



# Arzneiverordnung in der Praxis

THERAPIEMPFEHLUNGEN DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT

3. AUFLAGE 2012

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

# FETTSTOFF- WECHSEL- STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN

FETTSTOFF-  
WECHSEL-  
STÖRUNGEN



Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft

## Evidenz in der Medizin

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels bzw. einer therapeutischen Maßnahme kann nur dann als nachgewiesen gelten, wenn hierzu Belege, das heißt eine ausreichende „Evidenz“, aus validen klinischen Prüfungen vorliegen.

In der Wertigkeit haben Nachweise zum Erreichen bedeutender therapeutischer Ziele wie Reduktion von Morbidität und Mortalität Vorrang vor Nachweisen der Beeinflussung von Surrogatparametern wie z. B. Senkung von Blutdruck, HbA1c oder LDL-Cholesterin. Der Wirksamkeitsnachweis sollte wichtigste Grundlage für eine therapeutische Entscheidung sein. Die Indikationsstellung zur Therapie muss ebenso unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie erwünschte Zusatzwirkungen berücksichtigen, für die allerdings oft eine vergleichbare Evidenz nicht vorliegt.

Die Therapieempfehlungen versuchen, insbesondere mit den „**Kategorien zur Evidenz**“ transparent zu machen, für welchen Wirkstoff und für welche Indikation eine Wirksamkeit belegt ist. Ergebnisse klinischer Studien können aber nur eine Grundlage der ärztlichen Therapieentscheidung sein, da eine Vielzahl individueller Gegebenheiten des einzelnen Patienten berücksichtigt werden muss und Unterschiede zwischen Studien- und Versorgungsrealität die Regel sind. Hinzu kommt, dass es nicht für alle therapeutischen Maßnahmen Belege zur Wirksamkeit gibt bzw. geben kann. Auch für diese Situation finden sich in den Therapieempfehlungen Hinweise. Letztlich ist der Arzt hier gefordert, auf der Basis bislang vorliegender Kenntnisse und Erfahrungen den Patienten auf bestmögliche Weise zu beraten und zu begleiten.

### Kategorien zur Evidenz



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie) bzw. durch valide Metaanalysen oder systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Positive Aussage gut belegt.



Aussage (z. B. zur Wirksamkeit) wird gestützt durch zumindest eine adäquate, valide klinische Studie (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie). Positive Aussage belegt.



Negative Aussage (z. B. zu Wirksamkeit oder Risiko) wird gestützt durch eine oder mehrere adäquate, valide klinische Studien (z. B. randomisierte kontrollierte klinische Studie), durch valide Metaanalysen bzw. systematische Reviews randomisierter kontrollierter klinischer Studien. Negative Aussage gut belegt.



Es liegen keine sicheren Studienergebnisse vor, die eine günstige oder schädigende Wirkung belegen. Dies kann begründet sein durch das Fehlen adäquater Studien, aber auch durch das Vorliegen mehrerer, aber widersprüchlicher Studienergebnisse.

# Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen

3. Auflage 2012

Arzneiverordnung in der Praxis, Band 39  
Sonderheft 1 (Therapieempfehlungen), Mai 2012

<b>VORWORT</b> .....	<b>4</b>
<b>GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
Vorbemerkungen zur Pathologie, Pathophysiologie und Epidemiologie . . .	5
Definition und Klassifikation .....	6
Diagnostik .....	8
<b>THERAPIE</b> .....	<b>10</b>
I. Hypercholesterinämie .....	10
Indikationsstellung zur Therapie .....	10
Nichtmedikamentöse Therapie .....	11
Pharmakotherapie .....	13
Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen .....	18
Weiterführende therapeutische Verfahren .....	28
II. Kombinierte Hyperlipidämie .....	28
III. Hypertriglyzeridämie .....	28
Hinweise zu sekundären Fettstoffwechselstörungen .....	30
Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen .....	31
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>33</b>
<b>LITERATUR</b> .....	<b>35</b>
<b>ANHANG</b> .....	<b>44</b>
Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik .....	44
Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren .....	47

---

Myokardinfarkt und Schlaganfall gehören zu den häufigsten Todesursachen in Deutschland (1). Vor dem Hintergrund der Assoziation kardiovaskulärer Ereignisse mit unterschiedlichen Risikofaktoren gibt die neue Leitlinie der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) einen aktualisierten Überblick zum Stellenwert der medikamentösen Behandlung von Fettstoffwechselstörungen für die kardiovaskuläre Prävention.

Zum Zeitpunkt des Erscheinens der ersten Empfehlungen zur Therapie von „Fettstoffwechselstörungen“ der AkdÄ im Jahre 1996 (2) lagen Ergebnisse aus den ersten beiden größeren Studien zur Sekundär- und Primärprävention mit Statinen – die 4S- und die WOSCOP-Studie (3;4) – vor. Diesen folgten zahlreiche randomisierte kontrollierte Studien mit verschiedenen lipidsenkenden Wirkstoffen, die ebenso wie inzwischen publizierte Metaanalysen bzw. systematische Reviews eine Neubewertung auf Basis der aktuellen Datenlage erforderten. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien sind in dieser Neuauflage der Therapieempfehlungen zu „Fettstoffwechselstörungen“ berücksichtigt.

Neben der Bewertung, für welche dieser Arzneistoffe ausreichende Belege anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Wirksamkeit in der Primär- und Sekundärprävention vorliegen, nimmt die Leitlinie auch zu den Kriterien der individuellen Indikationsstellung und des praktischen Vorgehens Stellung. Von besonderer Bedeutung ist dabei eine kritische Indikationsstellung zur primärpräventiven Therapie, die sich nicht am numerischen Wert oder Vorhandensein einzelner Risikofaktoren wie z. B. der LDL-Cholesterinkonzentration oder eines Diabetes mellitus, sondern am individuellen kardiovaskulären Gesamtrisiko orientieren sollte. Die begrenzten Effektraten und das bei zumeist lebenslanger Einnahme nicht zu vernachlässigende Risiko unerwünschter Wirkungen sind gerade bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen auch mit in die Nutzen-Risiko-Abwägung einzubeziehen.

Die Therapieempfehlungen befassen sich darüber hinaus mit Vorteilen und Nachteilen unterschiedlicher Strategien der Arzneimitteltherapie, mit der Kombinationstherapie und der Behandlung spezieller Fettstoffwechselstörungen, wie z. B. der Hypertriglyzeridämie oder bei Diabetes mellitus.

Die Therapieempfehlungen lagen der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) zur Kommentierung vor. Die Therapieempfehlungen repräsentieren den Konsens der an der Erarbeitung beteiligten Mitglieder und des Vorstandes der AkdÄ.

Prof. Dr. med. R. Lasek

Prof. Dr. med. W.-D. Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

1. Gaber E, Wildner M: Sterblichkeit, Todesursachen und regionale Unterschiede. Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 52. Berlin: Robert Koch-Institut, 2011.
2. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen, 1. Auflage, Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Februar 1996, Sonderheft.
3. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Lancet 1994; 344: 1383-1389.
4. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med 1995; 333: 1301-1307.

Fettstoffwechselstörungen spielen eine wichtige Rolle in der Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen.

## Vorbemerkungen zur Pathologie, Pathophysiologie und Epidemiologie

### Lipide und Lipoproteine

Die Lipide Cholesterin und Triglyzeride sind nicht wasserlöslich und liegen daher im Plasma in charakteristischen Mengenverhältnissen als Bestandteile von Lipid-Protein-Komplexen, den **Lipoproteinen**, vor. Die als Apoproteine bezeichneten Eiweißanteile (unter anderem Apoprotein AI, AII, B48, B100, C I–III, E 2–4) dienen in wiederum für die jeweiligen Lipoproteine unterschiedlichem und charakteristischem Maße wesentlich als Strukturbestandteile, Liganden für Rezeptoren oder Co-Faktoren für Enzymreaktionen.

Gemäß ihrer Dichte wird zwischen folgenden Lipoproteinen unterschieden: **Chylomikronen**, **Very Low Density Lipoproteine (VLDL)**, **Low Density Lipoproteine (LDL)** und **High Density Lipoproteine (HDL)**. **Triglyzeride** finden sich vor allem in Chylomikronen und VLDL. 60–70 % des Gesamtcholesterins gehören unter normalen Bedingungen zum LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin macht typischerweise 20–30 % des Gesamtcholesterins aus. Hinzu kommen Varianten wie Lipoprotein(a) (Lp(a)).

Die Bestimmung der Cholesterinkonzentration der einzelnen Lipoproteine ist der diagnostisch am leichtesten zugängliche Schritt in deren Stoffwechsel. Die Funktion der Lipoproteine, z. B. der reverse Cholesterintransport durch die HDL oder die Pathogenität der LDL, ist nicht nur von ihrem Cholesteringehalt, sondern von zahlreichen weiteren Faktoren abhängig. Derzeit steht jedoch kein allgemein verfügbarer Test für die Funktion von Lipoproteinen zur Verfügung und die Empfehlungen zu Prävention und Therapie richten sich daher nach der Cholesterinmenge der Lipoproteine, d. h. dem LDL-Cholesterin und dem HDL-Cholesterin.

### Bedeutung von Dys-/Hyperlipoproteinämien für die Pathogenese der Atherosklerose

Epidemiologische Studien und monogene Erbkrankheiten zeigen, dass die Höhe des **LDL-Cholesterins** unabhängig von allen anderen Risikofaktoren mit dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Beispiele sind die familiäre Hypercholesterinämie, welche durch hohes LDL und hohes Herzinfarktrisiko aufgrund eines Defekts des LDL-Rezeptors gekennzeichnet ist (1). Umgekehrt weisen Menschen mit einer Mutation des Enzyms PCSK9 (Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Serin Protease) ein niedriges LDL und niedriges Herzinfarktrisiko auf (2). Die Pathophysiologie der Atherosklerose ist durch inflammatorische und gestörte metabolische Prozesse charakterisiert, zu deren Folgen Endotheldysfunktion, Plaqueformation und Plaquekomplikationen gehören. Studien an isolierten Gefäßzellen und Tierexperimente identifizieren die Bedeutung des LDL-Cholesterins unter anderem für die Endothel- und Monozytenfunktion auf molekularer Ebene und damit für die Pathogenese der Atherosklerose (3;4). Mit verschiedenen Arzneistoffen (siehe auch Tabelle 5) kann die Konzentration des LDL-Cholesterins vermindert werden. Allein für die Wirkstoffgruppe der Statine liegen darüber hinaus auch sichere Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse einschließlich der Sterblichkeit vor (5–7). Der Zusammenhang von Cholesterinsenkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion ist immer noch Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion.

Für **HDL-Cholesterin** werden folgende protektive Mechanismen im Rahmen der Pathogenese der Atherosklerose diskutiert: reverser Cholesterintransport, antiinflammatorische Aktivität, antioxidative Aktivität, antiapoptotische Aktivität, antithrombotische Aktivität und antiinfektive Aktivität. Zum Cholesterinrücktransport liegen die meisten Befunde vor. Eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Anhebung der

HDL-Cholesterinkonzentration ist nicht belegt (8).

Die mit der Nahrung aufgenommenen **Triglyzeride** werden als Chylomikronen transportiert und ihre Konzentration ist postprandial vorübergehend erhöht. Die in der Leber synthetisierten Triglyzeride zirkulieren im Plasma als VLDL oder deren Abbauprodukte, den Intermediate Density Lipoproteinen (IDL). Erhöhte Nüchtern- oder postprandial länger erhöhte Werte können Ausdruck verschiedener Störungen des Fettstoffwechsels sein, die prinzipiell in pathologischer Bildung von Lipoproteinen oder deren gestörtem Abbau liegen. Bislang stehen Ergebnisse aus, die einen sicheren Zusammenhang von Triglyzeriden und kardiovaskulärem Risiko nachweisen. Auch ist eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch medikamentöse Senkung der Triglyzeride nicht belegt.

### Epidemiologie

Epidemiologische Studien und Register zeigen ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit steigenden Konzentrationen von Gesamt- bzw. Non-HDL-Cholesterin, wobei weitgehend davon ausgegangen werden kann, dass die Beziehung des Non-HDL-Cholesterins mit dem kardiovaskulären Risiko den Einfluss von **LDL-Cholesterin** beschreibt (9–11). Dabei verhält sich die Beziehung log-linear, d. h. die positive Assoziation ist bei höheren Serumkonzentrationen steiler und flacht bei niedrigeren Konzentrationen (z. B. LDL-Cholesterin < 100 mg/dl) ab.

**HDL-Cholesterin** ist dagegen in epidemiologischen Studien invers mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert (11). Niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen sind ein eigenständiger Risikofaktor, der auch bei therapeutisch oder spontan niedrigem LDL-Cholesterin nachweisbar bleibt (12–14). Seltener, ausschließlich genetisch bedingte und isolierte HDL-Cholesterinverminderungen wie bei bestimmten ABCA1-Polymorphismen sind nicht mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko verbunden, während mit atherogenen Lipidveränderungen einher-

gehende HDL-Cholesterinvermindierungen zum Risiko beitragen (15). Das Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein (CETP) bewirkt eine Verminderung von HDL-Cholesterin. Einfluss und Bedeutung von CETP-Polymorphismen auf das kardiovaskuläre Risiko sind jedoch nicht hinreichend gesichert (16). Häufig gehen niedrige HDL-Cholesterinkonzentrationen mit weiteren Merkmalen erhöhten kardiovaskulären Risikos einher. Zum Beispiel als Komponenten des Metabolischen Syndroms, d. h. in Verbindung mit Diabetes, erhöhten Triglyzeriden, erhöhtem Blutdruck, viszeraler Adipositas oder bei Rauchern.

Die epidemiologische Evidenz zum Stellenwert von **Triglyzeriden** als einem unabhängigen Risikofaktor ist unsicher (11;17). Zu den Gründen gehören stärkere intraindividuelle und interindividuelle Streuungen der Messergebnisse und Interferenz mit weiteren Risikofaktoren.

## Definition und Klassifikation

### Einteilung der Hyperlipoproteinämien nach therapeutischen Gesichtspunkten

Die traditionelle Einteilung von Hyperlipoproteinämien auf der Basis von elektrophoretisch erfassten Lipoprotein-Phänotypen (Typ I–V nach Fredrickson) hatte eine Bedeutung in der Entwicklung systematischer Therapien. In den hier vorliegenden Therapieempfehlungen wird eine mehr praktisch orientierte Einteilung anhand der Plasmalipide bevorzugt (Tabelle 1). Hierzu gehört auch die Unterscheidung primärer, genetisch begründeter von sekundären Hyperlipoproteinämien infolge verschiedener Grunderkrankungen, Behandlungen oder Besonderheiten des Lebensstils. Aufgrund der individuellen Bedeutung wurde in Tabelle 1 auf die Angabe von „Normalwerten“ verzichtet.

### Primäre Hyperlipoproteinämien

Primäre Hyperlipoproteinämien sind durch hereditäre Defekte oder Muta-

tionen von Apoproteinen, Enzymen, Rezeptoren oder Transportproteinen gekennzeichnet (Tabelle 1). Ein Schlüsselkriterium bei der klinischen Diagnose primärer Hyperlipoproteinämien ist eine familiäre Manifestation.

**Polygene Hypercholesterinämie:** Sie ist gegenüber den monogen bedingten Dyslipidämien die deutlich häufigere Ursache einer primären Hypercholesterinämie. Die Beziehung zu fettreicher Ernährung und anderen äußeren Einflüssen ist bislang nicht geklärt.

**Familiäre Hypercholesterinämie (FH):** Ursachen der familiären Hypercholesterinämie sind autosomal dominant vererbte LDL-Rezeptormutationen. Sie bedingen eine verminderte zelluläre Aufnahme von LDL aus dem Plasma und führen zu einer erhöhten Cholesterinsynthese in der Zelle. Klinische diagnostische Kriterien sind eine ausgeprägte LDL-Cholesterinerhöhung schon in Kindes- und Jugendalter, tendinöse Xanthome (pathognomonisch), Hypercholesterinämie und/oder KHK unter 50 Jahren bei Familienangehörigen ersten Grades. Sicherung und Differenzierung der Diagnose erfolgen molekulargenetisch. Das Vorliegen einer familiären Hypercholesterinämie ist mit dem höchsten Atheroskleroserisiko verbunden. Das bedeutet bei mit homozygoter Merkmalsform sehr stark erhöhten LDL-Cholesterinkonzentrationen (oft > 800 mg/dl) koronare Morbidität und Mortalität bereits in der Kindheit. In der heterozygoten Merkmalsform ist mit klinisch manifester KHK oft spätestens in der vierten Lebensdekade zu rechnen. Eine möglichst frühe Detektion der familiären Hypercholesterinämie ist prognostisch entscheidend (18). Weiteres siehe unter „Besondere Patientengruppen und Erkrankungsformen“.

**Familiäre kombinierte Hyperlipidämie (FCHL):** Die familiäre kombinierte Hyperlipidämie ist eine autosomale, durch Überproduktion von VLDL-assoziiertem Apoprotein B-100 charakterisierte Lipidstoffwechselstörung. Charakteristika sind erhöhtes Cholesterin und/oder Triglyzeride bei wenigstens zwei Familienangehörigen, intraindividuelle und intrafamiliäre

Variabilität des Phänotyps und erhöhtes KHK-Risiko. Die klinische Diagnose der familiären kombinierten Hyperlipidämie basiert auf Familienuntersuchungen, zumindest auf der Familienanamnese. Die Apoprotein-B-Bestimmung kann hilfreich sein. Das Vorliegen einer familiären kombinierten Hyperlipoproteinämie geht bei unter 40-jährigen mit einer Odds Ratio für Myokardinfarkt von über 20 einher (19).

**Familiäre Dysbeta- oder Typ-III-Hyperlipoproteinämie:** Grunddefekt ist Homozygotie für ein mutiertes Apoprotein E2, aus der ein gestörter Katabolismus triglyzeridreicher Lipoproteine resultiert. Die Stoffwechselstörung ist ebenfalls mit einem erhöhten Risiko vorzeitiger KHK verbunden (20). Ein häufiges Charakteristikum der familiären Dysbeta- oder Typ-III-Hyperlipoproteinämie kann die Manifestationsförderung durch andere Morbiditäten, Medikamente oder Alkohol sein. Die Triglyzeride können dann um 1000 mg/dl liegen, während die Plasmalipide sonst oft auffällig gleichsinnig erhöht sind. Pathognomonisch sind Xanthome in Form gelblicher Handlinien.

Die Evaluation einer primären überwiegenden Hypertriglyzeridämie beinhaltet die Feststellung des Ausmaßes der Triglyzeriderhöhung, eventueller familiärer Manifestation und die Feststellung der eventuell gleichzeitigen Hypercholesterinämie.

