Gefässchirurgie 2020 · 25:160–165
https://doi.org/10.1007/s00772-020-00629-0
Online publiziert: 18. März 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. F. Dopheide[1] · H. Drexel[2]

[1] Schweizer Herz- und Gefässzentrum, Inselspital Bern, Bern, Schweiz

[2] Vorarlberg Institute for Vascular Investigation and Treatment (VIVIT) A-Feldkirch, Private Universität im Fürstentum Liechtenstein, Drexel University College of Medicine, Philadelphia, USA

# Lipidsenkende Therapie zur Sekundärprävention der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

## Einfluss der neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie/Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (ESC/EAS)

Atherosklerotische Erkrankungen wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK), die koronare Herzkrankheit (KHK) und die zerebrovaskuläre Verschlusskrankheit (CAVK) sind die häufigsten Todesursachen in den Industrieländern [1]. Insbesondere beim Vorliegen einer PAVK muss von einer generalisierten Atherosklerose des gesamten Gefäßbaums ausgegangen werden. Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die PAVK als Markererkrankung auf eine fortgeschrittene Atherosklerose des Gefäßbaums hinweist [4]. Je weiter fortgeschritten die PAVK ist, desto schlechter ist die kardiovaskuläre Prognose [10]. Die Bedeutung der Blutfette für die Entstehung und den weiteren Verlauf atherosklerotischer Erkrankungen ist mittlerweile bestens bekannt. Die Fortschritte der letzten Jahre in der Behandlung der Lipide, vor allem in der primären und sekundären Prävention, haben dazu geführt, dass die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (EAS) schon nach 3 Jahren aktualisiert und mit einigen wichtigen Änderungen erneut veröffentlicht wurden [8, 18].

### Bedeutung der Blutfette für die Entwicklung der Atherosklerose

Die potenziellen Faktoren in der Entwicklung der Atherosklerose sind mannigfaltig. Es liegen drei Hypothesen zur Atheroskleroseentstehung vor, die allgemein anerkannt sind. Neben der klassischen „response-to-injury“ Theorie [20], versuchen die „response-to-retention“ [25] und die „oxidative modification“ [22] Theorie die potenziellen Mechanismen zu erklären. Die Hypercholesterinämie ist einer der klassischen behandelbaren Risikofaktoren. Ihr kommt bei der allgemeinen Entstehung der Atherosklerose eine besondere Bedeutung zu, weil das LDL-Cholesterin (LDL-C) der einzige Faktor ist, der in allen drei Hypothesen vorkommt: Entweder nehmen Makrophagen LDL-C-Partikel auf und werden zu Schaumzellen, was weitere inflammatorische Prozesse nach sich zieht und letztlich zu einer atherosklerotischen Plaqueformierung und zu weiterem Plaquewachstum führt („response-to-injury“ [20]). Oder LDL-C wird nach transendothelialer Migration in den Gefäßwänden zurückgehalten, akkumuliert und schließlich wieder von Makrophagen aufgenommen, die sich zu Schaumzellen umwandeln („response-to-retention“ [25]). Möglicherweise ist dieses transendothelial migrierende LDL-C zudem durch eine zellulär vermittelte Oxidation (durch Endothelzellen, glatte Gefäßmuskelzellen, Makrophagen) besonders proatherogen, weil das oxidierte LDL-C (oxLDL-C) nach Aufnahme durch Makrophagen über Schaumzellen das Plaquewachstum besonders fördert („oxidative modification“ [22]; ◘ **Abb. 1**).

Die kausale Bedeutung der LDL für die Atherosklerose war lange aufgrund epidemiologischer Daten vermutet worden. Durch die Mendel'schen Randomisationsstudien wurde inzwischen nachgewiesen, dass LDL die Atherosklerose erzeugen [14]. Es gilt das Prinzip der lebenslangen Exposition der Arterienwand für LDL. Das Ausmaß der Atherosklerose ist abhängig von der Dauer und vom Ausmaß der LDL-Erhöhung.

