

HERZINFARKT, SCHLAGANFALL UND PAVK – MODIFIKATIONSMÖGLICHKEITEN DES KARDIOVASKULÄREN GESAMTRISIKOS

Prof. Dr. med. Bernd Nowak

CCB, Cardioangiologisches Centrum Bethanien, Frankfurt am Main

VNR: 2760909014631650017 | Gültigkeit: 01.09.2025 – 01.09.2026

1 KARDIOVASKULÄRE ERKRANKUNGEN – KURZ ERKLÄRT

Zu den kardiovaskulären Erkrankungen (CVD) gehören verschiedene Krankheitsbilder, die weltweit sowohl zu einer hohen Morbidität als auch Mortalität führen. Wenn von CVD gesprochen wird, sind hauptsächlich ischämische Herzerkrankungen wie das akute oder chronische Koronarsyndrom oder Herzinsuffizienz sowie der ischämische Schlaganfall gemeint. Aber auch Gefäßerkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), entzündliche oder rheumatische Herzerkrankungen, sowie Aortenaneurysmen werden dazu gezählt [Roth et al. 2020].

Auch wenn kongenitale Faktoren eine Rolle spielen, entwickeln sich die meisten CVD aus einer bestehenden Atherosklerose. Diese stellt einen chronischen inflammatorischen Zustand dar, bei welchem sich arterielle Läsionen bilden. Die Läsionen entstehen zumeist in der Intima der mittleren oder großen Arterien und dabei häufig an Bifurkationen. Durch das Zusammenspiel mehrerer Zelltypen – darunter Endothel- und glatte Muskelzellen sowie verschiedene Leukozyten – entsteht durch dysregulierte Zytokin- und Chemokinproduktion ein proinflammatorisches Milieu. Infolgedessen kommt es zu Plaquebildung, Intimaverdickung und – insbesondere nach Plaqueruptur – zu thrombotischen Ereignissen [Frostegård 2013]. Der

atherosklerotische Prozess sowie die Möglichkeiten zur Intervention werden ab Abschnitt 3 detaillierter beschrieben.

Aufgrund zahlreicher Faktoren, auf die in Abschnitt 2 näher eingegangen wird, nimmt die Prävalenz von CVD weltweit zu. So kam es im Lauf von etwa 30 Jahren nahezu zu einer Verdoppelung der globalen Erkrankungszahlen (271 Mio. im Jahr 1990 zu 523 Mio. im Jahr 2019). CVD sind zudem jährlich weltweit für 18,6 Mio. Todesfälle verantwortlich (Stand 2019) [Roth et al. 2020] und damit ursächlich für etwa 33 % aller Todesfälle [Roser 2021].

Auch in Deutschland sind CVD die häufigste Todesursache mit mehr als 340.000 jährlichen Todesfällen (Stand 2025; Abbildung 1) [Statistisches Bundesamt 2025].

In dieser Fortbildung werden die Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer CVD beitragen, beleuchtet und Optionen zu deren Modifikation genannt. Der Fokus der Fortbildung liegt hierbei auf aktuellen Therapiemöglichkeiten, welche die Entstehung des für CVD hauptverantwortlichen atherosklerotischen Prozesses verhindern oder verlangsamen sollen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen: Todesursache Nr. 1^{1,2}



Abbildung 1: 33 % aller weltweiten Todesfälle sind Folge einer CVD; modifiziert nach [Roser 2021, Roth et al. 2020].

1. <https://ourworldindata.org/causes-of-death#what-do-people-die-from>, Daten aus 2017, letzter Zugriff am 23.11.2021. 2. https://destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/inhalt_html#sprg235878, Daten aus 2020, letzte Zugriff am 23.11.2021.

2 RISIKOFAKTOREN FÜR CVD

Die Entstehung von CVD ist meist ein langsam ablaufender Prozess, in den zahlreiche Risikofaktoren einfließen können (Abbildung 2). Neben nicht modifizierbaren Faktoren wie z. B. familiärer Prädisposition, Alter und Geschlecht sind viele Risikofaktoren jedoch änderbar [Roth et al. 2020]. Auch Luftverschmutzung oder eine eingeschränkte Nierenfunktion können eine Rolle spielen.

Durch **Tabakkonsum**, insbesondere durch Rauchen, aber auch durch Passivrauchen und Genuss von Kautabak, wird das Risiko von CVD gesteigert. Dabei spielen unter anderem gesteigerte Entzündungswerte und oxidativer Stress eine Rolle. Mit weltweit etwa einer Milliarde Tabaknutzern handelt es sich um einen der weitverbreitetsten Risikofaktoren, der durch Einstellung des Konsums vergleichsweise einfach eliminiert werden könnte [Conklin et al. 2019, Roth et al. 2020].

Unter den Umweltfaktoren ist die **Luftverschmutzung** der relevanteste. Dabei trägt Feinstaub mit einem Durchmesser von weniger als 2,5 µm als Hauptfaktor maßgeblich zum CVD-Risiko bei [Roth et al. 2020].

Der weltweit prävalenteste modifizierbare Risikofaktor, der ca. 89 % aller Erwachsenen betrifft (Stand 2019), ist ein **erhöhter systolischer Blutdruck** (SBD). Hierbei bedeutet ein Anstieg $\geq 110 - 115$ mmHg bereits einen potenziellen Risikoanstieg (sogenanntes *Theoretical Minimum Risk Exposure Level, Global Burden of Disease Study*) [Roth et al. 2020]. Dieser kann durch geringe Salzaufnahme mit der Nahrung, ein normales Gewicht, geringen Alkoholkonsum und ausreichende körperliche Aktivität in vielen Fällen gebessert oder verhindert werden [Roth et al. 2020]. So sinkt laut einer umfassenden Metaanalyse das Schlaganfallrisiko bei einer Reduktion des SBD von 10 mmHg um mindestens 35 % und das Risiko schwerer CVD-Ereignisse bei einer Reduktion um 40 mmHg um bis zu 75 % [Fuchs und Whelton 2020].

Mit einer **eingeschränkten Nierenfunktion** werden neben der Erhöhung des CVD-Risikos auch weitere Begleiterkrankungen wie Gicht, bei der sich aufgrund der geringeren Harnfiltrations- und -ausscheidungsrate Harnsäure im Körper anlagert, wahrscheinlicher. Da die Nierenfunktion mit dem Alter generell abnimmt, erhöht sich das Risiko ebenso [Roth et al. 2020].

Auch ein **erhöhter Nüchternblutzucker** über 86 – 97 mg/dl (4,8 – 5,4 mmol/l) erhöht in der *Global Burden of Disease Study* die „theoretische Mindestrisikoeexposition“ [Roth et al. 2020] und kann das Risiko, an einer CVD zu versterben, deutlich erhöhen. So haben beispielsweise Personen mit Diabetes mellitus (DM) Typ 2 ein zwei- bis sechsfach höheres Risiko als Personen, deren Blutzucker im Normalbereich liegt. Im Gegensatz zum DM Typ 1, dessen Auftreten aufgrund seiner zumeist autoimmun Ursache nur bedingt vorgebeugt werden kann, gibt es beim DM Typ 2 mehrere beeinflussbare Faktoren. So kann die Vermeidung von Übergewicht, Rauchen, ungesunder Ernährung und Bewegungsmangel positiv auf das Diabetesrisiko wirken und dadurch ebenfalls das Risiko einer CVD verringern, die sich initial zumeist als pAVK, koronare Herzkrankheit (KHK) oder ischämische Herzinsuffizienz präsentiert [Glovaci et al. 2019].

Die durch einen hohen **Body-Mass-Index** ($\geq 30 \text{ kg/m}^2$) definierte Adipositas verschlechtert die meisten Risikofaktoren der CVD und übt einen negativen Einfluss auf Blutdruck, Blutzuckergehalt, Lipid- und Entzündungswerte aus [Roth et al. 2020].

Zudem ist **geringe körperliche Aktivität** ein weit verbreiteter CVD-Risikofaktor. Sie verstärkt andere Risikofaktoren und kann zur Entstehung diverser weiterer Krankheiten neben CVD wie DM sowie verschiedenen Krebstypen beitragen und von den meisten Menschen mit einem mäßigen Aufwand als Risikofaktor beseitigt werden [Roth et al. 2020].

Durch eine Umstellung der **Ernährung** lässt sich ebenfalls recht einfach eine Reduktion des CVD-Risikos erzielen. Dabei geht es im Wesentlichen um 15 Nahrungsmitteltypen, deren Konsum reduziert (mit Zucker gesüßte Getränke, verarbeitetes Fleisch, rotes Fleisch, Trans-Fettsäuren z. B. in Back- und Süßwaren, frittierten Kartoffelprodukten oder Fertiggerichten und Natrium) oder erhöht (Gemüse, Obst, Hülsenfrüchte, Nüsse und Samen, Vollkorn-, Milchprodukte, Ballaststoffe, Kalzium, Omega-3-Fettsäuren und mehrfach ungesättigte Fettsäuren) werden sollte [Roth et al. 2020].

Von einer **erhöhten Konzentration des Lipoproteins(a)** [Lp(a)] sind weltweit etwa 1,4 Milliarden Menschen betroffen. Die Relevanz dieser Lipid-Transportform ist erst in den letzten Jahren verstärkt in den Fokus der

CVD-Forschung getreten und wird aktuell in Studien untersucht. Die Lp(a)-Konzentration wird zu $> 90 \%$ genetisch determiniert und zeigt eine ethnische und geschlechtsspezifische Abhängigkeit. So weisen Schwarze im Vergleich die höchsten Werte auf und die Konzentration bei Frauen liegt 5 – 10 % über der von Männern, was sich während der Menopause noch verstärken kann. Nach aktuellem Wissensstand sind hohe Lp(a)-Werte als kausal für atherosklerotische CVD (ASCVD) und Aortenklappenstenosen (AVS) anzusehen. Anders als bei den meisten Laborwerten wird von der *European Society of Cardiology* (ESC) und der *European Atherosclerosis Society* (EAS) kein fester Schwellenwert für eine „hohe Konzentration“ genannt, sondern es wird die Verwendung einer „Grauzone“ (75 – 125 nmol/l bzw. 30 – 50 mg/dl) und eines „Risikobereichs“ ($\geq 125 \text{ nmol/l}$ bzw. $\geq 50 \text{ mg/dl}$) empfohlen [Kronenberg et al. 2022].