**Massive Hypertriglyzeridämien („Chylomikronämie-Syndrom“)** sind vor allem wegen eines erhöhten Pankreatitisrisikos behandlungsbedürftig. Die häufig genannten Grenzwerte für Triglyzeride zur Behandlungsindikation (> 800 mg/dl / > 1000 mg/dl) beruhen auf klinischer Erfahrung und sind nicht durch Studien belegt. Das wahrscheinliche Vorhandensein von Chylomikronen erlaubt die Diagnose einer Typ-V-Hyperlipoproteinämie oder (extrem selten) einer Typ-I-Hyperlipoproteinämie. Bei dieser sind die VLDL und somit auch deren Cholesterinanteile nicht mit erhöht. Chylomikronen sind als rahmiger Überstand über dem Plasma im Kühlschranktest (Nüchternserum über Nacht stehen lassen) leicht zu erkennen. Mögliche Manifestationsfaktoren: fettreiche Mahlzei-

**Tabelle 1: Einteilung primärer Dyslipidämien**

Dyslipidämie	Diagnose (Abkürzung)	Defekt	Erbgang	charakteristische Befunde	Häufigkeit	Atherosklerose-risiko
Vorwiegende LDL-Cholesterinerhöhung	Polygene Hypercholesterinämie	polygen	variabel	Gesamtcholesterin: 250–300 mg/dl	häufigste genetische Ursache von LDL-Erhöhung	erhöht in variablem Ausmaß (auch abhängig von weiteren Risikofaktoren)
	Familiäre Hypercholesterinämie heterozygot/homozygot (FH)	LDL-Rezeptor-Defekt	kodominant	besonders ausgeprägte Hypercholesterinämien (heterozygot bis ca. 500 mg/dl, homozygot > 500 mg/dl)	heterozygot: 1:500 homozygot: 1:1 Mio.	heterozygot: sehr hoch homozygot: extrem hoch
	Familiärer Apoprotein-B-100-Defekt	Apoprotein-B-100-Mutation	dominant	Xanthome, Arcus lipoides cornea	5 % aller Pat. mit FH Phänotyp	Phänotyp ähnlich FH, klinisch nicht unterscheidbar
	PCSK-9-Mutation	PCSK-9-Mutation	autosomal dominant	sehr junge KHK-Manifestation	nicht bekannt	Phänotyp klinisch nicht von FH unterscheidbar
Kombinierte/gemischte Hyperlipoproteinämie	Familiäre/sporadische kombinierte Hyperlipoproteinämie (FCHL)	multiple Defekte	dominant	Apoprotein B überproportional erhöht <u>familiäre Manifestation</u> unterschiedlicher Phänotypen	1:50 bis 1:100	hoch (häufigste Hyperlipidämie bei jüngeren Infarktpatienten)
	Familiäre Dysbeta- oder Typ-III-Hyperlipoproteinämie	Apoprotein E2-Homozygotie	rezessiv	Triglyzeride und Cholesterin oft <u>gleichsinnig</u> erhöht, Xanthome, gelbe Handlinie	1:5000	hoch
Isolierte mäßige Hypertriglyzeridämie (200–800 mg/dl)	Familiäre/sporadische Hypertriglyzeridämie (FHTG)	polygen, multiple Defekte und Mechanismen	dominant	Serum trüb	1:100–1:500	nicht charakteristisch
Massive Hypertriglyzeridämie (meist > 800 mg/dl)	Chylomikronämiesyndrom	häufiger Zusammentreffen von FCHL o. FHTG mit <u>exogenen Auslösern</u> (Medikamente, Alkohol) Lipoproteinlipase- oder Apoprotein-C-Mangel	rezessiv	Serum trüb mit rahmigem Überstand, oft TG > 2000 mg/dl eruptive Xanthome	sporadisch  sehr selten (1:1 Mio)	abhängig von Umständen der Manifestation  charakteristisches Pankreatitisrisiko
Lp(a) Erhöhung	erhöhtes Lp(a)	polygen, Polymorphismen für Apo(a)-Partikelgröße	variabel	Lp(a) > 30 mg/dl	Risiko-LPA-Variante mit Häufigkeit von 1:6	genetisch determiniert
Hypoalphalipoproteinämie	mit Triglyzeriderhöhungen	assoziiert mit Formen primärer Hypertriglyzeridämien	s. entsprechend oben		häufig	erhöht
	primäre/familiäre reine Hypoalphalipoproteinämie	ApoA I/ ABCAI-Transporter Mutationen (z. B. Tangier-Erkrankung) LCAT-Mangel	möglicherweise dominant	HDL-Cholesterin < 30 mg/dl, häufig < 15 mg/dl	seltener	Abhängig von zugrunde liegender Mutation und Ausprägung
Hypobetalipoproteinämie	sehr niedrige LDL und VLDL	Mikrosomales Transfer Protein (MTP)-Mutation	autosomal dominant	Gesamtcholesterin < 120 mg/dl, < 3,1 mmol/l – LDL < 50 mg/dl/ (0,13 mmol/l)	sehr selten (1:1 Mio)	evtl. niedrigeres Atheroskleroserisiko

ten, Alkoholabusus, entgleister Diabetes mellitus.

**Lp(a)-Erhöhungen** sind ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikomarker und genetisch determiniert. Der zusätzliche Beitrag zur Risikoprädiktion ist unbekannt, therapeutische Evidenz liegt hierzu nicht vor. Eine Lp(a)-Bestimmung wird daher zur Risikoabschätzung nicht allgemein empfohlen (21). In ausgewählten Fällen (unsichere Statinindikation bei grenzwertig hohem Risiko, positive Familienanamnese für KHK) kann eine Lp(a)-Bestimmung erwogen werden (siehe Kapitel „Indikationsstellung zur Therapie“).

Eine **Hypoalphalipoproteinämie**, HDL-Cholesterin < 50 mg/dl bei Frauen und < 40 mg/dl bei Männern, wird häufig bei ungesundem Lebensstil, Metabolischem Syndrom oder Diabetes mellitus Typ 2 beobachtet. Selteneren, ausschließlich genetisch definierten und sehr ausgeprägten HDL-Verminderungen können Mutationen des Haupt-Apoproteins der HDL, Apoprotein AI, des Transporterproteins ABCA1 oder des Enzyms LCAT (Lecithin-Cholesterol-Acyltransferase) zugrunde liegen. Sie erfordern die Bewertung der klinischen Relevanz in spezialisierten Zentren.

Sehr selten erfassbare, primäre Hypocholesterinämien im Erwachsenenalter dürften am ehesten Ausdruck heterozygoter Manifestationen einer **Hypobetalipoproteinämie** sein. Sie können die Substitution fettlöslicher Vitamine erforderlich machen und gehen nicht mit erhöhtem, eher mit niedrigerem Atheroskleroserisiko einher.

## Sekundäre Hyperlipoproteinämien

Sekundäre Hyperlipoproteinämien normalisieren sich im Prinzip mit der Korrektur ihrer Ursachen (Tabelle 2). Eine Abgrenzung primärer Hyperlipidämien von sekundären Fettstoffwechselstörungen kann schwierig sein. Die Behandlungsindikation hängt vom vasculären Gesamtrisiko ab. Dies trifft auch für das **Metabolische Syndrom** zu.

Unter diesem Begriff wird das gemeinsame Auftreten von viszeraler

Adipositas (erhöhter Bauchumfang), Hypertonie, erhöhten Triglyzeriden und niedrigem HDL-Cholesterin sowie Insulinresistenz zusammengefasst (22). Die Therapie entspricht derjenigen der einzelnen Risikofaktoren gemäß Indikationsstellung nach dem Gesamtrisiko (siehe Kapitel „Indikationsstellung zur Therapie“).

Patienten mit **Diabetes mellitus** sind durch eine qualitative Veränderung

lichen klinischen Implikationen ist eine eingehende **Eigen- und familiäre Anamnese** und **körperliche Untersuchung** erforderlich, vor allem hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen, äußerer für Lipidstoffwechselstörungen typischen Stigmata (Xanthome), Anzeichen für mögliche sekundäre Ursachen sowie Art und Verträglichkeit bereits eingenommener lipidsenkender Pharmaka.

**Tabelle 2: Ursachen sekundärer Fettstoffwechselstörungen**

	Hypercholesterinämie	Kombinierte Hyperlipidämie	Hypertriglyzeridämie
<b>Erkrankung</b>	Hypothyreose Nephrotisches Syndrom Cholestase	Diabetes mellitus Typ 2 Nephrotisches Syndrom	Adipositas Diabetes mellitus Typ 2 Metabolisches Syndrom Nieren- oder Leberinsuffizienz Hypothyreose Morbus Cushing
<b>Schwangerschaft</b>	Schwangerschaft		Schwangerschaft
<b>Genusmittel</b>		Alkohol	Alkohol
<b>Arzneimittel</b>	Gestagene Androgene Proteasehemmer	Thiaziddiuretika	Östrogene Kontrazeptiva Betarezeptorenblocker Thiaziddiuretika Glukokortikosteroide Tamoxifen Cyclosporin Amiodaron Proteasehemmer

ihrer LDL gekennzeichnet (Dyslipidämie), welche in einer kleineren, dichteren Form vorliegen, die besonders atherogen zu sein scheint; Befunde, die auch bei (abdominaler) Adipositas und im Rahmen eines Metabolischen Syndroms auftreten können. Weiterhin finden sich bei Diabetes mellitus niedrige HDL- und erhöhte Triglyzeridkonzentrationen.

## Diagnostik

Zur Diagnostik (Tabelle 3) von Fettstoffwechselstörungen und deren mög-

Die **Basisdiagnostik** besteht weiter in der Bestimmung von Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeriden. Eine Aussage zur Repräsentativität der durch viele Faktoren beeinflussbaren Lipidwerte erfordert bei Erstdiagnostik eine Nüchternblutabnahme (> 12 Std.). Die Bestimmungen von LDL- und HDL-Cholesterin zur Verlaufskontrolle können auch postprandial erfolgen. Bei Verwendung der Friedewaldformel zur Errechnung der LDL-Cholesterinkonzentration ist deren fehlende Gültigkeit bei ausgeprägteren Hypertriglyzerid-



ämien (> 4,5 mmol/l (> 400 mg/dl)) zu beachten. Mögliche sehr ausgeprägte Hypertriglyzeridämien weisen auf eine zugrunde liegende primäre Fettstoffwechselstörung hin und können ein hohes Pankreatitisrisiko beinhalten. Eine Schwangerschaft kann mit physiologischen Lipidveränderungen einhergehen.

Zur Bewertung des individuellen kardiovaskulären Risikos ist zusätzlich die Ermittlung von Nüchternblutglukose, Blutdruck, BMI und Taillenumfang erforderlich, zur Erfassung möglicher sekundärer Ursachen sollten TSH, Kreatinin und Transaminasen bestimmt werden.

In einzelnen, anders nicht zu entscheidenden Grenzfällen bei der Abschätzung des kardiovaskulären Risikos kann gegebenenfalls die Bestimmung des Lp(a) oder des hochsensitiven CRP erwogen werden (siehe Kapitel „Indikationsstellung zur Therapie“).

Diagnostik und Risikoevaluation bilden zugleich die Voraussetzungen für die Indikationsstellung zur lipidsenkenden Pharmakotherapie.

Vor allem bei **Kindern** mit Hyperlipidämie und bei **Erwachsenen mit besonders hohen Risiken**, z. B. familiärer Häufung oder **therapeutisch refraktären Situationen**, sollten auf Fettstoffwechselstörungen **spezialisierte Zentren** beansprucht werden.

**Tabelle 3: Diagnose von Fettstoffwechselstörungen**

**Basisdiagnosik**

- *Eigenanamnese*: Kardiovaskulär relevante Risikofaktoren (Rauchen, Ernährungsgewohnheiten, Alkohol, körperliche Aktivität), Erkrankungen und Medikamente?
- *Familienanamnese*: Gehäufte/vorzeitige kardiovaskuläre Erkrankungen?
- *Körperliche Untersuchung*: BMI/Taillenumfang, Kardiovaskuläre Erkrankungen? Erhöhter Blutdruck? Xanthome? Arcus lipoides corneae? Striae palmaris?
- *Gesamtcholesterin*
- *LDL-Cholesterin*
- *HDL-Cholesterin*
- *Triglyzeride*
- *Nüchternblutglukose*

## I. Hypercholesterinämie

### Indikationsstellung zur Therapie

Wesentliche Indikation lipid- oder cholesterinwirksamer Therapie ist die Prävention von atherosklerosebedingten Organkomplikationen, vor allem von koronaren und zerebrovaskulären Ereignissen. Lebensstilmaßnahmen sind die Basis jeder Lipidtherapie. Die Interventionsschwelle zur medikamentösen Therapie wird durch das kardiovaskuläre Risiko vorgegeben. Eine bereits eingetretene kardiovaskuläre Erkrankung ist dabei der deutlichste Beleg für ein hohes und interventionsbedürftiges Risiko („**Sekundärprävention**“). Bei Fehlen einer symptomatischen kardiovaskulären Erkrankung („**Primärprävention**“) ist eine Abschätzung des globalen kardiovaskulären Risikos anhand der entsprechenden Risikofaktoren erforderlich. Die strikte Unterscheidung in Primär- und Sekundärprävention, d. h. in Maßnahmen vor oder nach einem akuten kardiovaskulären Ereignis, zumeist einem Myokardinfarkt, wird zunehmend verlassen, da die Atherogenese einen kontinuierlichen Prozess darstellt und das kardiovaskuläre Risiko bereits vor der klinischen Manifestation einer KHK interventionsbedürftig hoch sein kann. Daher erfolgt die Empfehlung zu lipidsenkenden Maßnahmen auch in den vorliegenden Therapieempfehlungen anhand des absoluten kardiovaskulären Risikos. Ungeachtet dessen findet auch hier die plakative konventionelle Unterscheidung in „Primär- und Sekundärprävention“ aus didaktischen Gründen gelegentlich Verwendung (23–26).

### Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mit Hilfe von Scores

Da die absolute Risikoreduktion vom globalen Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse abhängt und singuläre Risikofaktoren wie z. B. die Cholesterinkonzentration oder der Blutdruck nur über eine beschränkte Vorhersagekraft verfügen, wird die **Abschätzung des globalen vaskulären**

**Risikos zur wichtigsten Voraussetzung für die Indikationsstellung zu medikamentösen Maßnahmen** (12;27–29). Zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sind mehrere Algorithmen/Scores begründet vorgeschlagen worden. Ihre Basis sind ausreichend lange Inzidenzstudien. Sie sind ausschließlich für Patienten geeignet, bei denen noch kein kardiovaskuläres Ereignis aufgetreten ist („**Primärprävention**“).

Für den international häufig eingesetzten Framingham-Heart-Study-Risikoscore liegt vermutlich die beste Evidenz vor. Zur Anwendung in Deutschland sind jedoch Scores zu bevorzugen, deren Daten auf eine deutsche Population zurückgehen, wie z. B. der PROCAM (Prospektive Kardiovaskuläre Münster-Studie) Risikoscore oder der HeartScore Germany (30). Es hatte sich gezeigt, dass der Framingham-Score das kardiovaskuläre Risiko der gegenwärtigen deutschen bzw. europäischen Bevölkerung deutlich überschätzt (27;31). Instrumente zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos sollten möglichst auf den epidemiologischen Daten des Herkunftslandes des Patienten beruhen.

Der **PROCAM**-Algorithmus wurde bereits in vorangegangenen Therapieempfehlungen der AkdÄ empfohlen (32–34) und liegt jetzt in aktualisierter Version vor, die auch Daten zu Frauen einbezieht und eine separate Abschätzung des Schlaganfallrisikos erlaubt ([www.chd-taskforce.com](http://www.chd-taskforce.com); [www.assmann-stiftung.de](http://www.assmann-stiftung.de)). PROCAM errechnet das in Prozent pro zehn Jahre ausgedrückte Risiko für Herzinfarkt und plötzlichen Herztod. In den PROCAM-Algorithmus gehen ein: Alter, Geschlecht, Diabetes mellitus, Rauchen, kardiovaskuläre Familienanamnese, systolischer Blutdruck, LDL- und HDL-Cholesterin sowie Triglyzeride.

Alternativ steht der **arriba**-Algorithmus ([www.arriba-hausarzt.de](http://www.arriba-hausarzt.de)) zur Verfügung, der besonders in der Allgemeinmedizin verbreitet Anwendung findet, jedoch bislang nicht prospektiv evaluiert wurde. Arriba basiert auf einem rechnerisch an deutsche Verhältnisse adaptierten Framingham-Score, wobei das Zehnjahresrisiko zur Mor-

bidität und Mortalität von Myokardinfarkten und Schlaganfällen für die Risikoabschätzung herangezogen wird. Eingang finden Alter, Geschlecht, Blutdruck, Gesamt- und HDL-Cholesterin sowie Familienanamnese, HbA1c, Rauchen und Vormedikation.

**HeartScore** ([www.heartscore.org/de](http://www.heartscore.org/de)) unterstützt die Abschätzung des Zehnjahresrisikos tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der HeartScore Germany erscheint aufgrund der zugrunde gelegten Daten zum kardiovaskulären Gesamtrisiko durchaus gut für eine Risikoprädiktion in Deutschland geeignet, wobei jedoch Schwierigkeiten bei der klinischen Akzeptanz und der Risikokommunikation entstehen könnten, da dieses Instrument allein kardiovaskuläre Todesfälle einbezieht. Bei HeartScore fehlen zudem Angaben zu Diabetes mellitus, Blutdruck, einzelnen Lipidfraktionen oder zur Familienanamnese.

**Limitationen:** Trotz ihrer großen Bedeutung für die Abschätzung des individuellen Risikos besitzen Algorithmen grundsätzlich weitere Limitationen (35), die sich z. B. darin zeigen, dass nur ein (jeweils unterschiedlicher) Ausschnitt des Risikospektrums betrachtet wird und die der Schätzung zugrunde liegende Population sich in verschiedenen Variablen, unter anderem auch örtlich und zeitlich (Framingham: USA 60er und 70er Jahre des vorigen Jahrhunderts), von der Zielpopulation unterscheiden kann (36). Weiterhin ist festzustellen, dass eine „risk-guided“ Therapie auf der Basis von Scores noch nie mit adäquaten methodischen Mitteln überprüft wurde. So gibt es z. B. keine Studie, die eine Therapie auf der Basis eines etablierten Scores der Therapie individueller Risikofaktoren gegenüberstellt. Da aktuell die Scores das beste zur Verfügung stehende System zur Risikostratifizierung darstellen, werden sie mit Kenntnis auch weiterer Limitationen als Grundlage zur kardiovaskulären Prävention empfohlen.

### Indikationsstellung

Für Hochrisikopatienten mit **manifesten atherosklerotischer Erkrankung** ist die Indikation zur medikamentösen Be-

handlung einschließlich Lipidsenkung gegeben.

Für Patienten **ohne bereits bestehende kardiovaskuläre Erkrankung** wird allgemein ein kardiovaskuläres Risiko von 20 % in zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, als Interventionsschwelle angesehen (21;23;27;29;32–34;37–41).

Insbesondere bei knapp unter der Interventionsschwelle des kardiovaskulären Risikos von 20 % in zehn Jahren liegenden Ergebnissen können weitere relevante Faktoren in die individuelle Bewertung einbezogen werden: BMI (42) bzw. abdominale Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm) (43), ethnische Zugehörigkeit und sozioökonomischer Status, relevante Begleiterkrankungen, die nicht im jeweiligen Risikoscore berücksichtigt wurden (ggf. Diabetes mellitus, chronische Nierensuffizienz) (23;40;42;44;45).

Für anders nicht zu entscheidende Grenzfälle werden weitere Indizien bzw. **Marker für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko** wie z. B. Lp(a), CRP/hs-CRP, Lipoprotein assoziierte Phospholipase A2 (Lp-PLA2), HbA1c oder ein pathologischer Knöchel-Arm-Index diskutiert (21). Zahlreiche Untersuchungen weisen auf eine Assoziation erhöhter Werte z. B. von Lp(a) oder CRP mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko hin. Methodische Mängel der vorliegenden Untersuchungen zu diesen und anderen Biomarkern und das Fehlen ausreichender Daten aus Interventionsstudien mit kardiovaskulären Endpunkten, wie sie für die meisten traditionellen Risikofaktoren vorliegen, bzw. Ergebnisse, die nicht eindeutig der Beeinflussung des Biomarkers zugerechnet werden können, begründen die Kritik an einer allgemeinen Empfehlung. Hinzu kommen Untersuchungen, die zeigen, dass die zusätzliche Einbeziehung dieser wie auch anderer Biomarker kaum oder allenfalls nur eine geringgradige Zusatzinformation gegenüber der alleinigen Abschätzung des kardiovaskulären Risikos mit den Risikoscores auf der Basis traditioneller Risikofaktoren erbringt (46–62). So werden auch die von der American

Heart Association erstellten Kriterien, die bei der Bewertung neuer Risikomarker zu beachten sind, bislang nur unzureichend erfüllt (63;64). Da diese Biomarker die Risikodiskriminierung nicht ausreichend genug verbessern, wird von einer routinemäßigen Anwendung abgeraten und ein individueller Einsatz in Grenzfällen empfohlen (49;51;52;55;63;65).

Ein pathologischer **Knöchel-Arm-Index** ist pathognomonisch für eine pAVK und weist auf ein erhöhtes KHK-Risiko hin (21;66–69). Eine verifizierte pAVK qualifiziert zur *Sekundärprävention*. Weitere technische Untersuchungen (21) sind der spezialisierten Diagnostik vorbehalten.

Die Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos mit Hilfe von Risikokalkulatoren wird grundsätzlich auch als gutes Instrument zur **Risikokommunikation** und Motivierung der Patienten angesehen, obwohl sichere Untersuchungen zur Effektivität dieses Vorgehens bislang nicht vorliegen (27;70). Neben der wiederholten Information und Beratung über ihr individuelles kardiovaskuläres Risiko (71) sollten die Patienten vor der Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie auch regelmäßig über die Erfolgsaussichten und Nebenwirkungen einer derartigen Behandlung z. B. anhand der Beleglage und NNT (Number needed to treat) aufgeklärt werden (siehe hierzu die Abschnitte und Tabellen zu Primär-/Sekundärprävention und UAW im Kapitel „Statine“).

## Nichtmedikamentöse Therapie

Die Basis jeder lipidsenkenden Therapie, insbesondere in kardiovaskulär präventiver Intention, ist ein gesunder Lebensstil. Hier stehen eine ausreichende **körperliche Aktivität**, das **Aufgeben des Rauchens** (72), gesundheitlich ausgewogene **Ernährung** und eine Gewichtsnormalisierung im Vordergrund. Auch in sekundärpräventiver Indikation begleiten diese Maßnahmen immer die medikamentöse Therapie. Speziell bei erhöhten Triglyzeriden kann Alkoholkarenz und die Therapie eines entgleisten Diabe-

tes mellitus von entscheidender therapeutischer Bedeutung sein. Bei Patienten mit familiären Hypercholesterinämien und stark erhöhtem kardiovaskulären Risiko ist der Einsatz von Lebensstil modifizierenden Maßnahmen alleine zur LDL-Cholesterinsenkung jedoch in der Regel nicht ausreichend.