### ESC/EAS-Leitlinien 2019 zur Dyslipidämie

Unabhängig von den zugrunde liegenden Theorien zur Atheroskleroseentstehung ist die klinische Bedeutung der Hypercholesterinämie und insbesondere

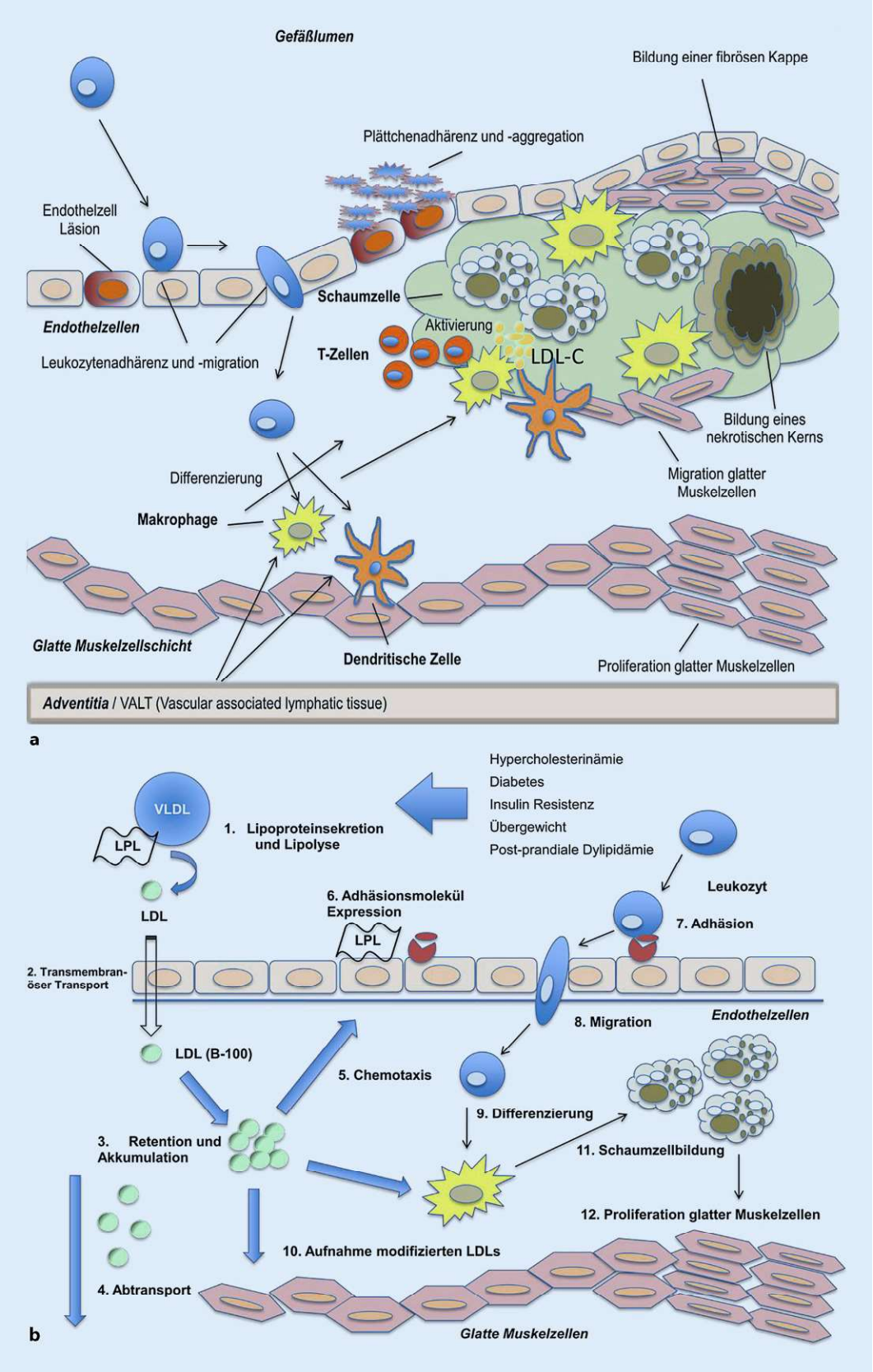


**Abb. 1** ◄ **a–c** Drei Hypothesen zur Entstehung der Atherosklerose. LDL-Cholesterin (LDL-C) spielt immer eine Rolle, **a** ob transendothelial migriert oder **b** zurückgehalten und akkumuliert. Letztlich entwickeln sich hieraus Schaumzellen, ein zentrales Merkmal der atherosklerotischen Plaque. (Mod. nach [11, 20, 25])

des LDL-C sowie deren konsequente Behandlung allgemein anerkannt, abgesehen von wenigen unwissenschaftlichen Ausnahmen („Cholesterin-Lüge"-Fraktion).

Große randomisierte Studien haben konsistent gezeigt, dass tiefe LDL-C-Werte mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet sind. Die Kombinationstherapie mit Ezetimib (IMPROVE-IT) [17] oder einem PCSK-9(Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin-9)-Hemmer (Evolocumab, FOURIER [21]; Alirocumab, ODYSSEY OUTCOME [23]) haben gezeigt, dass eine weitere LDL-C-Senkung das Schlaganfall und Myokardinfarktrisiko noch einmal senkt, sogar wenn man von dem bereits niedrigen LDL-C-Wert ausgeht, der bisher in den Leitlinien der ESC/EAS von 2016 galt (1,8 mmol/l; 70 mg/dl) [8]. Dementsprechend wurden die aktuellen Zielwerte für LDL-C in den aktuellen Leitlinien der ESC/EAS gesenkt [18].

» Tiefe LDL-C-Werte sind mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko verbunden

Für unterschiedliche Risikogruppen gelten in der Sekundärprävention unterschiedliche Zielwerte (**Tab. 1**). PAVK-Patienten werden der Gruppe mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko zugeordnet. Zuerst soll eine ≥50 %ige Senkung des LDL-C-Werts vom Ausgangswert erzielt werden (Klasse-Ia-Empfehlung). Aufgrund des sehr hohen Risikos weiterer Ereignisse sollte bei einer PAVK ein LDL-C-Zielwert von <1,4 mmol/l (55 mg/dl) angestrebt werden. Bei Patienten, ganz gleich unter welcher kardiovaskulären Erkrankung sie leiden, kann zudem ein Ziel-LDL-C-Wert von 1 mmol/l (40 mg/dl) in Erwägung gezogen werden, wenn sie innerhalb von 2 Jahren ein zweites vaskuläres Ereignis erleiden.