Der Risikofaktor, für den am meisten Evidenz für einen kausalen Zusammenhang mit ASCVD-Entstehung existiert, ist **ein hoher Low-Density-Lipoprotein-Cholesterinwert (LDL-C)** [Ray et al. 2022]. LDL-C stellt eine wichtige Transportform von Lipiden dar und wird in den nachfolgenden Abschnitten detaillierter behandelt.

Eine frühzeitige Modifikation der Risikofaktoren für die Entstehung einer CVD ist wichtig, da sich ihre Effekte aufsummieren können. Dies wurde unter anderem für den Tabakkonsum, bei dem das Risiko anhand von „Packungsjahren“ abgeschätzt werden kann [Nance et al. 2017] und ebenso für hohe Cholesterinwerte („Cholesterinjahre“) gezeigt [Shapiro und Bhatt 2020].

Zur Berechnung des individuellen kardiovaskulären (CV-)Risikos können Tools wie der Online-Rechner des Bundesverbands Niedergelassener Kardiologen (BNK) verwendet werden (<http://www.scores.bnk.de/score2-2021.html>), der auf dem von der ESC entwickelten SCORE2-Algorithmus basiert. Dieser für die europäische Bevölkerung validierte Score gibt das Risiko für ein Herz-Kreislauf-Ereignis im Zeitraum von 10 Jahren an. In dieser überarbeiteten Version des zuvor empfohlenen *Systematic-Coronary-Risk-Evaluation*-(SCORE-)Modells, welches sich auf Daten von Patient*innenkohorten, die vor 1986 rekrutiert wurden, stützte, ist nunmehr auch eine Risikoabschätzung für nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse implementiert [SCORE2 working group und ESC Cardiovascular risk collaboration 2021].



Abbildung 2: Risikofaktoren für Myokardinfarkt; modifiziert nach [Yusuf et al. 2004]. ApoA/B: Apolipoprotein A/B, CVD: kardiovaskuläre Erkrankung, HDL-C: *High-Density-Lipoprotein-Cholesterin*, LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin*, OR: *Odds Ratio*.

^aBasierend auf der Anzahl der CVD bedingten Tode in Deutschland 2019.¹ ^bBeim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren werden die OR miteinander multipliziert. ^cTaille/Hüftumfang-Verhältnis: oberste zwei Terzile vs. unterstes Terzil.² ^dJa vs. nein. ^eAktuell vs. nie. ^fApoB/ApoA1-Verhältnis (reflektiert LDL-C/HDL-C-Verhältnis): oberstes vs. unterstes Quintil.

3 LDL-C ALS HAUPTRISIKOFAKTOR FÜR ASCVD

Nach aktueller Einschätzung ist das LDL-C der wichtigste Faktor für die Entstehung und das Fortschreiten einer Atherosklerose, die wiederum der Hauptverursacher der meisten kardiovaskulären Erkrankungen ist [Boren et al. 2020, Carr et al. 2019, Frostegård 2013, Gidding und Allen 2019]. Es konnte zudem gezeigt werden, dass jede Reduktion des LDL-C-Wertes mit einer Verringerung des Risikos für schwere kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht [Wang et al. 2020]. Da einige Nahrungsmittel wie Eier, Tierinnereien und Seefrüchte cholesterinhaltig sind, kann deren Konsum reduziert oder eingestellt werden. Die Aufnahme mit der Nahrung ist jedoch nicht essenziell, da Cholesterin von allen kernhaltigen Zellen synthetisiert werden kann. Der Großteil wird dabei von den Hepatozyten in der Leber produziert und in Form von LDL-C über die Blutgefäße verteilt, wo es über LDL- oder *Scavenger-Rezeptoren* von arteriellen Endothelzellen aufgenommen wird. Lagert sich übermäßiges LDL-C an, kommt es zu ersten Immunreaktionen, infolgedessen Monozyten rekrutiert werden, die in das Endothel einwandern, sich zu Makrophagen differenzieren und LDL-C phagozytieren. Dadurch entstehen sogenannte Schaumzellen, die das Hauptmerkmal der entstehenden Läsionen

darstellen. Es kommt im weiteren Verlauf zur Intima-verdickung durch Anreicherung der Schaumzellen, Migration von glatten Muskelzellen sowie Bildung eines nekrotischen Kerns (Abbildung 3). Dieser Prozess kann durch pharmakologische Interventionen, die der Reduktion von LDL-C dienen, deutlich verlangsamt werden.

Die ältesten Ansätze zur LDL-C-Reduktion verwendeten Gallensäurebinder, die ihre Wirkung durch erhöhte Ausscheidung von Gallensäure im Darm entfalten. Da die Gallensäuren aus Cholesterin nachproduziert werden, senkt sich somit die LDL-C-Konzentration im Blut. Eine moderate Effektivität und geringe Verträglichkeit bedingten jedoch die Suche nach besseren Alternativen. Eine solche wurde durch die Entwicklung der Statine realisiert, die verträglicher und gleichzeitig wirksamer sind und heute die Basis der medikamentösen Therapie darstellen [Libby und Tokgözoğlu 2022]. So konnte die 4S-Studie zum ersten Mal nachweisen, dass Statine das Mortalitätsrisiko senken können [Scandinavian Simvastatin Study Group 1994], was sich u. a. in dem verringerten Auftreten von Myokardinfarkten und Schlaganfällen bei Diabetespatient*innen bemerkbar machte [Gregg et al. 2014].

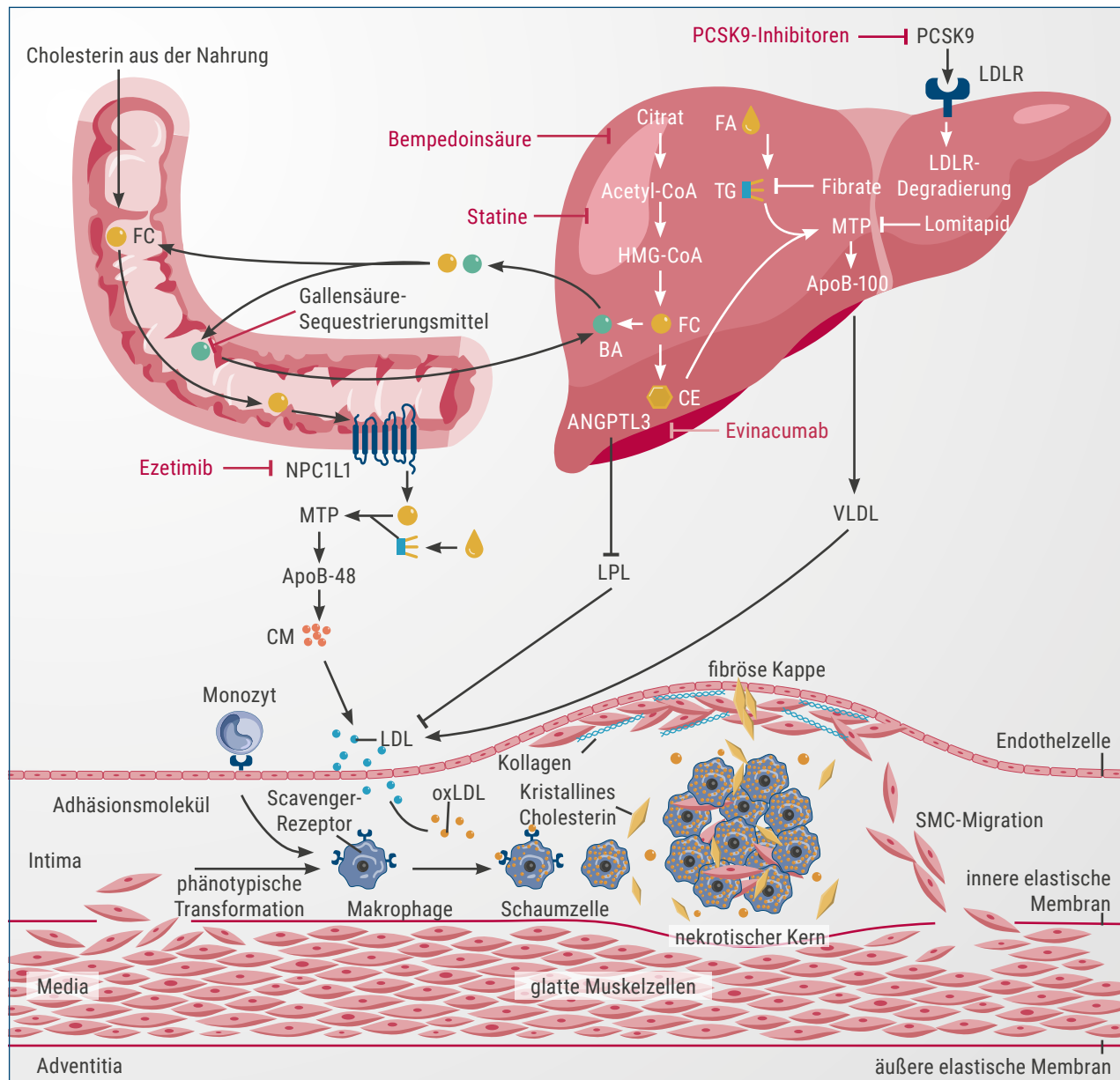


Abbildung 3: Entstehung und Inhibition des atherosklerotischen Prozesses; modifiziert nach [Duan et al. 2022]. ANGPTL3: Angiopoietin-Like 3, ApoB-48: Apolipoprotein B-48, BA: Bile Acids (Gallensäuren), CE: Cholesteryl Esters (Cholesterinester), CM: Chylomicrons (Chylomikronen), FA: Fatty Acids (Fettsäuren), FC: Free Cholesterol (freies Cholesterin), HMG-CoA: 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme A, LDL: Low-Density-Lipoprotein, LDLR: Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor, LPL: Lipoprotein Lipase, MTP: Microsomal Triglyceride Transfer Protein (mikrosomales Triglycerid-Transferprotein), NPC1L1: Niemann-Pick C1-Like 1, oxLDL: Oxidized Low-Density Lipoprotein (oxidiertes Low-Density-Lipoprotein), PCSK9: Proprotein Convertase Subtilisin/Kexin Type 9, SMC: xxx, TG: Triglycerides (Triglyceride), VLDL: Very Low-Density Lipoprotein.