## Ernährungstherapie

Die Bewertung und Übertragbarkeit der Studien zum Einfluss diätetischer Maßnahmen auf das koronare bzw. kardiovaskuläre Risiko wird durch die oft nur schwer vergleichbaren diätetischen Vorgaben und Prüfbedingungen in den einzelnen Studien, oft aber auch durch den Mangel an aktuellen randomisierten kontrollierten Studien erschwert.

Die Ergebnisse aus **epidemiologischen Untersuchungen** sind nicht einheitlich. Mehrere Untersuchungen legen einen positiven Einfluss von zu meist fettreduzierten/-modifizierten diätetischen Maßnahmen auf die koronare bzw. kardiovaskuläre Morbidität, Mortalität oder Gesamtmortalität nahe (27;73–82). Andererseits finden Autoren einer Metaanalyse von über 20 prospektiven Kohortenstudien keine hinreichende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Konsum von gesättigten Fettsäuren und dem koronaren bzw. kardiovaskulären Risiko (83).

Zur Bewertung der Bedeutung einer fettreduzierten oder fettmodifizierten Ernährung für das koronare bzw. kardiovaskuläre Risiko liegen systematische Reviews/Metaanalysen randomisierter kontrollierter klinischer Studien vor (84–86). In keiner der Metaanalysen konnte für die diätetischen Maßnahmen ein Beleg für die Reduktion der koronaren/kardiovaskulären Mortalität oder der Gesamtmortalität gefunden werden. Dagegen zeigten sich Hinweise auf eine Verminderung koronarer/kardiovaskulärer Ereignisse im Cochrane Review bei Studien mit fettreduzierter oder fettmodifizierter Ernährung (84) sowie in den Metaanalysen von Mozaffarian et al. und Skeaff et al. für Patienten mit einer Kost, bei denen der Anteil gesättigter zu-

gunsten ungesättigter Fettsäuren verschoben war (85;86).

Die Autoren des Cochrane Reviews schlussfolgern, dass die Ergebnisse insgesamt auf eine zwar geringe aber bedeutsame Reduktion des kardiovaskulären Risikos hinweisen, die eine Empfehlung ernährungstherapeutischer Maßnahmen zur Reduktion gesättigter zugunsten ungesättigter Fette rechtfertigen. Entgegen dieser Annahme erbrachte die umfangreiche WHI-Studie bei postmenopausalen Frauen keinen Vorteil hinsichtlich des Einflusses einer fettreduzierten Ernährung auf das Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen (87).

Die Datenlage zur diätetischen Behandlung der **familiären Hypercholesterinämie** erscheint unzureichend für eine Bewertung (88).

Auch für die praktische Umsetzung ernährungstherapeutischer Maßnahmen zur kardiovaskulären Prävention liegen keine gesicherten Daten aus kontrollierten Studien zur Wirksamkeit der einzelnen Nahrungsbestandteile und zu ihren erforderlichen Mengen vor (89). Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse epidemiologischer und ernährungsphysiologischer Untersuchungen wurden jedoch auch international weitgehend vergleichbare und akzeptierte Empfehlungen (Tabelle 4) für die Ernährungstherapie abgeleitet (27;29;39;90;91). Hierbei handelt es sich jedoch um reine Expertenempfehlungen ohne eine Evidenz zur klinischen Wirksamkeit.

Allgemein wird empfohlen: Die Ernährung sollte isokalorisch, ballaststoffreich (> 20 g/Tag) und fettarm (< 30 % der Gesamtenergie) sein, mit einem geringen Anteil an gesättigten (< 10 % der Gesamtenergie) und trans-Fetten (< 0,5 %/Tag) und Cholesterin (< 300 mg/Tag), dafür reich an einfach ungesättigten und Omega-3-Fettsäuren. Deshalb spielen Seefische, Vollkornprodukte, pflanzliche Öle und Nüsse eine wichtige Rolle. Für den Verzehr von Gemüse und Obst gibt es Hinweise für eine moderate Senkung der kardiovaskulären Morbidität (92); die zusätzliche Einnahme von Vitaminen und/oder Antioxidantien bringt keine

Vorteile, möglicherweise sogar Nachteile (siehe Abschnitt „Vitamine“).

Tabelle 4 fasst die wichtigsten diätetischen Maßnahmen der Ernährungstherapie zusammen.

Von „**Functional Food**“, d. h. Lebensmitteln der täglichen Ernährung, die mit einzelnen Substanzen oder Organismen angereichert wurden (z. B. mit Sterolen angereicherte Margarine), wird eine „gesundheitsfördernde“ Wirkung erhofft. Die Bewertung der Wirksamkeit in geeigneten Studien am Menschen steht hier ebenso aus wie die Abschätzung der Sicherheit des Einsatzes in größeren Populationen. Daher können „**Functional Food**“ nicht für einen langfristigen Einsatz empfohlen werden.

**Triglyzeride** sind die besonders ausgeprägt und kurzfristig durch Ernäh-

rung beeinflussbaren Lipide im Serum. Sowohl die Menge wie auch die Zusammensetzung der Ernährung wirken sich vielfältig und über die Zeit nach der Nahrungsaufnahme zudem unterschiedlich aus. Unmittelbar postprandial bedingen Chylomikronen als Transportform der enteral resorbierten Triglyzeride erhöhte Triglyzeridwerte. Daher ist für eine reproduzierbare Bestimmung der Triglyzeride eine Blutentnahme beim nüchternen Patienten erforderlich. Eine durch kohlenhydratreiche Kost zustande kommende Hypertriglyzeridämie beruht auf vermehrter Bildung von VLDL.

**Alkohol** weist unterschiedliche Effekte auf HDL und Triglyzeride auf, teilweise abhängig von Art und Menge. Alkoholkonsum erhöht die HDL-Cho-

**Tabelle 4: Prinzipien der Ernährungstherapie**

Nährstoff	Menge* (Umsetzung schrittweise, bedarfs- und wirkungsgerecht)	Typische Lebensmittel
Gesamtkalorien	zur Erreichung und Erhaltung des wünschenswerten Gewichts	
Gesamtfett	< 30 %	Butter, Koch- und Bratfette, fette Milchprodukte, fette Fleisch- und Wurstwaren (so genannte unsichtbare Fette beachten!)
Fettsäuren	gesättigte: < 10 %	Bestandteil der meisten Fette tierischen Ursprungs
	einfach ungesättigte: 10–15 % mehrfach ungesättigte: bis 10 %	z. B. modernes Rapsöl, Olivenöl, Soja-, Maiskeim-, Sonnenblumenöl, Diät-Margarine
Cholesterin	< 300 mg/Tag	z. B. Eigelb (möglichst nicht mehr als zwei pro Woche), Innereien
Kohlenhydrate	50–60 %	Obst, Gemüse, Kartoffeln, Getreideprodukte
Eiweiß	10 %	z. B. Fisch, mageres Geflügel, halbfette Milchprodukte, mageres Schweine-, Rind- und Lammfleisch
Ballaststoffe	> 30 g/Tag	Gemüse, Obst, Vollkornprodukte, Cerealien (z. B. Haferkleie)

\* in g oder mg/Tag bzw. in % der gesamten Energie

lesterinkonzentration um bis zu 10 % (93). Die Erhöhung der Triglyzeride ist interindividuell und intraindividuell variabel. Ausgeprägte Triglyzerid-Erhöhungen nach Alkohol (> 500 mg/dl) können auf eine zugrunde liegende primäre Fettstoffwechselstörung hinweisen. Bei erhöhten Triglyzeriden führt Alkoholkarenz zu einem signifikanten Absinken.

Mäßiger Alkoholkonsum (25–40 g/Tag) senkt möglicherweise das kardiovaskuläre Risiko. Wegen anderer Krankheitsrisiken (Krebs – insbesondere bei Frauen, Suchterkrankung etc.) und Konsequenzen einer chronischen Alkoholaufnahme kann diese nicht allgemein empfohlen werden, sondern sollte Gegenstand einer individuellen Beratung sein.

### Körperliche Aktivität

Epidemiologische Untersuchungen wie auch systematische Reviews und Metaanalysen randomisierter kontrollierter Studien zeigen, dass mit regelmäßiger körperlicher Aktivität eine günstige Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ 2 und Fettstoffwechselstörungen (HDL-Erhöhung) einhergehen.

Daher wird zur Bekämpfung körperlicher Inaktivität empfohlen, dass jeder Erwachsene täglich, mindestens jedoch an fünf Tagen in der Woche 30 Minuten mittlere körperliche Belastung in seinen Tagesablauf integriert (27;29;94;95). Dies kann auch auf dem Weg zur Arbeit geschehen, sei es mit dem Fahrrad, durch Joggen, Walking oder Treppensteigen. Bei Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren bzw. in sekundärpräventiver Indikation können auch individuelle Trainingsprogramme mit aerobem Ausdauer- und Krafttraining angeraten sein (96). Insgesamt scheinen günstige Effekte eines aktiven Lebensstils jedoch nur so lange anzuhalten, wie diese Maßnahmen durchgeführt werden und gehen zumeist nach Abbruch wieder verloren.

### Rauchen

Rauchen ist die häufigste vermeidbare Ursache von Erkrankungen und

vorzeitigen Todesfällen und daher mit einem gesunden Lebensstil nicht vereinbar. Insbesondere auch zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist der sofortige Rauchstopp unerlässlich. Weiteres siehe Empfehlungen der AkdÄ zur Therapie der Tabakabhängigkeit (72). Rauchen ist mit niedrigen HDL-Cholesterinkonzentrationen assoziiert (8).

## Pharmakotherapie

### Wirkstoffauswahl

Kriterien für die Auswahl eines lipidsenkenden Arzneimittels sind:

1. Beleg der Wirksamkeit im Sinne einer Reduktion der kardiovaskulären Morbidität, Mortalität und Gesamtmortalität,
2. Eignung des Wirkungsprofils für die entsprechende Fettstoffwechselstörung (Tabellen 5 und 6),
3. Belege zur Reduktion weiterer auf der Lipidstoffwechselstörung beruhenden Morbidität (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie),

4. individuelle lipidsenkende Wirkung und Verträglichkeit,
5. Patientenpräferenzen.

### Hinweise zum therapeutischen Vorgehen

Nach den oben erwähnten Kriterien zur Wirkstoffauswahl ist die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit von entsprechenden Risikopatienten eindeutig nur für Statine belegt, während sich die Datenlage für andere Prinzipien zur Beeinflussung der Lipidkonzentrationen im Blut nicht gleichermaßen gesichert darstellt. Eine Reduktion der Sterblichkeit ist für andere Lipidsenker wie z. B. Cholesterin-Resorptionshemmer, Fibrate oder Nikotinsäurederivate bislang nicht in plazebokontrollierten klinischen Studien dokumentiert (siehe unten). Daher können auch Überlegungen, mit Hilfe welcher therapeutischen Strategie die in klinischen Studien erreichte kardiovaskuläre Risikoreduktion am besten auch für die Patienten in der alltäglichen Praxis re-

Tabelle 5: Wirkungen auf Serumlipide

Wirkstoff/-gruppe	Effekt auf Serumlipide*
Statine	TG ↓ HDL ↑ LDL ↓ ↓ ↓
Fibrate	TG ↓ ↓ HDL ↑ LDL (↓)
Nicotinsäure	TG ↓ ↓ HDL ↑ ↑ LDL (↓)
Omega-3-Säurenethylester	TG ↓ ↓ ↓ HDL ↑ LDL (↓)
Anionenaustauscher	TG (↑) HDL - LDL ↓ ↓
Ezetimib	TG - HDL - LDL ↓ ↓

\* Die halbquantitative Angabe ist ein Hinweis auf häufigere Effekte, die im Einzelnen in Abhängigkeit von der Ursache der Fettstoffwechselstörung stark schwanken können.

**Tabelle 6: Lipidsenkende Wirkstoffe (UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkungen, IA: Arzneimittelinteraktion, pd: pharmakodynamische IA, pk: pharmakokinetische IA). Ausführliche Angaben siehe jeweilige Fachinformation.**

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige UAW und IA	
<b>Statine</b>			
Atorvastatin	10–20 (80) mg	UAW:	Unspezifische Oberbauchbeschwerden, Transaminasenerhöhungen, selten Hepatitiden, Myopathien (von asymptomatischen CK-Erhöhungen über Myalgien bis hin zur sehr seltenen Rhabdomyolyse).
Fluvastatin	20–40 mg abends		
Lovastatin	10–80 mg mit den Mahlzeiten in zwei Einzeldosen oder abends*	IA:	Das Myopathierisiko ist u. a. abhängig von Wirkstoff, Dosis und Komedikation. Myopathien besonders bei Kombination von Statinen, die über CYP3A4 verstoffwechselt werden (Atorvastatin, Lovastatin, Simvastatin), mit anderen CYP3A4-Substraten bzw. -inhibitoren (z. B. <i>Fibrate</i> , <i>Nikotinsäurederivate</i> , <i>Makrolidantibiotika</i> , <i>Azolantimykotika</i> , <i>Ciclosporin</i> , <i>Amiodaron</i> , <i>Verapamil</i> , <i>Proteaseinhibitoren</i> , z. B. <i>Ritonavir</i> (pk)) bis zu Rhabdomyolyse und Nierenversagen. Auch Grapefruitsaft (in größeren Mengen) sollte wegen seiner CYP3A4-Hemmung bei Behandlung mit Simvastatin oder Lovastatin vermieden werden. Von einer Ciclosporinkomedikation geht ferner auch bei den Statinen, die nicht überwiegend CYP3A4-abhängig eliminiert werden (Fluvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin), ein – wohl pd bedingtes – unterschiedlich ausgeprägtes Interaktionspotential bezüglich Myopathie aus; bei Rosuvastatin besteht eine explizite Kontraindikation bei Ciclosporinbehandlung. Am ehesten noch für Pravastatin ist eine Ciclosporin-Komedikation möglich, wenn Pravastatin mit 20 mg/Tag begonnen wird; eine Dosissteigerung bis auf 40 mg sollte unter Vorsicht erfolgen. Zu weiteren Unterschieden im Interaktionspotential siehe Fachinformationen.
Pitavastatin	1–4 mg*		
Pravastatin	5–40 mg abends		
Simvastatin	5–40 mg abends* <sup>§</sup>		
Rosuvastatin	5–10 mg/Tag, ggf. nach 4 Wochen Dosissteigerung bis max. 40 mg/Tag		
<b>Anionen-austauscher</b>			
Colestyramin	4–32 g, einschleichende Dosierung mit möglichst viel Flüssigkeit, Erhaltungsdosis auf zwei Verabreichungen am Tag verteilen	UAW:	Obstipation (evtl. erheblich!), Völlegefühl, selten: Transaminasenanstieg.
Colestipol	5–30 g, Anwendung ebenso wie Colestyramin	IA:	Resorptionshemmung (pk) von Vitamin K ( <i>Antikoagulantientherapie</i> (!)), <i>Digitalisglykosiden</i> , <i>Glibenclamid</i> , <i>Diuretika</i> , <i>Gemfibrozil</i> , <i>Bezafibrat</i> , <i>oralen Kontrazeptiva</i> und <i>Schilddrüsenhormonen</i> bei nicht zeitlich versetzter Gabe.
Colesevelam	2500–max. 3750 mg/Tag		

<sup>§</sup> Siehe hierzu auch Tabelle 11.

\* Bei Niereninsuffizienz sind die Dosen von Lovastatin, Pitavastatin und Simvastatin zu reduzieren.

Wirkstoff/-gruppe	Dosierung	Wichtige UAW und IA	
<b>Fibrate</b>			
Bezafibrat	bis 3 x 200 mg oder 1 x 400 mg in retardierter Form	UAW:	Gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenanstieg möglich, Muskelbeschwerden mit und ohne CK-Veränderungen, Erhöhung Lithogenität der Galle mit eventueller Gallensteinbildung, Haarausfall.
Etofibrat	1–2 x 500 g in retardierter Form		
Fenofibrat	bis 3 x 100 mg oder 200 mg in mikronisierter Form oder 250 mg in retardierter Form	IA:	Wirkungsverstärkung der <i>Antikoagulantien vom Coumarintyp</i> , Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit <i>Statinen</i> (pk). Gemfibrozil kann über CYP2C8 zur Abbauehemmung von <i>Repaglinid</i> (kontraindiziert) und <i>Rosiglitazon</i> zu Hypoglykämien führen (pk). Einschränkung der Nierenfunktion unter <i>Ciclosporin</i> möglich. <i>Anionenaustauscher</i> können die Resorption von Gemfibrozil und Bezafibrat behindern (pk).
Gemfibrozil	bis 2 x 450 mg oder 1 x 900 mg in retardierter Form		
<b>Nikotinsäure-derivate</b>			
Nikotinsäure retard + Laropirant	in einem Dosierungsschritt nach 28 Tagen von 1000 auf 2000 mg/Tag	UAW:	Sehr häufig: Hautrötung (Flush); häufig: gastrointestinale Beschwerden, Hautausschlag, Pruritus; weitere UAW: Verringerung der Glukosetoleranz, Hyperurikämie; Nikotinsäure + Laropirant: häufig Transaminasenerhöhung.
		IA:	Verstärkung der Muskelbeschwerden durch Kombination mit <i>Statinen</i> (pk); Resorptionshemmung der Nikotinsäure durch <i>Anionenaustauscher</i> (pk); Laropirant: Verstärkung der Wirkung von <i>Midazolam</i> möglich (pk).
<b>Ezetimib</b>			
	10 mg/Tag	UAW:	Häufig: Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome; selten: allergische Hautreaktionen und Transaminasenanstieg (nicht empfohlen bei mittlerer bis schwerer Leberinsuffizienz), Rhabdomyolyse besonders bei Statinkomedikation.
		IA:	Reduktion der Ezetimibkonzentration durch <i>Colestyramin</i> (pk); Risikoerhöhung für Gallenblasenerkrankung/Cholelithiasis bei gleichzeitiger <i>Fibrat</i> gabe (pd); Rhabdomyolyse/Myopathie s. UAW (pd); Kontrolle der <i>Ciclosporin</i> konzentration bei Komedikation erforderlich (pk).
<b>Omega-3-Fettsäuren</b>			
Omega-3-Säure-ethylester	2000–4000 mg/Tag	UAW:	Häufig: gastrointestinale Symptome wie z. B. Dyspepsie, Übelkeit, Diarrhoe; selten: Anstieg der Leberenzyme.
		IA:	Verlängerung der Blutungszeit bei gleichzeitiger <i>Antikoagulantien</i> gabe erfordert Überwachung und ggf. Dosisanpassung der Antikoagulation.

lisiert werden kann, in engerem Sinne nur für Statine gelten.

In Leitlinien oder Empfehlungen werden im Wesentlichen zwei Strategien zur Pharmakotherapie mit Statinen erwähnt, mit denen versucht wird, kardiovaskuläre Ereignisse bei Risikopatienten zu vermindern (23;27;39;40;97;98). Die **Titrationsstrategie** definiert einen individuellen Cholesterinwert als Schwelle für eine Behandlungsindikation mit Lipidsenkern und einen therapeutischen Zielwert für das LDL-Cholesterin, der mit Dosistitration des Lipidsenkers – in der Regel ein Statin – erreicht werden soll („Treat to target“). Eine weitere Strategie besteht in der Gabe einer **fixen Statinstandarddosis** (siehe auch Tabelle 9), unabhängig von der Höhe der LDL-Cholesterinkonzentration („Fire and forget“).

Für die **Titrationsstrategie** spricht die log-lineare Beziehung zwischen LDL-Cholesterinkonzentration und dem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, d. h. die Abhängigkeit des Risikos von der Höhe des LDL-Cholesterins, welche bei höheren LDL-Cholesterinkonzentrationen stärker ausgeprägt ist als bei niedrigen (siehe auch Abschnitt „Abhängigkeit der Statinwirksamkeit vom Ausgangs-LDL-Cholesterin“). Ergebnisse der bisher umfangreichsten Metaanalyse zu Statinstudien zeigen, dass die Absenkung des LDL-Cholesterins unabhängig von dessen Ausgangswert mit einer proportionalen Reduktion des kardiovaskulären Risikos verbunden ist, d. h. eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung führt zu einer stärkeren Risikoreduktion (7). Es muss jedoch angemerkt werden, dass sich aus den zugrunde liegenden epidemiologischen und klinischen Studien sowie deren Metaanalysen diskrete LDL-Schwellenwerte für die Indikation oder das Ziel einer Statintherapie nicht ableiten lassen, sondern dass es sich bei diesen Angaben um Expertenempfehlungen handelt (5;7;27;99–106). Als alternatives therapeutisches Ziel wird unter anderem von den Cholesterol Treatment Trialists' (CTT)-Collaborators eine deutliche absolute Reduktion des LDL-Cholesterins empfohlen (siehe unten), die mit der Verminderung kar-

diovaskulärer Ereignisse korreliert (5;7;37;100;107).

