Guideline Hyperlipidämie im Kontext des kardiovaskulären Risikos von Erwachsenen bis zum 65. Lebensjahr*

Diagnose nach ICD-10	E78 Störungen des Lipoproteinstoffwechsels und sonstige Lipidämien
Definition Hyperlipidämie	Erhöhung des LDL-Cholesterins und/oder des Gesamtcholesterins, die im Kontext des individuellen kardiovaskulären Risikos (3 Schweregrade) behandlungsbedürftig ist.
Schweregrade	• Der Schweregrad bezeichnet das absolute Risiko in %, innerhalb von 10 Jahren ein tödliches atherosklerotisches Ereignis zu erleiden. • Die Ermittlung des Schweregrades basiert auf dem durch mednetbern modifizierten SCORE-Chart der ESC für europäische Populationen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko: **Grad** / **Bezeichnung** / **Risiko in %** 1 / niedrig-mässig / < 5 % 2 / hoch / ≥ 5 % < 10 % 3 / sehr hoch / ≥ 10 % Automatisch in den **Schweregrad 3** gehören alle Patienten mit: • Klinisch dokumentierter oder bildgebend eindeutiger Atherosklerose: Herzinfarkt, ACS, PCI, ACB, CVI, TIA, AVK, PTA, Bypass. Bildgebend eindeutig assoziiert mit klinischen Ereignissen = signifikante Plaque (Koronarien: jede Plaque in der Koronarangiographie. Karotiden: Intima-Media-Dicke > 1,5 mm, abnormale Form der Plaque, abnormale Wandbeschaffenheit). • Diabetes mellitus (> 40jährig, mit Endorganschaden, mit zusätzlichen Risikofaktoren wie Rauchen, art. Hypertonie oder Dyslipidämie). • Schwerer chronischer Niereninsuffizienz (GFR < 30 ml/min/1,73 m²). • Einem berechneten SCORE von ≥ 10 % für das 10-Jahres-Risiko für tödliche atherosklerotische Ereignisse. Typ-2-Diabetiker ohne zusätzliche Risikofaktoren oder Organschäden, sowie Patienten mit Niereninsuffizienz Grad 3 a und b (GFR 30–59 ml/min/1,73 m²) gehören in den Schweregrad 2.
Risikofaktoren	• Primär: Alter, Geschlecht, Blutdruck, Rauchen • Zusätzliche Risikofaktoren: Familienanamnese oder niedriges HDL-C u.a.m.
Anamnese	• Familie: Verwandte 1. Grades (Eltern, Geschwister, Kind) von Personen mit frühen kardiovaskulären Erkrankungen bzw. hohem kardiovaskulären Risiko • Patient: Bekannte Vorgeschichte für KHK/atherosklerotische Erkrankungen, Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, Arterielle Hypertonie, Rauchen, Alkohol, Trainingsgrad, Schwangerschaft
Klinische Untersuchung	Internistische Untersuchung mit: • BMI (18,5–25 kg/m²), Bauchumfang (m < 94 cm, f < 80 cm) • Inspektion: Xanthome, präseniler Arcus lipoides, Xanthelasmen • Blutdruck • Pulsstatus mit Gefässauskultation
Zusatzuntersuchungen	• **Blut** 1. Ganzes Lipidprofil: Total-Cholesterin (TC), HDL-Cholesterin (HDL-C), LDL-Cholesterin (LDL-C), Triglyceride (TG); Nicht-nüchterne Blutentnahme für Screeningzwecke möglich, aber bei Diabetikern oder für das Assessment der Hypertriglyceridämie, welches in einem zweiten Schritt stattfindet, ist die Nüchternblutentnahme empfohlen. **!** wenn LDL-C erhöht, Zweitursachen ausschliessen: Hypothyreose, Leberfunktionsstörungen (PBC, Cholestase), Nephrotisches Syndrom, Cushing Syndrom, Anorexia nervosa, Medikamente wie Östrogene, Gestagene, Kortikosteroide, Thiaziddiuretika, Immunsuppressiva 2. ALT (GPT), CK, HbA1C • **Urin** (nur bei Diabetes mellitus Typ 1): Mikroalbuminurie (Albuminausscheidung 20 bis 200 mg/l oder 30 bis 300 mg/Tag)
Bestimmung des Schweregrades	Wir empfehlen die Verwendung des mednetbern-SCORE-Charts, basierend auf den primären Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Blutdruck, Rauchen, Total-Cholesterin. Bei positiver Familienanamnese kann die Verwendung des AGLA-Rechners (www.agla.ch, Rubrik «Risikoberechnung») ergänzend sinnvoll sein, wobei dann zu berücksichtigen ist, dass der ermittelte Score die Gesamtereignisrate (d.h. nicht nur die Mortalität) beschreibt und deshalb ca. 4× höher ist als der (mednetbern-angepasste) ESC-Score. Man kann also nicht direkt mit dem ermittelten Prozentsatz der AGLA in die Therapieempfehlungsliste der ESC (mednetbern-angepasst) gehen. Cave: die etablierten Tools (SCORE, AGLA) sind zur Evaluation des Risikos bei einer Familiären Hyperlipidämie (FH) nicht geeignet.
Therapieziele	Auf der Basis des ermittelten Schweregrades (Risiko) sind folgende LDL-C-Zielwerte zu erreichen: **Schweregrad 1** (niedrig-mässig, Risiko < 5%): **LDL-C-Zielwert < 3,0 mmol/l.** Sollte zumindest durch Lebensstiländerungen angestrebt werden (v.a. bei jüngeren Patienten) allenfalls auch medikamentös (bei hohem Ausgangs-LDL-C z.B. > 5,0 mmol/l, aber nur Evidenzgrad C). Im Einzelfall zu entscheiden. Ca. 2% der Pat. mit LDL-C ≥ 5 mmol/l oder TG ≥ 5 mmol/l haben FH und sind fälschlich im Schweregrad 1 eingeteilt. Allerdings sind Therapie, Schwellenwerte und Zielwerte bei FH noch nicht klar definiert. **Schweregrad 2** (hoch, Risiko ≥ 5 % < 10%): **LDL-C-Zielwert: < 2,6 mmol/l oder Reduktion um mindestens 50 % bei Ausgangs-LDL-C zwischen 2,6 und 5,2 mmol/l.** **Schweregrad 3** (sehr hoch, Risiko ≥ 10%): **LDL-C-Zielwert: < 1,8 mmol/l oder Reduktion um mindestens 50 % bei Ausgangs-LDL-C zwischen 1,8 und 3,5 mmol/l.** Prozentzahlen für das Risiko gemäss mednetbern-SCORE-Chart. Die Prozentzahlen gemäss AGLA-Risikorechner wären ca. 4× höher (s. Erläuterung unter «Bestimmung des Schweregrades»!).