Dennoch: Hypercholesterinämie wird am wenigsten behandelt, zudem erreichen 86 % der behandelten Patient*innen ihren LDL-C-Zielwert nicht^a

■ nein ■ ja
■ nein ■ ja

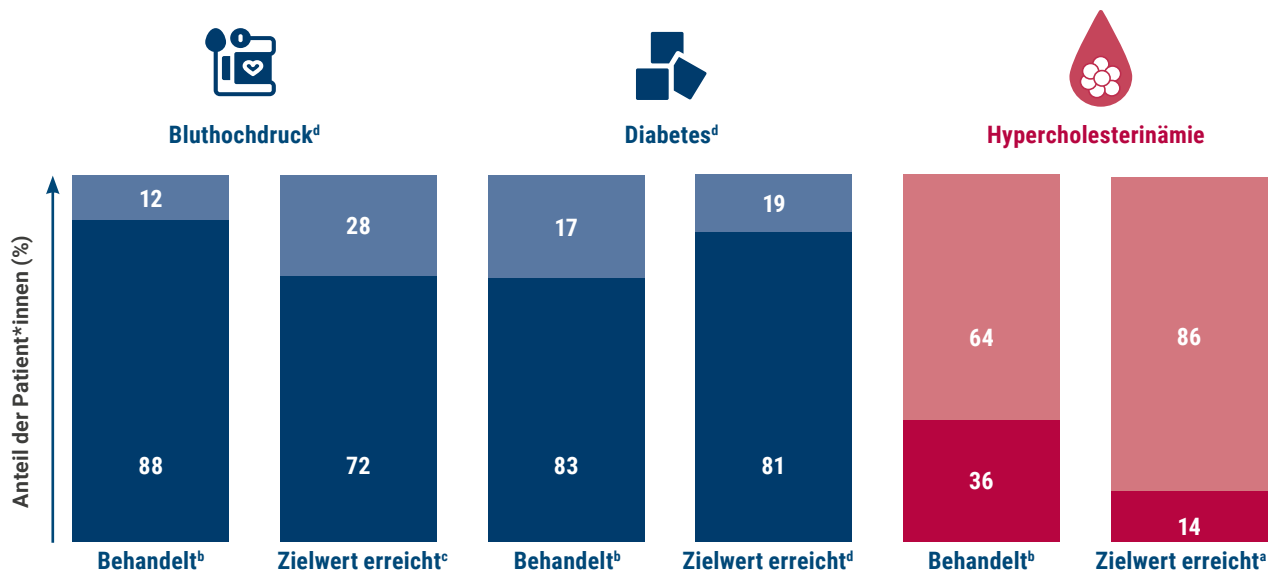


Abbildung 4: Vergleich der Zielwerterreichung verschiedener chronischer Erkrankungen; modifiziert nach [Du et al. 2015, März et al. 2018, Neuhauser et al. 2015]. ESC/EAS: *European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society*, HbA1c: Hämoglobin A1c, LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin*.

^aAnteil der Patient*innen, die den von der ESC/EAS-Leitlinie empfohlenen LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l) mit jeglicher lipidsenkender Therapie erreichten. ^bPatient*innen mit bekannter Erkrankung. ^cPersonen mit einem Bluthochdruck < 140/90 mm HG unter allen beteiligten Patient*innen. ^dIndividualisiertes HbA1c-Ziel.

4 CHOLESTERINSENKUNG – ZIEL ERREICHT?

Basis der lipidsenkenden Therapie sind Lebensstiländerungen, insbesondere körperliche Aktivität, Tabakkarenz und eine adäquate Kalorienaufnahme. Obwohl es mittlerweile generisch verfügbare Statine und jahrzehntelange Erfahrung in deren Anwendung gibt, wird ein großer Teil der Patient*innen mit hohen LDL-C-Werten nicht bzw. nicht ausreichend behandelt und erreicht somit keine optimale therapeutische Reduktion (Abbildung 4) [Akyea et al. 2019]. Dafür gibt es mehrere Gründe. So zeigen *Real-World*-Daten aus Deutschland, dass nur 35 % der knapp 43.000 eingeschlossenen Patient*innen mit hohem kardiovaskulären Risiko Statine erhalten, über 91 % davon in geringer oder mittlerer Dosierung. Weitere 1,3 % erhielten eine lipidsenkende Therapie (LLT), die keine Statine beinhaltete. Auch von den Patient*innen, bei denen bereits eine ASCVD diagnostiziert wurde, erhielten nur knapp 45 % eine LLT, davon 97 % mit Statinen [März et al. 2018].

Die Studie untersuchte nicht, weshalb die Zahlen so niedrig sind. Die Autor*innen stellten jedoch Vermutungen und einen Vergleich zu Daten aus Großbritannien an. Dort sind sowohl die Verschreibungszahlen und Statindosierungen, als auch die Anzahl an Personen, die ihren individuellen Zielwert erreichen, deutlich höher. Dies könnte unter anderem an den unterschiedlichen Gesundheitssystemen liegen, da Ärzt*innen in Deutschland nur ein bestimmtes Medikamentenbudget pro Patient*in zur Verfügung steht. Weitere mögliche Erklärungen sind die Vermeidung der Verschreibung hoher Dosen aufgrund von möglichen Nebenwirkungen sowie mangelnde Kenntnis der relevanten Leitlinien [März et al. 2018]. Eine Nebenwirkung der Statintherapie, die in der Praxis und in Beobachtungsstudien von 10 – 30 % der Patient*innen berichtet wird, sind Muskelsymptome, die sich als Schmerzen, Steifheit, Verspannung, Krämpfe oder Muskelschwäche äußern können. Diese betreffen insbesondere körperlich aktive Menschen. Durch Optimierungen der Einnahme

oder des Präparats können Nebenwirkungen jedoch minimiert werden und so mehr als 90 % der Patient*innen dennoch mit einem Statin behandelt werden [Laufs et al. 2015]. Bei Personen, die keine therapeutisch ausreichenden Statindosen vertragen, liegt eine Statintoleranz vor. Laut einer Metaanalyse, die über 4 Millionen Patient*innen aus 176 Studien einschloss, sind gemäß den Kriterien der EAS 5,9 % der Patient*innen davon betroffen [Bytyci et al. 2022]. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass der Großteil (bis zu 95 %) dieser Patient*innen nur teilweise intolerant gegenüber Statinen ist, sodass eine Statintherapie z. B. durch einen Wirkstoffwechsel trotzdem möglich ist [Penson et al. 2019].

In einer sogenannten *N-of-1*-Studie, in der Patient*innen als ihre eigene Kontrolle fungieren, konnte gezeigt werden, dass 90 % der angenommenen Statin-Nebenwirkungen auch unter Placebo auftreten [Howard et al. 2021, Wood et al. 2020]. Hier liegt offensichtlich eine entsprechende Erwartungshaltung der Patient*innen vor. Dieser „Nocebo-Effekt“ wurde in einer *Post-hoc*-Analyse der Studie ASCOTT-LLA geprüft, in der etwa 10.000 Patient*innen zunächst verblindet Atorvastatin 10 mg/dl oder Placebo erhielten. In der anschließenden Extensionsphase wurde auf Wunsch Atorvastatin *Open-Label* gegeben. Während der verblindeten Behandlung traten Myalgien unter Atorvastatin genauso häufig auf wie unter Placebo (2,03 %/Jahr vs. 2,00 %/Jahr). In der *Open-Label*-Extensionsphase wurden Myalgien unter Atorvastatin etwa 40 % häufiger berichtet als von Patient*innen ohne Atorvastatin (1,26 %/Jahr vs. 1,00 %/Jahr) [Gupta et al. 2017]. Eine Metaanalyse der *Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration* umfasst 23 Studien mit 154.664 Patient*innen. Auch sie kommt zu dem Schluss, dass über 90 % der angegebenen Muskelsymptome **nicht** durch Statine verursacht wurden [Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration 2022].

Daher wird das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Statintherapie auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie (NVL) KHK positiv bewertet. Bei Nebenwirkungen soll durch Reduzierung der Dosis oder einen Präparatewechsel eine Weiterführung der Therapie versucht werden [Bundesärztekammer (BÄK) 2022].

Einen Überblick zum Umgang mit partieller und vollständiger Statintoleranz gibt Abbildung 5. Statine sind allerdings nicht die einzige Therapie, die zur Cholesterinsenkung eingesetzt werden kann. Als Alternative oder zusätzlich

zu Statinen kann der Wirkstoff Ezetimib verwendet werden, der das *Niemann-Pick C1-Like Protein 1* (NPC1L1), einen Cholesterintransporter im Dünndarm, inhibiert. Dies hat eine verminderte Cholesterinaufnahme über den Darm zur Folge. Dadurch kann eine LDL-C-Senkung um 15 – 20 % (Monotherapie) erzielt werden [Libby und Tokgözoğlu 2022].

Eine weitere Therapieoption ist die Bempedoinsäure, die im gleichen Syntheseweg wie die Statine wirkt. Der Unterschied liegt jedoch im Zielenzym: Bei Statinen wird die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase) gehemmt, bei Bempedoinsäure hingegen die ATP-Citrat-Lyase (ACL), welche im Syntheseweg noch oberhalb der HMG-CoA-Reduktase wirkt. Ebenso wie bei Ezetimib kann der LDL-C-Wert unter Monotherapie mit Bempedoinsäure um 15 – 20 % gesenkt werden und Kombinationen mit Statinen und/oder Ezetimib sind möglich [Libby und Tokgözoğlu 2022].