Für die Begründung der Gabe einer **fixen Standarddosis** wird angeführt, dass die in zahlreichen klinischen Studien nachgewiesene Reduktion des kardiovaskulären Risikos nicht mit einer Titration auf bestimmte Zielwerte, sondern durch Gabe fixer Statindosen erreicht wurde. Für eine fixe Dosierung spricht auch eine einfache Umsetzbarkeit. Auf der anderen Seite wird durch den wiederholten Patientenkontakt im Rahmen der **Titrationsstrategie** eine bessere Einnahmetreue erwartet. Bislang vorliegende Untersuchungen haben versucht, anhand von Modellen oder mit Beobachtungsstudien einen Vorteil der einen oder anderen Strategie zu belegen (108;109). Randomisierte Head-to-head-Vergleiche beider Strategien liegen dazu aber nicht vor und sind auch in nächster Zukunft nicht zu erwarten. Die verfügbare Evidenz ist somit in der methodischen Qualität beschränkt und lässt keine eindeutigen Empfehlungen zu.

Als Vorteil wird für beide Strategien diskutiert, dass das Vorgehen nach der jeweils anderen Strategie zu einer möglichen Unterbehandlung führe, die das volle Potential einer risikosenkenden Statintherapie nicht ausnutzt. So wird für die **Titrationsstrategie** angeführt, dass man mit der Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration auf sehr niedrige Zielwerte bis unter 100 bzw. 80 mg/dl auch Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko nutzbringend gerecht werden kann, während die Strategie der **fixen Dosis** bei Patienten mit niedrigem Risiko die Gefahr der Über- und bei Patienten mit hohem Risiko der Unterbehandlung in sich birgt (27;38;98). Aufgrund des in ihren Untersuchungen gefundenen Ergebnisses – einer Senkung des kardiovaskulären Risikos unabhängig vom LDL-Cholesterinausgangswert – befürchten Autoren klinischer Studien wie auch von Metaanalysen bei Titrationsstrategie eine Unterbehandlung vor allem bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko, aber relativ niedrigen LDL-Cholesterinwerten, die in Anbetracht der in vielen Leitlinien zu

findenden Interventions- und Zielwerte möglicherweise keine Veranlassung zur Statinverordnung geben könnten (5;100;107;110;111). Auch die Ergebnisse der CTT-Metaanalyse (7) bestätigen, dass der Effekt der Statine nicht dosisunabhängig ist, sondern dass höhere Dosen mit einer statistisch größeren Risikoreduktion assoziiert sind, wenngleich die gegenüber einer Standarddosis zusätzlich erreichbaren Effekte einer Hochdosistherapie im Ausmaß eher gering sind. Unabhängig von der gewählten Strategie besteht absoluter Konsens für die Indikation zu einer Statintherapie für Patienten in der Sekundärprävention.

Aus prospektiven klinischen Studien liegen keine hinreichend harten Daten zum Beleg des Nutzens der Titration auf bestimmte Zielwerte einzelner Lipidfraktionen wie z. B. LDL- oder Gesamtcholesterin vor. Aufgrund der Ergebnisse epidemiologischer Untersuchungen, aber auch der metaanalytischen Bewertung randomisierter Studien zur Assoziation von LDL-Cholesterinkonzentration und kardiovaskulärem Risiko empfehlen dennoch nahezu alle Leitlinien eine Orientierung an niedrigen Werten (z. B. LDL-Cholesterin < 100 mg/dl bei Patienten mit KHK), um insbesondere in sekundärpräventiver Indikation eine Unterbehandlung zu vermeiden (23;29;37–40;112–114).

In der Gesamtschau der unter dem Abschnitt „Indikationsstellung zur Therapie“ geschilderten Datenlage kann auch in Anlehnung an die pragmatischen Empfehlungen von NICE und SIGN (23;40;114) folgendes Vorgehen empfohlen werden:

■ Bei Patienten **ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen** ergibt sich eine definitive Indikation zur lipidsenkenden Pharmakotherapie bei einem individuellen absoluten kardiovaskulären Risiko von  $\geq 20\%$ , in den nächsten zehn Jahren ein Ereignis zu erleiden. Das Risiko kann mit entsprechenden Risikokalkulatoren abgeschätzt werden. Insbesondere bei knapp unter dieser Interventionsschwelle liegenden Ergebnissen (Tabelle 7: Ia) soll-



ten zur individuellen Bewertung weitere potentielle Risikofaktoren einbezogen werden, die eventuell im jeweiligen Risikokalkulator nicht eingeschlossen sind, wie z. B. Diabetes mellitus, BMI (42) bzw. abdominelle Adipositas (Bauchumfang: Männer > 94 cm, Frauen > 80 cm), ethnische Zugehörigkeit und sozioökonomischer Status, weitere Erkrankungen wie chronische Niereninsuffizienz (23).

- Das **Vorhandensein atherosklerotischer Erkrankungen** (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, symptomatische pAVK, abdominales Aortenaneurysma) oder eine **monogene familiäre Hyperlipidämie** qualifiziert zur Indikationsstellung für eine lipidsenkende Pharmakotherapie mit einem Statin (Tabelle 7: II).
- Bei der **primärpräventiven** Gabe sollte die Verordnung eines Lipidsenkens (Statine als Mittel der ersten Wahl) in Standarddosierung (siehe auch Tabelle 9) erwogen werden. Eine Dosisanpassung erscheint nur im Einzelfall erforderlich.
- In der **Sekundärprävention** ist ein Statin in Standarddosierung obligat

indiziert. Eine Erhöhung der Dosis kann bei besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren, KHK mit eingeschränkter Nierenfunktion) erwogen werden. Zur Orientierung für die lipidsenkende Wirkung können LDL-Cholesterinkonzentrationen (LDL < 100 mg/dl (2,6 mmol/l); LDL-Senkung um wenigstens 30–40 %, bei akutem Koronarsyndrom gegebenenfalls auch LDL < 80 mg/dl (< 2 mmol/l) herangezogen werden.

### Kombinationsbehandlung

Die Intention bestand darin, mit einer empirisch oder pharmakologisch plausiblen Kombinationstherapie bei primären Hypercholesterinämien mit einer sehr ausgeprägten und gegenüber einer Monotherapie refraktären LDL-Cholesterinerhöhung eine weitere Reduktion der Lipidkonzentration und damit des kardiovaskulären Risikos zu erreichen (115). Ein anderer Ansatz besteht in dem Versuch, mit einer Kombinationsbehandlung zusätzlich auf andere Lipidfraktionen wie z. B. HDL-Cholesterin Einfluss zu nehmen (116).

Lipidrelevante Wirkungen sind dabei von der Kombination unterschiedlicher Wirkungsmechanismen zu erwarten. Pharmakodynamisch plausible Beispiele sind hier die Kombination von Statinen als Cholesterinsynthese hemmende Wirkstoffe mit Lipidsenkern, die andere Prozesse wie Cholesterinresorption (Colestyramin, Colestipol, Colesevelam, Ezetimib), oder die VLDL-Bildung (Fibrate, Nikotinsäure) beeinflussen.

➡ Für keine der aufgezeigten Kombinationen finden sich, auch bei günstiger Beeinflussung der Lipidparameter, sichere Beweise zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, die bei zusätzlicher Gabe über das mit einer Statinmonotherapie Erreichbare hinausgehen (117). Zu weiteren Daten und Referenzen siehe Bewertung zu den jeweiligen Wirkstoffen unter „Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen, Wirkstoffgruppen“.

Grundsätzlich sollte daher bei unzureichender Wirkung zunächst die Statindosierung in der Monotherapie gesteigert werden. Bei dann noch unzureichender Wirkung oder einge-

**Tabelle 7: Individuelle Indikationsstellung zur lipidsenkenden Therapie in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Risiko, modifiziert nach NICE (23).**

Indikationsstellung	Therapie
<b>I. Patienten ohne kardiovaskuläre Erkrankungen („Primärprävention“)</b>	
a) Patienten mit mittelhohem KHK-Risiko: 10–20 % für 10 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Bei grenzwertig hohem Risiko (nahe 20 %) in Abhängigkeit von weiteren Risikofaktoren (siehe oben) im Einzelfall Statingabe in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag) erwägen.</li> </ul>
b) Patienten mit hohem KHK-Risiko: ≥ 20 % für 10 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).</li> </ul>
<b>II. Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankungen („Sekundärprävention“) oder familiärer Hyperlipidämie</b>	
a) Patienten mit KHK, zerebrovaskulärer Erkrankung, pAVK, abdominellem Aortenaneurysma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lebensstilmodifikation (Rauchen einstellen! Ernährung! Körperliche Aktivität!)</li> <li>• Therapie der ersten Wahl: Statine in Standarddosierung (z. B. Simvastatin 40 mg/Tag).</li> </ul>
b) Patienten mit monogener familiärer Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosiserhöhung bei besonders hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. akutes Koronarsyndrom, Atherosklerose in mehreren Stromgebieten, Vorliegen von mehreren Hochrisikofaktoren, KHK + eingeschränkte Nierenfunktion). Orientierung an LDL-Cholesterinkonzentrationen: LDL &lt; 100 mg/dl (2,6 mmol/l); LDL-Senkung um 30–40 %; bei akutem Koronarsyndrom ggf. auch LDL &lt; 80 mg/dl (&lt; 2 mmol/l).</li> </ul>

schränkter Verträglichkeit von Statinen kommt bei hohem kardiovaskulärem Risiko eine Kombinationsbehandlung in Betracht. Bei sehr ausgeprägten Hyperlipoproteinämien, z. B. familiären Hypercholesterinämien mit hohem kardiovaskulärem Risiko, können für ausgewählte Patienten gegebenenfalls auch Dreifachkombinationen, z. B. zur Vermeidung einer Lipidapherese, eingesetzt werden, obwohl auch hierzu sichere Belege zum Nutzen fehlen.

## Hinweise zu einzelnen Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen

### Statine

Statine sind Hemmstoffe der Cholesterinsynthese (HMG-CoA-Reduktasehemmer), die über eine vermehrte hepatische Expression von LDL-Rezeptoren zu einer verstärkten Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut und nachweislich zu einer Reduktion der LDL-Konzentration führen. In Deutschland sind die Statine Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin im Handel und zur Behandlung einer Hypercholesterinämie sowie zur Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen zugelassen. Für das neu zugelassene Pitavastatin liegen bislang keine Studien zu patientenrelevanten Endpunkten vor. Insgesamt finden sich jedoch zur Wirksamkeit der Statine zahlreiche klinische Studien und Metaanalysen zur primär- und sekundärpräventiven Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (siehe unten).

**Primärprävention:** Es liegen mehrere plazebokontrollierte Statinstudien vor, die an Patienten durchgeführt wurden, die Risikofaktoren, aber auch noch einen mehr oder weniger geringen Anteil kardiovaskulärer Vorerkrankungen aufwiesen (54;110;118–124). In nahezu allen diesen Studien kam es bei den primären, jedoch zumeist kombinierten Endpunkten zu einer Senkung des Risikos. Dabei konnte eine signifikante Reduktion koronarer und kardiovaskulärer Ereignisse, revaskularisierender Maß-

nahmen wie auch der KHK-Mortalität gezeigt werden. In metaanalytischer Gesamtschau der Studien fand sich eine statistisch signifikante Reduktion der Gesamtmortalität (24;25;41). Das systematische Review der Cochrane Collaboration versuchte den Einfluss von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen weitgehend zu vermeiden und erbrachte dabei keine statistisch signifikanten Ergebnisse für eine Reduktion der koronaren oder kardiovaskulären Mortalität (Tabelle 8) (41).

**Sekundärprävention:** Die sekundärpräventive Wirksamkeit von Statinen in ihren üblichen Standarddosierungen ist anhand der Reduktion von hypothesenbeweisenden und klinisch relevanten primären Endpunkten in mehreren **plazebokontrollierten** Studien (106;125;126) und Metaanalysen (5;7;100;127) gut belegt. Es konnte gezeigt werden, dass mit einer Statinbehandlung die Gesamtmortalität, die kardiovaskuläre und koronare Mortalität und das Auftreten tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkte gesenkt sowie Revaskularisationsmaßnahmen verringert werden können. Aufgrund des höheren globalen Risikos finden sich in den Studien dabei für die einzelnen klinischen Endpunkte in der Regel deutlich geringere NNT-Werte als bei der Primärprävention. Für die Gesamtmortalität ergaben sich NNT-Werte in der Größenordnung von 31 (4S-Studie; Dauer 5,4 Jahre) und 34 (LIPID-Studie; Dauer 6,1 Jahre), für die koronare Mortalität 29 (4S-Studie; Dauer 5,4 Jahre) und 52 (LIPID-Studie; Dauer 6,1 Jahre) (125;127;128). Eine Risikoreduktion ließ sich nicht nur bei hohen Cholesterinwerten, sondern auch bei grenzwertig erhöhten LDL-Werten (< 150 mg/dl) demonstrieren (106; 125;126). Von der sekundärpräventiven Intervention mit Simvastatin profitierten in der HPS-Studie auch Hochrisikopatienten mit einer niedrigen initialen LDL-Cholesterinkonzentration (< 100 mg/dl), Patienten höheren Alters (75–80 Jahre) und Patienten weiblichen Geschlechts. Für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 fand sich eine

den KHK-Hochrisikopatienten vergleichbare Senkung des kardiovaskulären Risikos.

Die Wirksamkeit von Statinen ist damit in primär- und sekundärpräventiver Indikation gut belegt. Die Ergebnisse mit hoher NNT oder fehlender Signifikanz für die wichtigsten klinischen Endpunkte wie Gesamt-, koronare oder kardiovaskuläre Mortalität (Tabelle 8) machen jedoch für die **Primärprävention** eine strenge Indikationsstellung nach dem individuellen kardiovaskulären Risiko erforderlich. Im Cochrane Review wird hierzu betont, dass für eine Indikation zur Statintherapie unterhalb eines kardiovaskulären Risikos von 20 %, in den nächsten zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, keine hinreichende Evidenz vorliegt (41).

### Ausnahmen für die Sekundärprävention mit Statinen

Die kürzlich veröffentlichten Studien 4D, AURORA, CORONA und GISSI-HF zeigen, dass alte Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz hinsichtlich ihrer Sterblichkeit nicht von dem Neubeginn einer Statintherapie profitieren (129–132). In Zusammenschau der Studien scheint der Überlebensvorteil durch eine Statintherapie in erster Linie durch die Hemmung der Progression der koronaren Herzerkrankung vermittelt zu sein. Daher sollte eine Therapie mit Statinen bei Patienten mit hohem Risiko für einen Endorganschaden bereits in frühen Krankheitsstadien initiiert werden. Die Auswirkungen des Absetzens einer etablierten Statintherapie bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie oder fortgeschrittener Niereninsuffizienz sind bisher nicht ausreichend untersucht. Vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage sollte daher eine bestehende Statintherapie bei diesen Patienten nicht beendet werden. Der Neubeginn einer Statintherapie bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz und/oder bei Diabetes mellitus mit dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist dagegen nur im Einzelfall indiziert

**Tabelle 8: Primärprävention mit Statinen auf der Datenbasis des Cochrane Reviews „Statins for primary prevention of cardiovascular disease“ (41)**

Endpunkte	Ereignisse Statine	Ereignisse übliche Behandlung oder Plazebo	Signifikanz	RRR (95 % CI)	NNT (95 % CI)	Gewichtete mittlere Beobachtungsdauer
Gesamt-mortalität	2,58 %	3,06 %	p = 0,017	16 % (4/27 %)	208 (111/1000)	4,6 Jahre
KHK-Mortalität	0,96 %	1,23 %	p = 0,099	22 % (-4/44 %)	–	4,5 Jahre
Kardiovaskuläre Mortalität	1,45 %	2,07 %	p = 0,051	30 % (1/50 %)	–	4,8 Jahre
Nichttödliche koronare Ereignisse	1,62 %	2,20 %	p = 0,167	26 % (-10/50 %)	–	2,8 Jahre
Alle koronaren Ereignisse	4,72 %	6,55 %	p < 0,001	28 % (21/35 %)	55 (42/77)	4,6 Jahre
Nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse	4,16 %	4,87 %	p = 0,735	15 % (-58/54 %)	–	3,8 Jahre
Alle kardiovaskulären Ereignisse	5,89 %	7,87 %	p < 0,001	25 % (15/34 %)	51 (34/91)	4,8 Jahre
Tödliche Schlaganfälle	0,18 %	0,12 %	p = 0,756	-50 % (-4,3/58 %)	–	4,9 Jahre
Nichttödliche Schlaganfälle	0,78 %	0,0 %	p = 0,996	–	–	2,6 Jahre
Alle Schlaganfälle	1,83 %	2,34 %	p = 0,010	22 % (4/35 %)	196 (111/1000)	4,4 Jahre
Alle tödlichen und nichttödlichen koronaren, kardiovaskulären Ereignisse (und Schlaganfälle)	4,42 %	6,40 %	p < 0,001	31 %	50 (37/77)	4,9 Jahre

(133). In der SHARP-Studie konnte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch die kombinierte Gabe von 20 mg Simvastatin und 10 mg Ezetimib im Vergleich zu Plazebo eine signifikante Reduktion des kombinierten primären Endpunktes erreicht werden, die jedoch vorwiegend auf den Beitrag koronarer Revaskularisationen zurückgeht. Eine Reduktion der Häufigkeit von Myokardinfarkten, der kardiovaskulären oder Gesamtmortalität fand sich jedoch nicht (134).

### „Pleiotrope“ Effekte von Statinen

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Statine zusätzlich zu der Lipid-

senkung potentiell günstige cholesterinunabhängige, sogenannte „pleiotrope“ Effekte besitzen, die zur Erklärung der mortalitätssenkenden Wirksamkeit der Statine herangezogen werden können. Hierzu zählen insbesondere die Verbesserung der NO-abhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte (CRP-Senkung). Die Untersuchung cholesterinunabhängiger Effekte beim Menschen ist jedoch durch die Tatsache erschwert, dass Statine auch bei niedrigen LDL-Cholesterin ausgangswerten das Cholesterin weiter senken. Bislang liegen noch keine sicheren Daten aus klinischen Studien vor, die eine Abschätzung zulassen,

welchen Anteil die pleiotropen Effekte einerseits und die Lipidsenkung andererseits an der ohne Zweifel nachgewiesenen Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine besitzen (135–137).

### Statine im Vergleich

Statine unterscheiden sich chemisch, pharmakokinetisch, pharmakodynamisch und anhand ihrer Beleglage aus klinischen Studien, wobei besonders für Simvastatin und Pravastatin ausführliche Daten zur kardiovaskulären Prävention in praxisüblicher Dosierung vorliegen. Unterschiede in der Wirksamkeit von Statinen lassen sich aus **plazebokontrollierten Studien**

**Tabelle 9: Dosierungen von Statinen, die für eine etwa 30–40-prozentige Senkung des LDL-Cholesterins erforderlich sind („Standarddosierungen“) (38)**

Statin	Dosis mg/Tag	LDL-Senkung (%)
Atorvastatin	10	39
Lovastatin	40	31
Pravastatin	40	34
Simvastatin	20–40	35–41
Fluvastatin	40–80	25–35
Rosuvastatin	5–10	39–45

nicht ableiten (127). Zum **direkten Vergleich** („Head-to-head“) verschiedener Statine liegen nur wenige Studien, zudem unter Anwendung hoher Statindosierungen (siehe unten) vor, deren Eignung als Beleg oder Hinweis auf Wirksamkeitsunterschiede kontrovers diskutiert wird. Für Statine in äquieffektiver Standarddosierung (Tabelle 9) liegt bislang kein Beleg für Wirksamkeitsunterschiede anhand von klinisch relevanten Endpunkten vor (38;127;138–142). Zum Myopathierisiko siehe Abschnitt „Unerwünschte Wirkungen“. Bei Niereninsuffizienz sind die Dosen von Lovastatin und Simvastatin zu reduzieren.