Therapiemassnahmen mit Patientenempfehlungen	**Ohne Pharmakotherapie**
	• Aufklärung über die Situation mit mednetbern-SCORE-Chart oder AGLA-Wert. Wichtig: vor allem jüngeren Patienten mit vielen Risikofaktoren muss eine sofortige Lebensstiländerung empfohlen werden (Gesamtrisiko scheinbar niedrig, aber in dieser Situation ist das life-time-Risiko wichtiger als das 10-Jahres-Risiko)
	• Abschätzung der Bereitschaft und Kompetenz des Patienten für persönlichen Beitrag zum Erreichen des Zielwertes
	• Veränderung der sich auf die Fettwerte negativ auswirkenden Ernährungsgewohnheiten (s. Diätempfehlung im Anhang zu dieser Guideline!):
	  • Reduktion von Nahrungsmitteln mit gesättigten Fetten und Transfetten
	  • Erhöhung von Ballaststoff-angereicherten Nahrungsmitteln: Früchte, Gemüse, Nüsse, Vollkornteigwaren und -brot
	  • Erhöhung von mit Phytosterolen angereicherten funktionellen Lebensmitteln
	• Physische Aktivitäten des Alltags (Bewegung: mind. 30 Min. Ausdauertraining 2x/Woche), Nikotin: Rauchstopp, Alkohol: Reduktion
	• Salz: Reduktion beim Kochen und Verzehr, speziell zu vermeiden Convenience-Food, regelmässige Gewichtskontrolle
	
	Mit Pharmakotherapie
	• Medikamente in der Regel erst ab Schweregrad 2: hohes Risiko >5 % und LDL-C-Wert > 2,6 mmol/l
	• Aufklärung über das Myopathierisiko (1:1000 behandelte Patienten) mit Aufforderung zur sofortigen Rückmeldung bei Eintreten von Muskelbeschwerden; Myalgie ohne CK-Erhöhung etwa gleich häufig in Placebo- und Verumgruppe (fast 20 %) (Rosuvastatin-Studie)

* Bei Patienten > 65 Jahre ist in der Sekundärprophylaxe die gleiche Behandlung empfohlen wie bei jüngeren Patienten (Class of recommendation: I, Level of evidence: A). In der medikamentösen Primärprophylaxe konnte bei Patienten > 70 Jahre keine Reduktion von Gesamtmortalität oder kognitiver Dysfunktion gezeigt werden, wobei die Rate der Herzinfarkte und Schlaganfälle reduzierte werden konnte.

Verlaufskontrolle	• 4 Wochen nach Therapiebeginn: ✓Lipidstatus ✓Leberwerte (✓CK nur bei Myalgie) • **!** LDL-C-Zielwert nicht erreicht: Dosiserhöhung und nach 8 Wochen Lipidstatus • LDL-C-Zielwert erreicht: obiges Labor alle 12 Monate	
Therapie-resistente Hyperlipidämie	Ursachen • Mangelnde Compliance (medikamentös und nicht-medikamentös) • Ungenügend geklärte oder neu aufgetretene Zweitursachen, Spezialfälle	Massnahmen • Nochmalige Aufklärung • Nochmalige Abklärungen • Statin wechseln • Kombinationstherapie Statin/Ezetimib • Spezialist: Lipidologe / Stoffwechselklinik
Wichtige Anmerkung: Bei Verdacht auf FH (LDL-C ≥ 5 mmol/l oder TG ≥ 5 mmol/l ohne starke Familienanamnese oder klinische Zeichen) kann auch bei formal niedrig-mässigem Risiko die Überweisung an einen Lipidspezialisten sinnvoll sein.		

