
Dyslipidämien

Statin- und 2-Komponenten-Cholesterinsenkung zur
Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen

Empfehlungen der ESC/EAS-Leitlinie 2019

Dr. med. Dörte Haderl

Inhalt

- Einleitung
- Dyslipidämien: Ursachen, Diagnose, Therapie
- Risikostratifizierung
- Kardiovaskuläre Risikokategorien
- LDL-C-Zielwerte
- Medikamentöse Therapie
- Therapieempfehlungen ESC/EAS
- Statine
 - Wechselwirkungen
 - Risikofaktoren und Nebenwirkungen
 - Statin-assoziierte Muskelsymptome
 - Wahl des Statins
- Management Wechselwirkungen
- Kombination Statin-Ezetimib
 - Starker Effekt Rosuvastatin/Ezetimib
 - Kombi effektiver als Verdopplung der Statindosis
 - Kombi effektiver bei hoher Cholesterinabsorption
 - Kombi zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse
- Statintherapie bei besonderen Personengruppen
- Zusammenfassung
- Literatur

Einleitung (1)

- Die Sinnhaftigkeit einer Statintherapie wird seit Jahren vor allem in der Laienpresse diskutiert, Skeptiker sprechen sogar von der großen Cholesterin-Lüge. Die Folgen der regelmäßigen Negativschlagzeilen sind verunsicherte Patienten, mangelnde Adhärenz und Therapieabbrüche.
- Es bestehen jedoch keine Zweifel, dass erhöhtes LDL-Cholesterin (LDL-C) zur Entwicklung von Atherosklerose beiträgt und damit das kardiovaskuläre Risiko erhöht¹.
- Zudem wurde durch Studien bewiesen, dass eine Senkung des Cholesterins die Prognose für kardiovaskuläre Erkrankungen verbessert: Die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ist umso niedriger, je niedriger der erreichte LDL-Cholesterinwert ist².
- Bewiesen ist ebenfalls das Konzept, dass es sich bei der Atherosklerose um eine entzündliche Erkrankung handelt. Medikamente zur vaskulären Prävention wie Statine wirken antientzündlich und antioxidativ (in-vitro-Ergebnisse)^{3,4}.

¹ Ference BA, Ginsburg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459–2472.

² Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.

³ Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:221–230.

⁴ Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:10–17.

Einleitung (2)

- Die Ergebnisse einer britischen Kohortenstudie (n = 29.797) zeigen, dass das niedrigste kardiovaskuläre Risiko bei therapieadhärenten Patienten beobachtet wurde, die eine hoch-intensive Therapie mit Statinen und/oder Ezetimib erhielten.
- Das höchste kardiovaskuläre Risiko allerdings lag bei nicht adhärennten Patienten mit niedrig-intensiver Therapie⁵.
 - Medikamente können nur wirken, wenn sie ausreichend dosiert und regelmäßig eingenommen werden.
 - Diese Fortbildung fokussiert auf den aktuellen Stand der medikamentösen Cholesterinsenkung bei Dyslipidämien zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse.

⁵Khunti K; Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. JAMA Netw Open. 2018;1(8):e185554.

Dyslipidämien

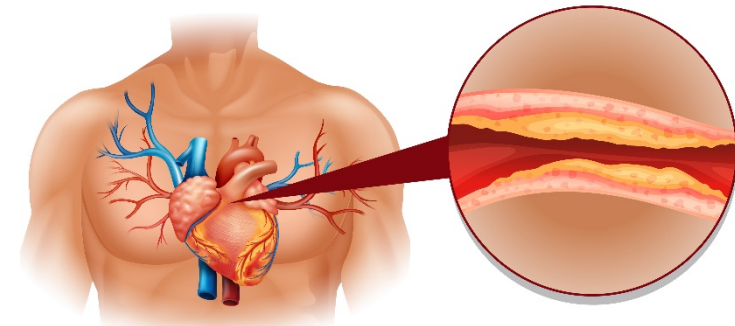
- **Dyslipidämien**

- sind charakterisiert durch erhöhte Plasmacholesterin- und/oder Triglycerid(TG)-Konzentrationen oder einen niedrigen HDL-Spiegel im Blut,
- verursachen in aller Regel keine Symptome, Xanthome der Sehnen sind jedoch möglich,
- zählen zu einem der größten Risikofaktoren in der Entstehung der Atherosklerose und somit symptomatischer Gefäßkrankheiten wie Schlaganfall, periphere arterielle Verschlusskrankheit und kardiovaskuläre Erkrankungen⁶.

Fettstoffwechselstörungen erhöhen das Risiko für atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen
© Shutterstock.com

- **Kardiovaskuläre Erkrankungen**, größtenteils verursacht durch Atherosklerose,

- sind ursächlich für > 4 Millionen Tote in Europa pro Jahr, wovon
- mehr Frauen (2,2 Millionen) als Männer (1,8 Millionen) betroffen sind,
- davon jedoch mehr Männer (490.000) als Frauen (193.000) unter 65 Jahren sterben⁷.



⁶Anne Carol Goldberg. Dyslipidämien. Ausgabe für medizinische Fachkreise. www.msmanuals.com (Zugriff Okt. 2019)

⁷Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. Eur Heart J 2015;36:26962705.