## Zusammenfassung · Abstract

Gefässchirurgie 2020 · 25:160–165 https://doi.org/10.1007/s00772-020-00629-0
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2020

J. F. Dopheide · H. Drexel

### Lipidsenkende Therapie zur Sekundärprävention der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. Einfluss der neuen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie/Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (ESC/EAS)

**Zusammenfassung**

Fettstoffwechselstörungen gehören neben Bluthochdruck, Rauchen und Diabetes mellitus zu den primären Risikofaktoren, die die Entstehung und den Verlauf der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) maßgeblich beeinflussen. Die zentrale Bedeutung der Behandlung der Fettstoffwechselstörungen, insbesondere die Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C), wird in den aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC)/Europäischen Atherosklerose Gesellschaft (EAS) noch einmal besonders hervorgehoben.

**Schlüsselwörter**

PAVK · Sekundärprävention · Fettstoffwechselstörungen · Atherosklerose · LDL-Cholesterin

### Lipid-lowering treatment for secondary prevention of peripheral arterial occlusive disease. Influence of the new guidelines of the European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society (ESC/EAS)

**Abstract**

In addition to arterial hypertension, smoking and diabetes mellitus, dyslipidemia is one of the primary risk factors that significantly influence the development and progress of peripheral arterial occlusive disease (PAOD). The treatment of dyslipidemia is of crucial importance, especially for lowering of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, which has been accentuated once again in the current guidelines of the European Society of Cardiology (ESC)/European Atherosclerosis Society (EAS).