### Statine in hoher Dosierung

Zur Prüfung der Wirksamkeit einer hochdosierten Statingabe im Vergleich mit einer Standarddosierung liegen mehrere Studien zur Sekundärprävention bei akuten Koronarsyndromen, Myokardinfarkten oder stabiler KHK vor, von denen allerdings nur ein Teil über relevante klinische Endpunkte berichtete (138;139;141–144). Bei der speziellen Indikation einer Statingabe zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit **akutem Koronarsyndrom** war mit einer hochdosierten Statintherapie (**PROVE-IT-Studie**: Atorvastatin 80 mg/Tag vs. Pravastatin 40 mg/Tag, **A-to-Z-Studie**: Simvastatin 80 mg/Tag vs. Placebo + Simvastatin 20 mg/Tag) eine stärkere LDL-Cholesterinsenkung als im Vergleichsarm zu erreichen (138;143). In der PROVE-IT-Studie führte die hochdosierte Statintherapie zu einer signifikanten Reduktion des primären Endpunkts (Tod

jeglicher Ursache, Myokardinfarkt, instabile Angina pectoris, Revaskularisierung, Schlaganfall), in der A-to-Z-Studie (primärer Endpunkt: kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom, Schlaganfall) nicht, jedoch zu einem erhöhten Auftreten von Myopathien (138;143). Eine Studie zur Sekundärprävention bei **stabiler KHK** zeigte bei Gabe von Atorvastatin (80 mg vs. 10 mg) ein signifikantes Ergebnis für den kombinierten primären Endpunkt schwere kardiovaskuläre Ereignisse (144), während eine andere Studie für Atorvastatin (80 mg) gegenüber Simvastatin (20 mg) bei vergleichbarer Indikation keine signifikante Reduktion des primären Endpunktes sichern konnte (142). Auch die bisher umfangreichste Studie zum Vergleich einer niedrigen mit einer hohen Statindosis (20 vs. 80 mg Simvastatin) führte bei Postinfarktpatienten nicht zu einer signifikanten Reduktion weiterer kardiovaskulärer Ereignisse, aber zu einer Erhöhung des Myopathierisikos (145). Zusammenfassend ist die Beleglage anhand der unterschiedlichen Ergebnisse zu den oben genannten kombinierten Endpunkten wenig konsistent. Hinzu kommt, dass eine hohe Statindosis im Vergleich mit der Standarddosis in keiner der Studien mit einem statistisch gesicherten Vorteil für so wichtige patientenrelevante Endpunkte wie Gesamt- oder kardiovaskuläre Mortalität verbunden ist, während die verbleibenden signifikanten Ergebnisse zu nichttödlichen Ereignissen recht hohe NNT aufweisen (Tabelle 10).

Die Auswertungen dieser Studien im Rahmen von **Metaanalysen** bestätigen – trotz Absenkung der Konzentration des LDL-Cholesterins auf etwa 75 mg/dl (1,92 mmol/l) unter hochdosierter Statintherapie (Cannon et al. 2006) – wesentlich diese Ergebnisse (7;146). Die Ergebnisse mahnen zur kritischen Indikationsstellung. In der Gesamtschau mit anderen Daten zur Assoziation von LDL-Cholesterinkonzentration und kardiovaskulärem Risiko sowie klinischer Erfahrung können möglicherweise einzelne Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko, insbesondere Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom von einer stärkeren LDL-Cholesterinsenkung < 80 mg/dl bzw. einer Hochdosisstatintherapie profitieren. Für Patienten mit geringerem Risiko wie auch für die große Gruppe der Patienten mit stabiler KHK ist in Anbetracht von absoluter Risikoreduktion (ARR) und NNT ein Vorteil einer intensiveren Therapie auch aufgrund erhöhter unerwünschter Wirkungen im Vergleich zu einer „moderaten“ LDL-Cholesterinsenkung geringer ausgeprägt und von fraglicher klinischer Relevanz. Gesicherte Belege liegen hierfür jedoch nicht vor. Zum Myopathierisiko siehe Abschnitt „Unerwünschte Wirkungen“ (147;148).

### Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Zur Prüfung der Wirksamkeit von Statinen finden sich mehrere Studien in primär- oder sekundärpräventiver Intention, die Patienten mit Diabetes einschlossen, wie z. B. die ASCOT-LLA- und die CARE-Studie (122;126;149), oder die sich ausschließlich Diabetikern widmeten (110;111;120). Metaanalytische Auswertungen der klinischen Studien zur Sekundärprävention erbrachten für Diabetiker eine etwa vergleichbare, signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (Gesamtsterblichkeit, Myokardinfarkte, koronare Revaskularisationen) wie bei den in die Studien eingeschlossenen Patienten ohne Diabetes mellitus (100;127;150).

Die bedeutendsten Studien zur Primärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, HPS und CARDS, zeigen eine Reduktion kardiovaskulärer

**Tabelle 10: Studien zum zusätzlichen Nutzen hoher Statindosierungen gegenüber einer Standarddosierung bei stabiler KHK (TNT, IDEAL, SEARCH) oder akutem Koronarsyndrom (PROVE IT, A to Z) (138;142–145)**

Studie [Dauer in Jahren]	Statin [Tagesdosis in mg]	Gesamtmortalität			KHK-Mortalität/ kardiovaskuläre Mortalität <sup>s</sup>			Alle Myokardinfarkte <sup>s</sup> / nicht tödliche Myokardinfarkte			Schlaganfall		
		RR	ARR	NNT	RR	ARR	NNT	RR	ARR	NNT	RR	ARR	NNT (95 % CI)
<b>TNT</b> [4,5] (n = 4995/5006)	Atorvastatin [80] vs. Atorvastatin [10]	1,02 n.s.	-0,1 %	-	0,8 (*)	0,5 %	-	0,79 <sup>ss</sup>	1,3 %	77 (45/250)	0,74	0,8 %	125 (71/500)
<b>IDEAL</b> [4,8] (n = 4439/4449)	Atorvastatin [80] vs. Simvastatin [20]	0,98 n.s.	0,2 %	-	1,02 <sup>s</sup> n.s.	-0,1 %	-	0,83 <sup>ss</sup>	1,2 %	83 (45/500)	0,87 n.s.	0,5 %	-
<b>SEARCH</b> [6,7] (n = 6031/6033)	Simvastatin [80] vs. Simvastatin [20]	1,0 n.s.	-0,1 %	-	1,01 n.s.	-0,1 %	-	0,86 <sup>ss</sup>	1,1 %	91 (50/500)	0,91 n.s.	0,4 %	-
<b>PROVE IT</b> [2] (n = 2099/2063)	Atorvastatin [80] vs. Pravastatin [40]	0,79 n.s.	1,0 %	-	0,79 n.s.	0,3 %	-	0,89 n.s.	0,8 %	-	1,0 n.s.	0,0 %	-
<b>A to Z</b> [2] (n = 2265/2232)	Simvastatin [40–80] vs. Simvastatin [20]	0,82 n.s.	1,2 %	-	0,76 <sup>s</sup> (*)	1,3 %	-	0,95 n.s.	0,3 %	-	0,72 n.s.	0,5 %	-

n.s. = nicht signifikant; (\*) = nicht signifikanter Trend

Ereignisse (siehe auch Abschnitte zur Primärprävention mit Statinen und „Hinweise zu sekundären Fettstoffwechselstörungen“, Abschnitt „Diabetes mellitus Typ 2“) (110;111;150).

### Frauen

Die Datenlage zur Wirksamkeit von Statinen bei Frauen ist unzulänglich, da die Studien überwiegend mit männlichen Teilnehmern durchgeführt wurden und eine geschlechtsspezifische Stratifizierung und Randomisierung in der Regel fehlen. Die Bewertung der Studien unter diesem Vorbehalt spricht für eine signifikante Wirksamkeit in sekundärpräventiver Indikation (koronare Sterblichkeit und nichttödlicher Myokardinfarkt), während sich jedoch für klinische Endpunkte in primärpräventiver Indikation keine signifikanten Resultate sichern ließen (127;151;152). Ein Effekt auf die Gesamtsterblichkeit fand sich dabei nicht. Obgleich die KHK-Inzidenz bei Frauen niedriger ist als bei Männern, gibt es keine grundsätzlichen Zweifel an der Wirksamkeit der Statine auch bei Frauen, wobei die fehlende Signifikanz bei primärpräventiver Gabe vermutlich der geringen weiblichen Teilnehmerzahl anzulasten ist (127). Insgesamt sind keine klinisch relevanten Unterschiede hinsichtlich der Indikationsstellung zur lipidsenkenden Pharmakotherapie zwischen weiblichen und männlichen Patienten bekannt (153). Auch die große CTT-Metaanalyse zeigt keine geringere Wirksamkeit bei Frauen (7).

### Ältere Patienten

Zur Bewertung der Wirksamkeit von Statinen liegen klinische Studien vor, die sich speziell älteren Patienten widmeten, wie die PROSPER-Studie, sowie Studien, die auch ältere Patienten (> 65 Jahre) mit einbezogen, wie die 4S-, die CARE-Studie, HPS-Studie und darauf basierende Auswertungen (111;124;126–128). Obwohl auch bei den letzteren Studien die Randomisierung nicht nach Alter stratifiziert wurde, scheinen ältere Patienten mit einer signifikanten Reduktion relevanter kardiovaskulärer Ereignisse von einer Statintherapie zu profitieren (5;7;127;154).

### Schlaganfall

Obwohl sich aus epidemiologischen Studien für das Risiko von Schlaganfällen kein so konsistenter Zusammenhang mit der Cholesterinkonzentration wie bei der KHK erkennen lässt (10;155), finden sich mehrere klinische Studien, die einen Einfluss von Statinen auf die Schlaganfallhäufigkeit zeigen. Die Ergebnisse stammen allerdings fast ausschließlich aus Studien, die die Schlaganfallhäufigkeit nicht als primären Endpunkt aufwiesen und daher nicht als sicher beweisend gelten können. So ergaben sich z. B. aus den großen Sekundärpräventionsstudien CARE und LIPID für „total stroke“ jeweils NNT-Werte von 87 für fünf Jahre (CI 45–916) (126) bzw. 128 für sechs Jahre, wobei ein Konfidenzintervall aufgrund negativer Werte, die auf nachteilige Wirkungen hinweisen, nicht angegeben werden konnte (125;127). In der HPS-Studie wurde in der Gesamtgruppe kardiovaskulärer Hochrisikopatienten das Risiko für schwere koronare Ereignisse und andere schwere vaskuläre Komplikationen unter anderem auch für Schlaganfall durch Gabe von 40 mg Simvastatin reduziert. Gerade in der Subgruppe von Patienten, die bereits an einer zerebrovaskulären Komplikation litten (Schlaganfall/TIA/Karotisintervention), zeigte sich jedoch kein signifikanter Effekt für die Reduktion neuer Schlaganfälle (Simvastatin: 10,3 %; Placebo: 10,4 %) (156;157). Im Gegensatz dazu konnte in der SPARCL-Studie bei der speziellen Patientenpopulation mit kürzlich erlittenem Schlaganfall/TIA, aber ohne vorbestehende KHK, mit einer hochdosierten Atorvastatingabe (80 mg/Tag) eine signifikante Reduktion des primären Endpunktes, bestehend aus tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfällen (NNT 51 (CI 28–817) für 4,9 Jahre), nicht jedoch der Gesamtsterblichkeit erreicht werden (158). Wie in der HPS-Studie (Simvastatin: 21 Ereignisse; Placebo: 11) kam es auch hier zu einem signifikanten Anstieg hämorrhagischer Schlaganfälle (Atorvastatin: 55 Ereignisse; Placebo: 33) unter Statinbehandlung (156).

Jüngere Metaanalysen bzw. systematische Reviews, die auch die oben

erwähnten Studien wie z. B. HPS und SPARCL mit einschließen, kommen zu dem Resultat, dass eine Statinbehandlung bei Patienten mit vorbestehendem Schlaganfall oder TIA das Risiko für einen neuen ischämischen Schlaganfall reduzieren kann (7;159–161). Das Ausmaß des Effektes ist durchaus begrenzt: OR 0,88 (CI 0,77–1,00) (159;162), NNT 174 (CI 133–309; mittlere Dauer drei Jahre) (160), NNT 1000/Jahr (7). Dies gilt insbesondere für eine Statingabe in primärpräventiver Indikation (siehe auch Tabelle 8). Die Ergebnisse der Metaanalysen zum Einfluss auf die Gesamtmortalität und hämorrhagische Insulte sind inkonsistent. Das Cochrane Review (159) konnte keine Verminderung der Gesamtmortalität sichern: OR 1,00 (0,83–1,20), während sich anderenorts (160;163) eine Reduktion fand: NNT 89 (63–153). Im Cochrane Review zeigte sich bei Statingabe ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Insulte: OR 1,72 (1,2–2,46), anderenorts (160;164) nicht.

Patienten mit ischämischem Schlaganfall weisen ein sehr hohes Risiko für **Herzinfarkt und kardialen Tod** auf, welches in einer ähnlichen Größenordnung wie für Patienten nach Myokardinfarkt liegt. Daher ist eine Statingabe bei Patienten nach Schlaganfall oder TIA neben der Prävention eines Schlaganfallrezidivs insbesondere auch zur Reduktion von Myokardinfarkten und kardiovaskulärem Tod empfehlenswert (106;158;159;162).

### Abhängigkeit der Statinwirksamkeit vom Ausgangs-LDL-Cholesterin

Es wurden keine Studien mit klinischen Endpunkten durchgeführt, in denen eine Randomisierung nach stratifizierten LDL-Cholesterinausgangswerten erfolgte (127). Retrospektive Auswertungen klinischer Studien inklusive Subgruppen- und Metaanalysen zeigen eine vom LDL-Cholesterinausgangswert weitgehend unabhängige und konstante **relative Risikoreduktion** für kardiovaskuläre Ereignisse (5;7;27;110;111;127). Wie der auch aus epidemiologischen Untersuchungen bekannte log-lineare Zusammen-

hang von LDL-Cholesterinkonzentration und kardiovaskulärem Risiko erwarten lässt, zeigt sich bei Betrachtung der klinisch relevanten **absoluten Risikoreduktion**, dass bei höheren LDL-Cholesterinausgangswerten eine stärkere, bei niedrigen LDL-Cholesterinausgangswerten hingegen nur eine geringere Risikosenkung zu erreichen ist (5;27;38;127).

### Ausmaß der Cholesterinsenkung und kardiovaskuläres Risiko

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine positive Assoziation von Cholesterinkonzentration und koronarer Morbidität und Mortalität hin (10;165;166). Diese Hypothese wird indirekt gestützt durch nachträgliche Auswertungen klinischer Studien, auch mit Hilfe von Metaanalysen, die zeigen, dass das Ausmaß der statininduzierten Cholesterinsenkung mit der **relativen Risikoreduktion** für kardiovaskuläre Ereignisse korreliert (5;7;27;37;100;104;106;167). In der bislang umfassendsten Metaanalyse der CTT-Collaboration zu insgesamt 26 Statinstudien anhand der individuellen Daten von fast 170.000 Patienten war eine Reduktion des LDL-Cholesterins um 1 mmol/l (39 mg/dl) verbunden mit einer Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse um ein Fünftel, unabhängig vom LDL-Cholesterinausgangswert (7). Die log-lineare Beziehung zwischen Cholesterinreduktion und kardiovaskulärem Risiko bringt es mit sich, dass die gleiche Cholesterinsenkung bei höheren Werten mit einer größeren **absoluten Risikoreduktion** assoziiert ist als bei geringeren Konzentrationen. Zwei Drittel des kardiovaskulären Effektes können bereits durch die initiale Standarddosis erreicht werden. Für jede Verdopplung der Statindosis wird eine geringere absolute Risikoreduktion erreichbar sein (27;104).

### Unerwünschte Wirkungen

Statine werden in der Mehrzahl gut vertragen und verfügen in Standarddosierung über ein weitgehend ähnliches Nebenwirkungspotential (168;169). Gelegentlich treten leichtere UAW auf (z. B. gastrointestinale Sym-

ptome, Kopfschmerz, Schlafstörungen – siehe auch Tabelle 6), sehr selten finden sich potentiell ernste Nebenwirkungen (z. B. Myopathie bis zur Rhabdomyolyse, periphere Polyneuropathien, Transaminasenanstieg). Die englische Arzneimittelbehörde MHRA und das deutsche Bundesinstitut für Arzneimittel (BfArM) wiesen kürzlich auch auf neuropsychiatrische Nebenwirkungen wie Depression, Schlafstörungen, Gedächtnisstörungen, sexuelle Störungen und in sehr seltenen Fällen interstitielle Lungenerkrankungen im Zusammenhang mit Statinen hin (170–172). Zudem scheint eine Statintherapie zu einer geringgradig erhöhten Diabetesinzidenz beizutragen, die insbesondere bei älteren Patienten oder hohen Statindosierungen eine gelegentliche Kontrolle des Nüchternblutzuckers sinnvoll macht (173–175). Die Nebenwirkungen erfordern aufgrund des breiten und gegebenenfalls lebenslangen Einsatzes der Statine eine sorgfältige Beachtung, besonders auch bei Patienten, die noch keine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen (Nutzen-Risiko-Abwägung) (127;176).

Die am meisten diskutierte unerwünschte Statinwirkung ist die **Myopathie**, unter der vor allem Myalgie ohne CK-Erhöhung und Myopathie mit CK-Erhöhung bis zur Rhabdomyolyseentwicklung subsumiert werden. In einem systematischen Review wurden die Inzidenzen der Myopathie mit 11, der Rhabdomyolyse mit 3,4 und der peripheren Neuropathie mit 12 jeweils pro 100.000 Patientenjahre angegeben (27;169). Die Häufigkeit einer

Rhabdomyolyse erhöht sich bei Statinen, die über das CYP3A4 metabolisiert werden durch Komedikation mit konkurrierenden Substanzen (Tabelle 6), bei gleichzeitiger Gabe von Gemfibrozil sogar um das Zehnfache (27;169).

Da die muskulären Effekte dosisabhängig sind, können erhöhte und hohe Statindosierungen das Auftreten von muskulären Nebenwirkungen begünstigen und gegebenenfalls deutliche muskuläre Beeinträchtigungen nach sich ziehen (146;168;177). Die FDA hat explizit auf das erhöhte Myopathierisiko unter hohen Simvastatindosen (80 mg/Tag) im Vergleich zu niedrigerer Dosierung und möglicherweise auch im Vergleich zu anderen Statinen aufmerksam gemacht, das sich in verschiedenen Studien gezeigt hat (7;143;145;178;179). Dabei schränkt die FDA eine hochdosierte Gabe von Simvastatin (80 mg/Tag) auf Patienten ein, die dies bereits mindestens ein Jahr ohne Myopathiesymptome tolerieren und rät von einer Neueinstellung auf diese Tagesdosis ab (180) (siehe Tabelle 11).

Gemäß Fachinformation sollten prädisponierende Faktoren für eine Rhabdomyolyse vor der Indikationsstellung erhoben werden: reduzierte Nierenfunktion, Hypothyreose, erbliche Myopathien, muskuläres Ereignis nach Gabe von Statinen oder Fibraten, Lebererkrankungen, Alkoholabusus, ältere Patienten (> 70 Jahre) (168;181–185).

Die CK sollte vor der Statintherapie geprüft werden, danach lediglich bei Auftreten von Symptomen oder bei zusätzlichen Risiken (Interaktionen,

**Tabelle 11: Empfehlungen der FDA (352) zu Interaktionen mit Simvastatin**

**Folgende Medikamente hält die FDA in Kombination mit Simvastatin (jegliche Tagesdosis) aufgrund des Interaktionspotentials für kontraindiziert:**

- Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin, HIV-Proteaseinhibitoren, Gemfibrozil, Ciclosporin, Danazol.

**Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Tagesdosis 10 mg nicht überschreiten:**

- Amiodaron, Verapamil, Diltiazem.

**Bei folgenden Medikamenten sollte laut FDA die Simvastatin-Tagesdosis 20 mg nicht überschreiten:**

- Amlodipin, Ranolazin.

Ferner sollten **keine größeren Mengen Grapefruitsaft** konsumiert werden.

Kombinationstherapie). Bei CK-Erhöhungen um das Zehnfache des Ausgangswertes muss die Statinmedikation abgebrochen werden. Bei Erhöhungen um das Fünffache ist das Absetzen zu erwägen und eine sorgfältige Kontrolle indiziert. Es gibt aber auch Hinweise darauf, dass die Statinmyopathie ohne Erhöhung von CK-Werten auftreten kann (186). Deshalb sollten Patienten bei Einleitung einer Statintherapie bezüglich neu aufgetretener Muskelschmerzen befragt werden.

## Zusammenfassende Bewertung


- Die guten Belege zur Wirksamkeit für die Sekundär- und Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse qualifizieren Statine für diese Indikation zu **Mitteln der ersten Wahl**.
- Bei Patienten **ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen** („Primärprävention“) ist eine Indikation zur Statintherapie bei einem individuellen absoluten Risiko von  $\geq 20\%$  gegeben, innerhalb von zehn Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden.
- Das Vorhandensein **kardiovaskulärer Erkrankungen** oder einer **familiären Hypercholesterinämie (FH)** (siehe auch Abschnitt „Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen“) qualifiziert per se zur Indikationsstellung für eine Therapie mit Statinen.
- Die Daten aus den vorliegenden klinischen Studien sprechen für eine vergleichbare Wirksamkeit bei **Frauen** und **älteren Patienten** ( $> 65$  Jahre).
- Die **relative** Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigt sich **unabhängig vom Ausgangswert** des LDL-Cholesterins.
- Die prognostische Wirksamkeit einer Statintherapie ist umso größer, je höher das vorhandene kardiovaskuläre Risiko ist.
- Höhere Statindosen gehen mit einer größeren kardiovaskulären Risikoreduktion einher.
- Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhö-


hung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten.

- Die zumeist dosisabhängigen **Nebenwirkungen**, vor allem auf Muskulatur und Leber, sowie Interaktionen, insbesondere mit Fibraten, sind zu beachten.