In der aktuellen CLEAR-Outcomes-Studie konnte bei Statin-intoleranten Patient*innen durch Bempedoinsäure der kombinierte Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Myokardinfarkt, nicht tödlichem Schlaganfall und koronarer Revaskularisation signifikant gesenkt werden [Nissen et al. 2023].

Seit der Entdeckung von Mutationen der Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9) als kausaler Faktor in der Entwicklung der autosomal dominanten Hypercholesterinämie im Jahr 2003 wurde an einer Möglichkeit zur Inhibition des Enzyms gearbeitet. Heute stehen dafür Antikörper- und *Small-Interfering-Ribonucleic-Acid*-(siRNA-)basierte Therapeutika zur Verfügung; weitere befinden sich in der Entwicklung. Bei PCSK9 handelt es sich um ein Protein, das an den LDL-Rezeptor bindet und damit zu dessen Internalisierung und lysosomalen Abbau in den Leberzellen führt. Weniger LDL-Rezeptoren auf der Oberfläche der Hepatozyten führen zu einer verminderten Aufnahme und einem verminderten Abbau von LDL-C. Die PCSK9-Antikörper Alirocumab und Evolocumab blockieren PCSK9, sodass die Bindung nicht mehr stattfinden kann und vermehrt LDL-Rezeptoren zur Bindung und Internalisierung von LDL-C zur Verfügung stehen, wodurch die Plasmakonzentration von LDL-C gesenkt wird. Einen ähnlichen Effekt bewirkt eine Therapie mit der siRNA Inclisiran, welche an die PCSK9-Messenger-RNA(-mRNA) bindet und die Translation des PCSK9-Proteins inhibiert [Libby und Tokgözoğlu 2022].

Trotz der Vielzahl an verfügbaren Optionen wird die Erreichung der LDL-C-Zielwerte durch die Verordnungseinschränkungen des Gemeinsamen Bundesausschusses beeinflusst, die den wirtschaftlichen Einsatz von neu entwickelten Lipidsenkern regulieren. So ist eine wirtschaftliche Verordnung von PCSK9-Inhibitoren nur gegeben, wenn grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie mit kostengünstigeren Optionen der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden konnte und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Von den 12 Monaten kann in medizinisch begründeten Fällen abgewichen werden. Weitere Voraussetzungen für die wirtschaftliche Verord-

nung betreffen die Schwere des Erkrankungsbildes sowie die Therapieinitiierung durch bestimmte Fachärzt*innen. Es empfiehlt sich, die einzelnen Behandlungsschritte – insbesondere das medizinisch begründete Weglassen möglicher oraler Vortherapien – gut zu dokumentieren. Zu Ihrer Unterstützung gibt es hierzu Checklisten wie in Abbildung 6 beispielhaft dargestellt. Die Therapieinitiierung und -überwachung darf nur durch die in der Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 35a – c genannten Fachärzt*innen (Fachrichtungen Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie und Diabetologie, Angiologie, oder Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen) erfolgen. Eine Weiterverordnung durch die Hausärzt*innen ist aber unter Aufsicht der therapieinitiierenden Fachärzt*innen möglich [g-BA 2023, KVBW 2022].

Management aller Statinintoleranten Patient*innen

	Schritt	Kurzbeschreibung	Rationale
M	(<i>Minimize</i>) Minimieren	Unterbrechung der lipidsenkenden Therapie auf ein Minimum reduzieren	Das Absetzen der Therapie ist mit einer erhöhten Inzidenz von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen verbunden.
E	(<i>Educate</i>) Informieren	Sicherstellen, dass der*die Patient*in ausreichend über den nachgewiesenen Nutzen einer Statintherapie informiert ist	Patient*innen in die Lage versetzen, eine fundierte Entscheidung über die Fortsetzung der Therapie zu treffen
D	(<i>Non-Statins/Drugs/Diet/Nutraceuticals</i>) Nicht-Statins-Medikamente/ Ernährung/Nahrungsergänzungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel oder Nahrungsergänzungsmittel	Angebot von Nicht-Statins-Medikamenten und Beratung über diätetische und nutraceutical Ansätze zur Lipidmodifikation	Um eine additive oder synergistische Senkung des LDL-C zu erreichen und möglicherweise eine Dosisescalation zu vermeiden
S	(<i>Symptoms/Biomarkers</i>) Symptome/Biomarker	Überwachung von Symptomen und relevanten Biomarkern	Um eine effektive symptomatische Behandlung zu ermöglichen, ist eine frühzeitige Identifizierung schwerwiegender Nebenwirkungen erforderlich.

Management einer partiellen Statinintoleranz

	Schritt	Kurzbeschreibung	Rationale
S	(<i>Switch Statin</i>) Statinwechsel	<i>Rechallenge</i> mit einem anderen Statin; Erwägung der Verwendung eines Medikaments mit einer anderen chemischen Struktur (hydrophil vs. lipophil) oder einem anderen Stoffwechselweg als das Medikament, welches die Unverträglichkeit verursacht hat	Einige Nebenwirkungen sind möglicherweise eher arzneimittelspezifisch als klassenspezifisch. Der*die Patient*in ist eventuell nicht bereit, das Medikament, das er*sie mit unerwünschten Ereignissen in Verbindung gebracht hat, erneut zu erhalten.
L	(<i>Lower Dose</i>) Dosisreduktion	Reduktion der täglichen Statindosis	Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Eine ausreichende Reduktion des LDL-C könnte ebenfalls nach einer Dosisreduktion erreicht werden.
A	(<i>Alternate Day Dosing</i>) Alternierende Einnahme an verschiedenen Tagen	Alternierende Einnahme an verschiedenen Tagen in Betracht ziehen	Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Eine ausreichende Reduktion des LDL-C könnte ebenfalls mit einer alternierenden Einnahme an verschiedenen Tagen erreicht werden.
P	(<i>Polypharmacy</i>) Polypharmazie	Hinzufügen eines weiteren lipidsenkenden Medikaments, mit nachgewiesener Wirksamkeit auf harte Endpunkte	Wenn mit einer Monotherapie keine ausreichende LDL-C-Senkung erreicht werden kann, ist eine Polypharmazie indiziert.

Abbildung 5: Management von Statinintoleranz; modifiziert nach [Penson et al. 2019]. LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin*.

1	Hatte der Patient bereits kardio- oder zerebrovaskuläre Ereignisse (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall, pAVK)? Falls ja, welche und wann? _____	☐ Ja	☐ Nein
2	Sind weitere Risikofaktoren bekannt (z. B. Diabetes Typ 1/2, Adipositas, Hypertonus, chronische Nierenkrankheit (eGFR < 60 ml/min), Nikotinabusus, reine Hypertriglyzeridämie, metabolisches Syndrom)? Falls ja, welche und wann? _____	☐ Ja	☐ Nein
3	Gab es in der Familie des Patienten frühe Herzinfarkte oder Schlaganfälle? Falls ja, wer und in welchem Alter? _____	☐ Ja	☐ Nein
4	Hat eine Erährungs- und/oder Bewegungsberatung stattgefunden? Falls ja, wann? _____	☐ Ja	☐ Nein
5	Hat der Patient die maximal verträgliche Dosis eines Statins erhalten? Wurde ein stärker wirksames Statin (z. B. Atorvastatin/Rosuvastatin) versucht? Falls ja, welches, wann, welche Dosis? _____	☐ Ja	☐ Nein
6	Erfolgte eine Kombinationstherapie mit Ezetimib ? Falls ja, wann? _____	☐ Ja	☐ Nein
7	Liegt eine Unverträglichkeit gegen Statine vor? Falls ja, welche genau (z. B. Muskelbeschwerden mit/ohne CK-Erhöhung, gastrointestinale Beschwerden, hepatische Störungen, Überempfindlichkeit), bei welchem Statin, in welcher Dosis und wann? _____	☐ Ja	☐ Nein
8	Bei Unverträglichkeit gegen ein Statin: Wurden ein anderes Statin oder weitere Wirkstoffe verordnet ? Welche und wann? Wird diese Therapie besser vertragen? _____	☐ Ja	☐ Nein
9	Weitere Notizen Facharzt (z. B. bekannte homo- oder heterozygote Familiäre Hypercholesterinämie, bevorzugter Wirkstoff zur Therapieeskalation): _____		

Abbildung 6: Fachärzt*innen-Checkliste für die Verlaufskontrolle der Lipidsenkungstherapie. CK: Kreatinkinase, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate.