Ursachen

- Die **Ursachen** von Dyslipidämien sind **primär** (genetisch, z. B. familiäre Hypercholesterinämie) oder **sekundär**. Wichtige Ursachen sekundärer Dyslipidämien können sein:
 - Bewegungsarmer Lebensstil und übermäßige Aufnahme von gesättigten Fettsäuren, Cholesterin und Transfetten
 - Diabetes mellitus
 - Alkoholüberlastung
 - Chronische Nierenerkrankungen
 - Hypothyreose
 - Primäre biliäre Zirrhose und anderen cholestatische Lebererkrankungen
 - Medikamente (Betablocker, Thiaziddiuretika, Retinoide, hochwirksame antiretrovirale Substanzen, Cyclosporin, Tacrolimus, Östrogen, Progesterin und Glukokortikoide)⁶

⁶Anne Carol Goldberg. Dyslipidämien. Ausgabe für medizinische Fachkreise. www.msmanuals.com (Zugriff Okt. 2019)

Diagnose – Lipidbestimmung

Die **Diagnose** von Dyslipidämien erfolgt durch die Messung der Serumlipide. Die ESC/EAS Leitlinie (2019) empfiehlt⁸:

- TC-Bestimmung: zur Berechnung des Risikos mit z.B. Score-System erforderlich. (IC-Empfehlung)
- HDL-C-Bestimmung: kann die Risikoabschätzung verbessern. (IC-Empfehlung)
- LDL-C-Bestimmung: zur Berechnung des Risikos und für Screening, Diagnose und Management erforderlich (IC-Empfehlung).
- TG-Bestimmung: empfohlen im Rahmen der routinemäßigen Lipidanalyse. (IC-Empfehlung)
- Non-HDL: für die Risikoabschätzung v.a. bei Menschen mit hohen TG-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas oder sehr niedrigen LDL-C-Werten empfohlen (IC-Empfehlung).
- ApoB-Bestimmung: für die Risikoabschätzung v.a. bei Menschen mit hohen Triglycerid-Werten, Diabetes mellitus, Adipositas, metabolischem Syndrom oder sehr niedrigen LDL-C-Werten empfohlen (IC-Empfehlung). Die ApoB-Messung kann als Alternative zur LDL-C-Primärmessung und als Alternative gegenüber Non-HDL-C genutzt werden (IC-Empfehlung).
- Lp(a)-Bestimmung: mindestens einmal im Leben eines Erwachsenen empfohlen, um diejenigen mit hohen Werten > 180 mg/dl (> 430 nmol/l) zu identifizieren (Empfehlung IIaC).
- Lp(a)-Bestimmung: bei ausgewählten Patienten mit familiärer Vorgeschichte für eine kardiovaskuläre Erkrankung und für Personen, die an der Grenze zwischen moderatem und hohem Risiko liegen (Empfehlung IIaC).

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

Diagnose – Risikobewertung

- Die Lipidmessung sollte durch die Anamnese kardiovaskulärer Risikofaktoren wie
 - Ernährung,
 - Tabakkonsum,
 - Alkohol oder
 - mangelnde Bewegung sowie
 - Diabetes mellitus,
 - Hypertonie und
 - Familienanamneseergänzt werden⁶.
- Grundlage für die Therapie ist die Risikobestimmung in Patienten mit sehr hohem, hohem, moderaten oder niedrigem kardiovaskulärem Risiko mithilfe eines Risikoberechnungstools⁶.

⁶Anne Carol Goldberg. Dyslipidämien. Ausgabe für medizinische Fachkreise. www.msmanuals.com (Zugriff Okt. 2019)

Risikostratifizierung zur Primärprävention

- Das individuelle 10-Jahres Risiko einer Person, ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, lässt sich mit der kardiovaskulären Risikostratifizierung bestimmen⁸.
- Zur Bewertung wird in Europa häufig das SCORE-(systematic coronary risk estimation) Tool der ESC/EAS verwendet⁸.
- Weitere, länderspezifische Tools, die derzeit für viele europäische Länder aktualisiert werden⁸:
http://www.heartscore.org/de_DE
- Ein speziell für Hausärzte entwickeltes Tool zur Risikobestimmung ist Arriba (<https://arriba-hausarzt.de/>)
- Folgende Faktoren fließen in die Risikobewertung ein:
 - Geschlecht,
 - Alter,
 - Raucher/Nichtraucher,
 - systolischer Blutdruck und
 - Gesamtcholesterinwert.
- Das individuelle Risiko wird eingeteilt in **sehr hoch, hoch, moderat, niedrig**⁸.
- Der LDL-C-Zielwert richtet sich nach dem ermitteltem individuellen Risiko des Patienten⁸.

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

Kardiovaskuläre Risikokategorien

Sehr hoch:

Patienten mit

- dokumentierter atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung (klinisch oder Bildgebung). Darunter fallen ein früheres akutes Koronarsyndrom (Myokardinfarkt oder instabile Angina), stabile Angina, koronare Revaskularisation, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke sowie periphere Arterienerkrankungen.
- Diabetes mellitus mit entweder Zielorganschäden, einem oder mindestens drei Hauptrisikofaktoren oder einem frühen Beginn von Diabetes mellitus Typ 1 von langer Dauer (> 20 Jahre).
- schwerer chronischer Nierenerkrankung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²).
- einem berechneten SCORE > 10%^a.
- Familiäre Hypercholesterinämie mit atherosklerotisch kardiovaskulärer Erkrankung oder einem anderen großen Risikofaktor.

Hoch:

Patienten mit

- deutlich erhöhten Einzelrisikofaktoren, insbesondere Gesamtcholesterin > 8 mmol/l (> 310 mg/dl), LDL-C > 4,9 mmol/l (> 190 mg/dl) oder Blutdruck > 180/110 mmHg.
- mit familiärer Hypercholesterinämie ohne andere wesentliche Risikofaktoren.
- mit Diabetes mellitus ohne Zielorganschäden, mit Diabetes mellitus seit > 10 Jahren oder einem anderen zusätzlichen Risikofaktor.
- moderater chronischer Nierenerkrankung (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²).
- einem berechneten SCORE > 5% und < 10%^a.

Moderat:

- Junge Patienten (Diabetes mellitus Typ 1 < 35 Jahre; Diabetes mellitus Typ 2 < 50 Jahre) mit Diabetes mellitus seit < 10 Jahren, ohne andere Risikofaktoren. Berechneter SCORE > 1 % und < 5%^a.

Niedrig:

- Berechneter SCORE < 1%^a.