## Anionenaustauscher

Anionenaustauscher sind nicht resorbierbare Polymere, die über eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufs von Gallensäuren und des damit verbundenen Cholesterinverbrauchs letztendlich zu einer Verminderung der LDL-Cholesterinkonzentration im Blut führen. In Deutschland sind die Wirkstoffe Colestyramin und Colesevelam zur Reduktion der LDL-Cholesterinkonzentration bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen, wenn mit Statinen keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

 **Sekundärprävention:** In kleineren Studien, die überdies zum Teil in Kombination der Anionenaustauscher Colestyramin oder Colestipol mit anderen Lipidsenkern durchgeführt wurden, fanden sich Verbesserungen arteriographischer und laborchemischer Befunde, jedoch keine konsistenten Ergebnisse zur Reduktion klinischer Ereignisse als primären Endpunkt (187–191). Eine ältere, einfach verblindete Studie mit über 2000 Patienten und teils primär-, teils sekundärpräventiver Colestipolapplikation erbrachte Hinweise auf eine Senkung der koronaren Sterblichkeit unter dem Verum (192). Für Colesevelam liegen plazebokontrollierte Studien mit Endpunkten zu Surrogatparametern, nicht jedoch zu relevanten kardiovaskulären Endpunkten vor (193–196). Direkte Vergleichsstudien von Colesevelam mit anderen Anionenaustauschern fehlen (193).

 **Primärprävention:** Für Colestyramin konnte in der LRC-Studie bei Patienten mit Hypercholesterinämie ohne KHK eine Senkung des kombinierten primären Endpunktes, bestehend aus nichttödlichem Myokardinfarkt und/oder koronarer Mortalität

(Colestyramin 7 %; Plazebo 8,6 %; ARR 1,6 %; NNT 63 für 7,4 Jahre), nicht jedoch der Gesamt mortalität gezeigt werden (197;198).

Insbesondere die vergleichsweise karge Datenlage zur Senkung des kardiovaskulären Risikos machen Anionenaustauscher zu Therapeutika nachrangiger Wahl; sie haben mit etwa 20 % auch eine geringere LDL-Cholesterin senkende Wirkung (193;197) als Statine (etwa 30–40 %) (38).

## Unerwünschte Wirkungen

Colestyramin besitzt mehrere belastende unerwünschte Wirkungen wie z. B. schlechter Geschmack, Völlegefühl, Meteorismus und Obstipation. Diese Effekte werden unter Colesevelam seltener berichtet, obwohl Studien zum direkten Vergleich hierzu nicht vorliegen. Bei Behandlung mit Anionenaustauschern können erhöhte Triglyzeridspiegel auftreten. Unter Colestyramin fanden sich in der LRC-Studie gegenüber Plazebo um 2 % erhöhte Triglyzeride (198). In klinischen Studien führte die Monotherapie mit Colesevelam zu bis zu 17 % gegenüber dem Ausgangswert erhöhten Triglyzeridwerten (193). Anionenaustauscher können die Resorption gleichzeitig verabreichter Arzneimittel vermindern, ihre Einnahme soll grundsätzlich eine Stunde vor oder vier Stunden nach Einnahme der Anionenaustauscher erfolgen. Beispiele sind: Digoxin, Furosemid, Gemfibrozil, Hydrochlorothiazid, Tetrazyklin. Eine starke Beeinflussung besteht für Medikamente mit enterohepatischer Rückresorption (z. B. Digitoxin, Östrogene, Phenprocoumon, Thyroxin). Vorsicht ist daher auch bei Beendigung der Therapie geboten.

## Zusammenfassende Bewertung

Für Anionenaustauscher fehlen die soliden und konsistenten Belege aus mehreren klinischen Studien zur kardiovaskulären Risikoreduktion, über die wir bei Statinen verfügen. Hinzu kommen beeinträchtigende Nebenwirkungen, die zu einer verminderten Einnahmetreue beitragen können. Anionenaustauscher können daher





grundsätzlich nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Ihre Gabe kann erwogen werden, wenn Statine unverträglich sind oder die erwünschte Wirkung nicht (allein) mit einem Statin zu erreichen ist, z. B. um eine Lipidapherese zu vermeiden.

### Fibrate

Fibrate sind in Deutschland eine zunehmend weniger verordnete Substanzgruppe zur Senkung erhöhter Lipide. Von den in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen (Bezafibrat, Etofibrat, Fenofibrat, Gemfibrozil) erreichen nur noch Bezafibrat- und Fenofibratpräparate eine Aufnahme in den Arzneiverordnungsreport (199;200). Fibrate beeinflussen den Lipidstoffwechsel durch die Bindung an Peroxisom-Proliferator-Aktivator-Rezeptoren (PPAR), insbesondere den PPAR-alpha-Rezeptor.

Während Fibrate sich durch einen stärkeren Triglyzerid senkenden Effekt auszeichnen, ist die LDL-Cholesterin senkende Wirkung geringer als unter Statinen. HDL-Cholesterin kann aber ansteigen. Fibrate sind zugelassen für die Behandlung von schweren Hypertriglyzeridämien und gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

 Zur **Primärprävention** kardiovaskulärer Ereignisse liegen zwei plazebokontrollierte Studien zu Fibraten vor, die ausschließlich Männer mit Hyperlipidämien eingeschlossen haben. Die WHO-Studie (1978) untersuchte Clofibrat, das jedoch nicht mehr zugelassen ist. In der Helsinki-Studie (1987) zu Gemfibrozil zeigte sich trotz signifikanter Reduktion eines kombinierten Endpunktes bestehend aus tödlichem/nichttödlichem Myokardinfarkt, Herztod (ARR 1,4 %; NNT für 5 Jahre 71) keine Verminderung, sondern eher eine Erhöhung der Gesamtsterblichkeit (201–203).

 **Sekundärprävention:** Für die in Deutschland zugelassenen Fibrate Bezafibrat, Fenofibrat und Gemfibrozil liegen mehrere plazebokontrollierte Studien mit klinischen End-

punkten vor. Die BIP-Studie (Bezafibrate Infarction Prevention-Studie), die Patienten nach Myokardinfarkt oder mit stabiler Angina pectoris einschloss, erbrachte bei Anstieg des HDL-Cholesterins um 18 % und Senkung der Triglyzeride um 21 % keinen gesicherten Einfluss von **Bezafibrat** auf den primären Endpunkt (tödlicher/nichttödlicher Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod (204). In einer weiteren Studie zu Bezafibrat bei Männern mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK) wurde ebenfalls der aus tödlichen und nichttödlichen koronaren Ereignissen sowie Schlaganfall bestehende kombinierte primäre Endpunkt verfehlt. Allein für nichttödliche koronare Ereignisse zeigte sich ein signifikantes Ergebnis (205). Die FIELD-Studie untersuchte die Wirksamkeit von **Fenofibrat** bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zum Teil bereits kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen und erreichte für den kombinierten primären Endpunkt, bestehend aus koronarer Sterblichkeit und nichttödlichen Myokardinfarkten, kein statistisch signifikantes Ergebnis. Von den kardiovaskulären Ereignissen zeigte sich lediglich für nichttödliche Myokardinfarkte und den sekundären Endpunkt „gesamte kardiovaskuläre Ereignisse“ (jeweils ARR 1 % und NNT 100 für 5 Jahre) ein signifikanter Effekt (206). Die spätere Auswertung eines tertiären Endpunktes der FIELD-Studie erbrachte nicht für große Amputationen, sondern nur für kleinere Amputationen (ARR 0,3 %; NNT 333 für 5 Jahre) oder „alle Amputationen“ (ARR 0,5 %; NNT 200 für 5 Jahre) einen signifikanten Effekt, der jedoch bezüglich seines Ausmaßes (NNT) kaum von klinischer Relevanz sein dürfte (207). Hinzu kommt, dass dieses Ergebnis zu einem tertiären Endpunkt bei nicht signifikantem primären Endpunkt nicht über die ausreichende Aussagekraft pivotaler Studien zum Wirksamkeitsbeleg verfügt. In der VAHIT-Studie (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study) wurde die Wirksamkeit von **Gemfibrozil** bei Männern mit KHK und niedrigen HDL-Cholesterinwerten geprüft. Im Ergebnis fand sich unter Gemfibrozil eine signifikante Re-

duktion des kombinierten primären Endpunktes, bestehend aus nichttödlichem Myokardinfarkt und Koronartod (ARR 4,4 %; NNT 23 für 5,1 Jahre) (208). Eine statistisch signifikante Reduktion ergab sich für den sekundären Endpunkt „Schlaganfall“ nicht. Erst durch nachträgliche Auswertung mit Adjustierung für zahlreiche Risikofaktoren (z. B. Alter, Rasse, Raucherstatus, Hypertonie, Diabetes mellitus, diverse Arzneistoffe, Lipidstatus etc.) konnte ein signifikantes Ergebnis (ARR 1,4 %; NNT für 5 Jahre: 55 (CI: 33–688)) errechnet werden (209). Ein positiver Einfluss auf koronare oder Gesamtsterblichkeit fand sich nicht. Die metaanalytische Auswertung kontrollierter Fibratstudien erbrachte eine mäßiggradige Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte (RRR: 13 %; ARR 2,9 %) jedoch keine Senkung von kardiovaskulärer Mortalität, Gesamtmortalität oder von Schlaganfällen (210;211). In der ACCORD-Studie zeigte sich bei über 5000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulären Risiko die **Kombinationstherapie** mit Fenofibrat und Simvastatin den Ergebnissen der alleinigen Gabe von Simvastatin bezüglich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse nicht überlegen (siehe auch „Hinweise zu sekundären Fettstoffwechselstörungen“, Abschnitt „Diabetes mellitus Typ 2“ (212).

Fibrate vermindern die LDL-Cholesterinkonzentration nur gering (etwa 8 %), während sie das HDL-Cholesterin um etwa 10 % erhöhen und die Triglyzeride deutlich um etwa 36 % verringern (114). Überwiegend nichtsignifikante Ergebnisse bei primären Endpunkten, insbesondere aber ihr fehlender Einfluss auf die kardiovaskuläre und die Gesamtmortalität qualifizieren sie auch zulassungskonform zu Medikamenten nachrangiger Wahl, wenn eine Therapie mit Statinen kontraindiziert oder intolerabel ist (23;40;203;213).

### Unerwünschte Wirkungen

Die in verschiedenen Studien gefundene, erhöhte nichtkardiovaskuläre Mortalität bzw. Gesamtmortalität (213) wurde mit einer erhöhten Lithogenität

der Galle in Zusammenhang gebracht. Die gemeinsame Gabe mit Statinen ist nur in Ausnahmefällen, z. B. bei Patienten mit familiären Lipidstoffwechselstörungen oder schweren Dyslipidämien in der Sekundärprävention, zu erwägen. Hierbei ist auf eine Verstärkung der muskulären Nebenwirkungen zu achten.

### Zusammenfassende Bewertung


Aufgrund des fehlenden Nachweises für einen eigenständigen Beitrag zur Mortalitätsreduktion in Mono- oder Kombinationstherapie können Fibrate grundsätzlich nicht für den Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Mit empirischer Begründung kann ihre Gabe für die Behandlung von schweren Hypertriglyzeridämien erwogen werden oder bei gemischten Hyperlipidämien, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.


### Nikotinsäure

Nikotinsäure (Niacin, Vitamin B<sub>3</sub>) gehört zu den ältesten lipidsenkenden Arzneimitteln. Die Hauptwirkung im Fettstoffwechsel, die Lipolysehemmung, wird über Bindung an einen Nikotinsäurerezeptor der Fettzellen durch Hemmung der Adenylcyclase erreicht. Die Verminderung freier Fettsäuren führt zur Reduktion der hepatischen Triglyzeridsynthese und entsprechender VLDL-Produktion. Nikotinsäure zeichnet sich durch eine stärkere Anhebung des HDL-Cholesterins und Senkung der Triglyzeride aus, während die Senkung des LDL-Cholesterins nur mäßig ausfällt. Unter Nikotinsäure kommt es auch zur Senkung von Lp(a).

Dem häufigen Flush, der mit der Gabe schnell freisetzender Präparate auftritt, wird versucht, mit retardierter Darreichungsform bzw. durch Kombination mit Laropiprant, einem Antagonisten des Prostaglandin-D<sub>2</sub>-Rezeptor Subtyps 1 (DP<sub>1</sub>), der die prostaglandinvermittelte Symptomatik unterdrücken soll, entgegenzutreten. Anwendungsgebiete sind in Deutschland die Behandlung der kombinierten Dyslipidämie (besonders bei Patienten mit erhöhtem LDL-Cholesterin, erhöhten Triglyzeriden und niedrigem

HDL-Cholesterin) und der primären Hypercholesterinämie. Die Monotherapie mit Nikotinsäurepräparaten ist nur indiziert, wenn Statine nicht vertragen werden. Bei unzureichender cholesterinsenkender Wirkung von Statinen können diese mit Nikotinsäurepräparaten kombiniert werden.

 Nachweise für die primärpräventive Wirksamkeit von Nikotinsäure fehlen.

 Sekundärprävention: Im Coronary Drug Project konnte bei der Prüfung eines normalfreisetzenden Nikotinsäurepräparates gegenüber Plazebo keine Reduktion der Gesamtmortalität (primärer Endpunkt) oder der koronaren Mortalität erreicht werden. Von mehreren anderen Endpunkten dieser umfangreichen Studie fand sich lediglich für nichttödliche Myokardinfarkte ein statistisch signifikant etwas geringeres Auftreten unter Nikotinsäure (Niacin 8,9 %; Plazebo 12,2 %; ARR 3,3 %; NNT 30 für 5 Jahre) (214;215). Weitere publizierte klinische Studien beziehen als primäre Endpunkte lediglich laborchemische (Lipidwerte) oder weitere Surrogatparameter ein (morphologische Parameter anhand bildgebender Verfahren, z. B. Karotis-Intima-Media-Dicke) (187;216–225). Auch eine metaanalytische Bewertung derartiger Studien kann die Datenlage zum Einfluss von Nikotinsäure auf das kardiovaskuläre Risiko nicht verbessern, zumal Nikotinsäure in den meisten der einbezogenen Studien in Kombination mit anderen Lipidsenkern verabreicht wurde (226). Die AIM-HIGH-Studie wurde vorzeitig abgebrochen, da die zusätzliche, hochdosierte Gabe von retardiertem Niacin zur Statinmedikation (Simvastatin) zwar das HDL-Cholesterin erhöhte und die Triglyzeride verringerte, aber keine sekundärpräventive Wirksamkeit zeigte, wobei methodische Probleme der Studie (z. B. Fallzahl) kritisch diskutiert werden (227).

Mit Nikotinsäure kann eine Erhöhung des HDL-Cholesterins um etwa 16 %, eine Senkung der Triglyzeridwerte um etwa 20 % und von LDL-Cholesterin

um etwa 12 % erreicht werden (114). Zu relevanten klinischen Endpunkten liegt für nichtretardierte Nikotinsäure lediglich eine Studie vor, die bei nichtsignifikantem primären Endpunkt eine Verminderung nichttödlicher Myokardinfarkte erbrachte. Es ist zudem unsicher, inwieweit dieses Ergebnis auf retardierte und mit anderen Wirkstoffen kombinierte Nikotinsäurepräparate, zu denen keine Studien mit relevanten Endpunkten vorliegen, übertragen werden kann. Daher sind nikotinsäurehaltige Präparate auch zulasungskonform (siehe oben) Medikamente nachrangiger Wahl, wenn eine Therapie mit Statinen kontraindiziert oder unverträglich ist (23;40).

### Unerwünschte Wirkungen

Bereits in der Studie „Coronary Drug Project“ aus dem Jahre 1975 plädieren die Autoren aufgrund der UAW für eine sorgfältige Indikationsstellung, da Nikotinsäure, neben dem häufigen Flush, auch gegenüber Plazebo zu vermehrtem Vorhofflimmern und anderen Arrhythmien, gastrointestinalen Störungen sowie zu erhöhten Werten für Leberenzyme und Harnsäure führen kann. Ein Flush kann möglicherweise auch zur Beeinträchtigung der Verblindung beigetragen haben. Als weitere wichtige unerwünschte Wirkung kann es zu einer Erhöhung der Serumglukose kommen (214). Ein vermehrtes Auftreten ischämischer Insulte in der Niacingruppe trug zum vorzeitigen Abbruch der AIM-HIGH-Studie bei (228).

Der sehr häufig unter Nikotinsäure eintretende Flush mit Wärmegefühl, Hautrötung und Pruritus ist beeinträchtigend und kann zu Behandlungsabbrüchen führen. Daher wurde versucht, mit veränderter Galenik (Retardierung) und durch Kombination mit dem Prostaglandin-Rezeptorantagonisten Laropiprant eine bessere Verträglichkeit zu erreichen. Dennoch treten auch unter der retardierten Darreichungsform in bis zu über 80 % der Patienten Flushsymptome auf (229–231). Im direkten Vergleich der normal- und verzögert freisetzenden Darreichungsform zeigte sich in den ersten 14 Tagen bei der Retardform

eine geringere Flushhäufigkeit, danach unterschieden sich die Häufigkeiten (wie auch die Abbruchraten) nicht mehr (232). Dabei wurde die Flushintensität bei der Retardform als vergleichsweise stärker bewertet. Bei Kombination der Nikotinsäureretardform mit Laropiprant fand sich eine signifikant niedrigere Flushhäufigkeit im Vergleich zur Monotherapie mit Nikotinsäure (12,3 % vs. 22,8 %), obwohl sich dies in den Gesamtabbruchraten (27 % vs. 28 %) kaum widerspiegelt (233–236). Die Gabe der Nikotinsäure/Laropiprant-Kombination ist mit einer im Vergleich zur Monotherapie mit Nikotinsäure erhöhten Inzidenz gastro-intestinaler und hepatischer Nebenwirkungen verbunden, die zudem die Überprüfung von Leberfunktionstests erforderlich macht (236;237). Bei akuten Magengeschwüren, bedeutsamen Leberfunktionsstörungen und arteriellen Blutungen sind Nikotinsäurepräparate kontraindiziert. Zu weiteren Nebenwirkungen und Interaktionen siehe Tabelle 6.

### Zusammenfassende Bewertung

Die fehlenden Daten zur Reduktion der kardiovaskulären oder Gesamtletalität und häufige Nebenwirkungen qualifizieren Nikotinsäurederivate grundsätzlich nicht für eine Empfehlung zum Routineeinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention.

Nicotinsäurederivate können erwogen werden, wenn eine Therapie mit Statinen aufgrund von Unverträglichkeiten nicht möglich ist. Eine weitere, allerdings auch nicht bezüglich klinischer Endpunkte gesicherte Option für Nikotinsäurepräparate besteht in der Kombination mit Statinen, wenn bei gemischten Dyslipidämien eine zusätzliche Reduktion von Triglyzeriden oder Lp(a) sowie eine HDL-Cholesterinerhöhung erreicht werden soll.

### Ezetimib

Ezetimib hemmt selektiv die enterale Resorption sowohl des alimentären wie biliären Cholesterins und senkt bei einer Dosierung von 10 mg die Konzentration von LDL-Cholesterin um etwa 18 % im Vergleich zu Placebo (238–243). Das Ausmaß der LDL-Cholesterinsenkung einer Monotherapie mit Ezetimib erreicht damit etwa die Hälfte einer Statinmedikation (Ezetimib: –18,1 %; Simvastatin: –36,1 %). Eine höhere Dosierung führt nicht zu einer stärkeren Cholesterinsenkung, da die hepatische Cholesterinsynthese aktiviert wird. Diese wiederum wird durch Statine gehemmt. Hieraus ergibt sich in der Kombination beider Prinzipien ein synergistischer, cholesterinsenkender Effekt (Ezetimib + Simvastatin: –50 %) (239;242). Vergleichbare Daten liegen vor zu Atorvastatin, Lovastatin und Pravastatin (244–246). Auch bei Patienten mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zeigte sich die Kombinationsbehandlung hinsichtlich der Lipidsenkung effektiver als die alleinige Statinmedikation (247).

Ezetimib (10 mg) wurde in mehreren klinischen Studien (ENHANCE, SEAS, ARBITER 6 HALTS, SHARP), zumeist in Kombination mit Simvastatin (40 mg oder 80 mg), geprüft (134;223;248;249). Diese Studien wurden bei Patienten mit unterschiedlicher Indikation (familiäre Hypercholesterinämie, Aortenstenose, KHK, chronische Niereninsuffizienz) durchgeführt. Sie sind jedoch aufgrund fehlender signifikanter Ergebnisse und verschiedener methodischer Defizite nicht geeignet, einen eigenständigen Wirksamkeitsnachweis für Ezetimib zu liefern. Zu den Defiziten zählen z. B. die Verwendung des Surrogatparameters „Intima-Media-Dicke“ als Endpunkt oder das Fehlen eines weiteren Studienarms mit einem der Kombinationspartner (SHARP). Insgesamt liegen damit für Ezetimib in Mono- oder Kombinationstherapie keine positiven Ergebnisse aus adäquaten kontrollierten klinischen Studien in primär- oder sekundärpräventiver Indikation vor.