5 LEITLINIENBASIERTES VORGEHEN ZUR REDUKTION DES CVD-RISIKOS DURCH SENKUNG VON LIPOPROTEINEN

Da die Prävalenz von CVD und deren vorwiegende Manifestation, die ASCVD, immer weiter zunimmt, steigt auch die Relevanz einer adäquaten Therapie. Daher beinhaltet die aktuelle ESC/EAS-Leitlinie von 2019 neue Empfehlungen, die ein aggressiveres Vorgehen bei der CVD-Risikominimierung befürworten. Unter anderem wurde nach Interpretation mehrerer klinischer Studien festgestellt, dass es keinen „zu niedrigen“ LDL-C-Wert gibt. Auch die bisherige „LDL-C-Hypothese“ wird nunmehr als Fakt angesehen, sodass LDL-C kausal für ASCVD verantwortlich ist und eine größtmögliche Reduktion von LDL-C und anderen Apolipoprotein-B-(ApoB-)haltigen Lipoproteinen das Auftreten von CV-Ereignissen verringert. Im Vergleich zur 2016er-Version der Leitlinie wurden die Zielwerte für LDL-C reduziert und Kombinationstherapien früher und deutlicher bei Nichterreichen der Zielwerte empfohlen [Mach et al. 2020]. Bei manifester KHK soll nach der NVL KHK allen Patient*innen unabhängig vom

Ausgangswert der Blutfette ein Statin als Mittel der ersten Wahl zur Reduktion der Morbidität und Mortalität empfohlen werden [Bundesärztekammer (BÄK) 2022]. Die ESC/EAS-Leitlinie fokussiert sich dabei auf die Erreichung des Zielwerts [Mach et al. 2020]. Die NVL stellt dabei die Standpunkte der Fachgesellschaften DEGAM und der ACC/AHA aus 2013, bei der eine feste Statindosis ohne geplante Überprüfung und Anpassung empfohlen wird, denen mehrerer anderer Fachgesellschaften (DGIM, DGK, DGPR, DGRW, ESC/EAS) gegenüber, bei denen die Zielerreichung priorisiert und gemäß dem individuellen CV-Risiko (Abbildung 7) angepasst werden sollte, was neben Statinen auch weitere oder andere Medikamente einschließt. Das zuletzt genannte Vorgehen erhält für die chronische KHK in der NVL-Leitlinie einen höheren Empfehlungsgrad, da die Umsetzbarkeit in der hausärztlichen Versorgung relativ unkompliziert ist und die hervorgehobene Bedeutung des LDL-C-Zielwertes die Adhärenz der

Patient*innen fördert [Bundesärztekammer (BÄK) 2022]. Zudem sprechen Patient*innen unterschiedlich auf eine Statintherapie an. Unterstützt wird die Zielwertstrategie unter anderem durch eine aktuelle Studie mit Schlaganfallpatient*innen, von denen solche mit einem geringeren LDL-C-Zielwert (< 70 mg/dl vs. 90 – 110 mg/dl bzw. 1,8 vs. 2,3 – 2,8 mmol/l) im weiteren Verlauf ein um 22 % geringeres Risiko für CV-Ereignisse aufwiesen, was durch die Empfehlung der aktuellen Leitlinie der DGN und DSG zur sekundären Schlaganfallprophylaxe gestützt wird [Amarenco et al. 2020, Hamann et al. 2022].

Im Leitfaden der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur medikamentösen Cholesterinsenkung wurde anhand von Studiendaten, die das klinische Outcome unter LDL-C-reduzierender Therapie beschreiben, eine Einschätzung zum Ausmaß des klinischen Nutzens erstellt. Demnach können Personen umso mehr von der Therapie profitieren, je höher das CV-Risiko und je höher die LDL-C-Werte sind. Dies gilt auch z. B. für die Herzinsuffizienz, bei der die Patient*innen mit dem höchsten Risiko den größten Nutzen einer Herzinsuffizienztherapie haben. Anders als die zuvor beschriebene ESC/EAS-Leitlinie sieht die AkdÄ jedoch keinen Beleg dafür,

dass eine Hochdosistherapie mit Statinen oder die Erreichung eines bestimmten LDL-C-Zielwertes einen Nutzen in der Primärprävention von CV-Ereignissen darstellt. Lediglich in der Sekundärprävention wird dieser Nutzen durch die Verringerung von nichttödlichen Myokardinfarkten anerkannt [AkdÄ 2023].

Zur Frage der Fortsetzung einer Statintherapie im höheren Lebensalter liegt eine aktuelle Kohortenstudie aus Dänemark vor. In dieser wurden 67.418 Patient*innen über 75 Jahre untersucht, die über mindestens 5 Jahre ein Statin erhielten. Davon 40 % als Primärprävention und 60 % in der Sekundärprävention. Das Absetzen des Statins führte in beiden Gruppen in den folgenden 5 Jahren zu einer signifikant höheren Zahl an *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) [Thompson et al. 2021]. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kommt eine italienische Kohortenstudie in der 29.047 Patient*innen über 65 Jahre (mittleres Alter 76,5 Jahre) mit Polymedikationen (z. B. Statine, Antidiabetika, Antihypertensiva, Thrombozytenaggregationshemmer) untersucht wurden. Bei 20 % wurden die Statine im Verlauf abgesetzt. Dies führte zu einem signifikanten Anstieg tödlicher und nichttödlicher kardiovaskulärer Ereignisse [Rea et al. 2021].

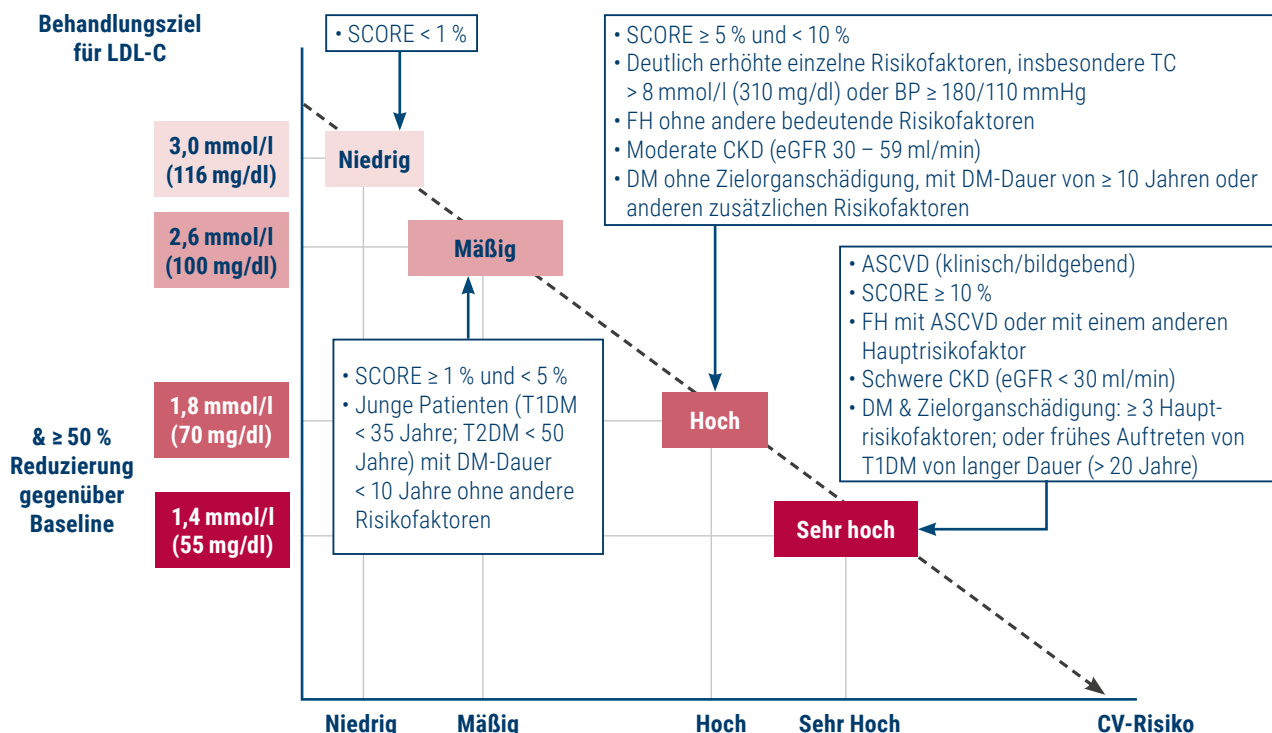


Abbildung 7: LDL-C-Zielwerte nach CV-Gesamtrisiko; modifiziert nach [Mach et al. 2020]. ASCVD: atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung, BP: Blutdruck, CKD: chronische Nierenerkrankung, CV: kardiovaskulär, DM: Diabetes mellitus, eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate, FH: familiäre Hypercholesterinämie, LDL-C: Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin, T1DM: Typ-1-Diabetes, T2DM: Typ-2-Diabetes, TC: Gesamtcholesterin.

6 RELEVANZ DER FRÜHEN INTERVENTION UND THERAPIEESKALATION

Dass das Risiko für CVD und insbesondere ASCVD mit höheren LDL-C-Konzentrationen steigt, wird durch zahlreiche Studien belegt. Jedoch ist auch die Expositionsdauer ein relevanter Faktor [Gidding und Allen 2019]: So haben laut einer Metaanalyse von sechs Studien mit insgesamt über 36.000 untersuchten Studienteilnehmer*innen, die bereits im frühen Erwachsenenalter erhöhte LDL-C-Werte (≥ 100 mg/dl bzw. $\geq 2,6$ mmol/l) aufwiesen, unabhängig von den Werten im Alter ein um durchschnittlich 64 % erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer KHK; zudem ist auch das Risiko für Herzversagen und Schlaganfall erhöht. Die Assoziation von hohen LDL-C-Konzentrationen mit dem Auftreten einer KHK im späteren Erwachsenenalter (ab 55 Jahre) ist deutlich stärker ausgeprägt als bei anderen Risikofaktoren wie z. B. hoher Blutdruck, was von den Autoren durch die hohe genetische Determinierung des LDL-C begründet wird. So sind niedrige LDL-C-Werte schon in jungen Jahren mit einem deutlich niedrigerem KHK-Risiko assoziiert als eine erst im höheren Alter begonnene medikamentöse LDL-C-Reduktion [Zhang et al. 2019].

Eine weitere Metaanalyse, bei der 52 Studien mit über 327.000 Patient*innen ausgewertet wurden, zeigte, dass jede Reduktion der LDL-C-Konzentration um 1 mmol/l (ca. 39 mg/dl) zu einer durchschnittlichen Senkung des relativen Risikos für schwere vaskuläre Ereignisse um 19 % führte. Dieses Ergebnis war unabhängig sowohl vom Ausgangs-LDL-C-Wert als auch von der verwendeten medikamentösen Therapie. Es wird daher angenommen, dass der Benefit durch den cholesterinsenkenden Effekt dieser Wirkstoffe zustande kommt [Wang et al. 2020].