Medikamente

STANDARD					
Medikamentengruppen	**Wirkstoff**	**Wirkstoff**	**Wirkstoff**	**Empfehlung**	**Kontraindikationen / Cave**
Statine	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin (WHO)	1. Wahl	Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder unklarer dauerhafter Erhöhung von Serum-Transaminasen auf mehr als das Dreifache des Normalwertes, Cholestase und Myopathien, Schwangerschaft und Stillzeit. • Auf die Möglichkeit einer Blutzuckererhöhung achten • Das Risiko einer Myopathie während der Therapie mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern ist erhöht bei gleichzeitiger Anwendung von Ciclosporin und anderen Immunsuppressiva, Fibraten, Cytochrom P450 3A4 Inhibitoren oder Antimykotika vom Azol-Typ
Äquivalenzdosen	5 mg	10 mg	20 mg		
Kosten/Tag: ca. Fr.	0.70	0.70	0.85		
IN SPEZIALFÄLLEN					
Cholesterinresorptionshemmer	Ezetimib			2. Wahl bei Statinunverträglichkeit	Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe. Bei gleichzeitiger Anwendung von Ezetimib mit einem Statin oder mit Fenofibrat ist die Arzneimittelinformation des entsprechenden Arzneimittels zu beachten. In der Schwangerschaft und Stillzeit ist eine Therapie mit Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert. Bei Patienten mit aktiver Lebererkrankung oder ungeklärter persistierender Erhöhung der Serum-Transaminasen ist Ezetimib zusammen mit einem Statin kontraindiziert.
Kosten/Tag: ca. Fr.	0.90				
Cholesterinresorptionshemmer + Statin	Ezetimib / Rosuvastatin	Ezetimib / Atorvastatin	Ezetimib / Simvastatin	2. Wahl bei Nichterreichen der Zielwerte	S. beide Einzelstoffklassen. Limitatio! Zur Senkung des kardiovaskulären Risikos bei Vorliegen einer sehr hohen resp. hohen Risikokategorie (nach AGLA Risikokategorie), wenn die entsprechenden LDL-Cholesterin Zielwerte (1,8 mmol/l bei sehr hohem Risiko resp. 2,5 mmol/l bei hohem Risiko) unter maximal verträglich dosierten Statintherapie nicht erreicht wurden.
Kosten/Tag: ca. Fr.	1.50	1.70	2.30		
Gallensäurebinder	Colestyramin	Colestipol		Ergänzung oder bei Unverträglichkeit Statin/ Ezetimib	Bei Überempfindlichkeit auf den Wirkstoff Colestyramin bzw. Colestipol oder auf einen der Hilfsstoffe gemäss Zusammensetzung. Colestyramin ist kontraindiziert bei einem vollständigen Gallenwegs- oder Darmverschluss.
Kosten/Tag: ca. Fr.	2.00	2.00			
PCSK9-Hemmer	Alirocumab	Evolocumab			Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der Hilfsstoffe, Allergien (auch schwere)! Limitatio! Diagnose und Erstverordnung sowie regelmässige Kontrollen müssen durch ausgewiesene Hypercholesterinämie-Experten, einen Facharzt FMH der Angiologie, Diabetologie / Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie, oder Neurologie durchgeführt werden.
Kosten/Tag: ca. Fr.	20	20			
Wichtige Anmerkung: Fibrate (Fenofibrat) haben nur noch ihren Platz in der Therapie der ausgeprägten Hypertriglyceridämie (bei TG > 10 mmol/l hohes Pankreatitisrisiko!) und sollten in Kombination mit Statinen nur mit grosser Vorsicht angewendet werden.					

Basisliteratur 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias; European Heart Journal, Volume 37, Issue 39, 14 October 2016, Pages 2999–3058, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272, AGLA 2018 (www.agla.ch), Guidelines: Empfehlungen zur Prävention der Atherosklerose (Schweizerische Ärztezeitung– 2005;86:Nr.22), ICD-10-GM Version 2018 (https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/nomenklaturen/medkk/instrumente-medizinische-kodierung.html), WHO: Guidelines for the management of dyslipidaemia in patients with diabetes mellitus, WHO Model Lists of Essential Medicines (http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/), Swissmedic Arzneimittelinformation (http://www.swissmedicinfo.ch)

Projektteam Dres. med. Amato Giani, Stefan Schäfer – Beratender Kardiologe: Dr. med. Jost Schönberger