**Keywords**

PAOD · Secondary prevention · Dyslipidemia · Atherosclerosis · LDL-cholesterol

## Therapeutische Konsequenzen der ESC/EAS-Leitlinien 2019 für die Behandlung der PAVK

Die PAVK wird in den aktuellen ESC/EAS-Leitlinien nicht gesondert behandelt, sondern geht in der Gruppe der Individuen mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko auf. Dennoch wird das Vorhandensein einer Karotis- oder Femoral-Plaque im Gefäßultraschall bereits so gewichtet, dass diese Patienten in die Gruppe mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko fallen.

Zum Erreichen der Zielwerte empfiehlt es sich, die Behandlung mit einem Statin von hoher Intensität (z. B. Rosuvastatin oder Atorvastatin) bis zur höchsten tolerierten Dosis durchzuführen, vorzugsweise in Kombination mit Ezetimib. Inzwischen wird empfohlen, gleich mit der Kombination des hochintensiven Statins mit Ezetimib zu beginnen (Drexel et al. EHJ-CVP in press). Dies erleichtert die Therapie in der Praxis gegenüber der früher geübten Vorgangsweise mit Titration des Statins und dann erst Zugabe von Ezetimib. **Tab. 2** zeigt die zu erwartende relative LDL-Senkung, entweder als Monotherapie oder in Kombination.

Die zusätzliche Gabe eines PCSK-9-Hemmers wird bei solchen Patienten empfohlen, die unter der höchsten verträglichen Statindosis und der Zugabe von Ezetimib den empfohlenen Zielwert nicht erreichen. Von der intensiven LDL-C-Senkung durch PCSK-9-Hemmer scheinen PAVK-Patienten nicht nur in Bezug auf ihre Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität zu profitieren. Auch die Ereignisrate für die Extremität (Major Adverse Limb Event – MALE) ist un-