Eine Therapieeskalation bei mangelndem Ansprechen auf Statine sollte daher erfolgen, gegebenenfalls nach Überweisung an einen Spezialisten. Die von den Leitlinien empfohlenen Zielwerte sind in manchen Fällen allerdings schwer, d. h. nur durch eine Kombinationstherapie, zu erreichen. Dies trifft z. B. bei der familiären Hypercholesterinämie zu, bei der LDL-C-Konzentrationen von > 190 mg/dl (4,9 mmol/l) vorkommen können. Für diesen Fall sowie generell für Patient*innen mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulären Gesamt-

risiko, die unter oraler Therapie ihre Zielwerte nicht erreichen, besteht unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Abschnitt 4) die Möglichkeit, mit zusätzlicher Gabe von PCSK9-Hemmern dennoch den individuellen Zielwert zu erreichen.

Aktuell stehen zwei PCSK9-Antikörper (Alirocumab, Evolocumab) und eine siRNA (Inclisiran) zur Hemmung von PCSK9 zur Verfügung. Beide Antikörper sind seit 2015 in der EU zugelassen und führten in den zulassungsrelevanten placebokontrollierten Phase-III-Studien jeweils zu einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von > 50 % zum Ausgangswert. Dieser wurde unter lipidsenkender Therapie mit Statinen bzw. Alternativmedikation bei Vorliegen einer Statinunverträglichkeit gemessen und betrug bei beiden Studienpopulationen durchschnittlich etwa 90 mg/dl (2,3 mmol/l) [Furtado und Giugliano 2020]. In der Studie zu Alirocumab wurden Patient*innen untersucht, die mindestens 40 Jahre alt waren, in den letzten 12 Monaten ein akutes Koronarsyndrom erlitten und einen LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder einen Nicht-High-Density-Lipoprotein-(Non-HDL-)C-Wert ≥ 100 mg/dl oder einen Apolipoprotein B-Wert ≥ 80 mg/dl aufwiesen. Über einen mittleren Beobachtungszeitraum von 2,8 Jahren erhielten die Patient*innen alle zwei Wochen eine subkutane Injektion mit Placebo oder 150 mg Alirocumab, wobei die Dosis auf 75 mg reduziert werden konnte, um LDL-C-Werte < 15 mg/dl (0,4 mmol/l) zu vermeiden. Insgesamt konnte damit eine signifikante Reduktion von CV-Ereignissen erzielt werden. Die beobachteten Nebenwirkungen wiesen bis auf Reaktionen an der Einstichstelle keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und Alirocumabgruppe auf [Schwartz et al. 2018]. In der Studie zu Evolocumab wurden Patient*innen eingeschlossen, die zwischen 40 und 85 Jahre alt waren, eine klinisch belegte ASCVD aufwiesen und deren LDL-C-Wert ≥ 70 mg/dl (1,8 mmol/l) oder Nicht-HDL-C-Wert ≥ 100 mg/dl lag. Die Studienteilnehmer*innen erhielten je nach Präferenz über einen mittleren Zeitraum von 2,2 Jahren entweder alle zwei Wochen 140 mg oder jeden Monat 420 mg Evolocumab bzw. ein Placebo als subkutane Injektion.

Stufentherapie zur LDL-C-Senkung

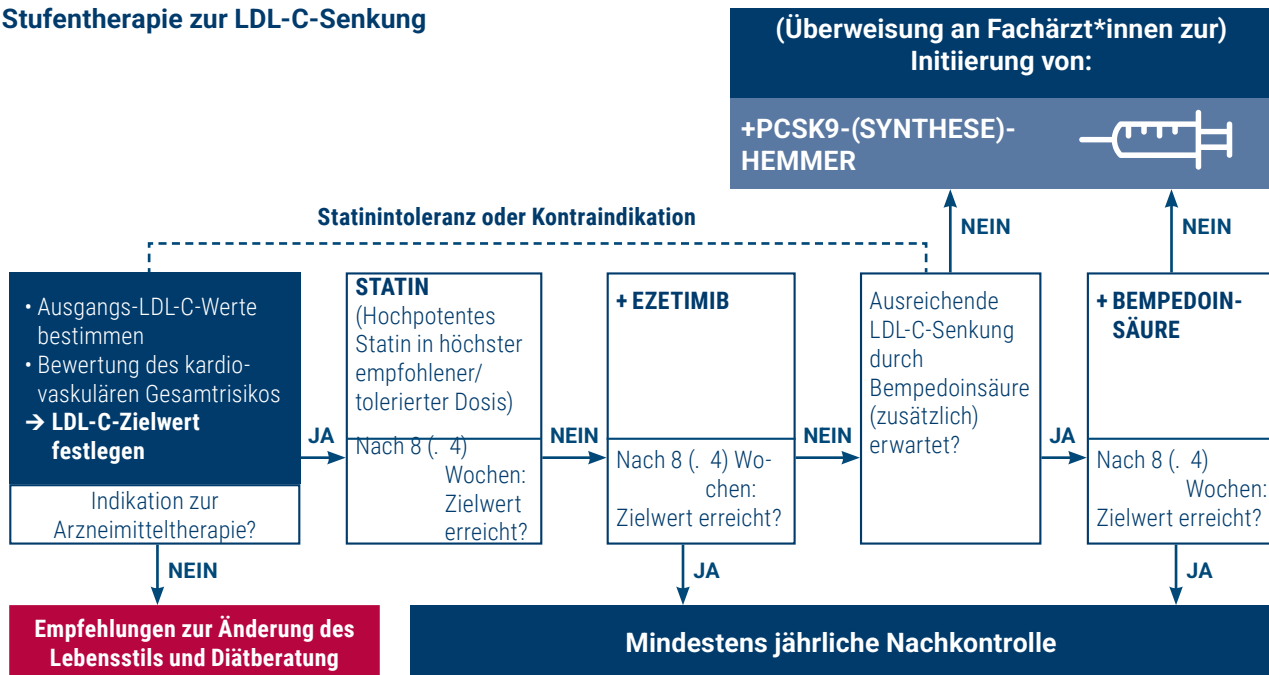


Abbildung 8: Stufentherapie zur LDL-C-Senkung; modifiziert nach [Mach et al. 2020]. LDL-C: *Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin*, PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9.

Wie bei Alirocumab konnte auch hier eine signifikante Reduktion von CV-Ereignissen erzielt werden. Die beobachteten Nebenwirkungen wiesen bis auf Reaktionen an der Einstichstelle keine signifikanten Unterschiede zwischen der Placebo- und den Evolocumab-Gruppen auf [Sabatine et al. 2017].

Die NVL zur KHK empfiehlt Patient*innen mit KHK PCSK9-Inhibitoren anzubieten, wenn keine Hochdosis-Statintherapie toleriert wird (Strategie der festen Dosis) bzw. wenn der LDL-Cholesterinspiegel unter der Kombinationstherapie aus maximal verträglicher Statindosis und Ezetimib bei $> 140 \text{ mg/dl}$ bzw. $3,6 \text{ mmol/l}$ liegt (Zielwertstrategie), laut AkdÄ zur Vermeidung einer Lipidapherese [Bundesärztekammer (BÄK) 2022].

Die siRNA Inclisiran wurde parallel in zwei Phase-III-Studien (ORION-10 und -11) untersucht, die Patient*innen mit ASCVD oder ASCVD-Risikoäquivalent einschlossen. Die Hauptunterschiede im Design der beiden Studien waren die Lokalisation der Studienzentren (USA für ORION-10; Europa und Südafrika für ORION-11) und der zusätzliche Einschluss von Patient*innen mit ASCVD-Risikoäquivalenten (Diabetes mellitus Typ 2, familiäre Hypercholesterinämie oder 10-Jahres-CVD-Risiko $\geq 20 \%$) in ORION-11. Für diese

wurde ein LDL-C-Wert $\geq 100 \text{ mg/dl}$ ($2,6 \text{ mmol/l}$) als Einschlusskriterium gewählt, während für Patient*innen mit manifester ASCVD in ORION-10 und -11 ein Wert $\geq 70 \text{ mg/dl}$ ($1,8 \text{ mmol/l}$) festgelegt wurde. Die Patient*innen wiesen bei Studienbeginn unter maximal tolerabler Statindosis und gegebenenfalls zusätzlicher lipidsenkender Therapie einen LDL-C-Wert von durchschnittlich 105 mg/dl ($2,7 \text{ mmol/l}$) auf, der bei Studienende an Tag 510 um durchschnittlich etwa 50% reduziert werden konnte. In beiden Studien erhielten die Patient*innen subkutane Injektionen eines Placebos oder 284 mg Inclisiran an Tag 1 und Tag 90 sowie anschließend alle sechs Monate über einen Gesamtzeitraum von 18 Monaten. Wie bei den antikörperbasierten PCSK9-Inhibitoren kam es auch bei Inclisiran im Vergleich zu Placebo zu häufigeren Reaktionen an der Einstichstelle. Ansonsten wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Nebenwirkungen zwischen den Gruppen berichtet [Ray et al. 2020].

PCSK9-Hemmer wie Antikörper gegen PCSK9 oder Inclisiran stellen somit für bestimmte Patient*innen-gruppen, die ihren angestrebten Zielwert andernfalls nicht erreichen können, eine alternative Möglichkeit der LDL-C-Senkung dar. Neben der in Abbildung 6 dargestellten Checkliste kann das in Abbildung 8 gezeigte

Stufenschema für Therapieentscheidungen herangezogen werden. Die Grundlage bildet dabei der in Abhängigkeit des CV-Risikos ermittelte LDL-C-Zielwert. Kann dieser nicht durch Lebensstiländerungen erreicht werden, sollte zunächst eine Statintherapie eingeleitet werden. Die nächste Stufe bildet die zusätzliche Gabe von Ezetimib und danach, falls dadurch eine weitere Senkung des LDL-C-Werts zu erwarten ist, von Bempedolsäure. Ist der Zielwert dennoch nicht erreicht oder stellt Bempedolsäure keine geeignete Option dar, sollte die Überweisung an eine*n Fachärzt*in zur Initiierung einer Therapie mit PCSK9-Hemmern angestrebt werden.

