils zu erzielen. Kleinere Reduktionen bringen lediglich mäßige Vorteile, v. a. bei Triglyzeriden und HDL-C [172].

Leitlinienbasiert (ESC/EAS, Klasse I): Statine sind Therapie der ersten Wahl. Bei unzureichender Zielerreichung wird eine rasche Kombination mit Ezetimib empfohlen. Bei sehr hohem Risiko und persistierend erhöhtem LDL-C trotz maximal tolerierter Kombinationstherapie ist eine PCSK9-gerichtete Therapie mit monoklonalen Antikörpern indiziert [3].

**Abb. 17** Entscheidungs-Workflow zur lipidsenkenden Behandlung bei Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus



Bempedoinsäure kann bei Nichterreichen der Zielwerte oder bei Statinunverträglichkeit eingesetzt werden. Für Inclisiran liegen robuste LDL-C-Senkungsdaten vor; die Endpunktstudien laufen noch, weshalb der Einsatz derzeit als pragmatische Ergänzung bei unzureichender Zielwerterreichung angesehen werden kann.

Fibrate sind nicht zur LDL-C-Senkung geeignet. Sie haben in Endpunktstudien – einschließlich der PROMINENT-Studie – keinen konsistenten kardiovaskulären Vorteil gezeigt und bleiben nur eine Option bei ausgeprägter Hypertriglyzeridämie (Klasse-IIb-Empfehlung für Fenofibrat und Bezafibrat) [2, 3, 111]. Zur Vermeidung einer Verwirrung sollte zwischen kardiovaskulärer Risikoprävention und Pankreatitisprävention unterschieden werden:

- Triglyzeride  $\geq 500$  mg/dL gelten klinisch als Warnschwelle zur Pankreatitisprävention und können eine Fibrattherapie rechtfertigen.
- Bei Triglyzeriden 135–499 mg/dL und hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Risiko kann zusätzlich zur Statintherapie hoch dosierte Eicosapentaensäure erwogen werden (REDUCE-IT-Studie) [117].

### 15.1.2 Typ-1-Diabetes mellitus

Menschen mit Typ-1-Diabetes mellitus weisen insbesondere bei langer Krankheitsdauer (>20 Jahre), frühem Krankheitsbeginn, suboptimaler glykämischer Kontrolle oder zusätzlichen Risikofaktoren ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf und sollten entsprechend konsequent lipidsenkend behandelt werden.

## 15.2 Lipidmanagement bei Lebererkrankungen

Lebererkrankungen haben eine hohe Prävalenz und sind häufig mit Dyslipidämie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko assoziiert. So beträgt z.B. die

Prävalenz von metabolisch assoziierter steatotischer Lebererkrankung (MASLD) in der österreichischen Bevölkerung 35–55 % [173]. Bei Fettlebererkrankungen werden hepatisch vermehrt VLDL-Partikel sezerniert, und in Folge können Triglyzeridspiegel steigen und vermehrt kleine, dichte LDL-Partikel (sdLDL) gebildet werden. Schwere und dekompensierte Lebererkrankungen (wie z.B. eine Zirrhose) können hingegen die Synthese und Assemblierung von Triglyzeriden und Cholesterinestern sowie die hepatische Sekretion von Lipoproteinen beeinträchtigen und in Folge cholesterinsenkend wirken. Ein genauer Blick auf eine eventuelle Dyslipidämie sowie Komorbiditäten wie Diabetes mellitus oder klinische Adipositas und das kardiovaskuläre Risiko empfiehlt sich somit, auch zur Abschätzung des LDL-C-Zielwertes. Manchmal wird bei Hepatopathien reflexartig eine therapeutische Zurückhaltung beim Einsatz lipidsenkender Medikamente ausgeübt, die zu einem potenziellen Schaden durch erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität führt [69]. Es ist somit bei Lebererkrankungen eine individuelle Entscheidung zu treffen, die veränderte Lipidwerte und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko einerseits und die seltene, aber nicht ausgeschlossene Möglichkeit einer Hepatotoxizität andererseits gegeneinander abwägt.

Bei erhöhten Leberwerten vor Beginn einer lipidsenkenden Therapie empfiehlt sich eine Abklärung der Kausalität. Eine Kontrolle der Transaminasen 4 bis 6 Wochen nach Beginn einer Lipidtherapie kann dabei helfen, eine Dynamik dieser zu erkennen. In seltenen Fällen kann ein Anstieg der Leberwerte auch danach noch erfolgen.

Bezüglich verschiedener Lebererkrankungen zeigt sich kurz zusammengefasst Folgendes: Bei MASLD, bei Hepatitis B und C sowie primär biliärer Cholangitis sind Lipidsenker, insbesondere Statine sicher. Insbesondere bei MASLD sollten sie wegen des erhöhten kardiovaskulären Risikos nicht vorenthalten und bei

den anderen Ätiologien entsprechend dem individuellen Risikoprofil eingesetzt werden. Bei Leberzirrhose Child-Pugh A sind Statine sicher und werden empfohlen, bei Child-Pugh B und C eher nicht mehr, da sie in diesem fortgeschrittenen Stadium nur mehr unwahrscheinlich zu einer Besserung des kardiovaskulären Risikos beitragen können [174]; andererseits reduzieren sie aber möglicherweise den portalen Druck. Nach Lebertransplantation sind Lipidsenker sicher und sollten zur Senkung des kardiovaskulären Risikos verwendet werden, es ist allerdings auf eine eventuelle Interaktion mit den Immunsuppressiva zu achten [72].

Bezüglich der einzelnen lipidsenkenden Medikamentengruppen sind Statine und Fibrate fallweise mit leichten bis moderaten Erhöhungen der Leberenzyme assoziiert (bei Statinen dosisabhängig in 1–3 % der Fälle), die allerdings häufig transitorisch sind und asymptomatisch verlaufen. Eine persistierende Erhöhung der Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT bzw. ALT) über das 3-Fache des oberen Normbereiches („upper limit of normal“ [ULN]) erfordert eine Dosisanpassung, eine Adaptation oder ein Absetzen der Therapie, wobei bei Statinen nach Normalisierung der GPT-Werte eine Wiederaufnahme der Behandlung angedacht werden kann. Schwere Hepatotoxizität mit korrespondierenden klinischen Symptomen ist insgesamt sehr selten. Eine Statin-induzierte DILI („drug-induced liver injury“) (Transaminasen >3-facher oberer Normwert + Bilirubinspiegel >2-facher oberer Normwert, keine anderen identifizierbaren Ursachen) tritt ca. 1:100.000 auf [72]. Weitere Details zu Statinen und Leberveränderungen s. im Kapitel 12.2.1.

Erhöhungen der Leberenzyme wurden auch unter Bempedoinsäure berichtet, führen jedoch in der Regel nicht zum Therapieabbruch. Dasselbe gilt für Ezetimib, wobei detaillierte Angaben zum Ausmaß der Transaminasenerhöhung und zur Notwendigkeit eines Therapieabbruchs fehlen. Für PCSK9-Antikörper, Inclisiran und Eicosapentaensäure zeigt sich ein günstiges hepatisches Sicherheitsprofil ohne signifikante Erhöhungen der Leberenzyme. Es ist jedoch zu beachten, dass der potente LDL-C-senkende Effekt dieser Medikamente bei moderater Lebererkrankung reduziert sein kann. Es fehlen Daten zur Verträglichkeit von PCSK9-Antikörpern, Inclisiran, Eicosapentaensäure, Bempedoinsäure und Ezetimib bei Personen mit aktiver oder schwerer Lebererkrankung.

Es wird empfohlen, vor Therapiebeginn mit Statinen, Ezetimib, Bempedoinsäure und Fibraten die Leberenzyme, insbesondere GPT und die Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT bzw. AST) zu kontrollieren. Nach Dosisanpassung und Therapieeinleitung gelten eine 1-malige Nachkontrolle bei Statinen sowie eine regelmäßige Überwachung bei Fibraten als angemessen.

Eine lipidsenkende Therapie kann auch potenziell positive hepatische Effekte aufweisen: Statine, gezeigt insbesondere für Simvastatin, können die Lebergefäßresistenz senken und die Mikrozirkulation verbessern,

Bempedoinsäure zeigt antiinflammatorisches und antifibrotisches Potenzial, während Fibrate antioxidative und antiinflammatorische Wirkungen entfalten können [69] und Bezafibrat sogar zur Zweitlinientherapie der primär biliären Cholangitis „off-label“ eingesetzt wurde [175].

### 15.3 Lipidmanagement bei Menschen mit klinischer Adipositas und anderen endokrinologischen Erkrankungen

#### 15.3.1 Klinische Adipositas

Als klinische Adipositas wird eine chronische, systemische Erkrankung bezeichnet, die durch Funktionsstörungen von Organen, Geweben oder des gesamten Organismus infolge überschüssigen oder dysfunktionalen Fettgewebes gekennzeichnet ist. Die diagnostischen Kriterien sind eine erhöhte Fettmasse (schon ab BMI 25 kg/m<sup>2</sup> und „waist-to-height ratio“ 0,5) sowie mindestens eine adipositasbedingte Organfunktionsstörung oder relevante Einschränkung der Alltagsfunktion. Der BMI allein ist diagnostisch nicht mehr ausreichend [176, 177]. Die Endocrine Society weist darauf hin, dass es bei Personen mit klinischer Adipositas unerlässlich ist, die Komponenten des metabolischen Syndroms – einschließlich Triglyzeride, HDL-C, Blutdruck, Taillenumfang und glykämischer Status – sowie die Körperfettverteilung zu beurteilen, um das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen genau zu bestimmen [178]. Für Erwachsene mit klinischer Adipositas und Dyslipidämie empfiehlt die American Association of Clinical Endocrinology (AACE) als primäre Behandlungsmaßnahme eine Lebensstiltherapie mit dem Ziel einer Gewichtsreduktion von 5–10 %. Bei einem moderaten bis hohen Risiko für ASCVD oder unzureichendem Ansprechen auf Lebensstilinterventionen sollte die Therapie auf eine medikamentöse Therapie (vorwiegend Statine) ausgeweitet werden. Durch die Therapie der Adipositas können klinisch bedeutsame Verbesserungen der Dyslipidämie bereits ab einem Gewichtsverlust von 5–15 % des Ausgangsgewichts erwartet werden, während zusätzliche Lipidverbesserungen bei einem Gewichtsverlust von mehr als 15 % beobachtet werden [179]. Gewichtsreduktion sollte als strukturierte, multimodale Intervention erfolgen und nicht auf allgemeine Empfehlungen beschränkt bleiben. Wesentliche Komponenten sind:

- Ernährungstherapie mit Energiedefizit und Reduktion schnell resorbierbarer Kohlenhydrate, insbesondere Fruktose, sowie Alkoholreduktion bzw. -karenz bei Hypertriglyzeridämie,
- regelmäßige körperliche Aktivität mit Fokus auf viszerale Fettreduktion,
- verhaltenstherapeutische Unterstützung und langfristige Betreuung zur Stabilisierung des Gewichtsverlaufs.

Wenn mit Lebensstilmaßnahmen allein keine ausreichende Gewichtsreduktion erreicht wird oder eine ho-

he Beschwerdelast vorliegt, kann eine Pharmakotherapie als Bestandteil der kardiometabolischen Risikoreduktion erwogen werden. Moderne inkretinbasierte Therapien können neben der Gewichtsreduktion auch das atherogene Lipidprofil, insbesondere Triglyzeride und Remnant-Lipoproteine, günstig beeinflussen. Unter Therapie zeigen sich typischerweise eine Abnahme der Triglyzeridspiegel, eine moderate Reduktion von Gesamtcholesterin und LDL-C sowie ein Anstieg des HDL-C. Die lipidsenkenden Effekte sind insgesamt moderat, jedoch klinisch relevant und am ausgeprägtesten bei den Triglyzeriden sowie beim HDL-C. Diese Veränderungen spiegeln insbesondere die Reduktion der viszeralen Fettmasse und der Remnant-Lipoproteine wider und tragen zur kardiometabolischen Risikoreduktion bei [177].

Bei entsprechender Indikation stellt die metabolisch/bariatrische Chirurgie eine wirksame Option dar, um adipositasbedingte Stoffwechselstörungen nachhaltig zu verbessern. Sie kann zu einer deutlichen Reduktion von Triglyzeriden, Remnant-Partikeln und kardiometabolischem Risiko beitragen [177].

### 15.3.2 Weitere endokrine Erkrankungen

Endokrine Erkrankungen beeinflussen nahezu alle Stoffwechselwege des Lipoproteinstoffwechsels und gehen häufig mit charakteristischen Dyslipidämien einher, die das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöhen. Mit Ausnahme des Diabetes mellitus Typ 2 werden diese Erkrankungen in den gängigen Cholesterin-Leitlinien jedoch nur unzureichend berücksichtigt.

Bei Hypothyreose kommt es durch verminderte LDL-Rezeptor-Expression und reduzierte Lipoproteinlipaseaktivität zu erhöhten LDL-C- und Triglyzeridwerten. Da diese Lipidveränderungen durch eine adäquate Schilddrüsenhormonsubstitution weitgehend reversibel sind, sollte vor dem Beginn einer lipidsenkenden Therapie zunächst eine Euthyreose angestrebt werden [178]. Auch beim Cushing-Syndrom, beim Wachstumshormonmangel sowie beim polyzystischen Ovarialsyndrom (PCOS) finden sich häufig atherogene Dyslipidämien, die das kardiovaskuläre Gesamtrisiko dieser Patient:innen relevant erhöhen [178].

Entsprechend empfehlen die Endocrine Society-Leitlinien bei erwachsenen Betroffenen mit endokrinen Erkrankungen eine Bestimmung des Lipidprofils sowie eine strukturierte kardiovaskuläre Risikobeurteilung. Eine Statintherapie sollte – angepasst an das individuelle Risikoprofil und ergänzend zu Lebensstilmaßnahmen – insbesondere bei Patient:innen mit persistierendem Cushing-Syndrom sowie einem Wachstumshormonmangel im Rahmen eines Hypopituitarismus in Betracht gezogen werden, um kardiovaskuläre Ereignisse zu reduzieren [178].

### 15.4 Lipidmanagement bei chronischen Nierenerkrankungen (ohne Nierentransplantation)

Personen mit einer chronischen Nierenerkrankung (CKD) zeigen häufig ein Lipidprofil, welches typischerweise durch erhöhte Triglyzeride und Lp(a), vermindertes HDL-C sowie oft ein normales bzw. nur leicht erhöhtes LDL-C charakterisiert ist [180, 181]. Im Gegensatz zur generell gemessenen LDL-C-Konzentration sind die LDL-C-Partikel vermehrt klein und dicht („small dense LDL“), die in Kombination mit dem häufig dysfunktionalen HDL-C sowie vermehrten Remnant-Cholesterin hoch atherogen sind. Aus diesem Grund ist ApoB in diesem Kollektiv im Vergleich zu LDL-C der bevorzugte Laborparameter, da ApoB die Partikelanzahl und nicht die Konzentration aller atherogenen Lipoproteine darstellt. Besonders relevant ist dies bei diabetischer Nierenerkrankung, Hypertriglyzeridämie sowie einem nephrotischen Syndrom. Bei Letzterem kommt es zu einer massiven Erhöhung der Lp(a)-Konzentrationen (3- bis 5-fach) [182].

Diese Lipidveränderungen begünstigen atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen, welche die Haupttodesursache bei Menschen mit CKD darstellen. Therapeutisch wird dies in den ESC/EAS-Leitlinien insofern berücksichtigt, als Personen mit einem CKD Stadium G3 (eGFR 30–59 ml/min) unabhängig vom Alter und von SCORE2 definitionsgemäß in die Risikokategorie „hohes Risiko“ mit einem LDL-C-Ziel <70 mg/dL sowie Personen ab CKD Stadium G4 (eGFR <30 ml/min) in die Kategorie „sehr hohes Risiko“ mit einem LDL-C-Ziel <55 mg/dL eingestuft werden [3]. Hier zeigt sich ein Spannungsfeld zwischen ESC/EAS- und KDIGO-Leitlinien. KDIGO empfiehlt in den 2013 [183] und 2024 [184] Leitlinien bei allen ≥50-jährigen nichtdialysepflichtigen Menschen mit chronischen Nierenerkrankungen im Stadium G3–G5 (Klasse 1A) eine Statin/Ezetimib-Therapie und im Stadium G1–G2 (Klasse 1B) eine Statintherapie. Kritisch zu sehen ist, dass die KDIGO-Leitlinien bei den unter 50-Jährigen nichtdialysepflichtigen oder bereits transplantierten Menschen eine Statintherapie nur bei bekannter koronarer Herzerkrankung (Herzinfarkt oder koronare Revaskularisation), früherem ischämischem Schlaganfall, Diabetes mellitus oder einem mehr als 10 %-igen 10-Jahres-Risiko für nichttödlichen Herzinfarkt oder Koronartod empfehlen. In den 2024 Leitlinien ist eine Statintherapie auch bei Personen ab einem 7,5 %-igen 10-Jahres-Risiko für nichttödlichen Herzinfarkt oder Koronartod genannt [184]. Im Gegensatz dazu empfiehlt die ESC/EAS-Leitlinie ein altersunabhängiges proaktiveres präventives Vorgehen.

Für die Risikoklassifizierung werden in der KDIGO-Leitlinie der SCORE CKD Patch (<https://ckdprisk.org/ckdpatchscore/>) [185] sowie die American Heart Association's PREVENT Equation [186] empfohlen. Dies ist von Vorteil für die Risikoabschätzung, da dadurch nicht nur die eGFR in die Berechnung ein-

|                        | eGFR < 30 ml/min            | eGFR < 60 ml/min               | Kommentar                                |
|------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------------------|
| Medikament             |                             |                                |                                          |
| Pravastatin            | >10 mg: Überwachung**       | Initialdosis 10 mg             |                                          |
| Lovastatin             | nicht >20 mg                |                                |                                          |
| Fluvastatin            | >40 mg: Überwachung**       |                                |                                          |
| Simvastatin            | maximal 40 mg               |                                |                                          |
| Rosuvastatin           |                             | Initialdosis 5 mg; max. 20 mg  |                                          |
| Atorvastatin           | siehe Fußnote *             | siehe Fußnote *                |                                          |
| Fenofibrat             |                             | „dosisreduziert“ (max. 100 mg) |                                          |
| Bezafibrat (retard)    |                             |                                | keine Kombination mit Statinen empfohlen |
| Ezetimib               |                             |                                |                                          |
| Bempedoinsäure         | Überwachung, da keine Daten |                                |                                          |
| Evolocumab             |                             |                                |                                          |
| Alirocumab             | Überwachung, da keine Daten |                                |                                          |
| Inclisiran             |                             |                                |                                          |
|                        |                             |                                |                                          |
| Rot = Kontraindikation |                             | Orange = Dosisanpassung        | Grün = keine Einschränkung               |

**Abb. 18** Dosisanpassung von lipidsenkenden Medikamenten bei Nierenfunktionseinschränkung. Anmerkung zu den Statinen in der Abbildung: In der Praxis werden bis auf einzelne Ausnahmen nur mehr Atorvastatin und Rosuvastatin verwendet. \* Keine Dosisanpassung notwendig laut Dosing.de, Renal Drug Handbook und UpToDate. Laut KDIGO-Leitlinien werden

maximal 20 mg Atorvastatin bei einer eGFR < 60 ml/min empfohlen, basierend unter anderem auf der im Jahr 2005 publizierten 4D-Studie [193], die bei Dialysepatient:innen durchgeführt wurde. \*\* Bei Überschreitung der genannten Dosis sollte eine entsprechende Überwachung erfolgen

geht, sondern auch die Urin-Albumin-Kreatinin-Ratio (UACR), die sich in den letzten Jahren als sehr wichtiger Prädiktor für kardiovaskuläre Endpunkte herausgestellt hat [187–189]. In den KDIGO-Leitlinien ist nach wie vor die „Fire-and-forget“-Strategie üblich, in der auf Zielwerte und die Überprüfung der Erreichung von Zielwerten verzichtet wird.

Primär werden Statine auch bei Menschen mit CKD eingesetzt. Der Nutzen konnte in der SHARP-Studie durch eine LDL-C-Reduktion mittels Statin-Ezetimib-Kombination von 108 auf 75 mg/dL mit einer signifikanten Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse dokumentiert werden [190].

In der zusätzlichen Auswertung der FOURIER-Studie wurden Personen mit klinisch nachweisbarer Atherosklerose und einem LDL-C-Wert von  $\geq 70$  mg/dL randomisiert entweder mit Evolocumab oder Placebo behandelt. Es gab 8077 Patienten mit erhaltener Nierenfunktion, 15.034 mit CKD im Stadium G2 und 4443 mit CKD im Stadium  $\geq$  G3. Die Senkung des LDL-C sowie die relative klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Evolocumab im Vergleich zu Placebo waren in allen CKD-Gruppen konsistent. Die absolute Reduktion der kombinierten Endpunkte kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall war unter Evolocumab bei fortgeschrittenerer CKD numerisch sogar größer [191]. Inclisiran wurde in Post-hoc-Poolanalysen der ORION-Studien (ORION-9, -10, -11) bei Patienten mit und ohne CKD untersucht. Es zeigte eine anhaltende und wirksame Senkung von LDL-C bei Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einem Risiko dafür, unabhängig von einem Ausgangs-eGFR-Wert bis zu 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ohne

neue negative Sicherheitsbefunde [192]. Somit sind PCSK9-gerichtete Therapien bei Personen mit Nierenerkrankungen z. B. zur Behandlung von Erwachsenen mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie oder für Personen mit klinischer ASCVD, die einer zusätzliche Senkung des LDL-C bedürfen, durchaus einsetzbar [184].

Für den Einsatz von Bempedoinsäure bei Personen mit den CKD-Stadien G4 und G5 liegen keine spezifischen großen randomisiert kontrollierten Studien vor. Sie sollten aber bei entsprechendem kardiovaskulärem Risiko durchaus einsetzbar sein.

Bei eingeschränkter Nierenfunktion sind bei einigen Lipidtherapeutika Dosisanpassungen erforderlich (s. Abb. 18).

Bei Dialysepatient:innen konnte hingegen kein signifikanter Nutzen durch eine LDL-C-Senkung auf kardiovaskuläre Endpunkte gezeigt werden. Daher wird die Initiierung einer Lipidtherapie bei Dialysepatient:innen nicht empfohlen, eine vor Dialysebeginn etablierte Therapie sollte jedoch fortgesetzt werden. Die tägliche Behandlung von Personen mit chronischer Hämodialysetherapie mit EPA/DHA zeigt jedoch in der 2025 publizierten PISCES-Studie einen kardiovaskulären Vorteil [194].

Zusammenfassend stellt die Lipidtherapie neben der Blutdruck- sowie Blutzuckeroptimierung einen zentralen Bestandteil der (kardiovaskulären) Prävention bei Menschen mit CKD dar.

### 15.5 Lipidmanagement nach Transplantationen von soliden Organen

Nach Transplantation eines soliden Organs (z.B. Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation) besteht ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, bedingt unter anderem durch die immunsuppressive Therapie (z.B. Calcineurininhibitoren, Steroide, mTOR-Inhibitoren) sowie die häufig assoziierte Dyslipidämie. Die verschiedenen Leitlinien ordnen Personen nach Organtransplantation dem hohen bzw. sehr hohen Risiko zu, sodass der LDL-C-Zielwert je nach transplantiertem Organ und der empfehlenden Fachgesellschaft  $<55$  mg/dL bzw.  $<70$  mg/dL ist [2, 195]. Wir gehen davon aus, dass auch bei diesen Personen die Regel „the lower the better“ gilt, und argumentieren daher für den niedrigeren Zielwert von  $<55$  mg/dL. Daher ist im Allgemeinen eine frühzeitige Lipidtherapie erforderlich, gleichzeitig soll auf spezielle Risiken wie etwa CYP3A4-vermittelte Interaktionen von Statinen mit v.a. Ciclosporin (wird in modernen Therapieprotokollen mittlerweile deutlich weniger verwendet) geachtet werden. Zum Einsatz kommt zunächst eine adäquate Statintherapie [196]. Hier gibt es für niedrig dosiertes Rosuvastatin und Pravastatin die wenigsten Interaktionen. Laut österreichischer Fachinformation ist Rosuvastatin in Kombination mit Ciclosporin allerdings kontraindiziert, da eine 7-fache AUC-Steigerung möglich ist. Laut amerikanischer Fachinformation ist jedoch eine Höchstdosis von 5 mg möglich. Vorsicht ist v.a. bei Atorvastatin geboten, da es in Kombination mit Ciclosporin zu einer 9-fach erhöhten AUC führen kann. Simvastatin ist aufgrund des Interaktionspotenzials mit Ciclosporin generell kontraindiziert. Bei Therapie mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) und/oder Tacrolimus sind prinzipiell Rosuvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Simvastatin und Fluvastatin möglich. Eine niedrige Startdosis und kontrollierte Dosistitration sind empfohlen. Bei Nichterreichen des Therapieziels kann um Ezetimib (Vorsicht: Spiegelsteigerungen von Ciclosporin möglich, s. Tab. 14) sowie PCSK9-Inhibitoren erweitert werden. Eine engmaschige Überwachung (Lipidwerte, Leberwerte, CK sowie Spiegelkontrollen der Immunsuppressiva) wird nach Therapiebeginn jedenfalls empfohlen.