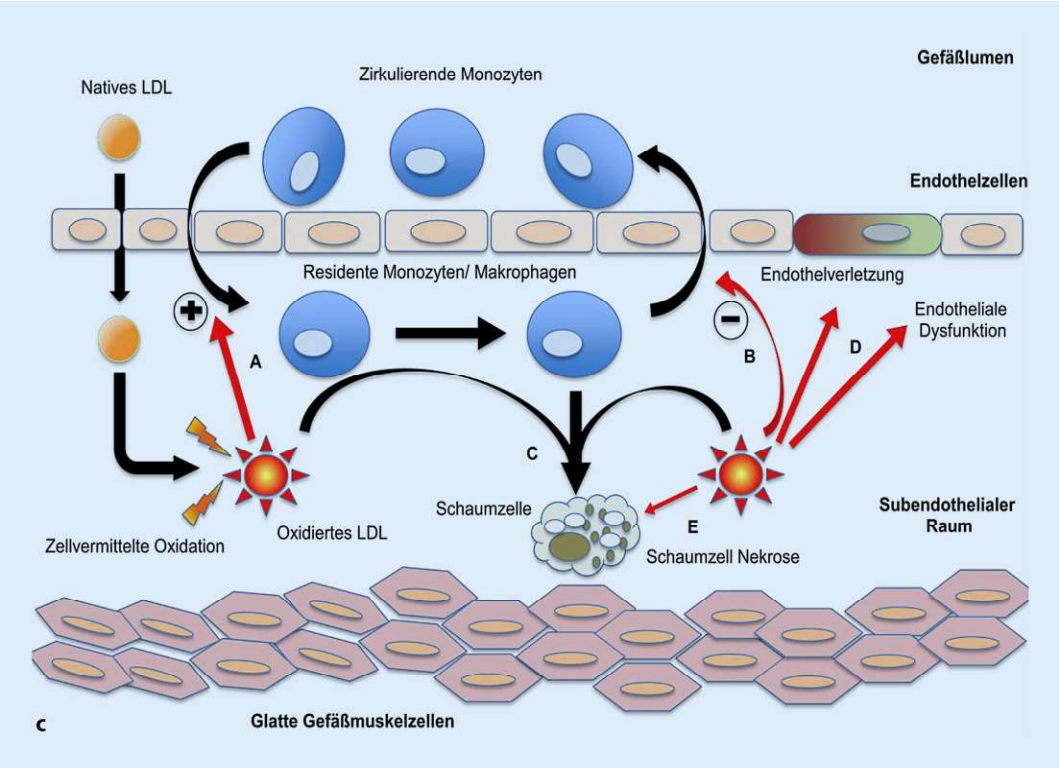


**Abb. 1** ◄ (Fortsetzung), **c** LDL-Cholesterin (LDL-C) oxidiert, um dann von Makrophagen aufgenommen zu werden (Mod. nach [25])

ter einer intensivierten lipidsenkenden Therapie mit einem PCSK-9-Hemmer zusätzlich zu Statin noch einmal deutlich niedriger [6]. Ebenso profitieren Patienten mit einer polyvaskulären Erkrankung, bei denen PAVK-Patienten überproportional vertreten sind [1], besonders von einer Therapie mit einem PCSK-9-Hemmer [16].

## Weitere Lipide als Risikofaktoren

### Triglyceride

Erhöhte Triglycerid-Werte sind als proatherogen anzusehen, insbesondere wenn bei Patienten zusätzlich noch niedrige HDL-C-Werte gemessen werden. Neben einer Lebensstiländerung mit entsprechender Diät und der Behandlung mit einem Statin oder einem Fibrat (in Einzelfällen auch in Kombination möglich), werden oft auch Omega-3-Fettsäuren (Fischölkapseln) angewandt. Hierfür konnten aber bisher in großen randomisierten Studien keine eindeutigen Vorteile für das Überleben gezeigt werden. Einzig die kürzlich veröffentliche REDUCE-IT-Studie [5] konnte für das gereinigte Ikosapent Ethyl (2 × 2 g/Tag) in Kombination mit einem Statin eine zusätzliche Reduktion der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität nachweisen.

### Lipoprotein (a)

In den neuen ESC/EAS-Leitlinien wird eine mindestens einmalige Bestimmung von Lipoprotein (a) (Lp(a)) empfohlen, da Individuen mit vererbungsbedingt hohen Lp(a)-Werten (>430 nmol/l/180 mg/dl) in der Beurteilung ihres ASCVD-Risikos bei einer Reklassifizierung eher einem sehr hohen Risiko zugeordnet werden. Derzeit liegen allerdings noch keine spezifischen Behandlungsstrategien vor, da Statine Lp(a) nur marginal beeinflussen. Für PCSK-9-Hemmer liegen Ergebnisse aus gepoolten Daten aus mehreren Phase-II-Studien vor [15, 19], die Hinweise auf eine ca. 30–40 %ige Senkung von Lp(a) vermuten lassen. Ob es hier zukünftig zu einer breiteren Anwendung der PCSK-9-Hemmer kommen wird, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen.

## „Real-World" Daten zur Lipidsenkung bei PAVK-Patienten

Die Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators zeigten in ihren Metaanalysen aus 26 randomisierten Studien eindrücklich, dass jede Senkung von LDL-C um 1 mmol/l über einen Zeitraum von 5 Jahren, die kardiovaskuläre Ereignisrate um etwa 22 %, den kardiovaskulären Tod um 20 % und die Gesamtmortalität um 10 % senkt [9]. Die Datenlage, auch aus anderen Studien, und die daraus resultierenden Empfehlungen der ESC/EAS sind somit klar.