Zu Ezetimib bei familiärer Hypercholesterinämie siehe Abschnitt zu besonderen Patientengruppen und Behandlungsformen.

### Unerwünschte Wirkungen

Ezetimib hat sich in den bisherigen Studien als gut verträglich gezeigt. Daten

zur Langzeitsicherheit liegen noch nicht vor. In der SEAS-Studie wurde eine signifikant erhöhte Inzidenz von Malignomen unter der Behandlung mit Ezetimib/Simvastatin einschließlich einer grenzwertig erhöhten Sterblichkeit gefunden (249). Eine nachträgliche Analyse der Daten auch aus anderen Studien fand keinen sicheren Anhalt für eine Häufung von Malignomen unter Ezetimib, wobei eine endgültige Klärung weiteren, bereits laufenden Studien vorbehalten bleibt (250). Insbesondere bei Kombination mit Statinen fanden sich Transaminasenerhöhungen, daher wird deren Kontrolle laut Fachinformation angeraten. Auch finden sich Berichte über das Auftreten von Myalgien und CK-Erhöhungen, zumeist in Kombination mit Statinen (251). Die Absorption von Triglyzeriden und fettlöslichen Vitaminen wird durch Ezetimib nicht behindert. Zu weiteren Nebenwirkungen und Interaktionen siehe Tabelle 6.


### Zusammenfassende Bewertung

Abgesehen von der extrem seltenen familiären Sitosterolämie ist Ezetimib aufgrund der fehlenden Evidenz bezüglich einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse in der Monotherapie nicht indiziert. Im Einzelfall kann der Einsatz von Ezetimib als Kombinationspartner für Statine bei Patienten mit hohem Risiko und sehr hohen LDL-Cholesterinwerten erwogen werden, bei denen die erwünschte LDL-Reduktion mit einem ausreichend dosierten Statin nicht erzielt werden kann, obgleich auch hier für Ezetimib kein über den Statineffekt hinausgehender, zusätzlicher Nutzen zur Senkung des kardiovaskulären Risikos gesichert ist.

### Pflanzliche Sterole als Nahrungsergänzungstoffe („Functional Food“)

Sterole wirken durch kompetitive Hemmung der Cholesterinresorption im Darm cholesterinsenkend. Mit Sterol angereicherte Nahrungsmittel („Functional Food“), z. B. als Margarine, werden zur Senkung des Cholesterinspiegels von vielen Menschen konsumiert. Ein Wirksamkeitsbeleg von


Phytosterolen im Hinblick auf kardiovaskuläre Ereignisse liegt nicht vor. Das Krankheitsbild der Sitosterolämie, epidemiologische Daten und neue experimentelle Ergebnisse ergeben Hinweise, dass pflanzliche Sterole möglicherweise negative kardiovaskuläre Effekte induzieren könnten (252).

 Für pflanzliche Sterole liegen keine Belege vor, die eine Beeinflussung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität oder der Gesamtmortalität nachweisen.


Die Evidenz ist daher unzureichend für eine Empfehlung (23).

## Vitamine

Die oxidative Modifikation von Lipoproteinen ist möglicherweise eine Voraussetzung für deren Atherogenität. Das antioxidative Potential von Vitaminen (Vitamin E, Vitamin C, Beta-Carotin) wird für den Nutzen einer zusätzlichen Gabe höherer Vitamindosen geltend gemacht.

 Die Ergebnisse vorliegender Studien zu einer Supplementation von Vitaminen haben keine günstigen Wirkungen auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen können (220;253–262).

## Phytotherapeutika

 Ein HTA-Report der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (263) sowie kontrollierte Untersuchungen zur Wirksamkeit von **Knoblauchpräparaten** ließen keinen relevanten und konsistenten Effekt auf die Serumlipide erkennen (264–269). Auch für **Artischockenpräparate** gibt es keine überzeugenden Daten zum Einfluss auf die Lipidwerte (270). Für beide Phytopharmaka fehlen Ergebnisse zu klinischen Endpunkten.

## Weiterführende therapeutische Verfahren

### LDL-Apherese

Für medikamentös nicht ausreichend beeinflussbare, schwere Hyperchole-

sterinämien wie z. B. die homozygote familiäre Hypercholesterinämie (FH) und sonstige therapierefraktäre heterozygote Manifestationen mit sehr hohem kardiovaskulären Risiko kommt eine extrakorporale LDL-Elimination (LDL-Apherese) in Frage.

Indikationen zur LDL-Elimination bestehen nach den BUB-Richtlinien nur bei Patienten (271):

- „...mit familiärer Hypercholesterinämie in homozygoter Ausprägung,
- mit schwerer Hypercholesterinämie, bei denen grundsätzlich mit einer über zwölf Monate dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen Therapie das LDL-Cholesterin nicht ausreichend gesenkt werden kann. Im Vordergrund der Abwägung der Indikationsstellung soll dabei das Gesamtrisikoprofil des Patienten stehen...“

Beobachtungsstudien zum Vorher/Nachher-Vergleich zeigen, dass mit den Aphereseverfahren eine Reduktion des LDL-Cholesterins von etwa 34–81 % zu erreichen ist, wobei aufgrund der gemeinsamen Anwendung von Apherese und medikamentöser Therapie der Beitrag der Apherese zum Gesamteffekt nicht eindeutig definiert werden kann (272–274).

Obwohl einige Untersuchungen auf Lebensverlängerungen und positive kardiovaskuläre Effekte durch Apherese hinweisen, kann die Frage zur Wirksamkeit hinsichtlich patientenrelevanter kardiovaskulärer Endpunkte aufgrund des Fehlens randomisierter kontrollierter Studien nicht verlässlich beantwortet werden (274–281). Zuweilen erwähnen die Autoren explizit, dass ethische Bedenken einem strikteren Studiendesign entgegenstehen (276;280).

Besonders kritisch zu beurteilen ist die Apheresetherapie mit der Indikation einer Senkung des **Lp(a)**, da Studien über die Wirkung einer Lp(a)-Senkung vollständig fehlen. Für Patienten mit isolierter Lp(a)-Erhöhung (> 60 mg/dl) und dokumentierter progredienter kardiovaskulärer Erkrankung hat der Gemeinsame Bundesausschuss die Apheresebehandlung trotz fehlen-

dem Wirksamkeitsbeleg unter strikter Indikationsstellung als Ausnahmeregelung in die vertragsärztliche Versorgung aufgenommen und von Leistungserbringern und Fachgesellschaften eine adäquate prospektive kontrollierte Studie zum Wirksamkeitsnachweis gefordert (282;283). Das EAS Consensus Panel empfiehlt eine Reduktion des Lp(a) < 50 mg/dl, wobei für diese Empfehlung keinerlei Evidenz aus randomisierten klinischen Studien vorliegt (284).

## Unerwünschte Wirkungen

Bei der Apheresetherapie handelt es sich um ein der Dialyse ähnliches Verfahren. Zu möglichen negativen Effekten des extrakorporalen Verfahrens liegen keine belastbaren Studien vor. An unerwünschten Wirkungen einer Apheresebehandlung können auftreten: Benommenheit (1,5 %), Hypotension (0,73 %), Übelkeit/Erbrechen (1,2 %), pectanginöse Beschwerden (0,58 %), Absenkung von Hämoglobin, Eisenwerten und Kalzium (272;273; 285–287). Bei Patienten unter Antihypertensivtherapie, insbesondere mit ACE-Inhibitoren, können anaphylaktoide Reaktionen auftreten (272;286).

## II. Kombinierte Hyperlipidämie

Diagnostik, Indikationsstellung, Behandlungsziel, nichtmedikamentöse und Pharmakotherapie stellen im Wesentlichen eine Kombination des bei der Beschreibung der Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie Gesagten dar (siehe dort). Seltener ausgeprägte Erhöhungen von Cholesterin (> 300 mg/dl) und Triglyzeriden (> 400 mg/dl) können unter dem Verdacht auf eine Typ-III-(Remnant-)Hyperlipoproteinämie die Überweisung an spezialisierte Zentren notwendig machen.

## III. Hypertriglyzeridämie

Bei der **Indikationsstellung** zur Therapie ist zu berücksichtigen, dass die Beziehungen zwischen Hypertriglyzeridämien und kardiovaskulärem Risiko weniger konstant und gesichert

sind, als die Beziehungen zwischen Hypercholesterinämien und koronärer Herzkrankheit. Hinzu kommt, dass eine Hypertriglyzeridämie häufig auch gemeinsam mit anderen Risikofaktoren (Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, weitere Lipidveränderungen) auftritt oder sekundäre Ursachen haben kann (Tabelle 2), die die Einschätzung erhöhter Triglyzeridwerte als eigenständigen Risikofaktor erschweren. Es liegen zahlreiche, überwiegend epidemiologische Untersuchungen vor, die eine positive Korrelation zwischen erhöhten Triglyzeriden und kardiovaskulärem Risiko aufzeigen (20;91;288–303). In der umfangreichen Metaanalyse der Emerging Risk Factors Collaboration zeigte sich, dass die Signifikanz des Zusammenhanges von Triglyzeriden und kardiovaskulären Ereignissen nach Adjustierung für andere Risikofaktoren verschwand (11).

Gegen die Bewertung von erhöhten Triglyzeriden als eigenständigem Risikofaktor spricht auch, dass keine Daten aus Interventionsstudien zur Verfügung stehen, die den spezifischen Einfluss einer Triglyzeridreduktion auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachweisen (304–307). Hinzu kommt, dass für Antilipämika mit besonders Triglyzerid senkendem Potential wie Fibrate, Nikotinsäurederivate oder Omega-3-Fettsäuren keine den Statinen vergleichbare Evidenz zur kardiovaskulären Risikoreduktion vorliegt und diese auch bei Kombinationstherapie mit Statinen einen Zusatznutzen gegenüber der alleinigen Statingabe vermissen lassen (117;212).

Die **Indikation** zur Therapie bei erhöhten Triglyzeridwerten richtet sich nach dem jeweils individuell ermittelten kardiovaskulären Gesamtrisiko (siehe auch Tabelle 12). Eine absolute Indikation zur wirksamen Triglyzeridsenkung sind anamnestisch bekannte Pankreatitiden im Zusammenhang mit erheblichen Hypertriglyzeridämien (meist über 500–800 mg/dl) (17;26;308). Bei Vorhandensein **sekundärer Ursachen** (Tabelle 2) ist deren Behandlung erforderlich. Grundsätzlich sind initial und auch bei medikamentöser Therapie begleitende **Maßnahmen** anzustreben, die den **Lebensstil**

**Tabelle 12: Bewertungskriterien für Hypertriglyzeridämien**

**1. Isolierte mäßiggradige Hypertriglyzeridämie**

(Triglyzeride 200 bis 400 mg/dl)\*

Möglicher Ausdruck einer familiären Hypertriglyzeridämie. Eine Indikation zur diätetischen Therapie ist gegeben. Die medikamentöse Therapie ist von klinischen Kriterien kardiovaskulärer Krankheitsmanifestationen bzw. des kardiovaskulären Risikos (> 20 % für 10 Jahre) abhängig zu machen.

**2. Kombinierte Hyperlipidämie**

(Triglyzeride 200 bis 400 mg/dl und LDL-Cholesterin > 130 mg/dl)\*

Häufig sekundär und dann durch Beeinflussung der zugrunde liegenden Störung zu behandeln, häufig andererseits auch Ausdruck einer primären Hyperlipidämie. Die Indikation zur medikamentösen Therapie ist abhängig vom kardiovaskulären Risiko (> 20 % für 10 Jahre).

**3. Schwere Hypertriglyzeridämie**

(Triglyzeride > 500 bis >1000 mg/dl)\*

Therapieindikation vor allem bei mit Hypertriglyzeridämien assoziierten Pankreatitiden, Behandlungsindikation auch bei Assoziation mit anderen KHK-Risikofaktoren (Risiko > 20 % für 10 Jahre), vor allem einem schlecht einstellbaren Diabetes mellitus Typ 2.

\* orientierende Lipidwerte auf der Basis von Hinweisen aus Klinik und Literatur ohne Anspruch einer numerisch gesicherten Interventionsgrenze

**modifizieren.** Triglyzeridkonzentrationen sind postprandial erhöht und werden insgesamt wesentlich stärker alimentär reguliert als das Serumcholesterin. Entsprechend kommt der Ernährung eine besondere Bedeutung in der Therapie zu (siehe auch Tabelle 4). Das Erreichen des Normalgewichtes kann eine Voraussetzung zur diätetischen Normalisierung erhöhter Triglyzeride sein. Häufig verursacht der Genuss von Alkohol teilweise erhebliche Hypertriglyzeridämien. Rasch resorbierbare Kohlenhydrate fördern (ebenso wie eine sehr strikte Fettrestriktion zugunsten von Kohlenhydraten) höhere Triglyzeridspiegel. Hinsichtlich allgemeiner Maßnahmen zu Lebensstil und körperlicher Aktivität siehe Kapitel „Hypercholesterinämie“.

Eine **medikamentöse Behandlung** bei mäßiggradiger Hypertriglyzeridämie oder der kombinierten Hyperlipidämie ist lediglich indiziert, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko die Therapie erforderlich macht und lebensstilmodifizierende Maßnahmen sowie die Behandlung sekundärer Ursachen nicht erfolgreich waren (Tabelle 13). Bislang liegen nur für **Statine** Belege für eine Reduktion der kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität vor.

Daher sind Statine bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko Mittel der ersten Wahl (304;305;309). Für **Fibrate**, **Nikotinsäurederivate** und **Omega-3-Fettsäuren** liegt eine vergleichbare Evidenz nicht vor (siehe oben). Sie können daher bei unzureichender Wirksamkeit, Unverträglichkeit von Statinen oder aufgrund ihrer stärkeren Triglyzeridsenkung bei der Behandlung schwerer Hypertriglyzeridämien eingesetzt werden (Tabelle 12). Für exzessive Hypertriglyzeridämien (> 800 mg/dl) mit Chylomikronen auch im Nüchternzustand existiert keine medikamentöse Alternative zur absoluten Einschränkung langkettiger Fettsäuren zugunsten mittelkettiger Fettsäuren. Diese können direkt ins Pfortaderblut aufgenommen werden, ohne dass Chylomikronen im Darm entstehen.

**Omega-3-Fettsäuren** senken in höherer Dosierung (2–4 g) die Triglyzeridkonzentration und sind hierfür auch zugelassen (310). Unklar ist jedoch, welcher Wirkungsmechanismus (z. B. Lipidsenkung oder „membranstabilisierender“, antiarrhythmischer Effekt) für die in einigen Untersuchungen gefundene Verminderung kardiovaskulärer Ereignisse verant-

wortlich sein könnte und welche Dosis und Zusammensetzung der Bestandteile hierfür als optimal anzusehen wäre. Für Omega-3-Fettsäuren liegen mehrere publizierte klinische Studien sowie Metaanalysen und systematische Übersichten vor, die hinsichtlich der Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte einschließlich der Mortalität und Gesamtmortalität zu widersprüchlichen Ergebnissen gelangten (86; 132;213;253;311–318). Umfassende Analysen der Cochrane Collaboration aber auch des englischen National Collaborating Centre for Primary Care kommen zu dem Schluss, dass die Datenlage eine Empfehlung zur Behandlung von Patienten mit Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht rechtfertigt (23;40;319).

Auch die Ergebnisse der Alpha-Omega-Studie, einer multizentrischen plazebokontrollierten Doppelblindstudie an über 4800 Patienten zur Sekundärprävention mit Omega-3-Fettsäuren erbrachten keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse (320).

## Hinweise zu sekundären Fettstoffwechselstörungen

Die Diagnose einer sekundären Fettstoffwechselstörung erfolgt wie zur Sicherung der zugrunde liegenden Erkrankung (Tabelle 2). Neben Formen primärer Hyperlipoproteinämien mit gut definierter Behandlungsindikation variiert der Krankheitswert und damit die Behandlungsindikation sekundärer

Hyperlipidämien, sofern diese sich nicht durch Beseitigung der Ursache korrigieren lassen. In Tabelle 13 wird die Indikation zur Pharmakotherapie bei sekundären Fettstoffwechselstörungen klassifiziert.

Eine **nichtmedikamentöse** Therapie (günstige Beeinflussung des Lebensstils, Ernährungstherapie und körperliche Aktivität) ist auch bei sekundären Hyperlipidämien sinnvoll, die sich nicht durch Behandlung der Grundkrankheit normalisieren lassen.

Wird bei Therapieresistenz der Grunderkrankung eine **medikamentöse** Behandlung erforderlich, so folgt sie, der Manifestation der Fettstoffwechselstörung entsprechend (Hypercholesterinämie, kombinierte Hyperlipidämie oder Hypertriglyzeridämie), den Prinzipien der medikamentösen Behandlung, wie bei den korrespondierenden primären Fettstoffwechselstörungen beschrieben.

### Diabetes mellitus Typ 2

Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ 2 besitzen ein über doppelt so hohes kardiovaskuläres Risiko wie Nichtdiabetiker (321;322). Kardiovaskuläre Erkrankungen und deren Komplikationen stellen den Hauptanteil für Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 dar und erfordern daher eine konsequente Behandlung beeinflussbarer Risikofaktoren (33;97;321;323).

Insbesondere aus den Ergebnissen der epidemiologischen Untersuchung von Haffner et al., die ein ähnliches kardiovaskuläres Risiko für Diabetiker ohne

Myokardinfarkt und Nichtdiabetiker mit vorangegangenem Myokardinfarkt erbrachte, wurde für Patienten mit Diabetes mellitus ein KHK-äquivalentes Risiko und damit eine quasi sekundärpräventive Indikation zur Pharmakotherapie abgeleitet (91;324). Die Datenlage hierzu ist jedoch nicht konsistent. Während einige Untersuchungen die oben genannte Risikoäquivalenz stützen (325–328), weisen andere Untersuchungen bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 auf individuelle Unterschiede sowohl hinsichtlich des absoluten Risikos wie auch bezüglich der individuellen Konstellation begleitender Risikofaktoren hin (u. a. (329–334)).

Neuere Stellungnahmen von Fachgesellschaften (AHA/ACCF 2009; ADA 2009; AHA/ADA 2007; ESC/EASD 2007) empfehlen daher eine individuelle Risikobewertung (97;335–337). Die Indikation zur lipidsenkenden Pharmakotherapie bei Diabetikern ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, d. h. in primärpräventiver Intention, wird daher im Kontext mit weiteren Risikofaktoren gemäß dem kardiovaskulären Gesamtrisiko zu stellen sein (siehe Abschnitt „Indikationsstellung zur Therapie“).

Während eine Senkung des Herzinfarktrisikos durch HbA1c-Senkung nicht nachgewiesen wurde, liegen für eine **Statin**behandlung Belege für eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität auch für Diabetiker vor (Details siehe Abschnitt zu Statinen) (97;100;338). Daher sollten alle Diabetiker in der Sekundärprävention oder mit einem hohen kardiovaskulären Risiko mit einem Statin behandelt werden (100).

Gerade der unzureichend eingestellte Diabetes mellitus Typ 2 geht mit charakteristischen Lipidveränderungen, nämlich erhöhten Triglyzeriden und erniedrigten HDL sowie pathologischen Lipoproteinen einher, so dass ein Einsatz von Lipidsenkern, die besonders diese Lipidfraktionen beeinflussen, nahe liegt. Für derartige Lipidsenker wie z. B. **Nikotinsäure** und **Fibrate** finden sich jedoch keine Belege aus zudem bei Nichtdiabetikern erhobenen Studien, die eine routinemäßige Verordnung in Mono- oder

**Tabelle 13: Therapierelevante Klassifikationen sekundärer Hyperlipidämien**

#### Kontraindikation für die medikamentöse lipidsenkende Behandlung

- Schwangerschaft

#### Eingeschränkte Indikation zur medikamentösen lipidsenkenden Behandlung

- Alkoholabusus
- durch Medikamenteneinnahme verursachte Hyperlipidämie
- Lebererkrankungen

#### Medikamentöse lipidsenkende Behandlung kommt unter genauer Wirksamkeits- und Verträglichkeitsüberwachung in Betracht

- Diabetes mellitus Typ 2 (Sekundärprävention, Primärprävention bei kardiovaskulärem Risiko  $\geq 20\%$  für 10 Jahre)
- chronische Nierenerkrankungen

Kombinationstherapie rechtfertigen könnten (siehe auch obige ausführliche Besprechung der Wirkstoffe) (23;40;97;117;223;339). Auch die Ergebnisse der ACCORD-Studie konnten bei über 5000 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 für die Kombination von Fenofibrat mit Simvastatin keine Überlegenheit dieser Kombination bei der Reduktion patientenrelevanter Endpunkte wie der kardiovaskulären Mortalität, nichttödlicher Myokardinfarkte und Schlaganfälle im Vergleich zur alleinigen Behandlung mit dem Statin zeigen (212).