Obwohl Endpunktdaten bei Personen nach Organtransplantation begrenzt sind, zeigen systematische Übersichten eine deutliche Tendenz zu reduzierter kardiovaskulärer Mortalität unter Statintherapie nach Nierentransplantation [197].

### 15.6 Lipidmanagement bei neurologischen Erkrankungen (Schlaganfall und Demenz)

#### 15.6.1 Ischämischer Schlaganfall

Trotz der unterschiedlichen Ätiologie von Schlaganfällen wird bei Personen nach ischämischem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke (TIA) in aller Regel eine intensive LDL-C-Senkung  $<55$  mg/dL

bzw.  $<40$  mg/dL bei Rezidivereignis empfohlen. Als Ausnahme gelten hier meist junge Personen mit Schlaganfall ohne Nachweis von Atherosklerose, wie z.B. Personen mit Dissektionen. Der präventive Effekt ist besonders hoch bei Personen mit Karotisstenose (relative Risikoreduktion von 33 % und 43 % für Schlaganfall und Herzinfarkt) [198]. Vor einer Karotisoperation ist es Standard, eine Statintherapie einzuleiten, die das perioperative Risiko senkt. Ähnlich wie beim akuten Koronarsyndrom wird bereits in der Akutsituation der Beginn eines hoch dosierten Statins im Idealfall gemeinsam mit Ezetimib empfohlen. Nach Einleitung der Therapie sollte nach ca. 4 bis 6 Wochen eine kurzfristige Kontrolle erfolgen und bei Nichterreichen des LDL-C-Ziels eine Kombinationstherapie mit Bempedoinsäure bzw. einer PCSK9-gerichteten Therapie initiiert werden. Die INSPIRES-Studie hat gezeigt, dass durch frühe Gabe von Atorvastatin (80 mg am Tag 1 und 2, danach 40 mg) das klinische Ergebnis nach Schlaganfall verbessert werden kann [199]. Weiters wird eine Risikoreduktion einer Post-stroke-Epilepsie diskutiert [200, 201]. In einer Subanalyse der FOURIER- und FOURIER-OLE-Studie zeigte sich, dass niedrigere erreichte LDL-C-Werte mit einer kontinuierlichen Reduktion rezidivierender Schlaganfälle assoziiert sind, wobei die niedrigsten Ereignisraten bei LDL-C  $<40$  mg/dL beobachtet wurden. Gleichzeitig bestand kein Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle, was die Sicherheit einer intensiven LDL-C-Senkung auch in dieser Population unterstreicht [202].

Die STASH(Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage)-Studie berichtete, dass Statine bei Subarachnoidalblutungen keinen Effekt auf den klinischen Endpunkt bzw. das Risiko von durch Vasospasmen verursachte Schlaganfälle haben [203].

#### 15.6.2 Demenz

Der 2024 Bericht der „Lancet Standing Commission“ merkte an, dass es insgesamt hochwertige, konsistente und biologisch plausible Belege dafür gibt, dass ein hoher LDL-C-Spiegel im mittleren Lebensalter ein Risikofaktor für Demenz ist [204]. Die WHO-Leitlinien von 2019 schlugen vor, dass die Behandlung von Dyslipidämie im mittleren Lebensalter angeboten werden könnte, um das Risiko eines kognitiven Abbaus und von Demenz zu verringern, aber dass die Qualität der Belege gering sei [205]. Die Beobachtungsstudien zu diesem Thema sind heterogen, wobei Metaanalysen einen Nutzen von Statinen hinsichtlich des Demenz- und Alzheimerrisikos zeigen [206].

Studien, die sich mit Lp(a) und Demenz befassen, haben sehr heterogene Ergebnisse geliefert [207]. Einige Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass erhöhte Lp(a)-Konzentrationen ein Risikofaktor für Demenz sind, insbesondere für vaskuläre Demenz und kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit Schlaganfällen in großen Arterien [208]. Einige Studien haben sogar eine umgekehrte Beziehung oder eine

schützende Wirkung höherer Lp(a)-Konzentrationen in bestimmten Kontexten postuliert [209, 210], was Bedenken hinsichtlich der potenten Lp(a)-senkenden Medikamente aufkommen ließ. Eine Studie mit mehr als einer halben Million Personen, die über einen Zeitraum von bis zu 30 Jahren beobachtet wurden, und 6404 Fällen von Alzheimer-Krankheit sowie 7866 Fällen von vaskulärer Demenz hat jedoch überzeugend gezeigt, dass niedrige Lp(a)-Spiegel nicht mit dem Risiko für Alzheimer oder vaskuläre Demenz in Verbindung stehen. Allerdings konnte nicht ausgeschlossen werden, dass sehr hohe Lp(a)-Werte und/oder kleine Apo(a)-Isoformen das Risiko für Demenz erhöhen [211, 212].

### 15.7 Lipidmanagement bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit

Personen mit pAVK gelten als Hochrisikopersonen sowohl für kardiovaskuläre als auch Extremitätenereignisse („major adverse limb events“ [MALE]), weshalb definitionsgemäß eine Einstufung in die Risikokategorie „sehr hohes Risiko“ erfolgt. Bis zu 70 % der Personen mit pAVK haben gleichzeitig eine KHK und bis zu 61 % eine Beteiligung des zerebralen arteriellen Systems mit >70 %iger Stenose [213]. Bei vollständiger vaskulärer Diagnostik würde somit ein erheblicher Anteil dieses Kollektivs laut 2025 Focused Update sogar in die Kategorie „extremes Risiko“ fallen (Abb. 3). Allerdings wird in diesem Update eine Zuteilung von Personen mit pAVK in die Gruppe „very high risk“ erst ab atherosklerotischen Plaques mit resultierender >50 %iger Stenosierung empfohlen [3]. Sowohl in der FOURIER-Studie (symptomatische pAVK mit intermittierender Claudicatio und ABI <0,9) [214] als auch in der CLEAR Outcome (symptomatische pAVK, intermittierende Claudicatio und Ruhe-Claudicatio mit einem ABI <0,9 bzw. eine >50 %ige Stenose in der Bildgebung) war eine Stenosequantifizierung nicht zwingend erforderlich. Dennoch zeigten beide Studien einen klaren Vorteil durch die Therapie in diesem Kollektiv. Das notwendige Vorhandensein eines Stenosegrades >50 % könnte somit durchaus zu einer Untertherapie des pAVK-Kollektivs führen.

Sollte eine LDL-C-Senkung auf <55 mg/dL (oder <40 mg/dL bei extremem Risiko) sowie zusätzlich eine Reduktion von ≥50 % gegenüber dem Ausgangswert durch eine intensive Statintherapie nicht erreichbar sein, kommen frühzeitig Kombinationstherapien zum Einsatz. Für Ezetimib stehen bei pAVK zwar keine spezifischen randomisiert kontrollierten Studien zur Verfügung, der frühzeitige Einsatz ist allerdings in Analogie zur KHK aufgrund des hohen Risikos gerechtfertigt. Bei PCSK9-Inhibitoren gibt es sowohl für Evolocumab als auch Alirocumab in den Endpunktstudien große Kollektive mit Personen mit pAVK, bei denen durch die Zusatztherapie eine signifikante Reduktion des primären kardiovaskulären Endpunkts dokumentiert werden konnte und zusätzlich eine Re-

duktion von MALE erzielt wurde [214, 215]. Hervorzuheben ist, dass in der FOURIER-Studie insbesondere Personen mit pAVK deutlich von der Therapie profitierten: Für den primären Endpunkt ergab sich eine NNT von 29, verglichen mit 63 bei Personen ohne pAVK [214].

Trotz des sehr hohen kardiovaskulären Risikos dieses Kollektivs wird der LDL-C-Zielwert bei einem Großteil der Personen jedoch nicht erreicht [216]. Spezifische Studien konnten außerdem eine Verbesserung der maximalen Gehzeit unter PCSK9-Inhibitor-Therapie gegenüber Placebo zeigen [217]. In den Leitlinien wird die Verwendung von Bempedoinsäure als Add-on Option zu Statinen/Ezetimib bei unzureichender Kontrolle empfohlen, gestützt auf die allgemeine CLEAR-Outcomes-Evidenz, aber ohne pAVK-spezifische Subgruppenanalyse [213].

Insgesamt besteht für die pAVK in der Bevölkerung ein sehr geringes Bewusstsein [218]. Durch die sonographische Beurteilung als Risikomodifikator ist eine Reklassifizierung des kardiovaskulären Risikos möglich und in weiterer Folge hoffentlich eine Reduzierung kardiovaskulärer Ereignisse [219]. Mit der Verwendung des Ankle-Brachial-Index (ABI ≤0,9) bzw. des Toe-Brachial-Index (TBI ≤0,7) wäre es sogar möglich, wesentlich frühere subklinische Stadien der pAVK zu identifizieren [220].

### 15.8 Lipidmanagement bei arterieller Hypertonie

Sowohl arterielle Hypertonie als auch Hyperlipoproteinämie erhöhen das Risiko für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, umso stärker, wenn sie in Kombination auftreten [221]. In den ESC-Leitlinien zur arteriellen Hypertonie von 2024 [222] wird dem insofern Rechnung getragen, als man im Blutdruckbereich von 120–139/70–89 mmHg eine forcierte Risikoanalyse durchführen soll. Bei Vorliegen einer bestätigten oder wahrscheinlichen familiären Hypercholesterinämie soll unverzüglich zur Einleitung einer antihypertensiven Therapie geraten werden. Für alle übrigen Personen mit Hypercholesterinämie wird die Berechnung des SCORE2 bzw. SCORE2-OP zur Therapieentscheidung empfohlen.

Im 2025 Focused Update der Dyslipidämie-Leitlinien [3] werden Personen mit einem Blutdruck von ≥180/110 mmHg als Hochrisikopatienten eingestuft und sollten damit ein LDL-C <70 mg/dL erreichen. Für alle anderen gilt es, SCORE2 und SCORE2-OP für die Risikoberechnung heranzuziehen und besonders darauf zu achten, ob nicht auch ein weiterer, der im Focus Update genannten Risikomodifikatoren vorliegt (s. rechte Spalte in Tab. 3 dieses Lipidkonsensus), wodurch Betroffene in eine höhere Risikokategorie gelangen als durch die beiden SCORE2-Programme berechnet. Da Menschen mit Hypertonie nicht selten eine klinische Adipositas, einen Bewegungsmangel, Stresssymptome und psychosoziale Stressfaktoren aufweisen, wird diese Hochstufung häufig vorkom-

men. Ein weiterer dieser Faktoren wäre ein erhöhter Lp(a)-Wert  $>50\text{ mg/dL}$  ( $>105\text{ nmol/L}$ ). Vor allem bei jüngeren Menschen mit Hypertonie kann die zusätzliche Anwendung von 30-Jahres- oder Lebenszeit-Risikokalkulatoren zur besseren Abschätzung des Langzeitrisikos sinnvoll sein (s. Kapitel 9.3). Der Lp(a)-Risikokalkulator ([lpaclinicalguidance.com](http://lpaclinicalguidance.com)) ermöglicht nicht nur eine Langzeitrisikoberechnung, sondern veranschaulicht auch für Betroffene den Einfluss einer angenommenen LDL-C- und Blutdrucksenkung auf das kardiovaskuläre Lebenszeitrisiko.

### 15.9 Lipidmanagement bei Herzinsuffizienz

Die Rolle der Lipidtherapie bei Menschen mit Herzinsuffizienz hängt wesentlich von der zugrunde liegenden Ursache ab. Bei ischämischer Kardiomyopathie bzw. vorbestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung ist die Lipidtherapie Teil der Sekundärprävention und soll gemäß den aktuellen ESC/EAS-Empfehlungen fortgeführt oder intensiviert werden [2]. Hier gelten dieselben LDL-C-Zielwerte wie für andere Personen mit sehr hohem ( $\text{LDL-C} < 55\text{ mg/dL}$  und  $\geq 50\%$  Reduktion vom Ausgangswert) bzw. extrem hohem Risiko ( $\text{LDL-C} < 40\text{ mg/dL}$  und  $\geq 50\%$  Reduktion vom Ausgangswert).

Bei nichtischämischer Herzinsuffizienz ohne atherosklerotische Grunderkrankung wird die Initiierung einer lipidsenkenden Therapie derzeit nicht empfohlen, sofern keine anderen Indikationen vorliegen (etwa 30 % aller Personen mit Herzinsuffizienz) (Klasse III) [2]. Bisherige Studien zeigten uneinheitliche Ergebnisse, sodass in dieser Population kein klarer Nutzen einer lipidsenkenden Therapie belegt ist [223, 224].

Das Focused Update der ESC/EAS 2025 bestätigt die bisherigen Empfehlungen der Leitlinie von 2019 und betont, dass eine Lipidtherapie bei Herzinsuffizienz nicht primär auf die Verbesserung der Herzinsuffizienz-spezifischen Prognose abzielt, sondern auf die Reduktion des atherosklerotischen Gesamtrisikos bei entsprechender Grunderkrankung [3].

#### 15.10 Lipidmanagement während Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft steigen die Lipidspiegel physiologischerweise deutlich an: LDL-C um etwa 30–50 %, HDL-C um 20–40 %, Triglyzeride um 50–100 % und Lp(a) um bis zu 100 % [225, 226]. Bei Frauen mit vorbestehender Dyslipidämie (v. a. familiärer Hypercholesterinämie) führt das Absetzen der Therapie zu einer weiteren LDL-C-Zunahme und erhöhter atherogener Exposition. Ein starker Lipidanstieg ist zudem mit einem erhöhten Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Präeklampsie, Gestationsdiabetes, Frühgeburt und Makrosomie assoziiert.

Lebensstilmaßnahmen (mediterrane Ernährung, Bewegung, Nikotin- und Alkoholverzicht) sind die Basis und sollten während der Schwangerschaft konsequent umgesetzt werden [99]. Bei hohem Risiko sind eine interdisziplinäre präkonzeptionelle Beratung und engmaschige lipidologische Betreuung empfohlen.

Die frühere generelle Kontraindikation von Statinen in der Schwangerschaft beruhte auf theoretischen Überlegungen (Cholesterinbedarf für die fetale Organentwicklung), teratogenen Effekten in Tierstudien und frühen Fallberichten. Diese wurden aber durch neuere Kohorten- und Reviewdaten ohne konsistentes Muster schwerer Fehlbildungen relativiert [227, 228], sodass die FDA 2021 die strengste Warnung aufgehoben hat [229]. Bei Frauen mit FH oder manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung kann eine Fortführung der Statintherapie in der Schwangerschaft erwogen werden. Eine unbeabsichtigte Schwangerschaft unter Statinen erfordert keinen Schwangerschaftsabbruch, jedoch eine engmaschige Kontrolle [225].

Gallensäurebinder (Colesevelam, Cholestyramin) sind derzeit die einzigen für die Schwangerschaft anwendbaren Lipidsenker, senken LDL-C um etwa 10–25 %, sind jedoch häufig schlecht verträglich (s. Kapitel 12.2.4).

Lipoproteinapherese kann bei schwerer FH oder extrem hohem kardiovaskulärem Risiko eingesetzt werden und gilt als sicher. PCSK9-Inhibitoren, Ezetimib, Inclisiran, Lomitapid und Evinacumab werden aufgrund fehlender Daten nicht empfohlen. Bempeidoinsäure ist in der Schwangerschaft streng kontraindiziert, daher wird eine sichere Kontrazeption unter Therapie empfohlen.

Während der Stillzeit sollen keine lipidsenkenden Medikamente eingesetzt werden [230]; Statine gelten weiterhin als kontraindiziert, da sie in die Muttermilch übertreten und mangels Langzeitdaten eine mögliche Beeinträchtigung des kindlichen Lipidstoffwechsels nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Gallensäurebinder sind theoretisch möglich, aber nicht systematisch untersucht. In der Praxis erfolgt eine individuelle Risiko-Nutzen-Bewertung für Mutter und Kind. Je niedriger das kardiovaskuläre Risiko der Mutter ist, umso länger kann die Stillperiode empfohlen werden, um dem Kind Infektionsschutz, Förderung der neurologischen Entwicklung und eine Senkung des Risikos für Adipositas, T2DM, kardiovaskuläre und atopische Erkrankungen zu ermöglichen. Bei Frauen mit FH ohne zusätzliche Risikofaktoren kann diese Zeitspanne beispielsweise 6 Monate betragen. Unmittelbar nach dem Abstillen sollte wiederum mit der Therapie unter Anwendung kontrazeptiver Maßnahmen begonnen werden.

#### 15.11 Lipidmanagement bei Kindern

Angeborene Dyslipidämien sind bereits im Kindesalter eine häufige Erkrankung, meist handelt es sich

hierbei um familiär bedingte Erkrankungen des Fettstoffwechsels, die von den Eltern geerbt werden. Wichtig ist die Unterscheidung zwischen der monogenetischen familiären Hypercholesterinämie (FH) und dem familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) zu den multifaktoriellen Dyslipidämien (MFD), bei denen nicht ein einzelnes Gen des Lipidmetabolismus krankheitsverursachend ist, sondern das Zusammenspiel mehrerer Genvarianten und weiterer Faktoren, die zur Erhöhung der verschiedenen Lipide in unterschiedlicher Ausprägung führen. Diese Unterscheidung der monogenetischen Dyslipidämien von den MFD ist wesentlich, da der Einfluss von Lebensstiländerungen und die Behandlung von Komorbiditäten deutlich erfolgreicher bei den multifaktoriellen Formen wirkt als bei den klassischen monogenetischen Formen. So spielen bei der FH die lipidsenkenden Medikamente eine große Rolle, während bei der FCS die extrem einseitige, strikt fettfreie Diät erfolgreich wirkt.

Die krankheitsverursachenden Gene sind bereits in Kapitel 7 beschrieben.

#### 15.11.1 Familiäre Hypercholesterinämie

Die Grenzwerte für LDL-C sind altersabhängig und liegen im Kindesalter deutlich niedriger als bei Erwachsenen. Im Kindesalter sollten zur Abklärung einer FH altersadaptierte Grenzwerte verwendet werden, wie sie etwa in den Simon-Broome-Kriterien festgelegt sind (Gesamtcholesterin >260 mg/dL bzw. LDL-C >155 mg/dL bis 16 Jahre). Die Diagnose gilt (1) als gesichert, wenn eine pathologische Genvariante vorliegt, (2) als wahrscheinlich, wenn Sehnenxanthome bei Patient:innen bzw. nahen Verwandten bekannt sind, und (3) als möglich, wenn Familienangehörige einen Myokardinfarkt im Alter <60 (1. Grades) bzw. <50 Jahre (2. Grades) oder ein Gesamtcholesterin von >290 mg/dL aufweisen. Diese Grenzwerte zeigen eine relativ gute Übereinstimmung mit den LDL-C-Konzentrationen bei Vorliegen einer heterozygoten pathologischen Mutation im LDL-C-Stoffwechsel (Simon Broome Median 174 mg/dL vs. Genmutation Median 168 mg/dL), wie in einer weiteren Arbeit bestätigt [231]. Einen wesentlichen Einfluss auf den festgelegten Grenzwert hat die positive Familienanamnese einer FH bei einem Elternteil, denn damit gilt bereits ein LDL-C >135 mg/dL beim Kind als positiv, während sich bei negativer Familienanamnese dieser Grenzwert auf >190 mg/dL erhöht [232, 233].

Dennoch bleiben die bisherigen diagnostischen Kriterien für eine FH gerade für Kinder suboptimal: Wie in einer Studie dargelegt, konnten nur 47,4 % einer genetisch gesicherten FH auch mit den bisherigen Kriterien erkannt werden, und bei 10,9 % blieb jeglicher Hinweis aus. Dies hat zur Entwicklung eines semiquantitativen Familial Hypercholesterolemia Pediatric Diagnostic Score (FH-PeDS) und dem ML („machine learning“) FH-PeDS geführt, basierend auf einem mehrstufigen Verfahren und Einbeziehung

verschiedener Variablen wie Alter, Geschlecht, Familienanamnese betreffend Cholesterin und assoziierte Symptome, Lipidstatus und BMI-Z Score (Abb. 19; [234]).

Basierend auf Daten aus dem FH-Kaskadenscreening in den Niederlanden, Dänemark und Norwegen geht man sogar so weit, dass bei einer genetisch gesicherten heterozygoten FH bei einem Elternteil Kinder bereits positiv für eine „klinische FH“ einzustufen sind, wenn das LDL-C >115 mg/dL liegt [235]. Im EAS Consensus Statement 2026 ist es Ziel, die diagnostische Sensitivität zu erhöhen, und es wird empfohlen, an pädiatrische Spezialisten für Lipidstoffwechselstörungen zuzuweisen, die eine genetische Testung veranlassen, wenn ein Elternteil eine bestätigte FH hat, das LDL-C >175 mg/dL liegt bzw. >135 mg/dL bei positiver Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse bei Eltern bzw. Großeltern (Alter <55 Jahre Männer, <60 Jahre Frauen) oder hohes Cholesterin bei einem Elternteil. Eine Ausnahme stellt die Situation dar, wenn ein Elternteil eine heterozygote FH hat, das Kind ein LDL-C >115 mg/dL und es erfolgt keine genetische Testung (Kind nicht vor Ort oder die Testung wird verweigert), dann ist hier auch eine FH in Erwägung zu ziehen [6]. Liegt eine klinische FH vor, aber keine pathologische Mutation, dann ist davon auszugehen, dass eines von 3 Kindern ein erhöhtes Lp(a) hat [236, 237]. Dies bedeutet, dass bei Verdacht auf eine FH Lp(a) immer mitbestimmt werden soll.

#### 15.11.2 Familiäres Chylomikronämiesyndrom

Beim familiären Chylomikronämiesyndrom (FCS) handelt sich um eine sehr seltene Erkrankung mit deutlich erhöhten Triglyzeriden (s. Kapitel 14.4.1). Betroffene Kinder können im Neugeborenenalter mit einer Hepatosplenomegalie auffallen, Erbrechen und Bauchschmerzen aufweisen, weiterhin, aber auch apathisch sein sowie neurologische Symptome entwickeln. Hinweisend auf ein FCS können ein milchiges Blut bei der Blutabnahme bzw. die Bildung eines fettigen Überstands im Röhrchen nach Stehenlassen (insbesondere bei 4 °C) sein, was bei deutlich erhöhten Triglyzeriden auftritt. Die Triglyzeridwerte können bis über 30.000 mg/dL ansteigen und gehen mit einem sehr hohen Risiko für eine akute Pankreatitis einher. Bei extremen Konzentrationen kann zusätzlich ein Hyperviskositätssyndrom mit neurologischen Symptomen wie Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen oder Verwirrtheit auftreten, sodass in schweren Fällen eine akute Plasmapherese indiziert sein kann [238, 239].

#### 15.11.3 Multifaktorielle Dyslipidämien

Anders verhält es sich beim multifaktoriellen Chylomikronämiesyndrom bzw. den multifaktoriellen Dyslipidämien mit hohen Triglyzeriden, da hier neben genetischen Prädispositionen v. a. sekundäre Ursachen eine große Rolle spielen und nicht nur die Chylomikronen im Blut erhöht sind, sondern auch die TG-

**Abb. 19** Semiquantitativer Familial Hypercholesterolemia Pediatric Diagnostic Score (FH-PeDS) zur Entscheidungsfindung für einen genetischen Test des betroffenen Kindes. (Abbildung mod. nach [234])

| FH-PeDS: Familiäre Hypercholesterinämie pädiatrischer Diagnostik-Score                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                         |                             |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| <b>LDL-Cholesterin (mg/dL)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                             |
| >250                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 14                      | Punkte <input type="text"/> |
| 185 bis ≤250                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 12                      |                             |
| 145 bis ≤185                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 8                       |                             |
| 115 bis ≤145                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 4                       |                             |
| <b>HDL-Cholesterin (mg/dL)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                         |                             |
| -2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 55 bis ≤85              | Punkte <input type="text"/> |
| -4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >85                     |                             |
| <b>Triglyzeride (mg/dL)<sup>a</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                             |
| -2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 175 bis ≤310            | Punkte <input type="text"/> |
| -4                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 310 bis ≤400            |                             |
| -6                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >400                    |                             |
| <b>BMI Z-Score (kg/m<sup>2</sup>)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                         |                             |
| -2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | >1645 (>95. Perzentile) | Punkte <input type="text"/> |
| <b>Familienanamnese</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |                             |
| Verwandte 1. Grades mit Arcus cornealis/ Sehnenxanthomen vor 45. Lj. oder Verwandte 1. Grades mit genetisch bestätigter FH <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 4                       | Punkte <input type="text"/> |
| Verwandte 1. Grades mit vorzeitiger KHK <sup>b</sup> oder hohem Cholesterin <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 2                       |                             |
| Verwandte 2. Grades mit Arcus cornealis <45 Jahre / Sehnenxanthomen <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 2                       |                             |
| Verwandte 2. Grades mit vorzeitiger KHK <sup>b</sup> oder hohem Cholesterin <sup>c</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 1                       |                             |
| Gesamtpunkte <input type="text"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                         |                             |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> <p>-7 -6 -5 -4 -3 -2 -1 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16</p> <p>bis 5 Punkte:<br/>FH unwahrscheinlich</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>6-8 Punkte:<br/>FH möglich<br/>→Follow-up</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>ab 9 Punkte:<br/>FH wahrscheinlich</p> </div> </div> |                         |                             |
| <p><sup>a</sup> Unbehandelte Werte</p> <p><sup>b</sup> Vorzeitige koronare Herzkrankheit (KHK): bei Männern vor 55. Lebensjahr, bei Frauen vor 60. Lebensjahr</p> <p><sup>c</sup> Man kann nur für eine dieser Kategorien Punkte erhalten, nicht für alle.</p>                                                                                                                                                                   |                         |                             |

reichen VLDL und Remnant-Lipoproteine, die letztendlich ein hohes Atheroskleroserisiko darstellen.