^afür das 10-jährige Risiko an einer tödlichen kardiovaskulären Erkrankung zu erkranken

LDL-C-Zielwerte

- Sehr hoch 10-Jahres-Risiko $\geq 10\%$**
 Patienten mit dokumentierter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung sowie Typ-2-Diabetikern und chronisch nierenkranke Patienten:
 Empfehlung*:
 LDL-C-Zielwert bei unter 55 mg/dl ($< 1,4$ mmol/l).
- Hohes 10-Jahres-Risiko 5–10%**
 Empfehlung*:
 LDL-C-Zielwert von < 70 mg/dl ($1,4 - < 1,8$ mmol/l).
- Moderates 10-Jahres Risiko 1–5%**
 Empfehlung*:
 LDL-Zielwert bei $70 - < 100$ mg/dl ($1,8 - 2,6$ mmol/l).
- Niedriges 10-Jahres Risiko $< 1\%$**
 Empfehlung*:
 LDL-C von $100 - < 116$ mg/dl ($2,6 - 3,0$ mmol/l)
 Änderung des Lebensstils, bei höheren LDL-C-Spiegeln $116 - 190$ mg/dl, bei Bedarf zusätzlich Medikamente.

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and untreated low-density lipoprotein cholesterol levels

	Total CV risk (SCORE) %	Untreated LDL-C levels					
		< 1.4 mmol/L (55 mg/dL)	1.4 to < 1.8 mmol/L (55 to < 70 mg/dL)	1.8 to < 2.6 mmol/L (70 to < 100 mg/dL)	2.6 to < 3.0 mmol/L (100 to < 116 mg/dL)	3.0 to < 4.9 mmol/L (116 to < 190 mg/dL)	≥ 4.9 mmol/L (≥ 190 mg/dL)
Primary prevention	< 1 , low-risk	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A
	≥ 1 to < 5 , or moderate risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	IIa/A	IIa/A
	≥ 5 to < 10 , or high-risk (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A	
Secondary prevention	≥ 10 , or at very-high risk due to a risk condition (see Table 4)	Lifestyle advice	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
	Class ^a /Level ^b	IIa/B	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A
	Very-high-risk	Lifestyle intervention, consider adding drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	IIa/A	I/A	I/A	I/A	I/A	I/A	

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

© ESC 2019

*Sind die empfohlenen Werte nicht zu erreichen, wird die Senkung des LDL-C-Zielwerts um mindestens 50% empfohlen.

Therapie nach ESC/EAS 2019 (1)

In den vergangenen Jahren lieferten zahlreiche Studien neue evidenzbasierte Erkenntnisse, die in der aktuellen ESC/EAS Leitlinie 2019 berücksichtigt werden⁸:

- Wichtigstes auslösendes Ereignis bei der Atherogenese: Die Retention von LDL-C und anderen cholesterinreichen Apolipoprotein-B-(Apo-B)-haltigen Lipoproteinen in der Arterienwand.
- Je niedriger die erreichten LDL-C-Werte sind, desto geringer das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse.
- Studien zur klinischen Sicherheit haben gezeigt, dass die anzustrebenden sehr niedrigen LDL-C-Werte unbedenklich sind / kein erhöhtes Risiko darstellen.
- Nicht länger eine "LDL-C-Hypothese", sondern Fakten: Erhöhte LDL-C-Werte hängen ursächlich mit atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankungen zusammen und die Senkung von LDL-C und anderen ApoB-haltigen Lipoproteinen reduzieren kardiovaskuläre Ereignisse so weit wie möglich.
- Zusätzlich zur Statintherapie verringern Ezetimib oder monoklonale Antikörper (PCSK9-Hemmer) weiter das Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen.

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

Therapie nach ESC/EAS 2019 (2)

- Die Mitglieder der ESC/EAS-Task-Force empfehlen
 - neue, niedrigere LDL-C-Zielwerte sowie
 - eine überarbeitete Risikostratifizierung,die besonders relevant ist für Patienten mit hohem und sehr hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse⁸.
- Absicht der Leitlinie ist, dass
 - mehr Ärzte das kardiovaskuläre Risiko durch Lipidmodifikation effizient und sicher reduzieren⁸.



Die LDL-C-Senkung hilft atherosklerotisch kardiovaskulären Erkrankungen vorzubeugen.
© Shutterstock.com

Therapie nach ESC/EAS 2019

- **Hauptindikation** für die Behandlung von Dyslipidämien ist die Prävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Therapie ist auch bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit indiziert. Das kardiovaskuläre Risiko soll mit einem evaluierten Risiko-Algorithmus berechnet werden⁸.
- Die **nichtmedikamentöse Therapie** besteht in der Anpassung der Ernährung, in der Gewichtsreduktion und regelmäßigem körperlichem Training sowie Tabakadhärenz und Alkoholkarenz⁸.
- **Medikamentöse Therapie** von Dyslipidämien
 - Statine
 - Cholesterinresorptionshemmer wie Ezetimib
 - Gallensäurebinder (allerdings keine Prognoseverbesserung bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung)
 - PCSK9-Hemmer

Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Letalität verbunden⁸.

Therapieziele LDL-C: „The lower the better“

Patienten*	LDL-C-Reduktion gegenüber Ausgangswert	LDL-C-Zielwert	Empfehlung ESC/EAS
Sekundärprävention für Patienten mit sehr hohem Risiko	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	IA
Primärprävention für Personen mit sehr hohem Risiko (ohne Familiäre Hypercholesterinämie)	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	IC
Primärprävention für Personen mit Familiärer Hypercholesterinämie mit sehr hohem Risiko	> 50%	< 1,4 mmol/L (< 55 mg/dL)	IIaC
Für Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen, die innerhalb von 2 Jahren ein zweites vaskuläres Ereignis erleben, bei maximal verträglicher Statintherapie		< 1,0 mmol/L (< 40 mg/dL)	IIbB
Bei Patienten mit hohem Risiko	> 50%	< 1,8 mmol/L (< 70 mg/dL)	IA
Bei Personen mit mittlerem Risiko		< 2,6 mmol/L (< 100 mg/dL)	IIaA
Bei Personen mit geringem Risiko		< 3,0 mmol/L (< 116 mg/dL)	IIbA

*Grundlage für die Therapie ist die Risikobestimmung in Patienten mit sehr hohem, hohem, moderaten oder niedrigen kardiovaskulärem Risiko. nach ESC/EAS-Leitlinie 2019⁸

Medikamentöse Therapie

- Zum Repertoire der Lipidsenker gehören neben den Statinen nun auch PCSK9-Hemmer und der Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib⁸.
- Mit den Lipidsenkern und ihren Kombinationen lassen sich die Zielwerte erreichen⁸.
- Werden die Zielwerte nicht erreicht, sollte die Kombination Statin-Ezetimib eingesetzt werden (neuerdings Klasse-I-Empfehlung der ESC/EAS-Leitlinie)⁸.
- Werden auch dann die Zielwerte nicht erreicht, ist bei hohem oder sehr hohem Risiko die Zugabe eines PCSK9-Hemmers denkbar⁸.