Wie sieht es in der Realität bei PAVK-Patienten aus? Überraschenderweise, ist die Adhärenz zu einer leitlinienkonformen Therapie bei PAVK-Patienten niedrig [2], insbesondere in Bezug auf die Behandlung einer Dyslipidämie [7], obwohl nachweislich die leitliniengerechte Behandlung im Vergleich zu einer „lascheren" Behandlung die Sterblichkeit und Ereignisrate reduziert [2]. Zwangsläufig werden bei PAVK-Patienten die geltenden Zielwerte im Mittel nicht annähernd erreicht. In einer retrospektiven Studie

**Tab. 1** Risikokategorien gemäß den aktuellen Leitlinien der ESC/EAS [18]

| | |
|---|---|
| Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko | Personen mit dokumentierter atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD). Der Nachweis erfolgt entweder klinisch oder eindeutig durch Bildgebung.<br>Die klinisch dokumentierte ASCVD sollte ein früheres akutes Koronarsyndrom (ACS; Herzinfarkt oder instabile Angina pectoris), eine stabile Angina pectoris, eine koronare Revaskularisation (PCI, ACVB und andere arterielle Revaskularisationen), einen Schlaganfall und TIA oder eine peripherere arterielle Verschlusskrankheit beinhalten.<br>In der Bildgebung sollte Befunde vorliegen, die als prädiktiv für klinische Ereignisse bekannt sind, z.B. eine signifikante Plaque in einer Koronarangiographie, einem Koronar-CT oder in einem Karotis- oder Femoral-Ultraschall.<br>Diabetes mellitus mit Organ Schaden, ≥3 Hauptrisikofaktoren oder frühzeitiger Beginn eines Typ-1-Diabetes-mellitus mit langer Dauer (>20 Jahre).<br>Schwere chronische Niereninsuffizienz (eGFR <30 mL/min/1,73 $m^2$).<br>Ein errechneter SCORE ≥10 % für ein 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung.<br>Familiäre Hypercholesterinämie mit ASCVD oder mit einem anderen Hauptrisikofaktor |
| Hohes kardiovaskuläres Risiko | Personen mit deutlich erhöhtem einzelnen Risikofaktor, insbesondere Gesamtcholesterin >8 mmol/l (>310 mg/dl), LDL-C >4,9 mmol/l (>190 mg/dl), oder Blutdruck ≥180/110 mm Hg.<br>Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie ohne einen anderen Hauptrisikofaktor.<br>Patienten mit Diabetes mellitus ohne Endorganschaden, mit Diabetes mellitus und einer Diabetesdauer von ≥10 Jahren oder einem zusätzlichen Risikofaktor.<br>Moderate chronische Niereninsuffizienz (eGFR 30–59 ml/min/1,73 $m^2$).<br>Ein errechneter SCORE ≥5 % und <10 % für das 10-Jahres-Risiko an einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung zu versterben |
| Moderates kardiovaskuläres Risiko | Junge Patienten (Diabetes mellitus Typ 1 <35 Jahren; Diabetes mellitus Typ 2 <50 Jahren) mit Diabetesdauer <10 Jahren ohne andere Risikofaktoren. Errechneter SCORE ≥1 % und <5 % für das 10-Jahres-Risiko an einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung zu versterben |
| Niedriges kardiovaskuläres Risiko | Errechneter SCORE <1 % für das 10-Jahres-Risiko an einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung zu versterben |

*LDL-C* LDL-Cholesterin

**Tab. 2** Relativer Effekt der LDL-C-Senkung unter lipidsenkender Monotherapie/Kombinationstherapie

| Medikation | Rel. LDL-C-Senkung [%] |
|---|---|
| Statin, hohe Intensität | >50 |
| Statin, hohe Intensität, zusätzlich Ezetimib | ≥65 |
| PCSK-9-Hemmer | Ca. 60 |
| PCSK-9-Hemmer mit Statin, hohe Intensität | Ca. 85 |

*PCSK-9* Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin-9; *LDL-C* LDL-Cholesterin

an unserem Gefäßzentrum konnten wir feststellen, dass über 70 % der Patienten nicht im Zielbereich lagen (bezogen auf den von ESC/EAS 2016 empfohlen Zielwert <1,8 mmol/l [70 mg/dl]), fast die Hälfte der Patienten lag über 2,6 mmol/l (100 mg/dl) [12].