#### 15.11.4 Genetische Testung bei familiärer Hypercholesterinämie

Genetische Testungen für die FH sollten idealerweise nur mehr mittels Next-Generation-Sequencing(NGS)-Panel bestehend aus den folgenden 8 Genen erfolgen: die 3 klassischen FH-assoziierten Gene (*LDLR*, *APOB* und *PCSK9*), weiters *LDLRAP1* und *APOE* (hier ist bisher nur p.Leu167del als krankheitsrelevant bekannt) sowie *ABCG5*, *ABCG8* und *LIPA*, wobei die *ABCG*-Ge-

ne in biallelischer Form zur Sitosterolämie führen und das *LIPA*-Gen die lysosomale saure Lipasedefizienz (LALD) bedingt [240].

Bei negativen genetischen Testergebnissen und hohem LDL-C kann ein polygener Risikoscore (PRS) eine klinische FH-Diagnose erklären, insbesondere wenn der Score über der 80. Perzentile liegt [241]. Diese Ergebnisse basieren auf Erwachsenendaten, hinsichtlich Kinder ist der Nutzen bisher nicht evaluiert.

#### 15.11.5 Screeningempfehlung für familiäre Hypercholesterinämie

Das pädiatrische FH-Screening wurde 2022 vom Best-Practice-Portal der Europäischen Kommission für öffentliche Gesundheit als eine der besten Vorgehensweisen zur Primärprävention eingestuft [242]. Die Prager Deklaration vom 06.09.2022 wurde unter der tschechischen EU-Präsidentschaft gemeinsam mit der tschechischen Regierung mit dem Titel: The Time is Now: Achieving FH Paediatric Screening Across Europe ([https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/09/Prague-Declaration\\_FH.pdf](https://www.insa.min-saude.pt/wp-content/uploads/2022/09/Prague-Declaration_FH.pdf)) veröffentlicht.

Die frühe Diagnose einer FH und konsequente lipidsenkende Therapien sind als präventive Maßnahmen zur Vermeidung frühzeitiger kardiovaskulärer Veränderungen unerlässlich, um letztendlich Herzinfarkt und Schlaganfall im Erwachsenenalter zu vermeiden. Hierzu benötigt es eine sichere Screeningstrategie, bevorzugt angewandt im Kindesalter zwischen 1 bis 10 Jahren, um möglichst keine Lebensjahre zu verlieren, die Adhärenz für einen gesunden Lebensstil zu steigern und die Einnahme einer lipidsenkenden medikamentösen Therapie durch frühzeitigen Start im Kindesalter als alltäglich anzuerkennen, aber auch um betroffene Elternteile vor einem kardiovaskulären Akutereignis zu erkennen. Empfohlen wird sowohl auf europäischer Ebene als auch von der Internationalen Atherosclerosis Society (IAS) ein kombiniertes Vorgehen folgender Screeningstrategien: universelles Screening im Kindesalter mit Testung LDL-C bzw. Gesamtcholesterin in einer Altersklasse, Kaskadenscreening mit Testung aller Verwandten 1. und 2. Grades eines Indexpatienten und opportunistisches Screening (z.B. im Rahmen einer Blutabnahme wird LDL-C mitgemessen und kann so unentdeckte Fälle aufdecken) [243, 244]. Eine weitere ergänzende Form ist das selektive Screening, hierbei werden klinische Symptome, hohes Cholesterin oder frühzeitige kardiovaskuläre Ereignisse in der Familie erfragt und bei Zutreffen eine Lipidtestung durchgeführt (z.B. FHkids Österreich [245]).

Eine FH-Testung im Neugeborenen-Screening ist bisher nicht empfohlen; hierzu laufen Studien, wobei die Einstufung durch die hohen Konzentrationsschwankungen von LDL-C/Gesamtcholesterin in Neugeborenen bzw. im 1. Lebensjahr als problematisch angesehen wird [246]. Die Anwendung einer genetischen Testung ist wegen des Vorliegens vieler Varianten unklarer Signifikanz bzw. Varianten mit mildem Phänotyp kritisch zu sehen. Ein großer Vorteil wäre das Neugeborenen-Screening bzw. ein genetisches Screening für die seltene und schwere Form der homozygoten FH, bei der eine sehr frühe Diagnose unbedingt anzustreben ist, denn hier ist eine aggressive lipidsenkende Therapie von Beginn an notwendig, um kardiovaskuläre Erkrankungen verhindern zu können. Dies hat besondere Bedeutung, seitdem sehr effektive Therapien für die homozygote

FH zur Verfügung stehen und davon der Angiopoietin-like 3 (ANGPTL3)-Antikörper Evinacumab ab dem 6. Lebensmonat zugelassen ist und eine Absenkung von LDL-C bis 50 % bewirken kann [6].

#### 15.11.6 Zielwerte und Therapieempfehlungen im Kindes- und Jugendalter

Der **therapeutische Stufenplan bei heterozygoter FH** basiert primär auf einem gesunden Lebensstil: Hierzu gehören körperliche Aktivität und eine gesunde Ernährung. Letztere basiert auf dem Vermeiden tierischer Fette, das Essen ist angereichert mit Kohlenhydraten und Proteinen, empfohlene fetthaltige Produkte umfassen Fisch bzw. pflanzliche Fette mit einem hohen Anteil mehrfach ungesättigter Fettsäuren [232]. Kindern und der Familie sollte man bis zu einem Jahr Zeit für die Umstellung der Ernährung geben, auch auf herkunftsbezogene Ernährungsgewohnheiten in den Familien ist zu achten, und es ist essenziell, eine diätologische Begleitung anzubieten.

Mit der Ernährungsumstellung kann eine Absenkung von LDL-C von etwa maximal 15 % erzielt werden. Dies bedeutet, dass selbst im Kindesalter mit der Lebensstiländerung die Zielwerte bei der heterozygoten FH nicht erreicht werden. Für die Zielwerte von LDL-C spielen Alter und die familiäre Anamnese sowie weitere Risikofaktoren eine besondere Rolle. Nach dem 2026 EAS-Konsensus ist im Kindesalter ein LDL-C < 135 mg/dL anzustreben, ab einem Alter von 10 Jahren bzw. bereits im jüngeren Alter bei einem hohen familiären Risiko für vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen oder bei einem erhöhten Lp(a) ist ein niedrigerer Zielwert von < 115 mg/dL vorgegeben [6].

Der medikamentöse Stufenplan umfasst als 1. Wahl Statine, insbesondere die neueren Produkte mit einer 24-h-Wirksamkeit sind bereits im Kindesalter zugelassen. Rosuvastatin ist ab 6 Jahren zugelassen, dosiert mit maximal 20 mg täglich im Kindes- und Jugendalter, Atorvastatin ist ab 10 Jahren zugelassen und kann bis maximal 40 mg täglich im Jugendalter verabreicht werden. In seltenen Fällen (z.B. Unverträglichkeit) können Statine, wie z.B. Pravastatin (zugelassen ab 8 Jahren) und Simvastatin (zugelassen ab 10 Jahren), mit kürzerer Halbwertszeit und Beachtung einer strikten Einnahme abends verwendet werden. Wichtig ist, mit einer niedrigen Dosierung zu starten, nach ca. 4 bis 6 Wochen eine Kontrolle des LDL-C und hinsichtlich Nebenwirkungen Messung von CK und Lebertransaminasen durchzuführen. Die Steigerung erfolgt schrittweise, immer mit der nächsthöheren Dosierung und nachfolgender Kontrolle hinsichtlich Wirksamkeit und Nebenwirkungen. Bei Zielwert-erreichung ist keine weitere Dosissteigerung erforderlich, ein Überschreiten der maximalen Dosierung ist zu vermeiden [6, 232].

Bei Nichterreichen der Zielwerte mit einem maximal dosierten Statin ist eine Erweiterung der medikamentösen Therapie ab 6 Jahren mit Ezetimib (10 mg

morgens), verabreicht allein oder als Kombinationspräparat mit dem Statin, indiziert.

Die weitere therapeutische Eskalation umfasst die PCSK9-Antikörper, hier stehen Alirocumab ab 8 Jahren und Evolocumab ab 10 Jahren zur Verfügung. Beide Präparate sind subkutan zu verabreichen. Es können eher milde Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen oder grippale Symptome auftreten [247–249].

Praktisch ident ist das therapeutische Vorgehen bei einer **polygenetischen FH**, allerdings liegen hier die Ausgangs-LDL-C-Werte meist niedriger, und das Ansprechen auf einen gesunden Lebensstil wie auch auf eher niedrig dosierte Statine führt meist bereits zum problemlosen Erreichen der altersadäquaten Zielwerte.

Bei einer **homozygoten FH** ist ein aggressives therapeutisches Vorgehen erforderlich, dies basiert auf dem EAS-Konsensus 2023 [124] und unterstreicht ganz klar, dass sofort bei der Diagnosestellung mit einer Diät und einer medikamentösen Therapie, bestehend aus Statinen und Ezetimib, zu starten ist. Zeitnah hat ein Therapieversuch mit den PCSK9-Antikörpern zu erfolgen, die bei keiner Absenkung von mehr als 15 % nach 8 Wochen abzusetzen sind. Die Therapieeskalation hat anschließend mit einem der neuen LDL-Rezeptor-unabhängigen Medikamente zu erfolgen: Primär ist dies bei kleinen Kindern das ab 6 Monaten zugelassene Evinacumab (15 mg/kgKG 1-mal monatlich), alternativ gibt es Lomitapid (Kapseln in der Dosierung 5, 10, 20, 40 und 60 mg), bei dem die Zulassung für Kinder ab 5 Jahren 2026 erwartet wird. Wenn diese neuen Medikamente keine Absenkung des LDL-C < 115 mg/dL bewirken, ist eine Lipoproteinapherese in Erwägung zu ziehen. Hierbei werden die Blutfette über eine Säule herausgefiltert, die Absenkung von LDL-C sollte bei 70 % liegen [124]. Die Lipoproteinapherese erfolgt in 2-wöchentlichen bzw. wöchentlichen Intervallen. Problematisch ist der venöse Zugang bei kleinen Kindern, deshalb beginnt man erst ab 2 Jahren, und hier stehen zur Option ein arteriovenöser Shunt am Unterarm oder ein permanenter zentraler Zugang [250–252].

Weniger effektive Therapien gibt es für das **familiäre Chylomikronämiesyndrom**, insbesondere sind im Kindes- und Jugendalter bisher keine gezielt in den Abbau der Chylomikronen eingreifenden Medikamente zugelassen. So bleibt bei dieser seltenen Erkrankung ausschließlich die sehr, sehr strenge fettreduzierte Diät mit Einschränkung jeglicher sowohl tierischer wie pflanzlicher fetthaltiger Lebensmittel (maximal 10–15 % Fett). Die diätologische Begleitung und die Substitution lebensnotwendiger fettlöslicher Vitamine (Vitamin A, D, E, K) wie auch die Verwendung von mittelkettigen Ölen (MCT-Öl) sind hier strikt zu beachten [253, 254]. Diese strengen Ernährungsangaben sind bereits von Beginn an umzusetzen, d.h. selbst für Neugeborene ist fettfreie Säuglingsanfangsnahrung bzw. entfettete Muttermilch zu verwenden.

Angestrebt wird ein TG-Zielwert < 1000 mg/dL, hierunter ist das Pankreatitisrisiko abgewendet [255].

Aufgrund der Zusammensetzung der TG-reichen Lipoproteine (Chylomikronen, VLDL und Remnant-Lipoproteine) beim **multifaktoriellen Chylomikronämiesyndrom bzw. den multifaktoriellen Dyslipidämien mit hohem TG** (vormals kombinierte Hyperlipidämie) kommen als therapeutische Ansätze sowohl die Senkung der Triglyzeride, aber auch der ApoB-haltigen Lipoproteine zum Tragen. Vorrangig stehen hier ein gesunder Lebensstil mit gesunder Ernährung und körperlicher Aktivität sowie die Behandlung aller krankheitsbedingten Risikofaktoren im Vordergrund. Als Medikamente eingesetzt werden Fibrate zur Aktivierung der PPAR- $\alpha$ -Rezeptoren, die eine Senkung der Triglyzeride bedingen, empfohlen allerdings erst ab 18 Jahren [255]. Als Nahrungsergänzungsmittel im therapeutischen Sinn verwendet werden Omega-3-Kapseln mit Eicosapentaensäure zur TG-Senkung, der Nutzen bei Kindern ist hier nicht geklärt, ebenso wenig eine Reduktion des Risikos für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen [256]. Erzielt man mit den Lebensstilmaßnahmen und Behandlung vorliegender Risikofaktoren keinen Erfolg, werden bei einem LDL-C > 135 mg/dL bzw. > 115 mg/dL bei hohem familiärem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bzw. hohen Lp(a)-Konzentrationen Statine zur Absenkung empfohlen [6, 257, 258].

### 15.12 Lipidmanagement im Alter

In der Sekundärprävention gibt es sehr robuste Evidenz, dass auch ältere Personen ( $\geq 75$  Jahre) in ähnlichem Ausmaß wie jüngere Personen von einer LDL-C-Senkung durch Statine profitieren. Häufig ist sogar die absolute Risikoreduktion bei älteren Personen aufgrund des höheren Baseline-Risikos größer [259]. Wenn das individuelle LDL-C-Ziel durch Statine nicht erreicht wird, ist auch in diesem Kollektiv die zusätzliche Gabe von Ezetimib, PCSK9-gerichteter Therapien oder Bempedoinsäure empfohlen.

In der Primärprävention hingegen sind aktuell weniger qualitative Daten aus randomisiert kontrollierten Studien verfügbar: Zwei große randomisierte Studien mit genau dieser Fragestellung sind noch nicht abgeschlossen (STAREE, PREVENTABLE) [260]. Dennoch deuten neuere Metaanalysen und Modellrechnungen darauf hin, dass viele Personen  $\geq 75$  Jahre von Statinen profitieren. Der individuelle Nutzen ist allerdings abhängig von Komorbiditäten, Frailty (multidimensionales geriatrisches Syndrom, bei dem ältere Menschen eine deutlich erhöhte Verletzlichkeit gegenüber kleineren Stressfaktoren aufweisen) sowie verbleibender Lebenserwartung. Generell wird in der Primärprävention daher bei Personen von 70 bis 89 Jahren die Verwendung des SCORE2-OP-Rechners zur Risikokalkulation empfohlen [14].

Time-to-benefit-Analysen deuten darauf hin, dass der klinische Nutzen meist innerhalb von 1 bis 3 Jah-

ren beginnt, daher ist für eine Therapieentscheidung auch die verbleibende Lebenserwartung relevant. In einem Kollektiv von älteren Personen mit chronischer Nierenerkrankung ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen konnte sogar bei Personen älter als 85 Jahre ein kardiovaskulärer Benefit durch eine Statintherapie gezeigt werden [261].

Praktisch werden bei älteren Personen generell die Initiierung einer niedrig- bis moderat-intensiven Statindosis (Atorvastatin 10–20 mg, Rosuvastatin 5–10 mg) und ein langsames Titrationsprinzip empfohlen. Zu beachten sind weiters bei Polypharmazie auch mögliche Arzneimittelinteraktionen (s. Kapitel 16). Das Alter alleine stellt keinen Grund dar, eine gut verträgliche Lipidtherapie zu beenden, da das Absetzen in mehreren Analysen sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention mit vermehrten Ereignissen sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität einherging [262]. Daher wird bei guter Toleranz empfohlen, auch im höheren Alter eine etablierte Lipidtherapie beizubehalten [263]. Hingegen soll bei Personen mit sehr geringer Lebenserwartung, bei palliativer Zielsetzung bzw. hoher Frailty eine neue Lipidtherapie nur nach gründlicher Abwägung des Risiko-Nutzens initiiert bzw. kann eine bestehende Therapie nach gründlicher Abwägung auch beendet werden.

### 15.13 Lipidmanagement bei chronischer HIV-Infektion

Personen, die mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) infiziert sind, haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein höheres Risiko für ASCVD. Mögliche Mechanismen sind chronische Entzündungen, Immunaktivierung, durch antiretrovirale Therapie (ART) verursachte Dyslipidämie sowie traditionelle kardiovaskuläre Risikofaktoren. Daher sollten sie als Hochrisikopersonen eingestuft werden. Es sollen keine Risikorechner verwendet werden, da diese das Risiko unterschätzen [264]. Die REPRIEVE-Studie mit 4 mg Pitavastatin zeigte über einen Zeitraum von 5 Jahren eine Verringerung der kardiovaskulären Ereignisse um 35 % gegenüber Placebo [265]. Daher sollten laut dem 2025 Focused Update Statine unter Berücksichtigung von Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bei Menschen mit HIV eingesetzt werden [3]. Obwohl es keine Studien zu Ezetimib oder PCSK9-Inhibitoren bei diesen Personen gibt, kann man davon ausgehen, dass diese Therapien eine sinnvolle Alternative zur Minderung des kardiovaskulären Risikos darstellen.

### 15.14 Lipidmanagement bei Krebserkrankungen und hohem Risiko für chemotherapiebedingte kardiovaskuläre Toxizität

Werden Krebserkrankungen überlebt, steigt in der Folge das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Er-

krankungen. Ähnlich wie bei HIV dürfte dies mit der Dyslipidämie zusammenhängen, die durch Medikamente zur Behandlung von Krebs, verstärkte Entzündungen oder noch nicht definierte Mechanismen verursacht wird. Obwohl die Studienlage nicht einheitlich ist [73, 266–268], hat das 2025 Focused Update die Empfehlung zu Statinen bei diesen Personen aus den ESC-Leitlinien zur Kardio-Onkologie [269] übernommen, wonach Statine bei erwachsenen Personen mit hohem oder sehr hohem Risiko für die Entwicklung einer chemotherapiebedingten kardiovaskulären Toxizität in Betracht gezogen werden sollten, um das Risiko einer Anthrazyklin-induzierten Herzfunktionsstörung zu verringern [3].

### 15.15 Lipidmanagement bei chronisch entzündlichen Systemerkrankungen

Systemischer Lupus erythematoses (SLE), rheumatoide Arthritis, Psoriasis und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen sind mit einem signifikant erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert [270]. Eine persistierende systemische Inflammation, endotheliale Dysfunktion sowie therapieassoziierte Einflüsse – insbesondere die Anwendung von Glukokortikoiden – tragen wesentlich zur beschleunigten Atherosklerose bei.

Beim SLE ist das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung 2- bis 3-fach erhöht, wobei dieses insbesondere bei jüngeren Personen deutlich ausgeprägt ist [271, 272]. Konventionelle Risikorechner erfassen das tatsächliche Risiko in diesen Populationen häufig unzureichend. Das gleichzeitige Vorliegen eines Antiphospholipidsyndroms kann das thrombotische Risiko zusätzlich deutlich erhöhen [272, 273].

Vor diesem Hintergrund erscheinen eine konsequente Kontrolle klassischer kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie eine frühzeitige, zielwertorientierte LDL-C-Senkung gemäß einem mindestens hohen Risikoprofil gerechtfertigt. Dabei ist eine individualisierte Nutzen-Risiko-Abwägung unter Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und der Gesamtprognose erforderlich. Weiterführende Empfehlungen zum Management des kardiovaskulären Risikos bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und Spondylarthritis sind im Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation enthalten [274].

## 16 Pharmakokinetik und Wechselwirkungen lipidsenkender Arzneistoffe

### 16.1 Statine

Statine unterscheiden sich in ihrer Pharmakokinetik insbesondere hinsichtlich ihres hepatischen Metabolismus und der Aufnahme in die Leber über Transportproteine. Dies ist für das Risiko klinisch relevant.

**Tab. 11** Pharmakokinetische Parameter von ausgewählten Statinen

|                               | Atorvastatin      | Fluvastatin | Lovastatin | Pravastatin | Rosuvastatin      | Simvastatin |
|-------------------------------|-------------------|-------------|------------|-------------|-------------------|-------------|
| Löslichkeit                   | Lipophil          | Lipophil    | Lipophil   | Hydrophil   | Hydrophil         | Lipophil    |
| Bioverfügbarkeit (%)          | 12                | 24          | 5          | 18          | 20                | 5           |
| Eliminationshalbwertszeit (h) | 14                | 1,2         | 3          | 1,8         | 19                | 2           |
| CYP-Metabolismus              | 3A4               | 2C9         | 3A4        | Gering      | Gering            | 3A4         |
| Transmembrantransporter       | OATP1B1/1B3, BCRP | OATP1B1/1B3 | OATP1B1    | OATP1B1/1B3 | OATP1B1/1B3, BCRP | OATP1B1/1B3 |

Tabelle adaptiert von Schachter [64]

In der Praxis werden bis auf einzelne Ausnahmen nur mehr Atorvastatin und Rosuvastatin verwendet  
*OATP* Organo-Anion-transportierendes Polypeptid, *BCRP* Breast Cancer Resistance Protein

ter Arzneimittelwechselwirkungen von zentraler Bedeutung (Tab. 11). Ein Teil der Statine wird über das Cytochrom-P450-System metabolisiert, wobei Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin primär dem Isoenzym CYP3A4 unterliegen, Fluvastatin dem Isoenzym CYP2C9. Pravastatin und Rosuvastatin werden nur in geringem Ausmaß über das Cytochrom-P450-System metabolisiert [64]. Unabhängig vom CYP-Metabolismus sind alle Statine Substrate der hepatischen Organo-Anion-transportierenden-Polypeptide OATP1B1 bzw. OATP1B3, welche die hepatische Aufnahme der Statine vermitteln [275]. Einzelne Statine sind Substrate des Effluxtransporters Breast Cancer Resistance Protein BCRP, der die intestinale Bioverfügbarkeit be-

grenzt und die hepatische Elimination beeinflusst. Klinisch relevant ist dieser Mechanismus insbesondere für Rosuvastatin, während er bei Atorvastatin gegenüber CYP3A4-abhängigen Wechselwirkungen eine untergeordnete Rolle spielt [276]. Obwohl die Zahl klinisch relevanter BCRP/OATP-Inhibitoren geringer ist als die der CYP-Inhibitoren, können Hemmungen dieser Transportsysteme ebenfalls zu klinisch relevanten Erhöhungen der Statinkonzentration führen.

Aus klinischer Sicht besteht das höchste Risiko für relevante Arzneimittelwechselwirkungen bei lipophilen Statinen mit primärem CYP3A4-Metabolismus, insbesondere Atorvastatin, Lovastatin und Simvastatin. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika; s. Tab. 12) kann die Plasmakonzentration dieser Statine deutlich erhöhen und das Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen steigern [277].

Demgegenüber gelten die hydrophilen Statine Pravastatin und Rosuvastatin aufgrund ihres geringen CYP450-Metabolismus als weniger wechselwirkungsintensiv, wobei auch hier bei gleichzeitiger Gabe von BCRP- oder OATP-Inhibitoren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen sind (Tab. 13; [278]).

Fluvastatin ist aufgrund seines primären Metabolismus über CYP2C9 mit einem vergleichsweise geringen Wechselwirkungspotenzial assoziiert, da für dieses Isoenzym nur wenige relevante Inhibitoren existieren.

Zusammenfassend können Fluvastatin, Pravastatin und Rosuvastatin bei Patient:innen mit Polypharmazie bevorzugt eingesetzt werden, wobei Rosuvastatin aufgrund seiner starken LDL-C-Senkung besonders geeignet ist. Wechselwirkungen treten bei diesen Statinen seltener auf, können jedoch auch hier relevant sein; eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung und angemessene Überwachung werden empfohlen.