Zu erwartende klinische Vorteile der medikamentösen Zielwerttherapie mit Lipidsenkern

Behandlung	LDL-C-Reduktion
Gallensäurebinder	~ 18–25%
Moderat intensive Statintherapie	~ 30 %
Hoch intensive Statintherapie	~ 50 %
Hoch intensive Statintherapie plus Ezetimib	~ 65 %
PCSK9-Inhibitor	~ 60 %
PCSK9 Inhibitor plus hoch intensive Statintherapie	~ 75 %
PCSK9 Inhibitor plus hoch intensive Statintherapie plus Ezetimib	~ 85 %

nach ESC/EAS-Leitlinie 2019⁸

Fazit: Empfehlungen ESC/EAS (1)

- Verschreibung eines **hoch potenten Statins** bis zur höchsten verträglichen Dosis, um das individuelle Risikolevel zu erreichen. (IA-Empfehlung)
- Werden die Ziele mit der maximal verträglichen Dosis eines Statins nicht erreicht, ist die **Kombination mit Ezetimib** empfohlen. (IB-Empfehlung)
- In der Primärtherapie zur Prävention von Patienten mit sehr hohem Risiko, aber ohne familiäre Hypercholesterinämie, wird die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen, wenn die Ziele mit der maximal tolerierten Dosis Statin-Ezetimib nicht erreicht werden. (IIbC-Empfehlung)
- In der Sekundärtherapie zur Prävention von Patienten mit sehr hohem Risiko, aber ohne familiäre Hypercholesterinämie, wird die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen, wenn die Ziele mit der maximal tolerierten Dosis Statin-Ezetimib nicht erreicht werden. (IA-Empfehlung)

Fazit: Empfehlungen ESC/EAS (2)

- Für Hochrisiko-Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie wird die Kombination mit einem PCSK9-Inhibitor empfohlen, wenn die Ziele mit der maximal tolerierten Dosis Statin-Ezetimib nicht erreicht werden. (IC-Empfehlung)
- Wird die Statintherapie in keiner Dosierung vertragen, kann Ezetimib verabreicht werden. (IIaC-Empfehlung)
- Wird die Statintherapie in keiner Dosierung vertragen, kann die Kombination Ezetimib-PCSK9-Inhibitor verabreicht werden. (IIbC-Empfehlung)
- Werden die Ziele nicht erreicht, wird die Kombination Statin-Gallensäurebinder empfohlen. (IIbC-Empfehlung)

Statine

Derzeit sind die Statine Rosuvastatin, Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Fluvastatin, Pravastin und Pitavastatin erhältlich.

Die unterschiedlichen Eigenschaften zeigen sich auch in der klinischen Wirksamkeit. Mit Rosuvastatin oder Atorvastatin können bereits mit deutlich geringeren Dosierungen höhere LDL-C-Senkungen erreicht werden.

Dosierungsbereiche und Äquivalenzdosen verschiedener Statine⁹

LDL-C-Senkung (%)	Rosuvastatin	Atorvastatin	Simvastatin	Lovastatin	Fluvastatin	Pravastatin
15–20					20 mg	10 mg
20–25				10 mg	40 mg	20 mg
25–30			10 mg	20 mg		40 mg
30–35			20 mg	40 mg	80 mg	
35–40		10 mg		80 mg		
40–45	5 mg	20 mg	40 mg			
45–50	10 mg	40 mg	80 mg			
50–55	20 mg	80 mg				
55–60	40 mg					

⁹ Modifiziert nach Krieg B. Das Risiko der Statine – Nutzen-Risiko-Verhältnis ist nicht endgültig geklärt. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-37-2015/das-risiko-der-statine> (Zugriff Okt. 2019)

Wechselwirkungen

- Statine unterscheiden sich in ihrer Absorption, Bioverfügbarkeit, Plasmaproteinbindung, Ausscheidung und Lipophilie.
- Lovastatin und Simvastatin sind Prodrugs, alle anderen verfügbaren Statine sind aktive Formen.
- Die Bioverfügbarkeit von Simvastatin und Lovastatin ist gering, bedingt durch den hohen First-Pass-Effekt.
- Statine werden überwiegend über die Isoenzyme CYP3A4 und CYP2C9 des Cytochrom-P450-Systems metabolisiert. Ausnahmen sind Rosuvastatin, Pravastatin und Pitavastatin, die keine klinisch relevanten Wechselwirkungen über das CYP-System aufweisen.
- Bei anderen Statinen sind daher Wechselwirkungen mit CYP-Inhibitoren wie Grapefruitsaft oder Arzneistoffen wie z. B. Fibraten, Ciclosporin, HIV-/Hepatitis-C-Proteaseinhibitoren und Kurzzeittherapeutika wie Makrolidantibiotika, Azol-Antymykotika zu beachten.

Table 10 Drugs potentially interacting with statins metabolized by cytochrome P450 3A4 leading to increased risk of myopathy and rhabdomyolysis

Anti-infective agents	Calcium antagonists	Other
Itraconazole	Verapamil	Ciclosporin
Ketoconazole	Diltiazem	Danazol
Posaconazole	Amlodipine	Amiodarone
Erythromycin		Ranolazine
Clarithromycin		Grapefruit juice
Telithromycin		Nefazodone
HIV protease inhibitors		Gemfibrozil

Adapted from Egan and Colman,²⁵⁷ and Wiklund et al.²⁵⁸

HIV = human immunodeficiency virus.