Auch wenn z. B. aufgrund der Verordnungseinschränkungen (zunächst) keine Gabe von PCSK9-Inhibitoren möglich ist, ist eine über die Basistherapie mit Statinen hinausgehende Behandlung sinnvoll. So zeigte eine koreanische Studie mit 1.159 ASCVD-Patient*innen und LDL-C-Werten von 55 – 99 mg/dl (1,4 – 2,6 mmol/l) trotz Einnahme von Statinen eine deutliche Reduktion des CV-Risikos, nachdem eine Therapieeskalation mit zusätzlicher Gabe von 10 mg Ezetimib durchgeführt wurde. Der LDL-C-Wert wurde dabei durchschnittlich um 21 % von 80 mg/dl (2,1 mmol/l) auf 65 mg/dl (1,7 mmol/l) gesenkt (Kontrollgruppe: 6 % von 79 auf 74 mg/dl bzw. 2,0 auf 1,9 mmol/l), wobei 46 % einen Wert von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) erreichten (20 % in der Kontrollgruppe) [Ha et al. 2021]. Dies entspricht dem von der ESC/EAS empfohlenen Zielwert bei einem sehr hohen CV-Risiko (siehe Abbildung 7) [Mach et al. 2020].

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt auch die Studie „Jena auf Ziel“, in der 85 Patient*innen, die aufgrund eines Myokardinfarkts mit ST-Hebung im Universitätsklinikum Jena aufgenommen wurden, eine eskalierte lipidsenkende Therapie erhielten. Der LDL-C-Wert lag bei Aufnahme im Durchschnitt bei 123 mg/dl (3,2 mmol/l) und konnte durch rasche Initiierung der Kombinationstherapie mit 80 mg Atorvastatin und 10 mg Ezetimib auf 65 mg/dl (1,7 mmol/l) bei der Entlassung gesenkt werden. Durch Eskalation mit Bempedolsäure oder PCSK9-Inhibitoren erreichten alle Patient*innen die ESC/EAS-Zielwerte von < 55 mg/dl (1,4 mmol/l) [Makhmudova et al. 2023].

Bei Betrachtung von *Real-World*-Daten aus Deutschland, die im Rahmen einer multizentrischen Studie an

zehn Zentren erhoben wurden, konnte der Nutzen einer maximierten LDL-C-Senkung durch Kombinations-therapien mit PCSK9-Antikörper und/oder Lipidapherese bestätigt werden. Von den 110 untersuchten Patient*innen, hatten 42 eine gesicherte familiäre Hypercholesterinämie und die durchschnittliche LDL-C-Konzentration lag bei 205 mg/dl (5,3 mmol/l). Insgesamt konnte durch die optimierte Therapie eine etwa 60%ige Reduktion des LDL-C-Werts erzielt werden, was etwa 124 mg/dl (3,2 mmol/l) entsprach. Durch diese Behandlungen wurde zudem die Lp(a)-Konzentration um durchschnittlich 34 % reduziert, was zu einer weiteren Verringerung des CV-Risikos beitragen kann [Spitthover et al. 2019]. Unter der Annahme, dass sich das Risiko pro 39 mg/dl (1 mmol/l) LDL-C um 19 % verringert [Wang et al. 2020], entspräche dies einer Reduktion um etwa 60 %.

Auch die *World Heart Federation* spricht sich in ihrer „*Cholesterol Roadmap 2022*“ dafür aus, dass die adäquate Cholesterinsenkung – ähnlich wie bei Blutdrucksenkungen – manchmal nur durch Kombinationen möglich ist und betont, dass es bereits Wirkstoffkombinationen in einer einzigen Tablette gibt (z. B. Statin mit Ezetimib oder Bempedolsäure mit Ezetimib), wodurch die Adhärenz langfristig verbessert werden kann. Zudem werden in der „*Roadmap*“ mögliche Kombinationen oraler und injizierbarer Wirkstoffe sowie deren kombiniertes LDL-C-Reduktionspotenzial vorgestellt [Ray et al. 2022].

Da Cholesterin unter anderem ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen ist und auch als Vorstufe für Gallensäuren dient, stellt sich die Frage, ob eine drastische Reduktion des LDL-C gesundheitliche Probleme verursachen kann. Dies kann nach dem aktuellen Kenntnisstand verneint werden. Die über einen Zeitraum von bis zu 8,4 Jahren durchgeführte Extensionsstudie zu Evolocumab berichtete beispielsweise über keine Nebenwirkungen, die über die des Placeboarms in der ursprünglichen Phase-III-Studie hinausgingen. Zugleich wurde das Risiko für die Ereignisse kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall um 20 % reduziert. Der durchschnittliche LDL-C-Wert gegen Ende der Studie lag bei 29 mg/dl (0,8 mmol/l) [O'Donoghue et al. 2022]. Selbst Werte < 20 mg/dl (0,5 mmol/l) führten zu keinem Anstieg an unerwünschten sicherheitsbezogenen Ereignissen [Gaba et al. 2023].

7 FAZIT

CVD und insbesondere die ASCVD treten weltweit zunehmend häufiger auf und stellen in Deutschland die häufigste Todesursache dar. Neben nicht beeinflussbaren Faktoren wie der genetischen Prädisposition stellen Übergewicht, körperliche Inaktivität und hohe LDL-C-Werte modifizierbare Parameter dar, durch die das CV-Risiko verringert werden kann. Für die Senkung des kausal zur Entstehung einer Atherosklerose beitragenden LDL-C gibt es zahlreiche medikamentöse Optionen, mit denen die von der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie empfohlenen individuellen Zielwerte erreicht werden können. Die Grundlage bilden dabei Statine, die jedoch häufig inkonsequent oder in zu geringen Dosierungen verschrieben werden. Bei Fällen mit sehr hohen LDL-C-Werten kann zur Zielwerterreichung die Kombi-

nation mehrerer Wirkstoffe nötig sein. Die wirtschaftliche Verordnung von PCSK9-Inhibitoren setzt voraus, dass trotz einer über einen Zeitraum von 12 Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie mit kostengünstigeren Optionen der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden konnte und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Von den 12 Monaten kann in medizinisch begründeten Fällen abgewichen werden. Weitere Voraussetzungen für die wirtschaftliche Verordnung betreffen die Schwere des Erkrankungsbildes sowie die Therapieinitiierung durch bestimmte Fachärzt*innen [g-BA 2023]. Es empfiehlt sich die einzelnen Behandlungsschritte gut zu dokumentieren.

8 LITERATUR

AkdÄ. Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 2023. https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf. Abgerufen am 20.03.2023

Akya RK, Kai J, Qureshi N, et al. Sub-optimal cholesterol response to initiation of statins and future risk of cardiovascular disease. *Heart* 2019;105(13):975 – 81

Amarenc P, Kim JS, Labreuche J, et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020;382(1):9

Boren J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal* 2020;41(24):2313 – 30

Bundesärztekammer (BÄK) KBK, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Stand. 2022

Bytci I, Penson PE, Mikhailidis DP, et al. Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2022;43(34):3213 – 23

Carr SS, Hooper AJ, Sullivan DR, et al. Non-HDL-cholesterol and apolipoprotein B compared with LDL-cholesterol in atherosclerotic cardiovascular disease risk assessment. *Pathology* 2019;51(2):148 – 54

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(10355):832 – 45

Conklin DJ, Schick S, Blaha MJ, et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2019;316(4):H801 – H27

Du Y, Heidemann C, Schaffrath Rosario A, et al. Changes in diabetes care indicators: findings from German National Health Interview and Examination Surveys 1997-1999 and 2008-2011. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3(1):e000135

Duan Y, Gong K, Xu S, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther* 2022;7(1):265

Frostegård J. Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease. *BMC Medicine* 2013;11(117)

Fuchs FD und Whelton PK. High blood pressure and cardiovascular disease. *Hypertension* 2020;75(2):285 – 92

Furtado RHM und Giugliano RP. What lessons have we learned and what remains to be clarified for PCSK9 inhibitors? A review of FOURIER and ODYSSEY Outcomes trials. *Cardiol Ther* 2020;9(1):59 – 73

g-BA. Stand. 2023

Gaba P, O'Donoghue ML, Park JG, et al. Association between achieved low-density lipoprotein cholesterol levels and long-term cardiovascular and safety outcomes: an analysis of FOURIER-OLE. *Circulation* 2023; 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063399

Gidding SS und Allen NB. Cholesterol and atherosclerotic cardiovascular disease: a lifelong problem. *J Am Heart Assoc* 2019;8(11):e012924

Glovaci D, Fan W und Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2019;21(4):21

Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med* 2014;370(16):1514 – 23

Gupta A, Thompson D, Whitehouse A, et al. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017;389(10088):2473-81

Ha J, Lee B, Park JM, et al. Escalation of lipid-lowering therapy in patients with vascular disease receiving high-intensity statins: the retrospective POST-HIGH study. *Sci Rep* 2021;11(1):8884

Hamann G, Sander D, Röther J, et al. Sekundärprophylaxe ischämischer Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke – Teil 1: Plättchenhemmer, Vorhofflimmern, Hypercholesterinämie und Hypertonie. 2022. www.dgn.org/leitlinien. Abgerufen am 03.03.2023

Howard JP, Wood FA, Finegold JA, et al. Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol* 2021;78(12):1210 – 22

Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, et al. Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J* 2022;43(39):3925 – 46

KVBW. Lipidsenker Inclisiran nur in Ausnahmefällen verordnungsfähig 2022. <https://www.kvbawue.de/kvbw/aktuelles/news-artikel/lipidsenker-inclisiran-nur-in-ausnahmefaelen-verordnungsfaeig>. Abgerufen am 20.03.2023

Laufs U, Scharnagl H, Halle M, et al. Treatment options for statin-associated muscle symptoms. *Dtsch Arztebl Int* 2015;112(44):748 – 55

Libby P und Tokgozoğlu L. Chasing LDL cholesterol to the bottom – PCSK9 in perspective. *Nature Cardiovascular Research* 2022;1(6):554 – 61

Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41(1):111 – 88

Makhmudova U, Samadifar B, Maloku A, et al. Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction („Jena auf Ziel“). *Clin Res Cardiol* 2023; 10.1007/s00392-022-02147 – 3

März W, Dippel FW, Theobald K, et al. Utilization of lipid-modifying therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients at high and very-high cardiovascular risk: real-world evidence from Germany. *Atherosclerosis* 2018;268:99 – 107

Nance R, Delaney J, McEvoy JW, et al. Smoking intensity (pack/day) is a better measure than pack-years or smoking status for modeling cardiovascular disease outcomes. *J Clin Epidemiol* 2017;81:111 – 9

Neuhauser HK, Adler C, Rosario AS, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in Germany 1998 and 2008-11. *J Hum Hypertens* 2015;29(4):247 – 53

Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *New England Journal of Medicine* 2023

O'Donoghue ML, Giugliano RP, Wiviott SD, et al. Long-term evolocumab in patients with established atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2022;146(15):1109 – 19

Penson P, Toth P, Mikhailidis D, et al. Step by step diagnosis and management of statin intolerance: position paper from an international lipid expert panel. ESC Congress 2019, Paris, 2019.