## 16.2 Ezetimib

Ezetimib weist ein günstiges Arzneimittelinteraktionsprofil auf, insbesondere im Vergleich zu Statinen. Der Wirkstoff wird überwiegend durch intestinale und hepatische Glucuronidierung metabolisiert und ist kein Substrat von Cytochrom-P450-Isoenzymen [279]. CYP-vermittelte Wechselwirkungen, wie sie bei Statinen auftreten, sind bei Ezetimib nicht zu erwarten.

**Tab. 12** Ausgewählte CYP3A4-Inhibitoren

| Arzneimittelklasse       | Ausgewählte CYP3A4-Inhibitoren                                 |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------|
| Antiarrhythmika          | Amiodaron, Dronedaron                                          |
| Antidepressiva           | Fluvoxamin, Fluoxetin                                          |
| Azolantimykotika         | Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Voriconazol |
| Kalziumkanalblocker      | Diltiazem, Verapamil                                           |
| HIV-Protease-Inhibitoren | Indinavir, Ritonavir, Saquinavir                               |
| Makrolidantibiotika      | Clarithromycin, Erythromycin, Telithromycin                    |
| Pflanzliche Stoffe       | Curcuma, Echinacea, Grapefruit, Quercetin                      |

Tabelle adaptiert von Cascorbi [277]

**Tab. 13** Ausgewählte Wechselwirkungen von Rosuvastatin durch BCRP/OATP-Inhibition [278]

| Begleitmedikation                   | Veränderung der Rosuvastatin-Area-under-the-Curve (AUC) |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir | 7,4-fach ↑                                              |
| Ciclosporin                         | 7,1-fach ↑                                              |
| Darolutamid                         | 5,2-fach ↑                                              |
| Regorafenib                         | 3,8-fach ↑                                              |
| Atazanavir/Ritonavir                | 3,1-fach ↑                                              |
| Teriflunomid                        | 2,5-fach ↑                                              |
| Lopinavir/Ritonavir                 | 2,1-fach ↑                                              |
| Clopidogrel                         | 2-fach ↑                                                |
| Febuxostat                          | 1,9-fach ↑                                              |
| Gemfibrozil                         | 1,9-fach ↑                                              |
| Eltrombopag                         | 1,6-fach ↑                                              |
| Dronedaron                          | 1,4-fach ↑                                              |
| Itraconazol                         | 1,4-fach ↑                                              |

**Tab. 14** Ausgewählte Wechselwirkungen von Ezetimib, Bempedoinsäure, PCSK9-gerichteten Therapien

| Ezetimib                                                                            | Bempedoinsäure                                                                                                                                | PCSK9-gerichtete Therapien             |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <i>Cumarine</i> : Schwankungen des INR                                              | Spiegelerhöhung von Pravastatin, Simvastatin, Atogepant, Bosentan, Brincidofovir, Elagolix, Elbasvir, Grazoprevir, Taurursodiol, Voxilaprevir | Keine relevanten Interaktionen bekannt |
| <i>Ciclosporin</i> : Spiegelerhöhung von Ciclosporin und Ezetimib                   |                                                                                                                                               |                                        |
| <i>Fibrate</i> : Spiegelerhöhung von Ezetimib<br>Erhöhtes Risiko für Cholelithiasis |                                                                                                                                               |                                        |
| <i>Colestyramin</i> : Spiegelniedrigung von Ezetimib                                |                                                                                                                                               |                                        |

ten. Die Kombination von Ezetimib mit Statinen gilt als pharmakokinetisch sicher und führt zu keiner klinisch relevanten Beeinflussung der Konzentration beider Substanzen.

Klinisch relevante Wechselwirkungen von Ezetimib bestehen v. a. mit Cumarin-Antikoagulanzen, Ciclosporin, Fibraten und Gallensäurebindern (Tab. 14). Bei Cumarin-Antikoagulanzen kann es zu einer verstärkten Antikoagulation kommen, sodass eine engmaschige INR-Kontrolle empfohlen wird. Ciclosporin kann zu gegenseitig erhöhten Plasmaspiegeln führen, weshalb eine sorgfältige klinische Überwachung einschließlich der Bestimmung des Ciclosporin-Spiegels empfohlen wird. Fibrate (insbesondere Fenofibrat und Gemfibrozil) können ebenfalls die Ezetimib-Konzentration erhöhen; zudem ist unter Fenofibrat ein erhöhtes Risiko für Cholelithiasis beschrieben. Gallensäurebinder reduzieren die Bioverfügbarkeit von Ezetimib, weshalb ein zeitlicher Einnahmeabstand (Ezetimib mindestens 2 h vor oder frühestens 4 h nach Gallensäurebindern) eingehalten werden sollte [278].

Zusammenfassend ist Ezetimib hinsichtlich pharmakokinetischer Wechselwirkungen deutlich weniger kritisch als Statine. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Statinen sind keine Wechselwirkungen zu erwarten. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Cumarin-Antikoagulanzen, Ciclosporin, Fibraten oder Gallensäurebindern kann eine entsprechende Überwachung oder Anpassung der Therapie empfohlen werden.

### 16.3 Bempedoinsäure

Bempedoinsäure zeigt ein günstiges Interaktionsprofil, da sie weder Substrat noch Inhibitor oder Induktor von CYP450-Isoenzymen ist und somit keine relevanten CYP-vermittelten Arzneimittelinteraktionen verursacht [280]. Die wichtigsten potenziellen Interaktionen betreffen Transporter: Bempedoinsäure und ihr Glucuronid-Metabolit sind Substrate von den Organo-Anion-Transportern OAT1/3 und schwache Inhibitoren von den Organo-Anion-transportierenden Polypeptiden OATP1B1, OATP1B3.

Bempedoinsäure kann die Konzentration bestimmter Statine erhöhen, wobei bei Pravastatin und Simvastatin eine Verdopplung der Plasmaspiegel möglich ist. Bei gleichzeitiger Gabe von Bempedoinsäure sollte

die Tagesdosis von Pravastatin auf 40 mg und Simvastatin auf 20 mg begrenzt werden [281]. Weitere Spiegelerhöhungen sind u. a. bei Atogepant, Bosentan, Brincidofovir, Elagolix, Elbasvir, Grazoprevir, Taurursodiol, Voxilaprevir zu erwarten (Tab. 14).

Zusammenfassend ist das Interaktionsprofil von Bempedoinsäure günstig. Die häufigsten Wechselwirkungen bestehen mit Pravastatin und Simvastatin, die eine Dosisanpassung erforderlich machen können.

### 16.4 PCSK9-gerichtete monoklonale Antikörper

PCSK9-Inhibitoren weisen ein sehr günstiges Arzneimittelinteraktionsprofil auf. Sie werden als monoklonale Antikörper durch Proteolyse abgebaut und nicht über Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert oder hepatische Transporter aufgenommen. Zusammenfassend sind bei PCSK9-Inhibitoren keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

### 16.5 PCSK9-gerichtete siRNA: Inclisiran

Inclisiran weist ein sehr günstiges Arzneimittelinteraktionsprofil auf. Es wird als „Small-interfering-RNA“ (siRNA)-Therapeutikum nicht über Cytochrom-P450-Isoenzyme metabolisiert und interagiert nicht mit wichtigen Arzneimitteltransportern. Zusammenfassend sind bei Inclisiran keine klinisch relevanten Wechselwirkungen zu erwarten.

### 16.6 Bewertung von Arzneimittelwechselwirkungen mittels elektronischer Tools

Zur Unterstützung der klinischen Entscheidungsfindung können elektronische Arzneimittel-Wechselwirkungschecker eingesetzt werden, insbesondere bei Polypharmazie.

#### Häufig genutzte kostenlose Instrumente sind u. a.

- der Medscape Drug Interaction Checker (<https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>) (WebMD LLC, Atlanta, Georgia, USA),
- Drugs.com ([https://www.drugs.com/drug\\_interactions.html](https://www.drugs.com/drug_interactions.html)) (Drugsite Trust, Auckland, New Zealand) und
- die App Diagnosia® (<https://diagnosia.com/>) (Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft m.b.H., Wien, Österreich).

#### Kostenpflichtige Tools umfassen u. a.

- Lexicomp® (<https://www.wolterskluwer.com>) (Lexicomp, Hudson, OH, USA),
- Micromedex® (<https://www.micromedexsolutions.com>) (Merative, Ann Arbor, Michigan, USA) und
- Stockley's Drug Interactions (<https://about.medicinescomplete.com>) (The Royal College of Pharmacy's Knowledge Business, London, UK).

Diese Systeme ermöglichen eine strukturierte Erfassung potenzieller Wechselwirkungen, unterscheiden

sich jedoch hinsichtlich Datenbasis, Bewertung der klinischen Relevanz und Risikoklassifikation. Wechselwirkungschecker ersetzen daher nicht die individuelle klinisch-pharmakologische Bewertung, sondern sollten als ergänzendes Hilfsmittel genutzt werden, insbesondere unter Berücksichtigung von Dosierung, Therapiedauer, Komorbiditäten und personenspezifischen Risikofaktoren.

## 17 Adhärenz und Kommunikation mit betroffenen Personen

Eine hohe Adhärenz ist entscheidend für den langfristigen Erfolg der Lipidtherapie und die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [282–284]. Im klinischen Alltag zeigt sich jedoch, dass ein erheblicher Anteil der Patient:innen die Statintherapie bereits innerhalb des ersten Jahres absetzt beziehungsweise nur unregelmäßig einnimmt. Ursachen hierfür sind unter anderem das Fehlen subjektiver Symptome, Sorgen hinsichtlich möglicher Nebenwirkungen, ein unzureichendes Verständnis des individuellen Risikos sowie komplexe Therapiepläne und Polypharmazie.

Eine zentrale Rolle zur Verbesserung der Therapie-treue kommt der ärztlichen Kommunikation zu. Eine verständliche Erklärung der Erkrankung (z. B. anhand eines Gefäßmodells), des individuellen kardiovaskulären Risikos (z. B. anhand einer individualisierten Grafik wie beim Lp(a)-Kalkulator) und des erwartbaren langfristigen Nutzens der LDL-C-Senkung ist essenziell. Besonders wirksam ist ein personenzentrierter Ansatz mit gemeinsamer Entscheidungsfindung (Shared-Decision-Making), realistischen Therapiezielen und regelmäßiger Rückmeldung zu Therapieerfolgen. Die frühzeitige Besprechung möglicher Nebenwirkungen und deren Einordnung als meist gut beherrschbar können Ängste reduzieren und Therapieabbrüche vermeiden. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass die Visualisierung der Veränderungen an der A. carotis mittels einer einfachen Ampelgraduierung die Adhärenz deutlich steigern kann [285].

Darüber hinaus lässt sich die Adhärenz durch vereinfachte Therapiekonzepte verbessern. Dazu zählen klare Dosierungsschemata, der Einsatz von Fixkombinationen sowie – bei entsprechender Indikation – lang wirksame Therapien mit größeren Dosierungsintervallen [286]. Regelmäßige Verlaufskontrollen, strukturierte Nachsorge und unterstützende Maßnahmen wie Erinnerungssysteme oder die Einbindung von Pflegepersonal und Apotheken können die langfristige Therapietreue zusätzlich fördern. Insgesamt sollte die Förderung der Adhärenz als integraler Bestandteil der Lipidtherapie verstanden werden und systematisch in die Betreuung von Personen eingebunden sein.

## 18 Mythen und Fake News um lipidsenkende Therapien

Falschinformationen zu lipidsenkenden Therapien tragen wesentlich zur Therapiezurückhaltung, Non-Adhärenz und erhöhter Morbidität bei. Die folgenden häufigen Mythen werden evidenzbasiert eingeordnet:

**Mythos 1: „Statine verursachen bei den meisten Anwender:innen starke Muskelschäden inklusive Rhabdomyolysen und sollten deshalb vermieden werden.“**

*Widerlegung:* Randomisierte Studien zeigen nur ein gering erhöhtes Risiko (s. Abb. 9) für überwiegend milde Myalgien; schwere Myopathie und insbesondere Rhabdomyolysen sind sehr selten. Die protektiven Eigenschaften überwiegen deutlich (s. Abb. 8; [66]).

**Mythos 2: „Lipidtherapien und zu niedrige LDL-C-Spiegel führen zu kognitiven Einschränkungen sowie Demenz.“**

*Widerlegung:* Große Metaanalysen [287] und Beobachtungsstudien zeigen keinen konsistenten Nachweis, dass Statine Demenz oder niedrige LDL-C-Spiegel kognitive Defizite verursachen. Im Gegenteil: Hohe LDL-C-Spiegel im mittleren Lebensalter sind mit einem erhöhten Risiko für Demenz, insbesondere für Nicht-Alzheimer-Demenz, assoziiert. Daher wird eine LDL-C-Senkung in der Lebensmitte als potenziell präventiv angesehen [204]. In einer prospektiven Studie mit einem PCSK9-Inhibitor und sehr niedrigen LDL-C-Konzentrationen konnten keinerlei negative Auswirkungen auf kognitive Leistungen gezeigt werden [206].

**Mythos 3: „Statine und zu starke Cholesterinsenkung verursachen vermehrt (hämorrhagische) Schlaganfälle“**

*Widerlegung:* Die Gesamtzahl der ischämischen Ereignisse unter Therapie sinkt signifikant. Allgemein sinkt die Ereignisquote kardiovaskulärer Erkrankungen, auch von ischämischen Schlaganfällen, je tiefer LDL-C unter Therapie absinkt, ohne Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von hämorrhagischen Ereignissen [202]. Bei sehr spezifischen Subgruppen (z. B. sehr hoher Blutungsneigung) ist dennoch eine individuelle Abwägung nötig [288].

**Mythos 4: „Statine sind nutzlos bei älteren Menschen (z. B. > 75 Jahre).“**

*Widerlegung:* Für viele ältere Personen (v. a. in der Sekundärprävention) zeigen Studien einen eindeutigen Vorteil. Insbesondere in der Primärprävention ist eine Abwägung nach Lebenserwartung und Komorbidität nötig und die individuelle Entscheidung wichtig. Generell zeigen Metaanalysen/Beobachtungsdaten und Ökonomiemodelle bei einer Lebenserwartung von mehr als 2,5 Jahren oft positive Effekte [259, 289].

**Mythos 5: „Eine Statinintoleranz ohne CK-Erhöhung ist nicht möglich.“**

*Widerlegung:* Eine Statinintoleranz kann auch ohne Anstieg der Kreatinkinase

(CK) bestehen. Die meisten klinisch relevanten Statinunverträglichkeiten zeigen normale oder nur leicht erhöhte CK-Spiegel, daher schließt das Fehlen einer CK-Erhöhung eine Statintoleranz nicht aus. Bei der Abklärung von klinisch vermuteter SAMS hilft u. a. der ROSENSON-Score (s. Abb. 10). Andererseits kann eine Statintherapie bei asymptomatischen CK-Erhöhrungen unter dem 4-fachen Wert des oberen Normalbereichs ( $<4 \times \text{ULN}$ ) fortgesetzt werden.

**Mythos 6: „Die Senkung der LDL-C-Grenzwerte ist eine Erfindung der Pharmaindustrie, um mehr Medikamente verkaufen zu können.“** *Widerlegung:* Die Basis für Grenzwertveränderungen ist ein strukturierter, evidenzbasierter Prozess von multidisziplinären Fachgremien und umfasst eine breite Beteiligung von Expert:innen verschiedener Fachrichtungen sowie methodisch festgelegte Konsensus- und Bewertungsverfahren. Grenzwerte für LDL-C wurden in den letzten Jahrzehnten evidenzbasiert deutlich gesenkt, v. a. auf Basis von klinischen Studien und Verbesserungen der Risikoabschätzung. In den 1970er- und 1980er-Jahren galten LDL-C-Werte um 160 mg/dL oder höher vielfach als noch akzeptabel. Die Grenzwerte wurden seitdem schrittweise gesenkt, v. a. nach großen randomisierten kardiovaskulären Endpunktstudien (z. B. IMPROVE-IT, FOURIER, ODYSSEY OUTCOMES), die zeigten, dass eine stärkere LDL-C-Senkung das Risiko für Herzinfarkt und vorzeitigen Tod weiter reduziert.

**Mythos 7: „Wenn das Cholesterin durch lipidsenkende Therapie zu niedrig wird, kann der Körper keine Steroidhormone mehr produzieren, da Cholesterin deren Grundbaustein ist.“** *Widerlegung:* Cholesterin ist zwar der Ausgangsstoff für Steroidhormone, doch jede steroidbildende Zelle synthetisiert Cholesterin selbst – unabhängig vom LDL-C-Spiegel im Blut. Weder bei intensiver LDL-C-Senkung durch Statine oder PCSK9-Inhibitoren noch bei genetisch bedingten dauerhaft bestehenden extrem niedrigen LDL-C-Werten zeigen sich hormonelle Defizite, da die endogene Cholesterinbiosynthese in Nebennieren und Gonaden auch bei sehr niedrigen Serum-LDL-C-Spiegeln stabil bleibt [290–292].

**Mythos 8: „Die LDL-Cholesterin Konzentration ist durch schlechte Ernährung und Bewegungsmangel erklärt.“** *Widerlegung:* In der Durchschnittsbevölkerung ist die LDL-C-Konzentration zu ca. 40–70 % genetisch bestimmt [19]. Bei bereits ausgewogener Ernährung liegen die Effekte einer Ernährungsumstellung im Bereich von  $<10\%$  einer LDL-C-Senkung. Bei stark gesättigter und transfettreicher Ernährung („Ernährung aus der Fritteuse“) sind Erfolge einer LDL-C-Senkung im Bereich bis zu 30 % und teilweise mehr zu erwarten. Betreffend Sport/Bewegung gibt es nur kleine Studien, die jedoch auch nur einen geringen Effekt einer LDL-C-Senkung nachweisen konnten [293].

**Mythos 9: „Atherosklerose ist eine Erkrankung des Alters.“** *Widerlegung:* Ganz im Gegenteil, Atherosklerose ist eine chronische Erkrankung. Anhand von Autopsiestudien konnte bereits bei jungen Erwachsenen der Altersgruppe 15 bis 19 Jahre ein 100 % Nachweis erster Veränderungen („fatty streaks“) gezeigt werden, fibröse Plaques waren bei den Männern bereits bei ungefähr 3 % nachweisbar, bei Frauen bei ungefähr 1 % im Bereich der thorakalen Aorta [294]. Das Entscheidende ist somit eine frühzeitige und ausreichende Therapie, damit sich aus den Anfängen der Atherosklerose möglichst spät ischämische Spätfolgen entwickeln.

## 19 Praktische Aspekte (Frequently Asked Questions)

Dieser Abschnitt soll v. a. Fragen beantworten, die sich aus der täglichen Routine in der Behandlung von Patient:innen ergeben. Details und jeweilige Literaturzitate, s. in den entsprechenden Hauptkapiteln. Zum Thema Lp(a) gibt es zahlreiche FAQs, die im Lp(a) Consensus Panel der European Atherosclerosis Society ausführlich abgehandelt worden sind. Die wichtigsten sind in diesem Kapitel in verkürzter Form abgehandelt (für mehr Details s. [4]).

### 19.1 FAQs allgemeiner Art

**FAQ-01: Wann sollte eine Überweisung an spezialisierte Fachärzt:innen und Zentren erfolgen?**

Bei klarer Indikationsstellung und vorhandener lipidologischer Expertise kann eine leitliniengerechte Therapieeskalation einschließlich des Einsatzes innovativer Lipidsenker im primärversorgungsnahen Setting erfolgen. Eine Überweisung an spezialisierte Fachärzt:innen oder Lipidambulanzen sollte erfolgen, wenn trotz leitliniengerechter, maximal ausgeschöpfter lipidsenkender Therapie die individuellen LDL-C-Zielwerte nicht erreicht werden oder eine komplexe Therapieeskalation erforderlich ist. Dies gilt insbesondere bei ausgeprägter Hypercholesterinämie, ausgeprägter Hypertriglyzeridämie, wiederholten kardiovaskulären Ereignissen trotz Therapie sowie bei der Notwendigkeit innovativer oder kostenintensiver Therapien.

Eine dringende Zuweisung an spezialisierte Zentren ist bei Personen mit familiärer Hypercholesterinämie (Genetik, Kaskadenscreening, Einschluss ins österreichische FH-Register), familiärem Chylomikronämiesyndrom sowie bei anderen seltenen Lipidstoffwechselstörungen angezeigt. In diesen Fällen sind eine erweiterte Diagnostik (inklusive genetischer Abklärung), strukturierte Verlaufskontrollen und interdisziplinäre Betreuung erforderlich, um eine optimale und langfristige Therapie sicherzustellen. Eine enge Kooperation zwischen Primärversorgung und spezialisierten Zentren bleibt dabei wesentlich.

**FAQ-02: Woher stammt der Grenzwert von 116 mg/dL LDL-C für Personen mit niedrigem Risiko?**

Der Grenzwert 116 mg/dL stammt nicht direkt aus einer spezifischen Interventionsstudie mit genau diesem Cut-off, sondern aus einer Kombination aus Interventionsmetaanalysen (kontinuierliche Benefit-Kurve), Beobachtungsstudien und Expertenkonsens für die Niedrigrisikogruppe. Die zugrunde liegende Evidenzbasis ist stark durch Interventionsstudien geprägt, aber die konkrete Zahl 116 mg/dL ist letztlich ein pragmatischer Zielwert innerhalb eines kontinuierlichen Risikoverlaufs, nicht ein biologischer Schwellenwert.

**FAQ-03: Gibt es zu tiefe LDL-C-Werte?**

„The lower, the better“ gilt auch für sehr tiefe LDL-C-Werte. So zeigte sich z.B. in einer präspezifizierten Subgruppe der FOURIER-Studie mit LDL-C-Werten von kleiner als 8 mg/dL eine hochsignifikante Besserung der kardiovaskulären Endpunkte ohne vermehrte Nebenwirkungen. Das kardiovaskuläre Risiko sank dabei umso stärker, je tiefere LDL-C-Werte erreicht wurden [295]. Eine ältere Arbeit der Nobelpreisträger Brown und Goldstein zeigte, dass der LDL-Rezeptor bereits bei Konzentrationen von 2 mg/dL gesättigt ist [296].

**FAQ-04: Warum ist eine lipidsenkende Therapie in der Regel fortlaufend durchzuführen?**

Eine lipidsenkende Therapie wird in der Regel lebenslang durchgeführt, weil die zugrunde liegenden Risiko- und Krankheitsfaktoren (wie genetisch bedingte Dyslipidämien, Atherosklerose oder familiäre Hypercholesterinämie) dauerhaft bestehen bleiben und das kardiovaskuläre Risiko nur durch kontinuierlich niedrige LDL-C-Werte nachhaltig reduziert wird. Die heutige lipidsenkende Therapie kontrolliert, heilt aber nicht die zugrunde liegenden Ursachen. Das individuelle kardiovaskuläre Risiko hängt nicht nur vom aktuellen Cholesterinwert, sondern auch von der über die Lebenszeit angehäuften Cholesterinbelastung ab („Cholesterin-Jahre“) – deshalb senkt eine dauerhafte Therapie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse am nachhaltigsten. Wird die Therapie beendet, steigen die LDL-C-Werte meist wieder auf den Ausgangswert an, wodurch auch das Risiko für atherosklerotische Folgeerkrankungen neuerlich auf das Ausgangsniveau vor Therapie ansteigt. Dieser Effekt konnte in Studien gezeigt werden, wo eine bestehende Statintherapie wegen Polypharmazie bzw. höheren Alters beendet wurde und es in Folge zu einer 33%igen Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse kam [262, 297].

**FAQ-05: Soll LDL-C direkt gemessen oder mittels Formel berechnet werden?**

Häufig wird LDL-C nicht direkt bestimmt, sondern mittels Formeln berechnet. Die gebräuchlichste Formel ist derzeit noch die Friedewald-Formel ( $\text{LDL-C} = \text{Gesamtcholesterin} - \text{HDL-C} - (\text{TG} / 5)$ ). Bei Hypertri-

glyzeridämien wird LDL-C durch die Formel unterschätzt, weshalb sie bei Triglyzeridwerten >400 mg/dL nicht angewendet werden darf [8]. Als Alternativen mit höherer Präzision bei Hypertriglyzeridämien stehen 2 weitere Formeln zur Verfügung: die Sampson-NIH-Formel, die einen variablen Faktor, basierend auf TG und Non-HDL-C, zur VLDL-C-Berechnung verwendet und bis zu Triglyzeridwerten von 800 mg/dL validiert ist, sowie die Martin-Hopkins-Formel, die eine 180-Zellen-Stratifizierung des TG/Non-HDL-C-Verhältnisses verwendet und in der erweiterten Version ebenfalls für Triglyzeridwerte bis 800 mg/dL validiert ist [298]. Die direkte LDL-C-Messung ist unabhängig von Berechnungsformeln und theoretisch genauer bei Hypertriglyzeridämien. Limitationen der direkten Messung sind aber mangelnde Standardisierung [299], höhere Kosten sowie eingeschränkte Präzision bei Leber- und Niereninsuffizienz [300]. Überraschenderweise schnitten die modernen Formeln sogar besser als direkte LDL-C-Messungen bei Hypertriglyzeridämien und niedrigen LDL-C-Werten ab, da direkte Messungen unter mangelnder Standardisierung zwischen Herstellern leiden [299, 301]. Bei Triglyzeriden >400 mg/dL sollte jedenfalls Non-HDL-C (bzw. idealerweise ApoB) als zusätzlicher Parameter herangezogen werden, da alle Berechnungsmethoden und direkte Messungen hier unzuverlässig sind und für Non-HDL-C äquivalente Grenzwerte zu LDL-C definiert sind.