© ESC 2019

Risikofaktoren und Nebenwirkungen

- Neben Interaktionen mit Medikamenten gibt es weitere Risikofaktoren der Statineinnahme wie
 - hohe Statin-Dosis,
 - Alter > 80 Jahre,
 - niedriges Körpervolumen,
 - Einschränkungen der Nieren-, Leberfunktion,
 - Erkrankungen wie D. mellitus,
 - akute Infektionen,
 - Hypothyreose,
 - Vitamin-D-Mangel.
- Obwohl Statine im Allgemeinen sehr gut verträglich sind, verursachen sie spezifische unerwünschte Ereignisse (vollständige Angaben s. Arzneimittel-Fachinformation):
 - Muskelsymptome,
 - nachteilige Auswirkungen auf die Leber sowie Nieren,
 - leicht erhöhtes Risiko für Diabetes mellitus,
 - hämorrhagischen Schlaganfall
 - Osteoporose.

Statin-assoziierte Muskelsymptome

- Statin-assoziierte Muskelsymptome (SAMS):
 - häufigste Nebenwirkung von Statinen und
 - Hauptgrund für Non-Adhärenz und Therapieabbruch
 - > mehr negative kardiovaskuläre Ereignisse
- Myopathie und Rhabdomyolyse treten selten unter einer Statin-Monotherapie auf, das Risiko erhöht sich jedoch mit steigender Dosis und interagierenden Medikamenten.
- Management von SAMS und das Bestimmen der maximal verträglichen Statindosis sind entscheidend für die effektive Behandlung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen.
- Empfehlung NLA's Muscle Safety Expert Panel:
 - optimal ist die Behandlung mit einem lang wirksamen Statin, wie z.B. Rosuvastatin oder Atorvastatin, wobei Atorvastatin mehr Potenzial für Arzneimittelwechselwirkungen und höhere Muskelkonzentration als Rosuvastatin haben kann.
- Statin-assoziierte Muskelsymptome (statin-associated muscle symptoms, SAMS) sind eine klinisch bedeutsame Nebenwirkung der Statine, die häufig zum Abbruch der Statintherapie führen.



© Shutterstock.com

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

¹⁰Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, et al; SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). Atheroscler Suppl. 2017;26:45-55.

Wahl des Statins

- Der teils erhebliche Unterschied im Metabolismus der Statine sollte bei der Wahl des Statins beachtet werden. Bis auf Rosuvastatin und Pravastatin interagieren derzeit alle erhältlichen Statine mit dem CYP-System.
- Die Statine Simvastatin, Lovavastatin und Atorvastatin sind Substrate von CYP3A4, sie werden vorrangig metabolisiert.
- Die Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren ist für Simvastatin, Lovavastatin und Atorvastatin kontraindiziert. Eine Komedikation mit einem CYP3A4 ist bei den übrigen Statinen möglich, sollte jedoch mit Vorsicht und unter Überwachung stattfinden.

Wirkstoff	Metabolismus	Begleitmedikation mit CYP3A4-Inhibitoren
Rosuvastatin	Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450	mit Vorsicht
Pravastatin	Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450	mit Vorsicht
Fluvastatin	Metabolisierung über CYP2C9 und andere CYP-Enzyme; wenig über CYP3A4	mit Vorsicht
Pitavastatin	Keine signifikante Metabolisierung über Cytochrom P450 (CYP2C9 und in geringem Umfang CYP2C8)	mit Vorsicht
Simvastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Lovavastatin	CYP3A4	kontraindiziert
Atorvastatin	CYP3A4	Kontraindiziert bzw. vermeiden

Management Wechselwirkungen

Wenn die Therapie mit einem CYP3A4-Inhibitor zusätzlich zur Statintherapie unumgänglich ist, sollte

- die Statingabe kurzfristig pausiert werden.
- bei langfristig notwendiger Behandlung mit einem potenten CYP3A4-Hemmer auf ein alternatives Statin umgestellt werden, das nicht über über CYP3A4 metabolisiert wird.
- Bei gleichzeitiger Behandlung mit einem moderaten CYP3A4-Inhibitor gegebenenfalls die Statindosis reduzieren (s. jeweilige Fachinformation).

Generell sollte

- die Indikation für die Medikamentengabe und/oder Dosis überprüft werden.
- Wechselwirkungen/Kontraindikationen beachtet werden.
- Patient/in und Laborparameter überwacht und die Kreatininkinase beobachtet werden.
- der Patient/in über die Symptome einer Myopathie informiert und dafür sensibilisiert werden.

Therapiealgorithmus bei SAMS

Empfohlener Therapiealgorithmus bei SAMS:

- Zeit für Besprechung mit Patienten nehmen
- Statineinnahme für 2 bis 4 Wochen pausieren
- Therapie mit gleichem Statin in niedriger Dosis erneut beginnen oder auf anderes Statin wechseln
- Statindosis langsam zu maximal verträglicher Dosis erhöhen