» Trotz klarer Empfehlung in den Leitlinien sind viele PAVK-Patienten unterbehandelt

Unabhängig vom Nichterreichen der jeweils empfohlenen Zielwerte, hat die mangelnde Adhärenz zur Statintherapie von etwa 30–40 % [3, 7, 12] nicht nur Konsequenzen auf die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität [13], sondern auch auf den Beinerhalt [3].

Die Gründe für die Nicht-Adhärenz sind vielfaltig [24]. Eine Statinintoleranz ist einer der Gründe, eine echte Statinintoleranz glücklicherewise aber selten (ca. 1–2 %).

## Fazit für die Praxis

- **PAVK(periphere arterielle Verschlusskrankheit)-Patienten haben ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko.**
- **Sie sollten mit der höchsten verträglichen Dosis eines hochpotenten Statins behandelt werden, ggf. in Kombination mit Ezetimib oder einem PCSK-9(Proprotein-Convertase Subtilisin/Kexin-9)-Hemmer, sofern der Zielwert nicht erreicht wird.**
- **Das Behandlungsziel ist eine 50 %ige Senkung des LDL-C(LDL-Cholesterin)-Ausgangswerts und das Erreichen des empfohlenen Zielwerts von LDL-C <1,4 mmol/l (55 mg/dl)**
- **Trotz klarer Empfehlung in den ESC/EAS(Europäischen Gesellschaft für Kardiologie/Europäische Atherosklerose Gesellschaft)-Leitlinien sind PAVK-Patienten unterbehandelt. Hier gilt es, konsequent gemäß der Risikoklassifizierung die empfohlenen Zielwerte mit der empfohlenen lipidsenken Therapiestrategie zu erreichen.**

## Korrespondenzadresse

**Dr. J. F. Dopheide**
Schweizer Herz- und Gefässzentrum, Inselspital Bern
Freiburgstr. 8, 3010 Bern, Schweiz
joernfredrik.dopheide@insel.ch

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** J. F. Dopheide gibt an, für AMGEN Switzerland Ag in beratender Funktion tätig zu sein. H. Drexel gibt an, in beratender Funktion für folgende

Firmen tätig gewesen zu sein: NovoNordisk, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi-Aventis, AstraZeneca, Bayer, Takeda, Daiichi-Sankyo, Novartis, Amgen, Boehringer Ingelheim, BMS, Abbott, Janssen-Cilag, Genericon.