Die Formeln sind wie folgt zusammengefasst:

- Friedewald-Formel:  $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL} (\text{TG} / 5)$ ,
- Extended Martin-Hopkins Formel:  $\text{LDL-C} = \text{TC} - \text{HDL} - (\text{TG} / \text{„Anpassungsfaktor“})$  [302],
- Sampson-NIH-Formel:  $\text{LDL-C} = (\text{TC} / 0,948) - (\text{HDL-C} / 0,971) - ([\text{TG} / 8,56] + [\text{TG} \times \text{non-HDL-C} / 2140] - [\text{TG} \times \text{TG} / 16.100]) - 9,44$  [303].

## 19.2 FAQs zu Statinen

**FAQ-06: Wann soll die Therapie eingenommen werden (morgens/abends)?**

Statine mit langer Halbwertszeit (Atorvastatin, Rosuvastatin), Bempedoinsäure und Ezetimib können unabhängig von der Tageszeit eingenommen werden. Statine mit kurzer Halbwertszeit (Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin) sollten abends eingenommen werden, da die maximale Konzentration dann erreicht wird, wenn die körpereigene Cholesterinsynthese nachts am höchsten ist [304]. Die optimale Einnahmezeit hängt somit vom Präparat und individuellen Faktoren ab, sollte aber konsequent und regelmäßig erfolgen. Fibrate werden idealerweise zu einer festen Tageszeit mit oder nach einer Mahlzeit eingenommen, um eine bessere Verträglichkeit und Aufnahme zu erreichen.

**FAQ-07: Erhöhung der Statindosis oder frühzeitige Kombination mit Ezetimib?**

Eine Verdopplung der Statindosis erhöht die LDL-C-Absenkung nur um ca. 6 % („Rule of 6“ [62]). Die Kombination mit Ezetimib hingegen führt zu einer zusätzlichen Reduktion von bis zu 20 %. So zeigte z. B. eine Vergleichsstudie, dass eine Erhöhung der Dosierung von Rosuvastatin von 5 mg auf 20 mg die LDL-C-Senkung von 43 % auf 54 % verstärkt, die Zugabe von Ezetimib zu 5 mg Rosuvastatin jedoch zu einer Reduktion um 56 % führte, somit vergleichbar mit einer 4-fachen Statindosis [70]. Somit kann durch die Kombinations-therapie die Statindosis vermindert werden [305]. Besonders relevant ist, dass durch die frühzeitige, durchaus auch initiale Kombination die individuellen Zielwerte deutlich leichter und rascher erreicht werden können.

**FAQ-08: Sollte man Personen, die Statine nehmen, mit Coenzym Q10 substituieren?**

Eine routinemäßige Substitution von Coenzym Q10 bei Personen unter Statintherapie wird in Leitlinien und Übersichtsarbeiten nicht generell empfohlen, da die wissenschaftliche Evidenz für einen klaren Nutzen bislang fehlt. Zwar senken Statine die körpereigene Produktion von Coenzym Q10 durch Hemmung des HMG-CoA-Reduktase-Wegs, und niedrige Q10-Spiegel werden mit Muskelsymptomen in Verbindung gebracht [306], doch große Studien und Metaanalysen zeigen bislang keinen signifikanten Vorteil einer Supplementierung für die Mehrheit der Betroffenen [307], weswegen die Substitution nicht empfohlen wird [308].

**FAQ-09: Welche Auswirkung hat ein Absetzen/eine Unterbrechung der Statintherapie?**

Robuste Registerdaten aus Dänemark zeigen, dass das Absetzen (Unterbrechung/Beendigung) einer langfristigen Statintherapie bei Älteren mit mehr kardiovaskulären Ereignissen assoziiert ist im Vergleich zu jenen, die die Therapie beibehalten. Es handelte sich dabei um eine landesweite Kohortenstudie, in die alle Personen in Dänemark mit Alter  $\geq 75$  Jahre eingeschlossen wurden, die mindestens 5 Jahre kontinuierlich Statine erhalten hatten. In der Primärprävention ( $n = 27.463$ ) war Statinabsetzen mit höherer MACE-Rate assoziiert (adjustierte Sub-Hazard-Ratio 1,32): Dies bedeutete  $\approx 1$  zusätzliches MACE pro 112 Absetzern pro Jahr. In der Sekundärprävention ( $n = 39.955$ ) zeigte sich ebenfalls ein Anstieg (adjustierte Sub-Hazard-Ratio 1,28), gleichzusetzen mit  $\approx 1$  zusätzliches MACE pro 77 Absetzern pro Jahr [309]. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer französischen Beobachtungsstudie an älteren Menschen im Alter von 75 Jahren ohne Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte berichtet: Das Absetzen von Statinen war mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufenthalte aufgrund von Herz-Kreislauf-Ereignissen während der 2,5-jährigen Nachbeobachtungszeit verbunden (HR = 1,33) [262].

**FAQ-10: Können unter Statintherapie bestehende Plaques kleiner werden?**

Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien und Metaanalysen haben gezeigt, dass lipidsenkende Therapien – darunter hoch dosierte Statine, Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren – das Volumen koronarer Plaques reduzieren und deren Zusammensetzung verbessern können, gemessen mittels intravaskulären Ultraschalls (IVUS) und Computertomographie-Angiographie (CCTA) [310, 311]. Das Ausmaß der Plaqueregression korreliert direkt mit der Senkung des LDL-C. Deutlichere Effekte werden beobachtet, wenn die LDL-C-Zielwerte unter 80 mg/dL und insbesondere unter 55 mg/dL bei Hochrisikopatient:innen erreicht werden [312, 313].

**FAQ-11: Erhöhen Statine das Diabetesrisiko?**

Statine erhöhen das Risiko für neu auftretenden T2DM geringfügig, aber der kardiovaskuläre Nutzen überwiegt dieses Risiko in allen relevanten Indikationen eindeutig. Mehrere große Metaanalysen randomisierter Studien zeigen, dass Statine die Inzidenz von neu diagnostiziertem T2DM moderat erhöhen, mit relativen Risikosteigerungen im Bereich von etwa 9–12 % gegenüber Placebo [314]. In absoluten Zahlen bedeutet dies typischerweise eine zusätzliche neue Diabetesdiagnose pro 100 bis 200 über 5 Jahre mit hoch dosierten Statinen behandelten Menschen, während im gleichen Zeitraum deutlich mehr Myokardinfarkte, Schlaganfälle und kardiovaskuläre Todesfälle verhindert werden (s. Abb. 8). In einer weiteren Metaanalyse wurde zudem gezeigt, dass die meisten Neudiagnosen von T2DM bei Menschen auftreten, deren glykämische Ausgangswerte nahe am diagnostischen Schwellenwert für T2DM liegen [79]. Somit ist wahrscheinlich eine etwas frühere Manifestation eines sich bereits entwickelnden Diabetes mellitus zu beobachten. Wichtig ist jedoch, dass alle theoretischen negativen Auswirkungen von Statinen auf das kardiovaskuläre Risiko, die sich aus diesen geringfügigen Erhöhungen des Blutzuckerspiegels (oder auch aus anderen Mechanismen) ergeben könnten, bereits in der allgemeinen Verringerung des kardiovaskulären Risikos berücksichtigt sind, die in diesen Studien bei der Statintherapie beobachtet wurde. Praktisch bedeutet dies: Eine bestehende Statinindikation sollte nicht aufgrund des moderat erhöhten Diabetesrisikos verworfen werden. Bei Risikopatient:innen sind jedoch regelmäßige Kontrollen von Nüchternblutglukose oder HbA<sub>1c</sub> sowie konsequente Lebensstilmaßnahmen sinnvoll.

**FAQ-12: Erhöhen Statine das Risiko für Krebserkrankungen?**

Statine beeinflussen das Gesamtrisiko für Krebs nach dem Stand der großen randomisierten Studien und Metaanalysen nicht relevant; sie gelten in Bezug auf das Krebsrisiko weitgehend als neutral. Eine Metaanalyse von 35 randomisiert kontrollierten Studien

mit ca. je 60.000 Menschen mit und ohne Statineinnahme bestätigt diese Neutralität für Gesamtinzidenz und Gesamtmortalität [315]. Für einzelne Tumorentitäten zeigen Beobachtungsstudien teils protektive Assoziationen (z.B. Leber-, Ovarial-, Kolon-, Mammarkarzinom), die sich in randomisierten Studien jedoch meist nicht in eine klare Inzidenzreduktion übersetzen. Etliche Metaanalysen bei Personen mit Krebserkrankungen berichten eine verbesserte Prognose und geringere Mortalität unter Statinmedikation, was aber primär auf Beobachtungsdaten mit potenzieller Confounding-Problematik beruht [315, 316]. Zusammenfassend kann man daher sagen, dass es durch Statine keinesfalls zu einer Risikoerhöhung für Karzinome kommt.

#### FAQ-13: Warum sollte Simvastatin nicht mehr routinemäßig eingesetzt werden?

Simvastatin weist im Vergleich zu anderen Statinen ein ungünstigeres Sicherheitsprofil auf, da es aufgrund seines ausgeprägten First-Pass-Metabolismus über CYP3A4 besonders anfällig für Arzneimittelinteraktionen ist, die das Risiko für Myopathien und Rhabdomyolyse erhöhen. Die Kombination Simvastatin/Amlodipin wurde 2011 zur „Arzneimittelinteraktion des Jahres“ ernannt und mit dem Hinweis versehen, dass bei gleichzeitiger Gabe von Amlodipin oder Amiodaron die Dosis auf maximal 10–20 mg begrenzt werden soll [317]. Eine Ausnahme bildet die Hepatologie, wo bei kompensierter Leberzirrhose mit portaler Hypertension Simvastatin in niedriger Dosierung (20 mg/d) evidenzbasiert zur Senkung des portalen Drucks eingesetzt werden kann [318].

### 19.3 FAQs zu Lp(a)

#### FAQ-14: Ab welchem Alter kann man Lp(a) messen?

Praktisch ist eine Messung durchaus ab dem Alter von 5 Jahren möglich (auch wenn es danach bis zum Erwachsenenalter noch leicht ansteigt). Spätestens im frühen Erwachsenenalter sollte es zumindest 1-malig gemessen werden. Die Frage bei Kindern stellt sich v. a. dann, wenn bei den Eltern erhöhte Lp(a)-Werte festgestellt werden und dann Verwandte ersten Grades zur Lp(a)-Messung eingeladen werden sollten oder bei Verdacht auf eine FH (s. Kapitel 15.11.1).

#### FAQ-15: Reicht eine 1-malige Lp(a)-Messung aus?

Nachdem die Lp(a)-Konzentrationen in einem sehr hohen Grad genetisch reguliert sind, sind die Lp(a)-Konzentrationen zeit des Erwachsenenlebens relativ stabil. Daher ist in den meisten Fällen eine Einzelmessung ausreichend. Durch Mehrfachmessungen kommt es immer wieder zu Beunruhigung, wenn Schwankungen von  $\pm 20\%$  beobachtet werden. In den allermeisten Fällen sind diese jedoch biologisch irrelevant, und in  $>90\%$  kommt es dadurch zu keiner Änderung der Risikokategorie [319]. In folgenden Situationen kann es jedoch zu einer deutlichen Änderung

der Lp(a)-Konzentration kommen: Bei Nierenfunktioneinschränkung steigen die Lp(a)-Konzentrationen zum Teil sehr deutlich an, und diese sind bei Personen mit nephrotischem Syndrom oder bei Behandlung mit Peritonealdialyse 2- bis 5-fach höher. Bei schweren Lebererkrankungen kommt es zu einer Reduktion der Lp(a)-Konzentration. PCSK9-Inhibitoren senken die Konzentration um 15–30 %, Schilddrüsenhormone reduzieren die Lp(a)-Konzentration ebenfalls geringgradig. Eine abermalige Messung von Lp(a) kann bei Frauen nach der Menopause überlegt werden, v. a. wenn Lp(a) davor in einem grenzwertigen Bereich gelegen war. Nach der Menopause kommt es nämlich zu einem Anstieg von ungefähr 15–25 %, wobei in etwa 10 % durch die sich gleichzeitig verschlechternde Nierenfunktion bedingt ist [320].

#### FAQ-16: Sollte man in Bezug auf Lp(a) genetische Tests durchführen?

Nein, in der Regel nicht. Die genetische Regulation von Lp(a) ist derartig komplex, sodass eine Messung der Konzentration selbst wesentlich aussagekräftiger ist.

#### FAQ-17: Warum sollte ich niemals einen Lp(a)-Wert ohne Nennung der Einheit angeben?

Die Nichtnennung der Einheit ist die häufigste Ursache für Rückfragen und Verwirrungen. Lp(a) wird je nach Labor und Messverfahren entweder in mg/dL oder nmol/L angegeben (in manchen Ländern sogar als mg/L). Ohne Nennung der Einheit ist es daher deutlich erschwert, die Ergebnisse zu interpretieren, v. a. wenn die Zahl über 50 liegt.

#### FAQ-18: Was hat es mit den 2 Einheiten der Lp(a)-Messung auf sich und kann man umrechnen?

Die Lp(a)-Konzentration wird entweder in Masse (mg/dL und manchmal sogar mg/L) oder molar (nmol/L) angegeben, was regelmäßig zu Verwirrung führt. Daher ist es umso wichtiger, dass man im klinischen Alltag im gesprochenen Wort nicht nur eine Zahl nennt, sondern unbedingt die Einheit hinzufügt. Es wird zwar immer wieder empfohlen, dass man aufgrund der unterschiedlichen Massen der Apo(a)-Isoformen nicht umrechnen soll, dies ist aber überzogen und realitätsfremd, da man immer wieder mit Befunden konfrontiert ist, die nicht in der für einen selbst gewohnten Einheiten berichten. Zudem hat sich durch die gleichzeitige Messung von fast 14.000 Proben mit einem molaren und einem Massen-Assay gezeigt, dass die Korrelation sehr hoch ist ( $r^2=0,996$ ) und eine annähernde Umrechnung sehr wohl möglich ist [321]. Die exakte Formel dazu lautet:  $\text{Lp(a) in nmol/L} = 2,18 \times \text{Lp(a) in mg/dL} - 3,83$ ; der für den klinischen Alltag besser geeignete ungefähre Umrechnungsfaktor wäre 2,1–2,2. Dies ist auch der Grund, warum in neueren Empfehlungen [3, 23, 142] der molare „Grenzwert“ nicht mehr mit 125, sondern 105 nmol/L angegeben wird ( $2,18 \times 50 \text{ mg/dL} -$

3,83 ergibt 105 nmol/L). In der Literatur findet man aber nach wie vor Werte wie 125 oder 115 nmol/L, je nachdem welche Publikationen zitiert werden. Dies braucht aber nicht zu beunruhigen, da der Zusammenhang zwischen den Konzentrationen und den klinischen Endpunkten ohnedies ein kontinuierlicher ist (s. auch FAQ-23).

**FAQ-19: Kann jemand mit normalem LDL-Cholesterin erhöhte Lp(a)-Werte haben?**

Die Konzentrationen von LDL-C und Lp(a) sind nur sehr geringfügig (wenn überhaupt) korreliert. Daher kann man vom einen nicht aufs andere schließen, und es empfiehlt sich daher, beides zu messen. Oder mit anderen Worten: Jemand mit LDL-C-Werten <100 mg/dL kann durchaus sehr hohe Lp(a)-Werte haben.

**FAQ-20: Warum sollte man Lp(a) messen, obwohl es noch keine zugelassenen spezifischen Lp(a)-senkenden Therapien gibt?**

Das Wissen über erhöhte Lp(a)-Werte sollte laut Empfehlungen diverser Fachgesellschaften zur intensiven Behandlung modifizierbarer Risikofaktoren und zur Verstärkung des individuellen präventiven Managements führen [2, 3, 142, 146, 147]. Diese Empfehlung wird auch in Zukunft noch gelten, wenn Medikamente zur Lp(a)-Senkung in der Sekundärprävention zur Verfügung stehen sollten. Vor allem in der Primärprävention wird die intensivierte Behandlung vorhandener Risikofaktoren bei hohen Lp(a)-Werten umso wichtiger sein.

**FAQ-21: Kann man durch Änderung des Lebensstils den Lp(a)-Wert beeinflussen?**

Veränderbare Lebensstilfaktoren wie Ernährung und körperliche Aktivität haben in den allermeisten Fällen keinen nennenswerten Effekt auf die Lp(a)-Konzentrationen. Dennoch beeinflussen Änderungen des Lebensstils das globale Risiko, indem sie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren (z. B. Blutdruck, Gewicht usw.) günstig beeinflussen und somit das langfristige Risiko für Diabetes mellitus und kardiovaskuläre Erkrankungen verringern [322].

**FAQ-22: Welche Wirkung haben Statine auf die Lp(a)-Konzentration?**

Mehrere Metaanalysen haben dazu widersprüchliche Ergebnisse gezeigt [4]. In den meisten Fällen kommt es durch Statingabe zu keinem oder einem geringgradigen Anstieg der Lp(a)-Konzentrationen. In Einzelfällen kann dieser deutlicher ausfallen. Wichtig ist, dass dies nicht die Entscheidung rechtfertigt, das Statin abzusetzen, da es solide Belege dafür gibt, dass Statine kardiovaskuläre Ereignisse reduzieren [323]. Der Nettonutzen der Statinbehandlung überwiegt das potenzielle Risiko, das mit einem relativ geringen Anstieg des Lp(a) verbunden ist [154].

**FAQ-23: Gibt es einen Schwellenwert für die Lp(a)-Konzentration, ab dem das kardiovaskuläre Risiko steigt?**

Der Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem ASCVD-Risiko ist kontinuierlich ohne Schwellenwerteffekt: Das heißt, je höher die Konzentration, desto höher das Risiko. Man geht aber davon aus, dass bei Konzentrationen ab 50 mg/dL (105 nmol/L) das Risiko klinisch relevant erhöht ist (v. a. wenn gleichzeitig andere Risikofaktoren vorliegen).

**FAQ-24: Was mache ich mit asymptomatischen Personen, die eine sehr hohe Lp(a)-Konzentration aufweisen?**

Die Behandlung anderer veränderbarer Risikofaktoren durch Lebensstilinterventionen und medizinische Behandlung gemäß den Leitlinien ist hier unerlässlich, um das individuelle Gesamtrisiko zu senken. Laut einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sollten diese Personen in eine höher Risikokategorie eingestuft werden mit entsprechend niedrigeren Zielwerten für LDL-C und Blutdruck [324].

**FAQ-25: Warum führt eine hohe Lp(a)-Konzentration nicht zwangsläufig zu einem kardiovaskulären Ereignis?**

Ein hoher Lp(a)-Wert ist keine Garantie dafür, dass eine Person ein kardiovaskuläres Ereignis entwickelt (dies gilt auch für andere Risikofaktoren wie erhöhtes LDL-C oder hohen Blutdruck). Man weiß aber, dass mit höheren Konzentrationen v. a. bei jenen, die gleichzeitig mehrere andere Risikofaktoren haben, das Risiko sehr deutlich ansteigt (s. Abb. 13). Es ist sehr wichtig, beunruhigten Personen klarzumachen, dass die statistische Wahrscheinlichkeit für einen Zwischenfall für jemanden mit hohem Lp(a), aber gleichzeitig keinen traditionellen Risikofaktoren, niedriger ist als für den Durchschnitt der Bevölkerung, die ja zu einem Drittel an kardiovaskulären Ursachen verstirbt.

#### 19.4 FAQs zu Triglyzeriden

**FAQ-26: Mein Patient hat ständig, auch nüchtern, erhöhte Triglyzeridspiegel, das LDL-C ist jedoch normal. Soll dennoch eine Statin/Ezetimib-Therapie begonnen werden?**

Ja, für Personen mit hohem Risiko besteht eine klare Therapieindikation! Allein das LDL-C (selbst wenn direkt gemessen) unterschätzt das kardiovaskuläre Risiko bei Personen mit erhöhten Triglyzeriden. Non-HDL-C und Apolipoprotein B sind geeignetere Parameter und können die Risikoabschätzung verfeinern. Sekundäre Ursachen der Hypertriglyzeridämie (darunter insbesondere Kohlenhydratüberfluss, Diabetes mellitus, Alkoholkonsum, Übergewicht/Adipositas) sind häufig, und deren optimale Kontrolle ist unabdinglich!

#### FAQ-27: Für welche Personen sollten Omega-3-Fettsäuren verwendet werden?

Eine Therapie mit hochreiner EPA sollte allen Personen mit manifester Gefäßerkrankung mit Triglyzeriden >150 mg/dL zukommen, sobald alle modifizierbaren Risikofaktoren ( $\text{HbA}_{1c}$  < 8 %, Nikotinkarenz zumindest angestrebt, zumindest Alkoholreduktion, Ernährungsoptimierung) optimal eingestellt sind. Diese Empfehlung folgt der Verordnungsgrundlage des Dachverbands der österreichischen Sozialversicherer – rein wissenschaftlich wäre die Therapieindikation weitaus großzügiger abzustecken, insbesondere für Menschen mit Diabetes mellitus auch in Abwesenheit einer erkennbaren manifesten Gefäßerkrankung und in der kardiovaskulären Sekundärprävention vermutlich auch unabhängig vom Triglyzeridspiegel. Siehe dazu auch Kapitel 12.2.8 und 14.5.3.

Omega-3-Fettsäure-Gemische (EPA/DHA) können für Dialysepatient:innen und selten auch für Personen mit moderater/schwerer Hypertriglyzeridämie (>500 mg/dL) ohne Gefäß- oder Diabeteserkrankung eingesetzt sein.

#### FAQ-28: Welche Personen brauchen Fibrate?

Fibrate, davon vorzugsweise Fenofibrat, können bei schwerer Hypertriglyzeridämie (>500 mg/dL) zur Senkung des Pankreatitisrisikos eingesetzt werden. Eine konsistente Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte in der Gesamtpopulation konnte in großen randomisierten Studien jedoch nicht gezeigt werden. In ausgewählten Subgruppen mit hoher Triglyzeridkonzentration und niedrigem HDL-C wird ein möglicher Nutzen diskutiert. Fibrate sind keine Alternativsubstanzen zu Statinen, sondern können in spezifischen Konstellationen ergänzend eingesetzt werden.

## 20 Offenlegungen

**Der Österreichische Lipidkonsensus 2026 ist ohne jegliche Unterstützung oder Beeinflussung durch die pharmazeutische Industrie entstanden.**

#### Sonstige Offenlegungen (in alphabetischer Reihenfolge der Autor:innen)

##### Offenlegungen von Referent:innen- und Beratungstätigkeiten in den letzten 3 Jahren

C.J. Binder: Amgen, Novartis, Sanofi; H. Brath: Amgen, Daiichi-Sankyo, Gebro, Novartis, Sanofi; M. Clodi: Amgen, Novartis, Daiichi-Sankyo, Sanofi; K. Eller: Novartis; J. Ferrari: Amgen, Novartis, Sanofi; S. Greber-Platzer: Amgen, Chiesi, Novartis, Sanofi, Sobi, Ultragenyx; F. Höllerl: Amarin, Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi; D. Hubner: Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi; B.K. Itariu: Amgen; A. Kautzky-Willer: Amgen, Amarin, Daiichi-Sankyo, Novartis; S. Kiechl: Novartis, Sanofi; D.P. Klein: Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis; F. Kronenberg: Abbott, Amgen, AstraZeneca, CRISPR Therapeutics, Menarini, Novartis, Roche,

Silence Therapeutics; S. Perl: Amgen, Novartis, Sanofi; G. Rega-Kaun: Amgen, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi, Ultragenyx; N. Riesenhuber: Novartis, Roche; T. Scherer: AbbVie; G.H. Schernthaner: Abbot, Amgen, Ariad, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Esperion, Jansen, Menarini, Merck, Merck Sharp & Dohm, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi; G. Seinost: Novartis; H. Sourij: Amarin, Amgen, AstraZeneca, Daiichi-Sankyo, Novartis, Sanofi; T.M. Stulnig: Amgen, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Novartis, Sanofi, Sobi; M. Theurl: Amgen, Novartis, Daiichi-Sankyo; T.C. Wascher: Amgen, Amarin, Menarini, Novartis; C. Weiser: Amarin, Amgen, Novartis, Sanofi.