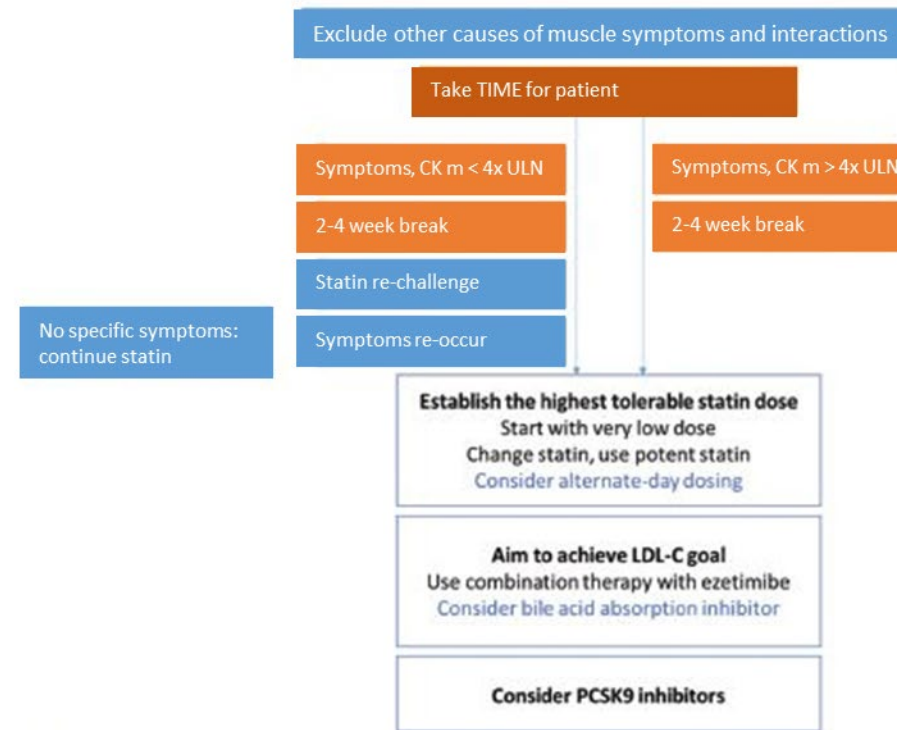


Fig. 1. SAMS algorithm. An algorithm for the management of statin-attributed muscle-related symptoms created by the expert working group [2]. CK, creatine kinase; SAMS, statin-associated muscle symptoms; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PCSK9, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9; ULN, upper level of normal. Adapted from Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. Eur Heart J 2015;36(17):1012-22.

Empfehlung ESC/AES: Nächster Schritt
Kombination mit Ezetimib

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

¹⁰Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, et al; SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). Atheroscler Suppl. 2017;26:45-55.

Kombination Statin-Ezetimib

ESC/EAS-Empfehlung: Werden die Ziele mit der maximal verträglichen Dosis eines Statins nicht erreicht, ist die **Kombination mit Ezetimib** empfohlen (IB-Empfehlung, ESC/EAS-Leitlinie 2019).

Auch bei einem hochdosierten Behandlungsschema oder einer maximal verträglichen Statindosis können Behandlungsziele von LDL-C, je nach Risikoprofil des Patienten, nicht erreicht werden.

Die Kombinationstherapie mit Ezetimib ist eine effektive Behandlungsoption, da sie eines der wenigen hypolipämischen Medikamente mit nachgewiesenem Schutz vor atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen ist.

- Ezetimib in Monotherapie kann LDL-C um 15–22% senken.
- Ezetimib in Kombination mit einer Statintherapie kann den LDL-C-Spiegel bei Patienten mit Hypercholesterinämie mit/ohne koronarer Herzerkrankung um zusätzliche 21–27% reduzieren.
- In Statin-naiven Patienten führt die Kombination Statin-Ezetimib zu einer 15%ig höheren Reduzierung von LDL-C verglichen mit den gleichen Statinen und Dosierungen einer Monotherapie.
- Die Statin-Ezetimib-Kombination reduziert stärker als Verdopplung der Statindosis.

Starker Effekt Rosuvastatin/Ezetimib

Gravity-Studie

- **Wirkungsvergleich:**
Rosuvastatin 10 oder 20 mg plus Ezetimib 10 mg (Rsv10/Eze10 und Rsv20/Eze10) vs. Simvastatin 40 mg und 80 mg plus Ezetimib 10 (Sim40/Eze10 und Sim80/Eze10) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) oder gleichwertigem KHK-Risiko.
- **Ergebnisse:**
 - Signifikant größere ($p < 0,05$) Senkung von LDL-C und anderen Lipiden mit Rsv20/Eze10 vs. Sim40/Eze10 und Sim80/Eze10 und mit Rsv10/Eze10 vs. Sim40/Eze10.
 - Ein signifikant größerer Anteil der Patienten erreichte die LDL-C-Ziele von < 100 mg/dl und < 70 mg/dl mit einem Rsv20/EZE10 vs. Sim40/Eze10 und Sim80/Eze10 und mit Rsv10/Eze10 vs. Sim40/Eze10.
 - Die Kombinationstherapie konnte LDL-C um weitere 10–14% im Vergleich zur Monotherapie senken.
 - Die Sicherheitsprofile von Rosuvastatin/Ezetimib- und Simvastatin/Ezetimib-Kombinationen waren vergleichbar.

Kombi effektiver als Verdopplung der Statindosis

Zusammenfassende Ergebnisse der Gravity-Studie:

- Die Kombination Rosuvastatin-Ezetimib reduziert LDL-C effektiver als die Verdopplung der Statindosis:
- Die zusätzliche Senkung durch die Kombination mit Ezetimib beträgt ca. 12 %
- Bei Dosissteigerung eines Statins auf die nächsthöhere Dosis kann eine zusätzliche LDL-C-Senkung um ca. 6–7% erreicht werden.
 - Die Co-Verabreichung von Rosuvastatin 10 oder 20 mg plus Ezetimib erzielte signifikante Verbesserungen.



¹²Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. Atherosclerosis 2014;232:86-93.

Kombi effektiver bei hoher Cholesterinabsorption

- Proper-Studie: Intensive LDL-C-reduzierende Behandlung (LDL-C < 70 mg/dl) mit Pitavastatin und Ezetimib im Vergleich zu einer Standardbehandlung (LDL-C < 70 mg/dl) mit Pitavastatin bei 1734 Patienten mit Dyslipidämie und akutem Koronarsyndrom.
- Primärer Endpunkt: nicht-tödlicher MI oder Schlaganfall, instabile Angina, Revaskularisierung, medianer Beobachtungszeitraum: 3,8 Jahre.
- Bedingt durch die (ungeplant) geringere Probandenzahl insgesamt kein Vorteil einer intensiven LDL-C Senkung,
- jedoch ein Vorteil in der Untergruppe der Patienten mit hoher Cholesterinresorption (Nachweis durch hohen Sitosterol-Spiegel vor Studienbeginn).