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

## Literatur


1. Aboyans V, Ricco J-B, Bartelink M-LEL et al (2018) 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteriesEndorsed by: the European Stroke Organization (ESO)The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). Eur Heart J 39:763–816
2. Armstrong EJ, Chen DC, Westin GG et al (2014) Adherence to guideline-recommended therapy is associated with decreased major adverse cardiovascular events and major adverse limb events among patients with peripheral arterial disease. JAHA 3:e697
3. Arya S, Khakharia A, Binney ZO et al (2018) Association of Statin dose with amputation and survival in patients with peripheral artery disease. Circulation 137:1435–1446
4. Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM et al (2010) Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. JAMA 304:1350–1357
5. Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al (2019) Cardiovascular risk reduction with Icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med 380:11–22
6. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP et al (2017) 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 137:338–350. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235
7. Cacoub PP, Abola MTB, Baumgartner I et al (2009) Cardiovascular risk factor control and outcomes in peripheral artery disease patients in the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Atherosclerosis 204:e86–e92
8. Catapano AL, Graham I, De Backer G et al (2016) 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J 37:2999–3058
9. Cholesterol Treatment Trialists C (2010) Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 376:1670–1681
10. Criqui MH, Langer RD, Fronek A et al (1992) Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. N Engl J Med 326:381–386
11. Diaz MN, Frei B, Vita JA et al (1997) Antioxidants and atherosclerotic heart disease. N Engl J Med 337:408–416
12. Dopheide JF, Papac L, Schindewolf M et al (2018) Poor attainment of lipid targets in patients with symptomatic peripheral artery disease. J Clin Lipidol 12:711–717
13. Dopheide JF, Veit J, Ramadani H et al (2019) Adherence to statin therapy favours survival of patients with symptomatic peripheral artery disease. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvz081
14. Ference BA, Ginsberg HN, Graham I et al (2017) 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 38:2459–2472
15. Gaudet D, Kereiakes DJ, Mckenney JM et al (2014) Effect of alirocumab, a monoclonal proprotein convertase subtilisin/kexin 9 antibody, on lipoprotein(a) concentrations (a pooled analysis of 150 mg every two weeks dosing from phase 2 trials). Am J Cardiol 114:711–715
16. Jukema JW, Szarek M, Zijlstra LE et al (2019) Alirocumab in patients with polyvascular disease and recent acute coronary syndrome: ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol 74:1167–1176
17. Kato ET, Cannon CP, Blazing MA et al (2017) Efficacy and safety of adding ezetimibe to Statin therapy among women and men: insight from IMPROVE-IT (improved reduction of outcomes: vytorin efficacy international trial). J Am Heart Assoc 6(11):pii:e006901. https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006901
18. Mach F, Baigent C, Catapano AL et al (2019) 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 41(1):111–188. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455
19. Raal FJ, Giugliano RP, Sabatine MS et al (2014) Reduction in lipoprotein(a) with PCSK9 monoclonal antibody evolocumab (AMG 145): a pooled analysis of more than 1,300 patients in 4 phase II trials. J Am Coll Cardiol 63:1278–1288
20. Ross R, Glomset JA (1976) The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). N Engl J Med 295:369–377
21. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al (2017) Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 376:1713–1722
22. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS et al (1984) Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. Proc Natl Acad Sci 81:3883–3887
23. Szarek M, White HD, Schwartz GG et al (2019) Alirocumab reduces total nonfatal cardiovascular and fatal events: the ODYSSEY OUTCOMES trial. J Am Coll Cardiol 73:387–396
24. Vonbank A, Drexel H, Agewall S et al (2018) Reasons for disparity in Statin adherence rates between clinical trials and real world observations. A review. Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother 4(4):230–236. https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy028
25. Williams KJ, Tabas I (1995) The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 15:551–561



**Lesetipp**

### Entwicklung kardiovaskuläre Medizin 2019

Schwerpunktheft zu wichtigen Publikationen und Daten des vergangenen Jahres

In dieser Ausgabe bieten wir Ihnen kommentierende Reviews zu neuen wichtigen Publikationen und Daten des vergangenen Jahres 2019 an.

Ob sich aus den letztjährigen Entwicklungen neue Aspekte zu verändertem diagnostischem und/oder therapeutischem Vorgehen ergeben, erfahren Sie in *Der Kardiologe 02/2020* in folgenden Beiträgen.

- Jahresrückblick ischämische Herzerkrankung
- Herzklappenerkrankungen 2019
- Neuigkeiten Elektrophysiologie
- Elektrische Implantate
- Update Therapie der Herzinsuffizienz 2019
- Kardiologische Rehabilitation
- Wissenschaftslandschaft Deutschland

**Suchen Sie noch mehr zum Thema?**

Mit e.Med – den maßgeschneiderten Fortbildungsabos von Springer Medizin – haben Sie Zugriff auf alle Inhalte von SpringerMedizin.de. Sie können schnell und komfortabel in den für Sie relevanten Zeitschriften recherchieren und auf alle Inhalte im Volltext zugreifen.

**Weitere Infos zu e.Med finden Sie auf springermedizin.de unter „Abos“**