Folgende Autoren haben nichts zum Offenlegen: J.M. Brix, D. Karall, C. Koppelstätter, H.G. Mustafa, M. Peck-Radosavljević, A.R. Rosenkranz, D. Scherr, E. Zitt.

#### Offenlegungen von Unterstützungen für Forschungsprojekte im Bereich des Lipidstoffwechsels in den letzten 3 Jahren

M. Clodi: Amgen, Novartis, Daiichi-Sankyo, Sanofi; S. Greber-Platzer: Chiesi, Novartis, Ultragenyx; D. Hubner: Daiichi-Sankyo, Novartis; H. Sourij: Amarin, Daiichi-Sankyo; T.M. Stulnig: 89bio, Akcea, Amgen, Daiichi-Sankyo, Eli Lilly, Novartis.

Alle anderen Autoren haben nichts zum Offenlegen.

**Funding** Open access funding provided by University of Innsbruck and Medical University of Innsbruck.

**Datenverfügbarkeit** Alle dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten sind in diesem Artikel enthalten.

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt** F. Kronenberg, F. Höllerl, H. Brath, G. Rega-Kaun, S. Greber-Platzer, C. Weiser, D.P. Klein, N. Riesenhuber, C. Binder, J.M. Brix, M. Clodi, K. Eller, J. Ferrari, D. Hubner, B.K. Itariu, D. Karall, A. Kautzky-Willer, S. Kiechl, C. Koppelstätter, H.G. Mustafa, M. Peck-Radosavljević, S. Perl, A.R. Rosenkranz, T. Scherer, G.-H. Schernthaner, D. Scherr, G. Seinost, H. Sourij, T.M. Stulnig, M. Theurl, T.C. Wascher und E. Zitt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

## Literatur

- Reitzinger S, Reiss M, Cypionka T. Costs attributable to hypercholesterolemia in a single period and over the life cycle. *Eur J Health Econ.* 2024; 25:1595–603. <https://doi.org/10.1007/s10198-024-01684-0>
- Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis.* 2019; 290:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Atherosclerosis.* 2025; 409:120479. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120479>
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis.* 2023; 374:107–20. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.012>
- Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* 2022; 43:3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
- Wiegman A, Bourbon M, Freiburger T, Gidding SS, Greber-Platzer S, Groselj U, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J.* (in press). <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag382>
- Hegele RA, Boren J, Ginsberg HN, Arca M, Aversa M, Binder CJ, et al. Rare dyslipidaemias, from phenotype to genotype to management: a European Atherosclerosis Society task force consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8:50–67. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30264-5)
- Langlois MR, Chapman MJ, Cobbaert C, Mora S, Remaley AT, Ros E, et al. Quantifying Atherogenic Lipoproteins: Current and Future Challenges in the Era of Personalized Medicine and Very Low Concentrations of LDL Cholesterol. A Consensus Statement from EAS and EFLM. *Clin Chem.* 2018; 64:1006–33. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2018.287037>
- Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, Kolovou G, Baum H, Bruckert E, et al. 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.* 2016; 37:1944–58. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152>
- Khan SU, Khan MZ, Raghu Subramanian C, Riaz H, Khan MU, Lone AN, et al. Participation of Women and Older Participants in Randomized Clinical Trials of Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2020; 3:e205202. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.5202>
- Power AE, Kalra DK. Eliminating Sex Disparities in Dyslipidaemia Screening, Diagnosis and Treatment. *Heart Int.* 2025; 19:21–8. <https://doi.org/10.17925/hi.2025.19.2.2>
- Karalis DG, Wild RA, Maki KC, Gaskins R, Jacobson TA, Sponseller CA, et al. Gender differences in side effects and attitudes regarding statin use in the Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE) study. *J Clin Lipidol.* 2016; 10:833–41. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2016.02.016>
- Score working group ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J.* 2021; 42:2439–54. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021; 42:2455–67. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab312>
- SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J.* 2023; 44:2544–56. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad260>
- Marx N, Federici M, Schutt K, Muller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J.* 2023; 44:4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>
- Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, Descamps OS, et al. 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.* 2013; 34:3478–90a. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehd273>
- Brands J, Ray KK. Familial Hypercholesterolemia: JACC Focus Seminar 4/4. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 78:1831–43. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.09.004>
- Laclaustra M, Casasnovas JA, Fernandez-Ortiz A, Fuster V, Leon-Latre M, Jimenez-Borreguero LJ, et al. Femoral and Carotid Subclinical Atherosclerosis Association With Risk Factors and Coronary Calcium: The AWH Study. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67:1263–74. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.12.056>
- Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgozoglu L, Badimon L, Baigent C, et al. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2025; 46:4359–78. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf190>
- O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, Atar D, Keech A, Kuder JF, et al. Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation.* 2022; 146:1109–19. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061620>
- Zimmerman A, O'Donoghue ML, Ran X, Im K, Ott BR, Mach F, et al. Long-Term Cognitive Safety of Achieving Very Low LDL Cholesterol with Evolocumab. *NEJM Evid.* 2025; 4:EVI-Doa2400112. <https://doi.org/10.1056/EVIDo2400112>
- Ray KK, Kronenberg F. Seventeen years to change practice: will the 2025 ESC/EAS dyslipidaemia guidelines finally break the Sisyphean cycle? *Atherosclerosis.* 2026; 413:120636. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2026.120636>
- de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, Lewis EF, Fox KA, White HD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004; 292:1307–16. <https://doi.org/10.1001/jama.292.11.1307>
- Ray KK, Cannon CP, McCabe CH, Cairns R, Tonkin AM, Sacks FM, et al. Early and late benefits of high-dose atorvastatin in patients with acute coronary syndromes: results from the PROVE IT-TIMI 22 trial. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:1405–10. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.03.077>
- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes

- in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017; 376:1713–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664>
27. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2018; 379:2097–107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174>
28. Schubert J, Lindahl B, Melhus H, Renlund H, Leosdottir M, Yari A, et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study. *Eur Heart J*. 2021; 42:243–52. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa1011>
29. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, Chieffo A, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023; 44:3720–826. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad191>
30. Schubert J, Leosdottir M, Lindahl B, Westerbergh J, Melhus H, Modica A, et al. Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2024; 45:4204–15. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae576>
31. Leosdottir M, Schubert J, Brandts J, Gustafsson S, Cars T, Sundstrom J, et al. Early Ezetimibe Initiation After Myocardial Infarction Protects Against Later Cardiovascular Outcomes in the SWEDEHEART Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2025; 85:1550–64. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.02.007>
32. Rossello X, Bueno H, Pocock SJ, Van de Werf F, Danchin N, Annemans L, et al. Predictors of all-cause mortality and ischemic events within and beyond 1 year after an acute coronary syndrome: Results from the EPICOR registry. *Clin Cardiol*. 2019; 42:111–9. <https://doi.org/10.1002/clc.23116>
33. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36:1163–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu505>
34. Steen DL, Khan I, Andrade K, Koumas A, Giugliano RP. Event Rates and Risk Factors for Recurrent Cardiovascular Events and Mortality in a Contemporary Post Acute Coronary Syndrome Population Representing 239 234 Patients During 2005 to 2018 in the United States. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11:e022198. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022198>
35. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015; 372:2387–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>
36. Koskinas KC, Windecker S, Pedrazzini G, Mueller C, Cook S, Matter CM, et al. Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74:2452–62. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.010>
37. Raber L, Ueki Y, Otsuka T, Losdat S, Haner JD, Lonborg J, et al. Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:1771–81. <https://doi.org/10.1001/jama.2022.5218>
38. Nicholls SJ, Kataoka Y, Nissen SE, Prati F, Windecker S, Puri R, et al. Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022; 15:1308–21. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.03.002>
39. Mahajan K, Puri R, Duell PB, Dutta D, Yadav R, Kumar S, et al. Rapid achievement of low-density lipoprotein cholesterol goals within 1 month after acute coronary syndrome during combination therapy with rosuvastatin, ezetimibe and bempedoic acid: Initial experience from the LAI-REACT study. *J Clin Lipidol*. 2024; 18:e867–e72. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.06.001>
40. Clarke R, Frost C, Collins R, Appleby P, Peto R. Dietary lipids and blood cholesterol: quantitative meta-analysis of metabolic ward studies. *BMJ*. 1997; 314:112–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.314.7074.112>
41. Christensen JJ, Arnesen EK, Rundblad A, Telle-Hansen VH, Narverud I, Blomhoff R, et al. Dietary fat quality, plasma atherogenic lipoproteins, and atherosclerotic cardiovascular disease: An overview of the rationale for dietary recommendations for fat intake. *Atherosclerosis*. 2024; 389:117433. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117433>
42. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2003; 77:1146–55. <https://doi.org/10.1093/ajcn/77.5.1146>
43. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, Appel LJ, Creager MA, Kris-Etherton PM, et al. Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 136:e1–e23. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000510>
44. Van Horn L, Carson JA, Appel LJ, Burke LE, Economos C, Karmally W, et al. Recommended Dietary Pattern to Achieve Adherence to the American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) Guidelines: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 134:e505–e29. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000462>
45. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, Jones PH, Kris-Etherton P, Sikand G, et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. *J Clin Lipidol*. 2015; 9:S1–122 e1. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.09.002>
46. Li Y, Hruby A, Bernstein AM, Ley SH, Wang DD, Chiuve SE, et al. Saturated Fats Compared With Unsaturated Fats and Sources of Carbohydrates in Relation to Risk of Coronary Heart Disease: A Prospective Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:1538–48. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.07.055>
47. Williamson L. There's no reason to avoid seed oils and plenty of reasons to eat them 2024.
48. European Food Information Council (EUFIC). <https://www.eufic.org/en/whats-in-food/article/recommended-daily-intake-of-fibre-and-fibre-rich-foods-to-help-you-achieve-it> (zuletzt abgerufen am 07.03.2026) 2023 [
49. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Marmelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999; 99:779–85. <https://doi.org/10.1161/01.cir.99.6.779>
50. Nordmann AJ, Suter-Zimmermann K, Bucher HC, Shai I, Tuttle KR, Estruch R, et al. Meta-analysis comparing Mediterranean to low-fat diets for modification of cardiovascular risk factors. *Am J Med*. 2011; 124:841–51 e2. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.04.024>
51. Rees K, Takeda A, Martin N, Ellis L, Wijesekara D, Vepa A, et al. Mediterranean-style diet for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3:CD009825. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009825.pub3>
52. Lopez-Moreno M, Fresan U, Del Coso J, Aguilar-Navarro M, Iglesias Lopez MT, Pena-Fernandez J, et al. The OMNIVÉG

- STUDY: Health outcomes of shifting from a traditional to a vegan Mediterranean diet in healthy men. A controlled crossover trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024; 34:2680–9. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2024.08.008>
53. Sofi F, Dinu M, Pagliai G, Cesari F, Gori AM, Sereni A, et al. Low-Calorie Vegetarian Versus Mediterranean Diets for Reducing Body Weight and Improving Cardiovascular Risk Profile: CARDIVEG Study (Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet). *Circulation*. 2018; 137:1103–13. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030088>
54. Ferro Y, Mazza E, Salvati M, Santariga E, Giampa S, Spagnuolo R, et al. Effects of a Portfolio-Mediterranean Diet and a Mediterranean Diet with or without a Sterol-Enriched Yogurt in Individuals with Hypercholesterolemia. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2020; 35:298–307. <https://doi.org/10.3803/EnM.2020.35.2.298>
55. Koch CA, Kjeldsen EW, Frikke-Schmidt R. Vegetarian or vegan diets and blood lipids: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J*. 2023; 44:2609–22. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad211>
56. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, Vollmer WM, Svetkey LP, Sacks FM, et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. DASH Collaborative Research Group. *N Engl J Med*. 1997; 336:1117–24. <https://doi.org/10.1056/nejm199704173361601>
57. Appel LJ, Sacks FM, Carey VJ, Obarzanek E, Swain JF, Miller ER, 3rd, et al. Effects of protein, monounsaturated fat, and carbohydrate intake on blood pressure and serum lipids: results of the OmniHeart randomized trial. *JAMA*. 2005; 294:2455–64. <https://doi.org/10.1001/jama.294.19.2455>
58. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Effects of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods vs lovastatin on serum lipids and C-reactive protein. *JAMA*. 2003; 290:502–10. <https://doi.org/10.1001/jama.290.4.502>
59. Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Faulkner DA, Wong JM, de Souza R, et al. Direct comparison of a dietary portfolio of cholesterol-lowering foods with a statin in hypercholesterolemic participants. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:380–7. <https://doi.org/10.1093/ajcn.81.2.380>
60. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*. 1994; 344:1383–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)90566-5)
61. Jones PH, Davidson MH, Stein EA, Bays HE, McKenney JM, Miller E, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR\* Trial). *Am J Cardiol*. 2003; 92:152–60. [https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(03\)00530-7](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(03)00530-7)
62. Davidson MH. Efficacy of simvastatin and ezetimibe in treating hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42:398–9; author reply 9. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00638-7](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00638-7)
63. Ricci G, Ciccone MM, Giordano P, Cortese F. Statins: Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Cost-Effectiveness Analysis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17:213–21. <https://doi.org/10.2174/1570161116666180706144824>
64. Schachter M. Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins: an update. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005; 19:117–25. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2004.00299.x>
65. Dale KM, White CM, Henyan NN, Kluger J, Coleman CI. Impact of statin dosing intensity on transaminase and creatine kinase. *Am J Med*. 2007; 120:706–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.07.033>
66. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet*. 2022; 400:832–45. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(22\)01545-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(22)01545-8)
67. Weninger G, Dridi H, Reiken S, Yuan Q, Zhao N, Groom L, et al. Structural basis for simvastatin-induced skeletal muscle weakness associated with type 1 ryanodine receptor T4709M mutation. *J Clin Invest*. 2025; 135. <https://doi.org/10.1172/JCI194490>
68. Lindsay C, Musgaard M, Russell AJ, Sitsapasan R. Statin activation of skeletal ryanodine receptors (RyR1) is a class effect but separable from HMG-CoA reductase inhibition. *Br J Pharmacol*. 2022; 179:4941–57. <https://doi.org/10.1111/bph.15893>
69. Frühwald L, Fasching P, Dobrev D, Kaski JC, Borghi C, Wassmann S, et al. Management of dyslipidaemia in patients with comorbidities-facing the challenge. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2025; 11:164–73. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae095>
70. Kim KJ, Kim SH, Yoon YW, Rha SW, Hong SJ, Kwak CH, et al. Effect of fixed-dose combinations of ezetimibe plus rosuvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: MRS-ROZE (Multicenter Randomized Study of ROSuvastatin and eZetimibe). *Cardiovasc Ther*. 2016; 34:371–82. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12213>
71. Bigossi M, Maroteau C, Dawed AY, Taylor A, Srinivasan S, Melhem AL, et al. A gene risk score using missense variants in SLC01B1 is associated with earlier onset statin intolerance. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2023; 9:536–45. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad040>
72. Speliotes EK, Balakrishnan M, Friedman LS, Corey KE. Treatment of Dyslipidemia in Common Liver Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16:1189–96. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.04.023>
73. Alvarado-Tapias E, Brujats A, Puente A, Ardevol A, Rodriguez-Arias A, Fajardo J, et al. Hemodynamic effects of carvedilol plus simvastatin in cirrhosis with severe portal hypertension and suboptimal response to  $\beta$ -blockers: A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Hepatology*. 2025; 82:140–54. <https://doi.org/10.1097/hep.0000000000001148>
74. Abalde JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of Simvastatin to Standard Therapy for the Prevention of Variceal Rebleeding Does Not Reduce Rebleeding but Increases Survival in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2016; 150:1160–70 e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.004>
75. Bishnu S, Ahammed SM, Sarkar A, Hembram J, Chatterjee S, Das K, et al. Effects of atorvastatin on portal hemodynamics and clinical outcomes in patients with cirrhosis with portal hypertension: a proof-of-concept study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 30:54–9. <https://doi.org/10.1097/meg.0000000000001006>
76. Collins R, Reith C, Emberson J, Armitage J, Baigent C, Blackwell L, et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet*. 2016; 388:2532–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31357-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31357-5)
77. Sattar N, Preiss D, Murray HM, Welsh P, Buckley BM, de Craen AJ, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet*. 2010; 375:735–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61965-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61965-6)
78. Livingstone SJ, Looker HC, Akbar T, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, et al. Effect of atorvastatin on glycaemia progression in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin in Diabetes Trial (CARDS).

- Diabetologia. 2016; 59:299–306. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3802-6>
79. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024; 12:306–19. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00040-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00040-8)
  80. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006; 355:549–59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa061894>
  81. Spence JD. Intracerebral Hemorrhage in SPARCL: What Was the Relationship to LDL-C? *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76:885–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.080>
  82. Ribe AR, Vestergaard CH, Vestergaard M, Pedersen HS, Prior A, Lietzen LW, et al. Statins and Risk of Intracerebral Hemorrhage in Individuals With a History of Stroke. *Stroke.* 2020; 51:1111–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027301>
  83. Bytyci I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2022; 43:3213–23. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac015>
  84. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. *Lancet.* 2026; 407:689–703. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(25\)01578-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(25)01578-8)
  85. Rosenson RS, Baker S, Banach M, Borow KM, Braun LT, Bruckert E, et al. Optimizing Cholesterol Treatment in Patients With Muscle Complaints. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 70:1290–301. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.07.752>
  86. Altmann SW, Davis HR, Jr., Zhu LJ, Yao X, Hoos LM, Tetzloff G, et al. Niemann-Pick C1 Like 1 protein is critical for intestinal cholesterol absorption. *Science.* 2004; 303:1201–4. <https://doi.org/10.1126/science.1093131>
  87. Elosa J, Awad A, Zhao X, Cunningham FE, Zhang R, Dong D, et al. PCSK9 Inhibitor Use and Outcomes Using Concomitant Lipid-Lowering Therapies in the Veterans Health Administration. *Am J Med Open.* 2023; 9:100035. <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2023.100035>
  88. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE, Goldberg AC, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol.* 2020; 27:593–603. <https://doi.org/10.1177/2047487319864671>
  89. Pisciotta L, Fasano T, Bellocchio A, Bocchi L, Sallo R, Fresa R, et al. Effect of ezetimibe coadministered with statins in genotype-confirmed heterozygous FH patients. *Atherosclerosis.* 2007; 194:e116–22. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.036>
  90. Ference BA, Ray KK, Catapano AL, Ference TB, Burgess S, Neff DR, et al. Mendelian Randomization Study of ACLY and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2019; 380:1033–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1806747>
  91. Pinkosky SL, Newton RS, Day EA, Ford RJ, Lhotak S, Austin RC, et al. Liver-specific ATP-citrate lyase inhibition by bempedoic acid decreases LDL-C and attenuates atherosclerosis. *Nat Commun.* 2016; 7:13457. <https://doi.org/10.1038/ncomms13457>
  92. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, Gaudet D, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients With Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e011662. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>
  93. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, Lepor NE, Hanselman JC, Zhao X, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis.* 2018; 277:195–203. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002>
  94. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, Lalwani ND, Bloedon LT, Sterling LR, et al. Safety and Efficacy of Bempedoic Acid to Reduce LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2019; 380:1022–32. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803917>
  95. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med.* 2023; 388:1353–64. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024>
  96. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, Powell HA, Louie MJ, Nicholls SJ, et al. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. *J Clin Lipidol.* 2024; 18:e59–e69. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.10.011>
  97. Mazidi M, Rezaie P, Karimi E, Kengne AP. The effects of bile acid sequestrants on lipid profile and blood glucose concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol.* 2017; 227:850–7. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.10.011>
  98. Patel PN, Giugliano RP. Low-density lipoprotein cholesterol lowering therapy for the secondary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease. *Glob Cardiol Sci Pract.* 2020; 2020:e202039. <https://doi.org/10.21542/gcsp.2020.39>
  99. Lewek J, Bielecka-Dabrowa A, Toth PP, Banach M. Dyslipidaemia management in pregnant patients: a 2024 update. *Eur Heart J Open.* 2024; 4:oeae032. <https://doi.org/10.1093/ehjopen/oeae032>
  100. Corsini A, Ginsberg HN, Chapman MJ. Therapeutic PCSK9 targeting: Inside versus outside the hepatocyte? *Pharmacol Ther.* 2025; 268:108812. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2025.108812>
  101. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Kelly SE, McKenney JM, Lalwani ND. Lipid lowering with bempedoic acid added to a proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor therapy: A randomized, controlled trial. *J Clin Lipidol.* 2021; 15:593–601. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2021.05.002>
  102. Bittner VA, Szarek M, Aylward PE, Bhatt DL, Diaz R, Edelberg JM, et al. Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 75:133–44.
  103. Bohula EA, Marston NA, Bhatia AK, De Ferrari GM, Leiter LA, Nicolau JC, et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med.* 2026; 394:117–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2514428>
  104. Goodman SG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Safety of the PCSK9 inhibitor alirocumab: insights from 47 296 patient-years of observation. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2024; 10:342–52. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvae025>
  105. Ray KK, Wright RS, Kallend D, Koenig W, Leiter LA, Raal FJ, et al. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2020; 382:1507–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>
  106. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, Kallend D, Dufour R, Karakas M, et al. Inclisiran in Patients at High Cardiovascular Risk with Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med.* 2017; 376:1430–40. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615758>
  107. Ray KK, Raal FJ, Kallend DG, Jaros MJ, Koenig W, Leiter LA, et al. Inclisiran and cardiovascular events: a patient-level analysis of phase III trials. *Eur Heart J.* 2023; 44:129–38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac594>

108. Chapman MJ, Redfern JS, McGovern ME, Giral P. Niacin and fibrates in atherogenic dyslipidemia: pharmacotherapy to reduce cardiovascular risk. *Pharmacol Ther.* 2010; 126:314–45. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.01.008>
109. Keech A, Simes RJ, Barter P, Best J, Scott R, Taskinen MR, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1849–61. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67667-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2)
110. Group AS, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR, 3rd, Leiter LA, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010; 362:1563–74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>
111. DasPradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM, et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med.* 2022; 387:1923–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645>
112. Preiss D, Spata E, Holman RR, Coleman RL, Lovato L, Ginsberg HN, et al. Effect of Fenofibrate Therapy on Laser Treatment for Diabetic Retinopathy: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care.* 2022; 45:e1–e2. <https://doi.org/10.2337/dc21-1439>
113. Varughese MS, Nayak AU, Jacob S. Fenofibrate therapy in reducing the progression of diabetic retinopathy: revisiting the FIELD and ACCORD-EYE studies through the LENS trial. *Eye (Lond).* 2025; 39:15–7. <https://doi.org/10.1038/s41433-024-03410-9>
114. Davis TM, Yeap BB, Davis WA, Bruce DG. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia.* 2008; 51:562–6. <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0919-2>
115. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis.* 2006; 189:19–30. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.02.012>
116. Abdelhamid AS, Brown TJ, Brainard JS, Biswas P, Thorpe GC, Moore HJ, et al. Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 7:Cd003177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub3>
117. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, Brinton EA, Jacobson TA, Ketchum SB, et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2019; 380:11–22. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792>
118. Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M, Matsuzawa Y, Saito Y, Ishikawa Y, et al. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet.* 2007; 369:1090–8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60527-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60527-3)
119. Miyauchi K, Iwata H, Nishizaki Y, Inoue T, Hirayama A, Kimura K, et al. Randomized Trial for Evaluation in Secondary Prevention Efficacy of Combination Therapy-Statins and Eicosapentaenoic Acid (RESPECT-EPA). *Circulation.* 2024; 150:425–34. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065520>
120. Gencer B, Djousse L, Al-Ramady OT, Cook NR, Manson JE, Albert CM. Effect of Long-Term Marine Omega-3 Fatty Acids Supplementation on the Risk of Atrial Fibrillation in Randomized Controlled Trials of Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circulation.* 2021; 144:1981–90. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055654>
121. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20231116-Omega-3-FS.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimittelsicherheit/RHB/Archiv/2023/20231116-Omega-3-FS.pdf) (zuletzt abgerufen am 07.03.2026) 2023 [
122. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, Bash D, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of High-Dose Omega-3 Fatty Acids vs Corn Oil on Major Adverse Cardiovascular Events in Patients at High Cardiovascular Risk: The STRENGTH Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020; 324:2268–80. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22258>
123. Ridker PM, Rifai N, MacFadyen J, Glynn RJ, Jiao L, Steg PG, et al. Effects of Randomized Treatment With Icosapent Ethyl and a Mineral Oil Comparator on Interleukin-1beta, Interleukin-6, C-Reactive Protein, Oxidized Low-Density Lipoprotein Cholesterol, Homocysteine, Lipoprotein(a), and Lipoprotein-Associated Phospholipase A2: A REDUCE-IT Biomarker Substudy. *Circulation.* 2022; 146:372–9. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059410>
124. Cuchel M, Raal FJ, Hegele RA, Al-Rasadi K, Arca M, Averna M, et al. 2023 Update on European Atherosclerosis Society Consensus Statement on Homozygous Familial Hypercholesterolaemia: new treatments and clinical guidance. *Eur Heart J.* 2023; 44:2277–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad197>
125. Raal FJ, Rosenson RS, Reeskamp LF, Hovingh GK, Kastelein JJP, Rubba P, et al. Evinacumab for Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383:711–20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2004215>
126. Raal FJ, Fourie N, Scott R, Blom D, De Vries Basson M, Kayikcioglu M, et al. Long-term efficacy and safety of icosapent in heterozygous familial hypercholesterolaemia: the LIBerate-HeFH trial. *Eur Heart J.* 2023; 44:4272–80. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad596>
127. Navar AM, Mikhailova E, Catapano AL, Banka P, Blom DJ, Cadena A, et al. A Placebo-Controlled Trial of the Oral PCSK9 Inhibitor Evinacumab. *New England Journal of Medicine.* 2026; 394:529–39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2511002>
128. Ballantyne CM, Gellis L, Tardif JC, Banka P, Navar AM, Asprusten EA, et al. Efficacy and Safety of Oral PCSK9 Inhibitor Evinacumab in Adults With Heterozygous Familial Hypercholesterolemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2026; 335:129–39. <https://doi.org/10.1001/jama.2025.20620>
129. Lee RG, Mazzola AM, Braun MC, Platt C, Vafai SB, Kathiresan S, et al. Efficacy and Safety of an Investigational Single-Course CRISPR Base-Editing Therapy Targeting PCSK9 in Nonhuman Primate and Mouse Models. *Circulation.* 2023; 147:242–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062132>
130. Nicholls SJ, Nelson AJ, Ray KK, Ballantyne CM, Dittmarsch M, Kling D, et al. Impact of Obicetrapib on Major Adverse Cardiovascular Events in High-Risk Patients: A Pooled Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2025; 86:1046–56. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.07.056>
131. Nicholls SJ, Nelson AJ, Dittmarsch M, Kastelein JJP, Ballantyne CM, Ray KK, et al. Obicetrapib in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: the BROOKLYN randomized clinical trial. *Nat Med.* 2026; 32:1052–60. <https://doi.org/10.1038/s41591-025-04179-4>
132. Chan DC, Watts GE. ANGPTL3 and ApoC-III inhibitors for treating hypertriglyceridemia in context: horses for courses? *Curr Opin Lipidol.* 2024; 35:101–9. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000920>
133. Mahmoud A, Abdelsayed K, Mohamed AA, Najah Q, Abdulkader A, Ali K, et al. Safety and efficacy of antisense oligonucleotides on triglyceride, apolipoprotein C-III, and other lipid parameters levels in hypertriglyceridemia; a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids*