Fazit: Die Studie liefert Hinweise, dass Patienten mit Dyslipidämie aufgrund erhöhter Cholesterinabsorption von einer Kombinationstherapie profitieren.

Kombi zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse

- Das IQWiG wurde im November 2018 mit einer erneuten Nutzenbewertung von Ezetimib beauftragt, welche in Form eines beschleunigten Verfahrens („Rapid Report“) durchgeführt wurde
- Laut Rapid Report IQWiG vom September 2019¹⁴ zeigt die Kombinationstherapie mit Ezetimib bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder akutem Koronarsyndrom einen höheren Nutzen zur Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Statin alleine:
 - Für die Endpunkte nicht tödlicher Myokardinfarkt und nicht tödlicher Schlaganfall zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied der Kombinationstherapie zur Statin-Monotherapie.
 - Für den kardiovaskulären Tod zeigte sich kein signifikanter Unterschied.
 - Für weitere Endpunkte ergab sich jeweils kein Anhaltspunkt für höheren/geringeren Nutzen/Schaden der Kombinationstherapie im Vergleich zur Statin-Monotherapie

Statintherapie bei besonderen Personengruppen (1)

Ältere Personen

- Der Nutzen von Statinen in der Sekundärprävention ist belegt: Statine reduzieren vaskuläre Ereignisse unabhängig vom Alter, auch bei Menschen über 75 Jahren.
- Der Nutzen einer Primärtherapie bei Älteren ohne kardiovaskuläre Anamnese ist nicht abschließend geklärt. Einer aktuellen Metaanalyse zufolge gibt es für die Statintherapie bei Patienten über 75 Jahre keine klaren Hinweise für einen Nutzen¹⁵.
- Die Empfehlungen der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie für Ältere lauten⁸:
 - Die Statintherapie wird Menschen > 65 Jahre mit atherosklerotischen kardiovaskulären Herzerkrankungen empfohlen (IA-Empfehlung)
 - Die Primärtherapie mit Statinen wird Älteren < 75 Jahre abhängig von den Risikofaktoren empfohlen (IA-Empfehlung)
 - Die Primärtherapie mit Statinen für Ältere > 65 Jahre kann erwogen werden, wenn ein hohes oder sehr hohes Risiko für atherosklerotische kardiovaskuläre Herzerkrankungen existiert (IIbB-Empfehlung)
 - Die Therapie soll bei Personen mit Niereninsuffizienz und/oder dem Risiko für Wechselwirkungen mit einer geringen Dosis gestartet werden. (IC-Empfehlung)

⁸Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. Atherosclerosis. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]

¹⁵Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393:407-415.

Statintherapie bei besonderen Personengruppen (2)

Personen mit Diabetes mellitus

- Die Wirksamkeit von Statinen bei der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen und zur Verringerung der Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus unabhängig vom Geschlecht ist gezeigt. Die Statintherapie ist daher die First-Line-Medikation zur Senkung von LDL-C und des Risikos kardiovaskulärer Ereignisse.
- Die Empfehlungen der aktuellen ESC/EAS-Leitlinie für Personen mit Diabetes mellitus lauten⁸:
 - Bei Patienten mit Typ 2 DM mit sehr hohem Risiko wird eine LDL-C-Reduktion von > 50% gegenüber dem Ausgangswert und ein LDL-C-Zielwert von < 1,4 mmol/l (< 55 mg/dl) empfohlen. (IA-Empfehlung)
 - Bei Patienten mit Typ 2 DM mit hohem Risiko wird eine LDL-C Reduzierung von > 50% gegenüber dem Ausgangswert und einem LDL-C-Zielwert von < 1,8 mmol/l (< 70 mg/dl) empfohlen. (IA-Empfehlung)
- Statine werden bei Patienten mit Typ 1 DM mit hohem oder sehr hohem Risiko empfohlen. (IA-Empfehlung)
- Eine Intensivierung der Statintherapie sollte vor einem Wechsel zur Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. (IIaC-Empfehlung)
- Wird das LDL-C Ziel nicht erreicht, wird die Statinkombination mit Ezetimib empfohlen. (IIaB-Empfehlung)
- Eine Statintherapie in der Prämenopause wird Patientinnen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft in Betracht ziehen oder nicht verhüten, nicht empfohlen. (IIIC-Empfehlung)
- Die Statintherapie kann für Typ 1- und -2-Patienten im Alter von < 30 Jahren in Betracht gezogen werden, bei Nachweis von Organschäden und/oder einem LDL-C-Wert > 2,5 mmol/l, solange keine Schwangerschaft geplant ist. (IIB-Empfehlung)

Statintherapie bei besonderen Personengruppen (3)

Personen mit Schlaganfall

- Patienten mit Schlaganfall oder Transitorischer ischämischer Attacke sollten eine intensive LDL-C-senkende Therapie erhalten. (IA-Empfehlung)

Personen mit sehr hohem Risiko mit akutem Koronarsyndrom

- Für alle Patienten ohne Kontraindikationen wird eine früh eingeleitete hochdosierte Statintherapie empfohlen. (IA-Empfehlung)
- Der Lipidspiegel sollte nach 4–6 Wochen neu bewertet werden, um zu bestimmen, ob eine Senkung von > 50% gegenüber dem Basiswert und dem LDL-C-Zielwert und Zielniveau von < 1,4 mmol/l (<55 mg/dl) erreicht wurde. (IIaC-Empfehlung)
- Wird das LDL-C-Zielwert nach 4–6 Wochen nicht mit der maximal verträglichen Statindosis erreicht, ist die Kombination mit Ezetimib empfohlen. (IB-Empfehlung)