Ray KK, Ference BA, Severin T, et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. *Glob Heart* 2022;17(1):75

Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382(16):1507-19

Rea F, Biffi A, Ronco R, et al. Cardiovascular outcomes and mortality associated with discontinuing statins in older patients receiving polypharmacy. *JAMA Netw Open* 2021;4(6):e2113186

Roser M. Causes of death globally: What do people die from? 2021. <https://ourworldindata.org/causes-of-death-treemap>. Abgerufen am 25.01.2023

Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982 – 3021

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713 – 22

Scandinavian Simvastatin 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

Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379(22):2097-107

SCORE2 working group und 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(25):2439 – 54

Shapiro MD und Bhatt DL. „Cholesterol-years“ for ASCVD risk prediction and treatment. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(13):1517 – 20

Spitthover R, Roseler T, Julius U, et al. Real-world study: escalating targeted lipid-lowering treatment with PCSK9-inhibitors and lipoprotein apheresis. *J Clin Apher* 2019;34(4):423 – 33

Statistisches Bundesamt. Todesursachen. 2022. https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Abgerufen am 25.01.2023

Thompson W, Morin L, Jarbol DE, et al. Statin discontinuation and cardiovascular events among older people in Denmark. *JAMA Netw Open* 2021;4(12):e2136802

Wang N, Fulcher J, Abeyasuriya N, et al. Intensive LDL cholesterol-lowering treatment beyond current recommendations for the prevention of major vascular events: a systematic review and meta-analysis of randomised trials including 327 037 participants. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8(1):36 – 49

Wood FA, Howard JP, Finegold JA, et al. N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020;383(22)

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004;364(9438):937 – 52

Zhang Y, Vittinghoff E, Pletcher MJ, et al. Associations of blood pressure and cholesterol levels during young adulthood with later cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 2019;74(3):330 – 41



<https://cmemedipoint.de/kardiologie/cvd2025/>

LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Was ist **kein** Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)?
 - a) Tabakkonsum
 - b) Luftverschmutzung
 - c) Erhöhter systolischer Blutdruck
 - d) Reduzierter Zuckerkonsum
 - e) Eingeschränkte Nierenfunktion
2. Welche Aussage zum Lipoprotein(a) [Lp(a)] ist **falsch**?
 - a) Die Lp(a)-Konzentration wird zu > 90 % genetisch determiniert.
 - b) Die Lp(a)-Konzentration zeigt eine ethnische Abhängigkeit, bei der Schwarze im Vergleich die höchsten Werte aufweisen.
 - c) Nach aktuellem Wissensstand sind hohe Lp(a)-Werte für atherosklerotische CVD (ASCVD) und Aortenklappenstenose als kausal anzusehen.
 - d) Der Schwellenwert für ein hohes CVD-Risiko liegt bei 155 nmol/l bzw. 65 mg/dl.
 - e) Die *European Atherosclerosis Society* (EAS) empfiehlt die Einstufung des Lp(a)-Konzentrationsbereichs von 75 – 125 nmol/l bzw. 30 – 50 mg/dl als „Grauzone“.
3. Welches ist der **größte** Risikofaktor für einen ersten Myokardinfarkt?
 - a) Diabetes
 - b) Abnormale Blutfette
 - c) Bluthochdruck
 - d) Rauchen
 - e) Abdominalfett
4. Welcher Wirkstoff bzw. welche Wirkstoffgruppe stellt aktuell die **Basis der medikamentösen lipid-senkenden Therapie** dar?
 - a) Gallensäurebinder
 - b) Ezetimib
 - c) Statine
 - d) Bempedoinsäure
 - e) Inclisiran
5. Wie viele der Patient*innen mit behandelter Hypercholesterinämie **erreichen** ihren *Low-Density-Lipoprotein-C*-(LDL-C-)Zielwert?
 - a) 86 %
 - b) 72 %
 - c) 64 %
 - d) 36 %
 - e) 14 %
6. Bei wie vielen Patient*innen liegt gemäß den EAS-Kriterien eine **Statinintoleranz** vor?
 - a) 5 – 10 %
 - b) 10 – 15 %
 - c) 20 – 30
 - d) 30 – 35 %
 - e) ca. 50 %

7. Welche Aussage zu lipidsenkenden Wirkstoffen ist falsch?

- a) Ezetimib inhibiert einen Cholesterintransporter im Dünndarm.
- b) Die Antikörper Alirocumab und Evolocumab blockieren die Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK 9), sodass die Bindung an den LDL-Rezeptor nicht mehr stattfinden kann.
- c) Bempedoinsäure und Statine hemmen das gleiche Enzym.
- d) Die Small *Interfering Ribonucleic Acid* (siRNA) Inclisiran bindet an die PCSK 9-Messenger-RNA und inhibiert die Translation des PCSK 9-Proteins.
- e) Die Arzneimittelrichtlinie Anlage III Nr. 35a – c des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) reguliert, durch welche Fachärzt*innen eine Therapieinitiierung und -überwachung mit PCSK 9-Hemmern erfolgen darf.

8. Welche Aussage zur frühen Intervention und Therapieeskalation bei kardiovaskulärem Risiko ist richtig?

- a) Es ist nicht belegt, dass das Risiko für CVD und insbesondere ASCVD mit höheren LDL-C-Konzentrationen steigt.
- b) Erhöhte LDL-C-Werte (≥ 100 mg/dl bzw. $\geq 2,6$ mmol/l) im frühen Erwachsenenalter haben keinen Einfluss auf die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit (KHK).
- c) Eine Assoziation von hohen LDL-C-Konzentrationen mit dem Auftreten einer KHK im späteren Erwachsenenalter (ab 55 Jahre) besteht, ist aber deutlich schwächer ausgeprägt als bei anderen Risikofaktoren wie z. B. hoher Blutdruck.
- d) Patient*innen mit hohem oder sehr hohem kardiovaskulärem Gesamtrisiko, die unter oraler Therapie ihre Zielwerte nicht erreichen, können unter bestimmten Voraussetzungen diese mit zusätzlicher Gabe von PCSK 9-Hemmern dennoch erreichen.
- e) Eine Reduktion der LDL-C-Konzentration um 1 mmol/l (ca. 39 mg/dl) führt nur bei sehr hohen Ausgangswerten zu einer durchschnittlichen Senkung des relativen Risikos für schwere vaskuläre Ereignisse.

9. Wann kann bei Stufentherapie zur LDL-C-Senkung ein PCSK 9-(Synthese)-Hemmer gegeben werden?

- a) Wenn Patient*innen eine Statin-Behandlung nicht wünschen
- b) Sofort bei Feststellung einer Statintoleranz oder Kontraindikation
- c) Sofort nachdem hochpotente Statine in höchster empfohlener/tolerierter Dosis erfolglos geblieben sind
- d) Wenn mit Statin und zusätzlichem Ezetimib nach 8 ($\pm$ 4) Wochen der Zielwert nicht erreicht wird
- e) Wenn mit Statin und Ezetimib bei zusätzlicher Gabe von Bempedoinsäure keine ausreichende LDL-C-Senkung erwartet wird oder der Zielwert nach 8 ($\pm$ 4) Wochen nicht erreicht wird

10. Welche Aussage zum aktuellen, auf Studien basierenden Wissensstand ist richtig?

- a) Eine frühzeitige Reduktion von hohen Cholesterinwerten ist wichtig, da sich ihre Effekte aufsummieren können („Cholesterinjahre“).
- b) Die Gabe von PCSK 9-Antikörpern verursacht zahlreiche Nebenwirkungen, die in Studien signifikant unterschiedlich gegenüber Placebo waren.
- c) Die Verabreichung von Inclisiran führt zu einer durchschnittlichen LDL-C-Reduktion von $> 85\%$.
- d) Bei maximierter LDL-C-Senkung durch Kombinationstherapien mit PCSK 9-Antikörpern und/oder Lipidapherese wird auch die Lp(a)-Konzentration verringert. Dies führt jedoch zu keiner weiteren Reduktion des kardiovaskulären Risikos.
- e) Da Cholesterin unter anderem ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen ist und auch als Vorstufe für Gallensäuren dient, treten bei Reduktion des LDL-C-Werts < 40 mg/dl bzw. 1,03 mmol/l gesundheitliche Probleme auf.

IMPRESSUM

AUTOR*IN

Prof. Dr. med. Bernd Nowak

CGB, Cardioangiologisches Centrum Bethanien
Frankfurt am Main

INTERESSENKONFLIKTE

Beratungs- und Vortragshonorare: AstraZeneca, Bayer, Daiichi Sankyo, GSK, MSD, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Silke Jennrich & Cristina Garrido
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Novartis Pharma GmbH mit insgesamt 8950,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachter*innen auf wissenschaftliche Aktualität, inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jede*r Gutachter*in unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.