- Health Dis. 2025; 24:109. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02389-2>
134. Wiegman A, Greber-Platzer S, Ali S, Reijman MD, Brinton EA, Charnig MJ, et al. Evinacumab for Pediatric Patients With Homozygous Familial Hypercholesterolemia. *Circulation*. 2024; 149:343–53. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.065529>
  135. Gaudet D, Greber-Platzer S, Reeskamp LF, Iannuzzo G, Rosenson RS, Saheb S, et al. Evinacumab in homozygous familial hypercholesterolaemia: long-term safety and efficacy. *Eur Heart J*. 2024; 45:2422–34. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae325>
  136. Derfler K, Steiner S, Sinzinger H. Lipoprotein-apheresis: Austrian consensus on indication and performance of treatment. *Wien Klin Wochenschr*. 2015; 127:655–63. <https://doi.org/10.1007/s00508-015-0833-4>
  137. Parhofer KG, Julius U, Herzog AL, Kruger T, Weinmann-Menke J, Heine GH, et al. Pelacarsen and lipoprotein(a) apheresis in secondary prevention: the Lp(a)FRONTIERS APHERESIS trial. *Eur Heart J*. 2026. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehag073>
  138. Laffin LJ, Bruemmer D, Garcia M, Brennan DM, McErlean E, Jacoby DS, et al. Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 81:1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.013>
  139. Arsenault BJ, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and cardiovascular and valvular diseases: A genetic epidemiological perspective. *Atherosclerosis*. 2022; 349:7–16. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.015>
  140. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arsenault BJ, Berglund L, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*. 2022; 43:3925–46. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac361>
  141. Nordestgaard BG, Langsted A. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet*. 2024; 404:1255–64. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01308-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01308-4)
  142. Kronenberg F, Bedlington N, Ademi Z, Geanta M, Silberzahn T, Rijken M, et al. The Brussels International Declaration on Lipoprotein(a) Testing and Management. *Atherosclerosis*. 2025; 406:119218. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.119218>
  143. Coassin S, Kronenberg F. Lipoprotein(a) beyond the kringle IV repeat polymorphism: The complexity of genetic variation in the LPA gene. *Atherosclerosis*. 2022; 349:17–35. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.04.003>
  144. Kronenberg F, Utermann G. Lipoprotein(a) - resurrected by genetics. *J Intern Med*. 2013; 273:6–30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2012.02592.x>
  145. Kronenberg F. Lipoprotein(a): from Causality to Treatment. *Curr Atheroscler Rep*. 2024; 26:75–82. <https://doi.org/10.1007/s11883-024-01187-6>
  146. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol*. 2021; 37:1129–50. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2021.03.016>
  147. Koschinsky ML, Bajaj A, Boffa MB, Dixon DL, Ferdinand KC, Gidding SS, et al. A focused update to the 2019 NLA scientific statement on use of lipoprotein(a) in clinical practice. *J Clin Lipidol*. 2024; 18:e308–e19. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2024.03.001>
  148. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG. Consensus and guidelines on lipoprotein(a) - seeing the forest through the trees. *Curr Opin Lipidol*. 2022; 33:342–52. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000855>
  149. Blumenthal RS, Morris PB, Gaudino M, Johnson HM, Anderson TS, Bittner VA, et al. 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2025.11.016>
  150. Morton JI, Kronenberg F, Daccord M, Bedlington N, Geanta M, Silberzahn T, et al. Lp(a) testing for the primary prevention of cardiovascular disease in high-income countries: a cost-effectiveness analysis. *Atherosclerosis*. 2025; 409:120447. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120447>
  151. Strandkjaer N, Hansen MK, Nielsen ST, Frikke-Schmidt R, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, et al. Lipoprotein(a) Levels at Birth and in Early Childhood: The COMPARE Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107:324–35. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab734>
  152. de Boer LM, Hof MH, Wiegman A, Stroobants AK, Kastelein JJP, Hutten BA. Lipoprotein(a) levels from childhood to adulthood: Data in nearly 3,000 children who visited a pediatric lipid clinic. *Atherosclerosis*. 2022; 349:227–32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.03.004>
  153. Tsimikas S, Gordts P, Nora C, Yeang C, Witztum JL. Statins and increases in Lp(a): an inconvenient truth that needs attention. *Eur Heart J*. 2020; 41:192–3. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz776>
  154. Willeit P, Ridker PM, Nestel PJ, Simes J, Tonkin AM, Pedersen TR, et al. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*. 2018; 392:1311–20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31652-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31652-0)
  155. Xie S, Galimberti F, Olmastroni E, Carugo S, Catapano AL, Casula M, et al. Effect of lipid-lowering therapies on lipoprotein(a) levels: a comprehensive meta-analysis of randomized controlled trials. *Atherosclerosis*. 2025; 408:120420. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120420>
  156. MacDougall DE, Tybjaerg-Hansen A, Knowles JW, Stern TP, Hartsuff BK, McGowan MP, et al. Lipoprotein(a) and recurrent atherosclerotic cardiovascular events: the US Family Heart Database. *Eur Heart J*. 2025; 46:4762–75. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf297>
  157. Lawler PR, Kottri G, Koh M, Goodman SG, Farkouh ME, Lee DS, et al. Real-world risk of cardiovascular outcomes associated with hypertriglyceridaemia among individuals with atherosclerotic cardiovascular disease and potential eligibility for emerging therapies. *Eur Heart J*. 2020; 41:86–94. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz767>
  158. Ginsberg HN, Packard CJ, Chapman MJ, Boren J, Aguilar-Salinas CA, Aversa M, et al. Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies—a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2021; 42:4791–806. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab551>
  159. Sniderman AD, Thanassoulis G, Glavinovic T, Navar AM, Pencina M, Catapano A, et al. Apolipoprotein B Particles and Cardiovascular Disease: A Narrative Review. *JAMA Cardiol*. 2019; 4:1287–95. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.3780>
  160. Brown RJ, Araujo-Vilar D, Cheung PT, Dunger D, Garg A, Jack M, et al. The Diagnosis and Management of Lipodystrophy Syndromes: A Multi-Society Practice Guideline. *J Clin Endo-*

- crinol Metab. 2016; 101:4500–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2016-2466>
161. Paquette M, Bernard S. The Evolving Story of Multifactorial Chylomicronemia Syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9:886266. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.886266>
162. Warden BA, Minnier J, Duell PB, Fazio S, Shapiro MD. Chylomicronemia syndrome: Familial or not? *J Clin Lipidol.* 2020; 14:201–6. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.01.014>
163. Moulin P, Dufour R, Aversa M, Arca M, Cefalu AB, Noto D, et al. Identification and diagnosis of patients with familial chylomicronaemia syndrome (FCS): Expert panel recommendations and proposal of an “FCS score”. *Atherosclerosis.* 2018; 275:265–72. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.814>
164. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, Nordestgaard BG, Kuivenhoven JA, Aversa M, et al. The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:655–66. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70191-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70191-8)
165. Beghini M, Scherer T. Lipodystrophiesyndrom – klinische Präsentation und Management. *Journal für Endokrinologie, Diabetologie und Stoffwechsel.* 2024; 17:140–9. <https://doi.org/10.1007/s41969-024-00255-1>
166. Skulas-Ray AC, Wilson PWF, Harris WS, Brinton EA, Kris-Etherton PM, Richter CK, et al. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation.* 2019; 140:e673–e91. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709>
167. Masuda D. Triglyceride Level and Cardiovascular Risk Reduction Using Pemafibrate Compared with Fibrates. *J Atheroscler Thromb.* 2023; 30:429–31. <https://doi.org/10.5551/jat.ED216>
168. Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Prohaska TA, Li L, Geary RS, Gouni-Berthold I, et al. Volanesorsen to Prevent Acute Pancreatitis in Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med.* 2024; 390:476–7. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2306575>
169. Gubensek J. The role of apheresis and insulin therapy in hypertriglyceridemic acute pancreatitis—a concise review. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23:341. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-02957-3>
170. Connelly-Smith L, Alquist CR, Aqui NA, Hofmann JC, Klingel R, Onwuemene OA, et al. Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice - Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Ninth Special Issue. *J Clin Apher.* 2023; 38:77–278. <https://doi.org/10.1002/jca.22043>
171. Wascher TC, Paulweber B, Toplak H, Saely CH, Drexel H, Föger B, et al. Lipide: Diagnostik und Therapie bei Diabetes mellitus (Update 2026). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2026. <https://doi.org/10.1007/s00508-025-02652-1>
172. Hasan B, Nayfeh T, Alzuabi M, Wang Z, Kuchkuntla AR, Prokop LJ, et al. Weight Loss and Serum Lipids in Overweight and Obese Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa673>
173. Mandorfer M, Semmler G, Aigner E, Brauer A, Maria Brix J, Clodi M, et al. Austrian multisociety consensus on metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: Austrian Society of Gastroenterology and Hepatology (OGGH), Austrian Society of Diabetology (ODG), Austrian Society of Obesity (OAG). *Wien Klin Wochenschr.* 2025; 137:307–19. <https://doi.org/10.1007/s00508-025-02617-4>
174. Pose E, Napoleone L, Amin A, Campion D, Jimenez C, Piano S, et al. Safety of two different doses of simvastatin plus rifaximin in decompensated cirrhosis (LIVERHOPE-SAFETY): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5:31–41. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30320-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30320-6)
175. Corpechot C, Chazouilleres O, Rousseau A, Le Gruyer A, Habersetzer F, Mathurin P, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med.* 2018; 378:2171–81. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714519>
176. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, et al. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025; 13:221–62. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00316-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00316-4)
177. Österreichische Adipositas Gesellschaft (ÖAG). Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen – Update 2025. Konsensuspapier der Österreichischen Adipositasgesellschaft (ÖAG). *Wiener klinische Wochenschrift.* 2025; 137:167–217. <https://doi.org/10.1007/s00508-025-02568-w>
178. Newman CB, Blaha MJ, Boord JB, Cariou B, Chait A, Fein HG, et al. Lipid Management in Patients with Endocrine Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105:dga674. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa674>
179. Nadolsky K, Garvey WT, Agarwal M, Bonnacaze A, Burguera B, Chaplin MD, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Algorithm for the Evaluation and Treatment of Adults with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease - 2025 Update. *Endocr Pract.* 2025; 31:1351–94. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2025.07.017>
180. Abidor E, Achkar M, Al Saidi I, Lather T, Jdaidani J, Agarwal A, et al. Comprehensive Review of Lipid Management in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis Patients: Conventional Approaches, and Challenges for Cardiovascular Risk Reduction. *J Clin Med.* 2025; 14. <https://doi.org/10.3390/jcm14020643>
181. Kwan BC, Kronenberg F, Beddhu S, Cheung AK. Lipoprotein metabolism and lipid management in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:1246–61. <https://doi.org/10.1681/ASN.2006091006>
182. Kronenberg F, Lingenhel A, Lhotta K, Rantner B, Kronenberg ME, König P, et al. The apolipoprotein(a) size polymorphism is associated with nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2004; 65:606–12. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00418.x>
183. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:259–305. <https://doi.org/10.1038/kisup.2013.29>
184. Kidney Disease: Improving Global Outcomes: C. K. D. Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2024; 105:S117–S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
185. Matsushita K, Jassal SK, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Incorporating kidney disease measures into cardiovascular risk prediction: Development and validation in 9 million adults from 72 datasets. *EClinicalMedicine.* 2020; 27:100552. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100552>
186. Khan SS, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Grams ME, Surapaneni A, et al. Development and Validation of the American Heart Association's PREVENT Equations. *Circulation.* 2024; 149:430–49. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.123.067626>
187. Matsushita K, Ballew SH, Coresh J, Arima H, Arnlov J, Cirillo M, et al. Measures of chronic kidney disease and risk of incident peripheral artery disease: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes En-*

- doocrinol. 2017; 5:718–28. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30183-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30183-3)
188. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, Chalmers J, Fox C, Guallar E, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015; 3:514–25. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00040-6)
189. Zoccali C, Stel VS, Mallamaci F, Tripepi G, Kanbay M, Jadoul M, et al. Cardiovascular Risk Assessment Tools in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2026. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000001025>
190. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011; 377:2181–92. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60739-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60739-3)
191. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im KA, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73:2961–70. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.513>
192. Landmesser U, Ray KK, Raal FJ, Conde LG, Han J, Koenig W, et al. Inclisiran in Patients with CKD: Post Hoc Pooled Analysis of Three Phase 3 Trials. *J Am Soc Nephrol.* 2026. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000001006>
193. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005; 353:238–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043545>
194. Lok CE, Farkouh M, Hemmelgarn BR, Moist LM, Polkinghorne KR, Tomlinson G, et al. Fish-Oil Supplementation and Cardiovascular Events in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med.* 2026; 394:128–37. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2513032>
195. Simonenko M, Hansen D, Niebauer J, Volterrani M, Adamopoulos S, Amarelli C, et al. Prevention and rehabilitation after heart transplantation: A clinical consensus statement of the European Association of Preventive Cardiology, Heart Failure Association of the ESC, and the European Cardio Thoracic Transplant Association, a section of ESOT. *Eur J Prev Cardiol.* 2024; 31:1385–99. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwae179>
196. Bae S, Ahn JB, Joseph C, Whisler R, Schnitzler MA, Lentine KL, et al. Statins in Kidney Transplant Recipients: Usage, All-Cause Mortality, and Interactions with Maintenance Immunosuppressive Agents. *J Am Soc Nephrol.* 2023; 34:1069–77. <https://doi.org/10.1681/ASN.0000000000000112>
197. Bellos I, Lagiou P, Benetou V, Marinaki S. Efficacy and safety of statin therapy in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis.* 2024; 23:293. <https://doi.org/10.1186/s12944-024-02276-w>
198. Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, Callahan A, Goldstein LB, Zivin J, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial. *Stroke.* 2008; 39:3297–302. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.516450>
199. Gao Y, Jiang L, Pan Y, Chen W, Jing J, Wang C, et al. Immediate or Delayed-Intensive Statin in Acute Cerebral Ischemia: The INSPIRES Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2024; 81:741–51. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2024.1433>
200. Xu T, Wang Y, Yuan J, Chen Y, Luo H. Statin use and the risk of post-stroke seizures: A meta-analysis. *Seizure.* 2020; 83:63–9. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.10.004>
201. Couper RG, Antaya TC, Carter B, Shariff SZ, Sposato LA, Muanda FT, et al. Association between statin use and post-ischemic stroke epilepsy among older adults: A nested case-control study. *Epilepsy Res.* 2025; 217:107617. <https://doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2025.107617>
202. Monguillon V, Kelly PJ, O'Donoghue ML, Park JG, Bohula EA, Saver JL, et al. Efficacy and Safety of Very Low Achieved LDL Cholesterol in Patients With Previous Ischemic Stroke. *Circulation.* 2026; 153:86–93. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.077549>
203. Kirkpatrick PJ, Turner CL, Smith C, Hutchinson PJ, Murray GD, Collaborators S. Simvastatin in aneurysmal subarachnoid haemorrhage (STASH): a multicentre randomised phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014; 13:666–75. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70084-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70084-5)
204. Livingston G, Huntley J, Liu KY, Costafreda SG, Selbaek G, Alladi S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet.* 2024; 404:572–628. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01296-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01296-0)
205. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542796/>. 2019.
206. Olmastroni E, Molari G, De Beni N, Colpani O, Galimberti F, Gazzotti M, et al. Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29:804–14. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwab208>
207. Juul Rasmussen I, Luo J, Frikke-Schmidt R. Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins: Associations with cognition and dementia. *Atherosclerosis.* 2024; 398:118614. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2024.118614>
208. Gong J, Harris K, Peters SAE, Woodward M. Serum lipid traits and the risk of dementia: A cohort study of 254,575 women and 214,891 men in the UK Biobank. *EClinicalMedicine.* 2022; 54:101695. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101695>
209. Pan Y, Li H, Wang Y, Meng X, Wang Y. Causal effect of Lp(a) [lipoprotein(a)] level on ischemic stroke and alzheimer disease a mendelian randomization study. *Stroke.* 2019; 50:3532–9. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.026872>
210. Kunutsor SK, Khan H, Nyyssönen K, Laukkanen JA. Is lipoprotein (a) protective of dementia? *Eur J Epidemiol.* 2016; 31:1149–52. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0184-0>
211. Thomas PE, Vedel-Krogh S, Nielsen SF, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R, Kamstrup PR. Lipoprotein(a) and risk of dementia: findings from three cohort studies. *Eur Heart J.* 2025; 46:4779–91. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf465>
212. Kronenberg F. Lipoprotein(a) and forms of dementia: an area of complexity. *Eur Heart J.* 2025; 46:4792–4. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf526>
213. Mazzolai L, Teixido-Tura G, Lanzi S, Boc V, Bossone E, Brodmann M, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of peripheral arterial and aortic diseases. *Eur Heart J.* 2024; 45:3538–700. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae179>
214. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated

- Risk). *Circulation*. 2018; 137:338–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235>
215. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Peripheral Artery Disease and Venous Thromboembolic Events After Acute Coronary Syndrome: Role of Lipoprotein(a) and Modification by Alirocumab: Prespecified Analysis of the ODYSSEY OUTCOMES Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2020; 141:1608–17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524>
216. Hess CN, Cannon CP, Beckman JA, Goodney PP, Patel MR, Hiatt WR, et al. Effectiveness of Blood Lipid Management in Patients With Peripheral Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2021; 77:3016–27. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.04.060>
217. Clavijo LC, Caro J, Choi J, Caro JA, Tun H, Rowe V, et al. The addition of evolocumab to maximal tolerated statin therapy improves walking performance in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication (Evol-PAD study). *Cardiovasc Revasc Med*. 2023; 55:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2023.04.020>
218. Bauersachs R, Brodmann M, Clark C, Debus S, De Carlo M, Gomez-Cerezo JF, et al. International public awareness of peripheral artery disease. *Vasa*. 2021; 50:294–300. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000945>
219. Nicolaides AN, Panayiotou AG, Griffin M, Tyllis T, Bond D, Georgiou N, et al. Arterial Ultrasound Testing to Predict Atherosclerotic Cardiovascular Events. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022; 79:1969–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.03.352>
220. Lamina C, Meisinger C, Heid IM, Löwel H, Rantner B, Koenig W, et al. Association of ankle-brachial index and plaques in the carotid and femoral arteries with cardiovascular events and total mortality in a population-based study with 13-years of follow-up. *Eur Heart J*. 2006; 27:2580–7. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehl228>
221. Jones DW, Ferdinand KC, Taler SJ, Johnson HM, Shimbo D, Abdalla M, et al. 2025 AHA/ACC/AANP/AAPA/ABC/ACCP/ACPM/AGS/AMA/ASPC/NMA/PCNA/SGIM Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2025; 82:e212–e316. <https://doi.org/10.1161/HYP.0000000000000249>
222. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 45:3912–4018. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae178>
223. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2007; 357:2248–61. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0706201>
224. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372:1231–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61240-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61240-4)
225. De Backer J, Haugaa KH, Hasselberg NE, de Hosson M, Brida M, Castelletti S, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease and pregnancy. *Eur Heart J*. 2025; 46:4462–568. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf193>
226. Zechner R, Desoye G, Schweditsch MO, Pfeiffer KP, Kostner GM. Fluctuations of plasma lipoprotein(a) concentrations during pregnancy and post partum. *Metabolism*. 1986; 35:333–6. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(86\)90150-2](https://doi.org/10.1016/0026-0495(86)90150-2)
227. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015; 350:h1035. <https://doi.org/10.1136/bmj.h1035>
228. Kusters DM, Hassani Lahsinoui H, van de Post JA, Wiegman A, Wijburg FA, Kastelein JJ, et al. Statin use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2012; 10:363–78. <https://doi.org/10.1586/erc.11.196>
229. Food and Drug Administration (FDA). <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/statins-drug-safety-communication-fda-requests-removal-strongest-warning-against-using-cholesterol> (zuletzt abgerufen am 12.03.2026) 2021 [
230. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019; 290:140–205. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014>
231. European Atherosclerosis Society Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents from 48 countries: a cross-sectional study. *Lancet*. 2024; 403:55–66. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01842-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01842-1)
232. Wiegman A, Gidding SS, Watts GE, Chapman MJ, Ginsberg HN, Cuchel M, et al. Familial hypercholesterolaemia in children and adolescents: gaining decades of life by optimizing detection and treatment. *Eur Heart J*. 2015; 36:2425–37. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv157>
233. Watts GE, Sullivan DR, Hare DL, Kostner KM, Horton AE, Bell DA, et al. Integrated Guidance for Enhancing the Care of Familial Hypercholesterolaemia in Australia. *Heart Lung Circ*. 2021; 30:324–49. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2020.09.943>
234. Kafol J, Miranda B, Sikonja R, Sikonja J, Wiegman A, Medeiros AM, et al. Proposal of a Familial Hypercholesterolemia Pediatric Diagnostic Score (FH-PeDS). *Eur J Prev Cardiol*. 2025. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaf352>
235. Starr B, Hadfield SG, Hutten BA, Lansberg PJ, Leren TP, Damgaard D, et al. Development of sensitive and specific age- and gender-specific low-density lipoprotein cholesterol cutoffs for diagnosis of first-degree relatives with familial hypercholesterolaemia in cascade testing. *Clin Chem Lab Med*. 2008; 46:791–803. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2008.135>
236. Hedegaard BS, Nordestgaard BG, Kanstrup HL, Thomsen KK, Bech J, Bang LE, et al. High Lipoprotein(a) May Explain One-Quarter of Clinical Familial Hypercholesterolemia Diagnoses in Danish Lipid Clinics. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024; 109:659–67. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgad625>
237. de Boer LM, Hutten BA, Zwinderman AH, Wiegman A. Lipoprotein(a) levels in children with suspected familial hypercholesterolaemia: a cross-sectional study. *Eur Heart J*. 2023; 44:1421–8. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac660>
238. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, Goldberg IJ, Stalenhoef A. Treatment options for hypertriglyceridemia: from risk reduction to pancreatitis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014; 28:423–37. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2013.10.002>
239. Blom DJ, O’Dea L, Digenio A, Alexander VJ, Karwatowska-Prokopczuk E, Williams KR, et al. Characterizing familial chylomicronemia syndrome: Baseline data of the AP-PROACH study. *J Clin Lipidol*. 2018; 12:1234–43 e5. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.05.013>
240. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, Ahmad ZS, Ahmed CD, Ballantyne CM, et al. Clinical Genetic Testing for Familial

- Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72:662–80. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.05.044>
241. Futema M, Bourbon M, Williams M, Humphries SE. Clinical utility of the polygenic LDL-C SNP score in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis.* 2018; 277:457–63. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.006>
  242. Gidding SS, Wiegman A, Groselj U, Freiburger T, Peretti N, Dharmayat KI, et al. Paediatric familial hypercholesterolaemia screening in Europe: public policy background and recommendations. *Eur J Prev Cardiol.* 2022; 29:2301–11. <https://doi.org/10.1093/eurjpc/zwac200>
  243. Groselj U, Wiegman A, Gidding SS. Screening in children for familial hypercholesterolaemia: start now. *Eur Heart J.* 2022; 43:3209–12. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac224>
  244. Watts GF, Gidding SS, Hegele RA, Raal FJ, Sturm AC, Jones LK, et al. International Atherosclerosis Society guidance for implementing best practice in the care of familial hypercholesterolaemia. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20:845–69. <https://doi.org/10.1038/s41569-023-00892-0>
  245. Thajer A, Baumgartner M, Jorda A, Hallwirth U, Lischka J, Greber-Platzer S. A Selective Screening Strategy Performed in Pre-School Children and Siblings to Detect Familial Hypercholesterolemia. *Children (Basel).* 2022; 9:590. <https://doi.org/10.3390/children9050590>
  246. Taageby Nielsen S, Mohr Lytsen R, Strandkjaer N, Juul Rasmussen I, Sillesen AS, Vogg ROB, et al. Significance of lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during the first 14–16 months of life. *Eur Heart J.* 2023; 44:4408–18. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad547>
  247. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Wiegman A, Mach F, Kurtz CE, et al. Evolocumab in Pediatric Heterozygous Familial Hypercholesterolemia. *N Engl J Med.* 2020; 383:1317–27. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2019910>
  248. Daniels S, Caprio S, Chaudhari U, Manvelian G, Baccara-Dinet MT, Brunet A, et al. PCSK9 inhibition with alirocumab in pediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolemia: The ODYSSEY KIDS study. *J Clin Lipidol.* 2020; 14:322–30 e5. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2020.03.001>
  249. Santos RD, Ruzza A, Hovingh GK, Stefanutti C, Mach F, Descamps OS, et al. Paediatric patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia treated with evolucumab for 80 weeks (HAUSER-OLE): a single-arm, multicentre, open-label extension of HAUSER-RCT. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10:732–40. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00221-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00221-2)
  250. Parhofer KG. Apheresis: What Should a Clinician Know? *Curr Atheroscler Rep.* 2023; 25:77–83. <https://doi.org/10.1007/s11883-023-01081-7>
  251. Luirink IK, Determeijer J, Hutten BA, Wiegman A, Bruckert E, Schmitt CP, et al. Efficacy and safety of lipoprotein apheresis in children with homozygous familial hypercholesterolemia: A systematic review. *J Clin Lipidol.* 2019; 13:31–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.10.011>
  252. Lischka J, Arbeiter K, de Gier C, Willfort-Ehringer A, Walleczek NK, Gellai R, et al. Vascular access for lipid apheresis: a challenge in young children with homozygous familial hypercholesterolemia. *BMC Pediatr.* 2022; 22:131. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03192-7>
  253. Williams L, Rhodes KS, Karmally W, Welstead LA, Alexander L, Sutton L. Familial chylomicronemia syndrome: Bringing to life dietary recommendations throughout the life span. *J Clin Lipidol.* 2018; 12:908–19. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2018.04.010>
  254. Thajer A, Skacel G, de Gier C, Greber-Platzer S. The Effect of a Fat-Restricted Diet in Four Patients with Familial Chylomicronemia Syndrome: A Long-Term Follow-Up Study. *Children (Basel).* 2021; 8. <https://doi.org/10.3390/children8111078>
  255. Lazarte J, Hegele RA. Pediatric Dyslipidemia-Beyond Familial Hypercholesterolemia. *Can J Cardiol.* 2020; 36:1362–71. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.020>
  256. Laufs U, Parhofer KG, Ginsberg HN, Hegele RA. Clinical review on triglycerides. *Eur Heart J.* 2020; 41:99–109c. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785>
  257. de Ferranti SD. Familial hypercholesterolemia in children and adolescents: A clinical perspective. *J Clin Lipidol.* 2015; 9:S11–9. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.04.009>
  258. Dron JS, Hegele RA. Genetics of Triglycerides and the Risk of Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017; 19:31. <https://doi.org/10.1007/s11883-017-0667-9>
  259. Cholesterol Treatment Trialists C. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet.* 2019; 393:407–15. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31942-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31942-1)
  260. Zoungas S, Curtis A, Spark S, Wolfe R, McNeil JJ, Beilin L, et al. Statins for extension of disability-free survival and primary prevention of cardiovascular events among older people: protocol for a randomised controlled trial in primary care (STAREE trial). *BMJ Open.* 2023; 13:e069915. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069915>
  261. Xu W, Yau YK, Pan Y, Tse ETY, Lam CLK, Wan EYF. Effectiveness and safety of using statin therapy for the primary prevention of cardiovascular diseases in older patients with chronic kidney disease who are hypercholesterolemic: a target trial emulation study. *Lancet Healthy Longev.* 2025; 6:100683. <https://doi.org/10.1016/j.lanhl.2025.100683>
  262. Giral P, Neumann A, Weill A, Coste J. Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J.* 2019; 40:3516–25. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz458>
  263. van der Ploeg MA, Floriani C, Achterberg WP, Bogaerts JMK, Gussekloo J, Mooijaart SP, et al. Recommendations for (Discontinuation of) Statin Treatment in Older Adults: Review of Guidelines. *J Am Geriatr Soc.* 2020; 68:417–25. <https://doi.org/10.1111/jgs.16219>
  264. Ntsekhe M, Baker JV. Cardiovascular Disease Among Persons Living With HIV: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Manifestations in a Global Context. *Circulation.* 2023; 147:83–100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.057443>
  265. Grinspoon SK, Fitch KV, Zanni MV, Fichtenbaum CJ, Umbleja T, Aberg JA, et al. Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection. *N Engl J Med.* 2023; 389:687–99. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304146>
  266. Neilan TG, Quinaglia T, Onoue T, Mahmood SS, Drobni ZD, Gilman HK, et al. Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2023; 330:528–36. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.11887>
  267. Hundley WG, D'Agostino R, Jr., Crotts T, Craver K, Hackney MH, Jordan JH, et al. Statins and Left Ventricular Ejection Fraction Following Doxorubicin Treatment. *NEJM Evid.* 2022; 1:evidoa2200097. <https://doi.org/10.1056/evidoa2200097>
  268. Thavendiranathan P, Houbois C, Marwick TH, Kei T, Saha S, Runeckles K, et al. Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother.* 2023; 9:515–25. <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvad031>

269. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022; 43:4229–361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
270. Conrad N, Verbeke G, Molenberghs G, Goetschalckx L, Callender T, Cambridge G, et al. Autoimmune diseases and cardiovascular risk: a population-based study on 19 autoimmune diseases and 12 cardiovascular diseases in 22 million individuals in the UK. *Lancet*. 2022; 400:733–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01349-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01349-6)
271. Bello N, Meyers KJ, Workman J, Hartley L, McMahon M. Cardiovascular events and risk in patients with systemic lupus erythematosus: Systematic literature review and meta-analysis. *Lupus*. 2023; 32:325–41. <https://doi.org/10.1177/09612033221147471>
272. Siegel CH, Sammaritano LR. Systemic Lupus Erythematosus: A Review. *JAMA*. 2024; 331:1480–91. <https://doi.org/10.1001/jama.2024.2315>
273. Shui X, Cao Y, He Y, Zeng S, Ye N, Ma M. Factors associated with venous and arterial thrombosis in patients with Systemic Lupus Erythematosus: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2026; 258:109572. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2025.109572>
274. Lindner B, Ausserwinkler M, Siess C, Ammerer K, Esposito M, Hermann J, et al. Konsensus-Statement der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation zum Management des erhöhten kardiovaskulären Risikos bei rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und Spondyloarthritis. *Wien Klin Wochenschr*. 2026; 138:49–69. <https://doi.org/10.1007/s00508-026-02718-8>
275. Kiander W, Sinokki A, Neuvonen M, Kidron H, Niemi M. Comparative uptake of statins by hepatic organic anion transporting polypeptides. *Eur J Pharm Sci*. 2025; 209:107073. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2025.107073>
276. Hu M, To KK, Mak VW, Tomlinson B. The ABCG2 transporter and its relations with the pharmacokinetics, drug interaction and lipid-lowering effects of statins. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2011; 7:49–62. <https://doi.org/10.1517/17425255.2011.538383>
277. Cascorbi I. Drug interactions--principles, examples and clinical consequences. *Dtsch Arztebl Int*. 2012; 109:546–55; quiz 56. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2012.0546>
278. Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG). Fachinformation zu Rosuvastatin Sandoz [Internet]. [https://medikamente.basg.gv.at/documents/136668\\_DOTC\\_FACH\\_INFO.pdf](https://medikamente.basg.gv.at/documents/136668_DOTC_FACH_INFO.pdf). Zugegriffen 12 Jan 2026.
279. Kosoglou T, Statkevich P, Johnson-Levonas AO, Paolini JF, Bergman AJ, Alton KB, Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44:467–94. <https://doi.org/10.2165/00003088-200544050-00002>
280. Ferri N, Colombo E, Corsini A. Bempedoic Acid, the First-in-Class Oral ATP Citrate Lyase Inhibitor with Hypocholesterolemic Activity: Clinical Pharmacology and Drug-Drug Interactions. *Pharmaceutics*. 2024; 16:1371. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16111371>
281. European Medicines Agency (EMA). Fachinformation zu Nilemdo [Internet]. [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_de.pdf). Zugegriffen 12 Jan 2026.
282. Ahrens I, Khachatryan A, Monga B, Dornstauder E, Sidelnikov E. Association of Treatment Intensity and Adherence to Lipid-Lowering Therapy with Major Adverse Cardiovascular Events Among Post-MI Patients in Germany. *Adv Ther*. 2021; 38:2532–41. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01697-8>
283. Mazhar F, Hjemdahl P, Clase CM, Johnell K, Jernberg T, Sjolander A, et al. Intensity of and Adherence to Lipid-Lowering Therapy as Predictors of Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Coronary Heart Disease. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11:e025813. <https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025813>
284. Desai NR, Farbaniec M, Karalis DG. Nonadherence to lipid-lowering therapy and strategies to improve adherence in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2023; 46:13–21. <https://doi.org/10.1002/clc.23935>
285. Naslund U, Ng N, Lundgren A, Fharm E, Gronlund C, Johansson H, et al. Visualization of asymptomatic atherosclerotic disease for optimum cardiovascular prevention (VIPVI-ZA): a pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 393:133–42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32818-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32818-6)
286. Munoz D, Uzoiye P, Reynolds C, Miller R, Walkley D, Pappalardo S, et al. Polypill for Cardiovascular Disease Prevention in an Underserved Population. *N Engl J Med*. 2019; 381:1114–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815359>
287. Westphal Filho FL, Moss Lopes PR, Menegaz de Almeida A, Sano VKT, Tamashiro FM, Goncalves OR, et al. Statin use and dementia risk: A systematic review and updated meta-analysis. *Alzheimers Dement (N Y)*. 2025; 11:e70039. <https://doi.org/10.1002/trc2.70039>
288. Cholesterol Treatment Trialists C, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J, Blackwell L, et al. 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*. 2015; 385:1397–405. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61368-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61368-4)
289. Yourman LC, Cenzer IS, Boscardin WJ, Nguyen BT, Smith AK, Schonberg MA, et al. Evaluation of Time to Benefit of Statins for the Primary Prevention of Cardiovascular Events in Adults Aged 50 to 75 Years: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2021; 181:179–85. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.6084>
290. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, Ray KK, Packard CJ, Bruckert E, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38:2459–72. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>
291. Monami M, Sesti G, Mannucci E. PCSK9 inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular outcomes in patients with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019; 21:903–8. <https://doi.org/10.1111/dom.13599>
292. Maumus-Robert S, Jarne-Munoz A, Pariente A, Duroux T, Duranteau L, Bezin J. Statin treatment is not associated with an increased risk of adrenal insufficiency in real-world setting. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14:1254221. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1254221>
293. Fikenzer K, Fikenzer S, Laufs U, Werner C. Effects of endurance training on serum lipids. *Vascul Pharmacol*. 2018; 101:9–20. <https://doi.org/10.1016/j.vph.2017.11.005>
294. Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP, 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA*. 1999; 281:727–35. <https://doi.org/10.1001/jama.281.8.727>

295. Giugliano RP, Pedersen TR, Park JG, De Ferrari GM, Gaciong ZA, Ceska R, et al. Clinical efficacy and safety of achieving very low LDL-cholesterol concentrations with the PCSK9 inhibitor evolocumab: a prespecified secondary analysis of the FOURIER trial. *Lancet*. 2017; 390:1962–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32290-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32290-0)
296. Brown MS, Goldstein JL. Familial hypercholesterolemia: defective binding of lipoproteins to cultured fibroblasts associated with impaired regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974; 71:788–92. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.3.788>
297. Rea F, Biffi A, Ronco R, Franchi M, Cammarota S, Citarella A, et al. Cardiovascular Outcomes and Mortality Associated With Discontinuing Statins in Older Patients Receiving Polypharmacy. *JAMA Netw Open*. 2021; 4:e2113186. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.13186>
298. Martins J, Rossouw HM, Pillay TS. How should low-density lipoprotein cholesterol be calculated in 2022? *Curr Opin Lipidol*. 2022; 33:237–56. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000833>
299. Miller WG, Myers GL, Sakurabayashi I, Bachmann LM, Caudill SP, Dziekonski A, et al. Seven direct methods for measuring HDL and LDL cholesterol compared with ultracentrifugation reference measurement procedures. *Clin Chem*. 2010; 56:977–86. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.142810>
300. Ridker PM. LDL cholesterol: controversies and future therapeutic directions. *Lancet*. 2014; 384:607–17. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61009-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61009-6)
301. Meeusen JW, Yi X, Cotten SW, Nielsen JB, Donato LJ, Jones PM, et al. Modern Low-Density Lipoprotein Cholesterol Formulas Outperform Direct Methods in Patients with Hypertriglyceridemia and Low Levels of Low-Density Lipoprotein Cholesterol. *Clin Chem*. 2025; 71:1138–46. <https://doi.org/10.1093/clinchem/hvaf099>
302. Martin SS, Blaha MJ, Elshazly MB, Toth PP, Kwiterovich PO, Blumenthal RS, et al. Comparison of a novel method vs the Friedewald equation for estimating low-density lipoprotein cholesterol levels from the standard lipid profile. *JAMA*. 2013; 310:2061–8. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.280532>
303. Sampson M, Ling C, Sun Q, Harb R, Ashmaig M, Warnick R, et al. A New Equation for Calculation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients With Normolipidemia and/or Hypertriglyceridemia. *JAMA Cardiol*. 2020; 5:540–8. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.0013>
304. Awad K, Serban MC, Penson P, Mikhailidis DP, Toth PP, Jones SR, et al. Effects of morning vs evening statin administration on lipid profile: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Lipidol*. 2017; 11:972–85 e9. <https://doi.org/10.1016/j.jacl.2017.06.001>
305. Kim BK, Hong SJ, Lee YJ, Hong SJ, Yun KH, Hong BK, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022; 400:380–90. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3)
306. Banach M, Serban C, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, Toth PP, et al. Statin therapy and plasma coenzyme Q10 concentrations--A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled trials. *Pharmacol Res*. 2015; 99:329–36. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2015.07.008>
307. Kennedy C, Koller Y, Surkova E. Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*. 2020; 299:1–8. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.03.006>
308. Krychtiuk KA, Gersh BJ, Washam JB, Granger CB. When cardiovascular medicines should be discontinued. *Eur Heart J*. 2024; 45:2039–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae302>
309. Thompson W, Morin L, Jarbol DE, Andersen JH, Ernst MT, Nielsen JB, et al. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. *JAMA Netw Open*. 2021; 4:e2136802. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.36802>
310. Biccire FG, Haner J, Losdat S, Ueki Y, Shibutani H, Otsuka T, et al. Concomitant Coronary Atheroma Regression and Stabilization in Response to Lipid-Lowering Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82:1737–47. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.08.019>
311. Dawson LP, Lum M, Nerleker N, Nicholls SJ, Layland J. Coronary Atherosclerotic Plaque Regression: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2022; 79:66–82. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.035>
312. Ueki Y, Itagaki T, Kuwahara K. Lipid-lowering Therapy and Coronary Plaque Regression. *J Atheroscler Thromb*. 2024; 31:1479–95. <https://doi.org/10.5551/jat.RV22024>
313. Slipczuk L, Blankstein R, Bucciarelli-Ducci C, Braun LT, Phillips LM, Pina P, et al. State of the Art: Evaluation and Medical Management of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients With Chest Pain: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2025; 152:e443–e66. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001394>
314. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet*. 2012; 380:565–71. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61190-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61190-8)
315. Chen Z, Wu P, Wang J, Chen P, Fang Z, Luo F. The association of statin therapy and cancer: a meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2023; 22:192. <https://doi.org/10.1186/s12944-023-01955-4>
316. de Moraes FCA, de Souza Wagner PH, de Lara ICA, Silva BL, Silva ALS, de Oliveira Macena Lobo A, et al. Statins and prognosis of female breast cancer: a meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2025; 27:3886–901. <https://doi.org/10.1007/s12094-025-03935-9>
317. Zhou YT, Yu LS, Zeng S, Huang YW, Xu HM, Zhou Q. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag*. 2014; 10:17–26. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S55512>
318. Zafra C, Abalde JG, Turnes J, Berzigotti A, Fernandez M, Garca-Pagan JC, et al. Simvastatin enhances hepatic nitric oxide production and decreases the hepatic vascular tone in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004; 126:749–55. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2003.12.007>
319. Koller A, Pfortscheller C, Kheirkhah A, Stark KJ, Zimmermann ME, Heid IM, et al. Repeated measurement of lipoprotein(a): technical versus biological variability. *Atherosclerosis*. 2025; 409:120456. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120456>
320. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S, Kastrup PR, Nordestgaard BG. Sex differences of lipoprotein(a) levels and associated risk of morbidity and mortality by age: The Copenhagen General Population Study. *Atherosclerosis*. 2022; 355:76–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2022.06.1023>

321. Langsted A, Kamstrup PR, Nordestgaard BG. High lipoprotein(a) and high risk of mortality. *Eur Heart J*. 2019; 40:2760–70. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy902>
322. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Back M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021; 42:3227–337. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>
323. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhalla N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010; 376:1670–81. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)
324. Morton JI, Liew D, Watts GF, Zoungas S, Nicholls SJ, Reid CM, et al. Immediate Versus 5-Year Risk-Guided Initiation of Treatment for Primary Prevention of Cardiovascular Disease for Australians Aged 40 Years: A Health Economic Analysis. *Pharmacoeconomics*. 2025; 43:331–49. <https://doi.org/10.1007/s40273-024-01454-z>

**Hinweis des Verlags** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

## Affiliations

Univ.-Prof. Dr. F. Kronenberg<sup>1</sup> · Dr. F. Höllerl<sup>2</sup> · Dr. H. Brath<sup>3,4</sup> · Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. G. Rega-Kaun<sup>5</sup> · Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. S. Greber-Platzer<sup>6</sup> · Priv.-Doz. Dr. C. Weiser<sup>7</sup> · Dr. D. P. Klein<sup>8</sup> · Mag. N. Riesenhuber<sup>9</sup> · Univ.-Prof. Dr. Dr. C. J. Binder<sup>10</sup> · Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. J. M. Brix<sup>11,12</sup> · Univ.-Prof. Dr. M. Clodi<sup>13</sup> · Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. K. Eller<sup>14</sup> · Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. J. Ferrari<sup>15</sup> · Dr. D. Hubner<sup>16</sup> · Dr<sup>in</sup>. B. K. Itariu<sup>17,18</sup> · Ao. Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. D. Karall<sup>19</sup> · Univ.-Prof<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. A. Kautzky-Willer<sup>20</sup> · Univ.-Prof. Dr. S. Kiechl<sup>21</sup> · Priv.-Doz. Dr. C. Koppeltstätter<sup>22</sup> · Dr. H. G. Mustafa<sup>23</sup> · Univ.-Prof. Dr. M. Peck-Radosavljević<sup>24</sup> · Priv.-Doz<sup>in</sup>. Dr<sup>in</sup>. S. Perle<sup>25</sup> · Univ.-Prof. Dr. A. R. Rosenkranz<sup>26</sup> · Univ.-Prof. Dr. T. Scherer<sup>27</sup> · Univ.-Prof. Dr. G.-H. Schernthaner<sup>28</sup> · Univ.-Prof. Dr. D. Scherr<sup>25</sup> · a.o. Univ.-Prof. Dr. G. Seino<sup>29</sup> · Univ.-Prof. Dr. H. Sourij<sup>30</sup> · Univ.-Prof. Dr. T. M. Stulnig<sup>31</sup> · Priv.-Doz. Dr. M. Theurl<sup>32</sup> · Univ.-Prof. Dr. T. C. Wascher<sup>33</sup> · Priv.-Doz. Dr. E. Zitt<sup>34</sup>

<sup>1</sup> Institut für Genetische Epidemiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich  
Florian.Kronenberg@i-med.ac.at

<sup>2</sup> 1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie und Karl Landsteiner Institut für Adipositas und Stoffwechselerkrankungen, Klinik Landstraße, Wien, Österreich  
florian.hoellerl@gesundheitsverbund.at

<sup>3</sup> Sigmund Freud Privatuniversität Medizin, Campus Prater, Wien, Österreich

<sup>4</sup> Diabetes- und Fettstoffwechselsambulanz, Mein Gesundheitszentrum Favoriten, Wien, Österreich  
helmut.brath@oegk.at

<sup>5</sup> 5. Medizinische Abteilung mit Endokrinologie, Rheumatologie und Akutgeriatrie, Klinik Ottakring, Wien, Österreich  
gersina.rega-kaun@gesundheitsverbund.at

<sup>6</sup> Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Klinische Abteilung für Pädiatrische Pulmologie, Allergologie und Endokrinologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>7</sup> Rehabilitationszentrum Felbring, Pensionsversicherungsanstalt Muthmannsdorf, Muthmannsdorf, Österreich

<sup>8</sup> 5. Medizinische Abteilung mit Kardiologie, Klinik Favoriten, Wien, Österreich

<sup>9</sup> Abteilung für Arzneimittelinformation und Klinische Pharmazie, Anstaltsapotheke des Universitätsklinikums AKH Wien, Wien, Österreich

<sup>10</sup> Klinisches Institut für Labormedizin, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>11</sup> 1. Medizinische Abteilung mit Diabetologie, Endokrinologie und Nephrologie, Klinik Landstraße, Wien, Österreich

<sup>12</sup> Karl Landsteiner Institut für Adipositas und Stoffwechselerkrankungen, Wien, Österreich

<sup>13</sup> Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Linz, Klinisches Forschungsinstitut für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen, Medizinische Fakultät, Johannes Kepler Universität, Linz, Österreich

<sup>14</sup> Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>15</sup> Abteilung für Neurologie, neurologische Rehabilitation und Akutgeriatrie, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Wien, Wien, Österreich

<sup>16</sup> Abteilung für Innere Medizin I, Klinikum Wels-Grieskirchen, Wels, Österreich

<sup>17</sup> Stoffwechselzentrum N12 Antonigasse, Wien, Österreich

<sup>18</sup> Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>19</sup> Universitätsklinik für Pädiatrie I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>20</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin 3, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>21</sup> Universitätsklinik für Neurologie, Medizinische Universität Innsbruck und VASCage, Innsbruck, Österreich

<sup>22</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin IV – Nephrologie und Hypertensiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

<sup>23</sup> Medilab Labor für medizinisch-chemische und mikrobiologische Diagnostik GmbH, Salzburg, Österreich

<sup>24</sup> Innere Medizin und Gastroenterologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich

<sup>25</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>26</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>27</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>28</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

<sup>29</sup> Univ.-Klinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Angiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

<sup>30</sup> Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Cardiometabolic Trials Unit, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

- <sup>31</sup> 3. Medizinische Abteilung und Karl Landsteiner Institut für Stoffwechselerkrankungen und Nephrologie, Klinik Hietzing, Wien, Österreich
- <sup>32</sup> Universitätsklinik für Innere Medizin III – Kardiologie und Angiologie, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich

- <sup>33</sup> I. Medizinische Abteilung, Mein Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich
- <sup>34</sup> Innere Medizin III – Nephrologie, Dialyse und Hypertensiologie, Landeskrankenhaus Feldkirch, Feldkirch, Österreich