- Wird das LDL-C-Zielwert nach 4–6 Wochen nicht mit der maximal verträglichen Statindosis und Ezetimib erreicht, ist die zusätzliche Gabe mit PCSK9 empfohlen. (IB-Empfehlung)
- Bei Patienten mit Statintoleranz oder wenn ein Statin kontraindiziert ist, sollte Ezetimib berücksichtigt werden. (IIaC-Empfehlung)

Personen mit sehr hohem Risiko und anstehender perkutaner Koronarintervention

- Routinemäßige Vorbehandlung mit einer hohen Statindosis sollte in Betracht gezogen werden (IIaB-Empfehlung)

Statintherapie bei besonderen Personengruppen (4)

Personen mit chronischer Herzinsuffizienz oder Herzklappenerkrankungen

- Eine Lipidsenkungstherapie wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen. (IIIA-Empfehlung)
- Eine lipidsenkende Behandlung bei Patienten mit Aortenklappenstenose ohne koronare Herzerkrankung zur Verlangsamung der Progression der Aortenklappenstenose wird nicht empfohlen. (IIIA-Empfehlung)

Personen mit sehr hohem Risiko und anstehender perkutaner Koronarintervention

- Routinemäßige Vorbehandlung mit einer hohen Statindosis sollte in Betracht gezogen werden (IIaB-Empfehlung)

Personen mit chronischer Nierenerkrankung

- Es wird empfohlen, dass Patienten mit Nierenerkrankungen (Kategorie 3–5) einem hohen bzw. sehr hohen Risiko für atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen zugeordnet werden. (IA-Empfehlung)
- Statine oder die Statin/Ezetimb-Kombination wird bei Patienten ohne Dialyse empfohlen. (IA-Empfehlung)
- Bei Patienten, die bereits Statine, Ezetimib oder die Kombination Statin/Ezetimib einnehmen, und bei denen eine Dialyse notwendig wird, sollte die Medikation fortgesetzt werden. (IIaC-Empfehlung)
- Bei Patienten mit dialyseabhängiger chronischer Nierenerkrankung, aber ohne atherosklerotisch kardiovaskuläre Ereignisse, wird eine Statintherapie nicht empfohlen. (IIIA-Empfehlung)

Zusammenfassung „The lower, the better“

- Im August 2019 erschien die aktualisierte Leitlinie der beiden großen europäischen Fachgesellschaften European Society of Cardiology (ESC) und European Atherosclerosis Society (EAS) zum Management von Dyslipidämien.
- Anlass zur Aktualisierung der Leitlinie aus dem Jahr 2016 waren zahlreiche neue Studienergebnisse.
- Zielsetzung der kardiologischen Fachgesellschaften ist, Dyslipidämien und damit kardiovaskuläre Erkrankungen zu reduzieren bzw. vorzubeugen und dass mehr Ärzte das kardiovaskuläre Risiko durch Lipidmodifikation effizient und sicher reduzieren.
- Die Leitlinie umfasst eine Reihe von neuen oder aktualisierten Empfehlungen, die medikamentöse Senkung von LDL-(low density lipoprotein-) Cholesterin zählt zu den wichtigsten.
- Die neuen europäischen Leitlinien zum Management von Dyslipidämien empfehlen für bestimmte Hochrisiko-Patienten eine im Vergleich zur Leitlinie aus dem Jahr 2016 noch striktere LDL-C-Senkung auf Werte unter 55 mg/dl zur Prävention von kardiovaskulären Ereignissen.
- Der neue Maßstab lautet „The lower, the better“
- Wird die Senkung mit einer Statin-Monotherapie nicht erreicht, soll zusätzlich Ezetimib verabreicht werden.
- Wird auch mit der Kombinationstherapie Statin-Ezetimib der Zielwert nicht erreicht, ist die zusätzliche Gabe eines PCSK9-Inhibitors empfohlen.

Literatur

1. Ference BA, Ginsburg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017; 38: 2459–2472.
2. Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:485-94.
3. Mortensen MB, Falk E, Li D, et al. Statin trials, cardiovascular events, and coronary artery calcification: implications for a trial-based approach to statin therapy in MESA. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:221–230.
4. Pedersen TR. Pleiotropic effects of statins: evidence against benefits beyond LDL-cholesterol lowering. *Am J Cardiovasc Drugs* 2010;10:10–17.
5. Khunti K; Danese MD, Kutikova L, et al. Association of a Combined Measure of Adherence and Treatment Intensity With Cardiovascular Outcomes in Patients With Atherosclerosis or Other Cardiovascular Risk Factors Treated With Statins and/or Ezetimibe. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e185554.
6. Anne Carol Goldberg. Dyslipidämien. Ausgabe für medizinische Fachkreise. www.msmanuals.com (Zugriff Okt. 2019)
7. Townsend N, Nichols M, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe—epidemiological update 2015. *Eur Heart J* 2015;36:26962705.
8. Authors/Task Force Members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Aug 31. [Epub ahead of print]
9. Krieg B. Das Risiko der Statine – Nutzen-Risiko-Verhältnis ist nicht endgültig geklärt. <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2015/daz-37-2015/das-risiko-der-statine> (Zugriff Okt. 2019)
10. Laufs U, Filipiak KJ, Gouni-Berthold I, et al; SAMS expert working group. Practical aspects in the management of statin-associated muscle symptoms (SAMS). *Atheroscler Suppl*. 2017;26:45-55.
11. Arzneiverordnung in der Praxis Band 42, Ausgabe 4. <https://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/AVP/Artikel/201504/162h/index.php> (Zugriff Okt. 2019)
12. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Raya JL, et al. Efficacy, safety and effect on biomarkers related to cholesterol and lipoprotein metabolism of rosuvastatin 10 or 20 mg plus ezetimibe 10 mg vs. simvastatin 40 or 80 mg plus ezetimibe 10 mg in high-risk patients: Results of the GRAVITY randomized study. *Atherosclerosis* 2014;232:86-93.
13. Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R, et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017;38:2264-2276.
14. G-BA, IQWiG. Ezetimib zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Rapid Report A18–83 vom 03.09.2019
15. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet*. 2019;393:407-415.