**Zusammenfassend** ergibt sich für alle Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 die Indikation zur Behandlung mit einem Statin, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko vorliegt (Sekundärprävention, Primärprävention:  $\geq 20\%$  in zehn Jahren).

## Besondere Patientengruppen oder Erkrankungsformen

### Kinder und Jugendliche

Die Bedeutung von Lipidanomalien bei Kindern und Heranwachsenden ergibt sich aus der frühzeitigen Plaqueentwicklung und dem Risiko von schon in der Kindheit manifesten Dyslipidämien wie vor allem der familiären Hypercholesterinämie (340).

Eine absolute Indikation zur lipidsenkenden Therapie besteht für Stoffwechselstörungen, die schon in der Kindheit zu möglichen klinischen Komplikationen führen können. Das sind die familiäre Hypercholesterinämie, vor allem in homozygoter Merkmalsform, sowie massive Hypertriglyzeridämien, die durch Pankreatitiden klinisch relevant werden. Eine LDL-Cholesterin senkende Pharmakotherapie birgt bei Formen atherogener Dyslipoproteinämien nach der Pubertät nicht mehr die Risiken, die bei einer hochwirksamen Langzeittherapie im Kindesalter diskutiert werden müssen. Die Indikation zur medikamentösen Behandlung wird deshalb bei Kindern in der Regel erst ab dem zehnten Lebensjahr gestellt (bei Mädchen üblicherweise nach der Menarche), wenn eine vor-

angehende fettreduzierte Diät (sechs bis zwölf Monate) nicht erfolgreich war (340).

Für die unterschiedlichen Lipidsenker existieren positive Ergebnisse aus mehreren kontrollierten Studien zur Wirkung auf Lipid- und Surrogatparameter (340). Erklärlicherweise liegen keine Studien mit klinischen Endpunkten zur Begründung des therapeutischen Nutzens im Sinne einer Koronarprotektion bei Kindern vor. In Gesamtbetrachtung der Ergebnisse aus klinischen Studien zu Wirkungen und Nebenwirkungen sowie der Einnahmetreue, werden **Statine** auch bei Kindern als Mittel der ersten Wahl angesehen. In den Statinstudien fand sich ein aus Erwachsenenstudien bekanntes Nebenwirkungsprofil, insbesondere kein Hinweis für nachteilige Wirkungen auf die körperliche Entwicklung. Jedoch besteht bei pädiatrischer Anwendung noch eine erhebliche Unsicherheit bezüglich der Langzeitsicherheit, hier vor allem bei Wachstum und der hormonell gesteuerten Entwicklung in der Pubertät. Die wenigen Zulassungsstudien mit einer relativ geringen Anzahl von eingeschlossenen pädiatrischen Patienten bei einer begrenzten Studiendauer von maximal zwei Jahren sind für diese Fragestellung nicht hinreichend aussagekräftig (340;341).

Kritische Aufmerksamkeit erfordern daher die Empfehlungen der American Academy of Pediatrics, die das Alter für die Indikation zur Statintherapie auf acht Jahre absenkten (342;343) – ungeachtet der limitierten Datenlage zu einem möglichen nachteiligen Einfluss von Statinen auf zentrale metabolische Funktionen des Cholesterins (z. B. für die Synthese von Steroidhormonen, die Bildung von Zellmembranen, Myelin, subzellulären Organellen und funktioneller Proteine), die gerade in der dynamischen Phase von Wachstum und Entwicklung von Bedeutung sind. Aus dem Sicherheitsvorbehalt ergibt sich, dass der Schritt zur Pharmakotherapie bei Kindern und Jugendlichen im Stadium einer sensiblen und dynamischen Entwicklungsperiode sehr überlegt sein muss (343;344). Zuerst sollten alle mögli-

chen nichtpharmakologischen Maßnahmen ausgeschöpft werden.

### Frauen

Frauen haben auch nach der Menopause ein etwa 2,5- bis 4,5-fach niedrigeres KHK-Risiko als Männer (345–347).

Erhöhungen des Gesamtcholesterins vor der Menopause werden nicht selten durch ein erhöhtes, nichttherapiebedürftiges HDL-Cholesterin verursacht. Zur Wirksamkeit medikamentöser Maßnahmen bei Frauen siehe auch Kapitel „Statine“.

Die Beeinflussung verschiedener Lipidparameter durch eine Hormontherapie mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen („Hormonersatztherapie“) ist nachweislich nicht von einer Verbesserung des kardiovaskulären Risikos begleitet (348;349).

### Ältere Patienten

Zur Wirksamkeit medikamentöser Maßnahmen bei älteren Patienten siehe auch Kapitel „Statine“. Insgesamt wird eine lipidsenkende Therapie bei älteren Patienten (über 75 Jahre) als sinnvoll angesehen, wenn

1. Komplikationen kardiovaskulärer Erkrankungen klinisch relevant sind (sekundärpräventive Intention),
2. die Lipidstoffwechselstörung nach Ausmaß, Ätiologie und Dauer relevant ist,
3. die durch Alter und eventuelle Komorbidität des Patienten bestimmte Prognose den Nutzen präventiver Maßnahmen überhaupt zulässt,
4. die Sicherheit der Therapie überwacht und die erforderliche Therapietreue durch eine adäquate Patientenführung und -motivation gewährleistet werden kann.

### Familiäre Hypercholesterinämie

Der Verdacht auf eine familiäre Hypercholesterinämie (FH) ergibt sich bei Erwachsenen mit hohen Cholesterinwerten von über 290 mg/dl (Gesamtcholesterin) bzw. über 190 mg/dl (LDL-Cholesterin); entsprechender Familienanamnese (Myokardinfarkte vor dem 50. Lebensjahr bei hohen Cholesterinwerten) sowie klinischen

Symptomen (Arcus lipoides cornea, tendinöse Xanthome) und sollte Anlass für eine weitere Abklärung im Konsilium mit lipidologisch erfahrenen Kollegen/Zentren sein (273).

Das sehr hohe kardiovaskuläre Risiko erfordert per se die Indikationsstellung zur lipidsenkenden Behandlung. Da sich angesichts des hohen kardiovaskulären Risikos eine Plazebobehandlung kaum rechtfertigen lässt, liegen zur FH keine plazebokontrollierten klinischen Studien vor. In Anbetracht des Fehlens derartiger Studien, der beschränkten Aussagekraft von klinischen Studien zum Vergleich verschiedener Lipidsenker bei heterozygoter FH auf Surrogatparameter wie die Intima-Media-Dicke (140;248) und von Hinweisen aus Kohortenstudien (18;350) begründet sich die Behandlung der FH vor allem aus der Extrapolation der Ergebnisse plazebokontrollierter klinischer Studien zur polygenen Hypercholesterinämie (351).

Nach der Leitlinie von NICE zur FH wird eine Absenkung der LDL-Cholesterinkonzentration von über 50 % gegenüber dem Ausgangswert empfohlen (273). Therapeutika der ersten Wahl sind Statine in hoher Dosierung, bei nicht ausreichender Wirkung kombiniert mit weiteren Lipidsenkern. Zur Lipidapherese siehe oben.



## A

ABCA1 = ATP-binding cassette, subfamily A, member 1  
 ACCF = American College of Cardiology Foundation  
 ACCORD = The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (Studie)  
 ADA = American Diabetes Association  
 AHA = American Heart Association  
 AHRQ = Agency for Healthcare Research and Quality  
 AIM-HIGH = Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL Cholesterol/High Triglyceride and Impact on Global Health Outcomes (Studie)  
 Apo = Apolipoprotein  
 ARBITER = Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (Studie)  
 ARBITER 6-HALTS = Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis (Studie)  
 ARR = Absolute Risikoreduktion  
 ASCOT = Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial  
 A-to-Z = Aggrastat-to-Zocor (Studie)  
 ATP = Adenosintriphosphat  
 AURORA = A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis

## B

BIP = Bezafibrate Infarction Prevention (Studie)  
 BMI = Body-Mass-Index  
 BUB = Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden

## C

CARE = Cholesterol and Recurrent Events (Studie)  
 CARDS = Collaborative Atorvastatin Diabetes (Studie)

CETP = Cholesteryl-Ester-Transfer-Protein

CI = Konfidenzintervall

CK = Kreatinkinase

CORONA = Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure

CRP = C-reaktives Protein

CTT = The Cholesterol Treatment Trialists

## D

4D = Deutsche Diabetes-Dialyse-Studie

## E

EAS = European Atherosclerosis Society

EASD = European Association of Cardiology for the Study of Diabetes

ENHANCE = Ezetimibe and Simvastatin in Hypercholesterolemia Enhance Atherosclerosis Regression (Studie)

ESC = European Society of Cardiology

## F

FDA = Food and Drug Administration

FCHL = Familiäre kombinierte Hyperlipidämie

FH = Familiäre Hypercholesterinämie

FIELD = The Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (Studie)

## G

GISSI-HF = Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico

## H

HbA1c = Glykohämoglobin

HDL = High Density Lipoprotein

HMG-CoA-Reduktase = 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase

HPS = Heart Protection Study

HTA = Health Technology Assessment

## I

IDEAL = Incremental Decrease in Endpoints Through Aggressive Lipid Lowering (Studie)

IDL = Intermediate Density Lipoprotein

## K

KHK = Koronare Herzkrankheit

## L

LCAT = Lecithin-Cholesterin-Acyltransferase

LDL = Low Density Lipoproteine

LIPID = The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (Studie)

LLA = Lipid-lowering arm

Lp(a) = Lipoprotein(a)

Lp-PLA2 = Lipoprotein assoziierte Phospholipase A2

LRC = Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial

## M

MHRA = Medicines and Healthcare products Regulatory Agency

MTP = Mikrosomales Transferprotein

## N

NICE = National Institute for Health and Clinical Excellence

NNT = Number needed to treat

NO = Stickstoffmonoxid

## O

OR = Odds ratio

## P

pAVK = periphere arterielle Verschlusskrankheit

PCSK9 = Proprotein Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (Serinprotease)

pd = pharmakodynamisch  
pK = pharmakokinetisch  
PPAR = Peroxisom-Proliferator-Aktiva-  
tor-Rezeptoren  
PROCAM = Prospektive Cardiovasku-  
läre Münster-Studie  
PROSPER = The Prospective Study of  
Pravastatin in the Elderly at Risk  
PROVE-IT = Pravastatin or Atorvasta-  
tin Evaluation and Infection The-  
rapy (Studie)

## R

RR = relatives Risiko

## S

SEAS = Simvastatin and Ezetimibe in  
Aortic Stenosis (Studie)  
SHARP = Study of Heart And Renal  
Protection  
SEARCH = Study of the effectiveness  
of additional reductions in chole-  
sterol and homocysteine  
SIGN = Scottish Intercollegiate Gui-  
delines Network  
SPARCL = Stroke Prevention by Ag-  
gressive Reduction in Cholesterol  
Levels (Studie)  
4S = Scandinavian Simvastatin Survi-  
val Study

## T

TIA = Transitorische ischämische  
Attacke  
TG = Triglyzerid  
TSH = Thyreoidea-stimulierendes  
Hormon

## U

UAW = unerwünschte Arzneimittel-  
wirkungen

## V

VLDL = Very Low Density Lipoprote-  
ine

VA-HIT = Veterans Affairs High-Densi-  
ty Lipoprotein Cholesterol Inter-  
vention Trial

## W

WHI = Women's Health Initiative  
(Studie)

- 1 Brown MS, Goldstein JL: A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34–47.
- 2 Cohen JC, Boerwinkle E, Mosley TH, Jr., Hobbs HH: Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 1264–1272.
- 3 Ross R: Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126.
- 4 U.S. Dept of Health and Human Services: National Cholesterol Education Program: Second report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). NIH publication 93–3095, Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institute of Health, 1993.
- 5 Baigent C, Keech A, Kearney PM et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267–1278.
- 6 Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR: Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326: 1423.
- 7 Cholesterol Treatment Trialists' CTT Collaboration: Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670–1681.
- 8 Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ: High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007; 298: 786–798.
- 9 Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 1986; 256: 2823–2828.
- 10 Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G et al.: Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet* 2007; 370: 1829–1839.
- 11 Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Sarwar N et al.: Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA* 2009; 302: 1993–2000.
- 12 Assmann G, Schulte H, Cullen P, Seedorf U: Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest* 2007; 37: 925–932.
- 13 Grover SA, Kaouache M, Joseph L et al.: Evaluating the incremental benefits of raising high-density lipoprotein cholesterol levels during lipid therapy after adjustment for the reductions in other blood lipid levels. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1775–1780.
- 14 Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH: Meta-analysis: Statin therapy does not alter the association between low levels of high-density lipoprotein cholesterol and increased cardiovascular risk. *Ann Intern Med* 2010; 153: 800–808.
- 15 Frikke-Schmidt R: Genetic variation in the ABCA1 gene, HDL cholesterol, and risk of ischemic heart disease in the general population. *Atherosclerosis* 2010; 208: 305–316.
- 16 Dullaart RP, Sluiter WJ: Common variation in the CETP gene and the implications for cardiovascular disease and its treatment: an updated analysis. *Pharmacogenomics* 2008; 9: 747–763.
- 17 Miller M, Stone NJ, Ballantyne C et al.: Triglycerides and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 2292–2333.
- 18 Versmissen J, Oosterveer DM, Yazdanpanah M et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337: a2423.
- 19 Wiesbauer F, Blesberger H, Azar D et al.: Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors (< or =40 years of age). *Eur Heart J* 2009; 30: 1073–1079.
- 20 Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, Brinton EA: Plasma triglycerides and type III hyperlipidemia are independently associated with premature familial coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1003–1012.
- 21 Greenland P, Alpert JS, Beller GA et al.: 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: e50–e103.
- 22 Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM et al.: Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640–1645.
- 23 National Institute for Clinical Excellence: Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline 67. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care. London, Mai 2008.
- 24 Brugs J, Yetgin T, Hoeks SE et al.: The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: b2376.
- 25 Mills EJ, Rachlis B, Wu P et al.: Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1769–1781.
- 26 European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL et al.: ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769–1818.
- 27 Cooper A, Nherera L, Calvert N et al.: Clinical guidelines and evidence review for lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. London, Mai 2008.
- 28 Tonkin A, Barter P, Best J et al.: National Heart Foundation of Australia and the Cardiac Society of Australia and New Zealand: position statement on lipid management – 2005. *Heart Lung Circ* 2005; 14: 275–291.
- 29 Gohlke H, Albus C, Bönner G et al.: Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V. (Hrsg.): Risikoadjustierte Prävention von Herz- und Kreislauferkrankungen. Pocket-Leitlinie; 2006.
- 30 Keil U, Fitzgerald AP, Gohlke H et al.: Risikoabschätzung tödlicher Herz-Kreislauf-Erkrankungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2005; 102: A 1808–1812.
- 31 Hense HW, Schulte H, Lowel H et al.: Framingham risk function overestimates risk of coronary heart disease in men and women from Germany – results from the MONICA Augsburg and the PROCAM cohorts. *Eur Heart J* 2003; 24: 937–945.
- 32 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 1999; Band 26, Sonderheft.
- 33 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlung), Januar 2004; Band 31, Sonderheft.
- 34 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der arteriellen Hypertonie. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlung), April 2004; Band 31, Sonderheft.
- 35 Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S: Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 1752–1759.
- 36 Beswick A, Brindle P: Risk scoring in the assessment of cardiovascular risk. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17: 375–386.
- 37 Genest J, McPherson R, Frohlich J et al.: 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009; 25: 567–579.

- 38** Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al.: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227–239.
- 39** British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK et al.: JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *Heart* 2005; 91 Suppl 5: v1–52.
- 40** National Institute for Clinical Excellence: Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Quick reference guide. NICE clinical guideline 67. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care. London, Mai 2008.
- 41** Taylor F, Ward K, Moore TH et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD004816.
- 42** Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S et al.: Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–1096.
- 43** Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059–1062.
- 44** Lampert T: Tabakkonsum, sportliche Inaktivität und Adipositas. *Dtsch Arztebl* 2010; 107: 1–7.
- 45** Tunstall-Pedoe H, Woodward M: By neglecting deprivation, cardiovascular risk scoring will exacerbate social gradients in disease. *Heart* 2006; 92: 307–310.
- 46** Corson MA, Jones PH, Davidson MH: Review of the evidence for the clinical utility of lipoprotein-associated phospholipase A2 as a cardiovascular risk marker. *Am J Cardiol* 2008; 101: 41F–50F.
- 47** de Lorgeril M., Salen P, Abramson J et al.: Cholesterol lowering, cardiovascular diseases, and the rosuvastatin-JUPITER controversy: a critical reappraisal. *Arch Intern Med* 2010; 170: 1032–1036.
- 48** Folsom AR, Chambless LE, Ballantyne CM et al.: An assessment of incremental coronary risk prediction using C-reactive protein and other novel risk markers: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1368–1373.
- 49** Helfand M, Buckley DI, Freeman M et al.: Emerging risk factors for coronary heart disease: a summary of systematic reviews conducted for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 496–507.
- 50** Kamstrup PR, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, Nordestgaard BG: Genetically elevated lipoprotein(a) and increased risk of myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 2331–2339.
- 51** Melander O, Newton-Cheh C, Almgren P et al.: Novel and conventional biomarkers for prediction of incident cardiovascular events in the community. *JAMA* 2009; 302: 49–57.
- 52** Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW et al.: Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
- 53** Persson M, Hedblad B, Nelson JJ, Berglund G: Elevated Lp-PLA2 levels add prognostic information to the metabolic syndrome on incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 1411–1416.
- 54** Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al.: Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008; 359: 2195–2207.
- 55** Schwarzer R, Schnell-Inderst P, Grabein K et al.: [Prognostic value and clinical effectiveness of high sensitivity C-reactive protein as a marker in primary prevention of major cardiac events]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2009; 103: 319–329.
- 56** Wang TJ, Gona P, Larson MG et al.: Multiple biomarkers for the prediction of first major cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2006; 355: 2631–2639.
- 57** Heart Protection Study Collaborative Group, Jonathan E, Derrick B et al.: C-reactive protein concentration and the vascular benefits of statin therapy: an analysis of 20,536 patients in the Heart Protection Study. *Lancet* 2011; 377: 469–476.
- 58** Buckley DI, Fu R, Freeman M et al.: C-reactive protein as a risk factor for coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151: 483–495.
- 59** Hemingway H, Philipson P, Chen R et al.: Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. *PLoS Med* 2010; 7: e1000286.
- 60** Lp-PLA(2) Studies Collaboration, Thompson A, Gao P et al.: Lipoprotein-associated phospholipase A(2) and risk of coronary disease, stroke, and mortality: collaborative analysis of 32 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 1536–1544.
- 61** Gilstrap LG, Wang TJ: Biomarkers and cardiovascular risk assessment for primary prevention: an update. *Clin Chem* 2012; 58: 72–82.
- 62** Tzoulaki I, Siontis KC, Ioannidis JP: Prognostic effect size of cardiovascular biomarkers in datasets from observational studies versus randomised trials: meta-epidemiology study. *BMJ* 2011; 343: d6829.
- 63** Bajpai A, Goyal A, Sperling L: Should we measure C-reactive protein on earth or just on JUPITER? *Clin Cardiol* 2010; 33: 190–198.
- 64** Hlatky MA, Greenland P, Arnett DK et al.: Criteria for evaluation of novel markers of cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 119: 2408–2416.
- 65** Davidson MH, Ballantyne CM, Jacobson TA et al.: Clinical utility of inflammatory markers and advanced lipoprotein testing: advice from an expert panel of lipid specialists. *J Clin Lipidol* 2011; 5: 338–367.
- 66** Diehm C, Lange S, Darius H et al.: Association of low ankle brachial index with high mortality in primary care. *Eur Heart J* 2006; 27: 1743–1749.
- 67** Deutsche Gesellschaft für Angiologie, Gesellschaft für Gefäßmedizin: Leitlinien zur Diagnostik und Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Register Nr. 065/003). Stand: 27. April 2009.
- 68** Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D et al.: Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053–2061.
- 69** Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD et al.: Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208.
- 70** Grover SA, Lowensteyn I, Joseph L et al.: Patient knowledge of coronary risk profile improves the effectiveness of dyslipidemia therapy: the CHECK-UP study: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 2296–2303.
- 71** Sheridan SL, Viera AJ, Krantz MJ et al.: The effect of giving global coronary risk information to adults: a systematic review. *Arch Intern Med* 2010; 170: 230–239.
- 72** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie der Tabakabhängigkeit („Raucherentwöhnung“). 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), November 2010; Band 37, Sonderheft.
- 73** Cai H, Shu XO, Gao YT et al.: A prospective study of dietary patterns and mortality in Chinese women. *Epidemiology* 2007; 18: 393–401.
- 74** Heidemann C, Schulze MB, Franco OH et al.: Dietary patterns and risk of mortality from cardiovascular disease, cancer, and all causes in a prospective cohort of women. *Circulation* 2008; 118: 230–237.
- 75** Kant AK: Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004; 104: 615–635.
- 76** Kant AK, Graubard BI, Schatzkin A: Dietary patterns predict mortality in a national cohort: the National Health Interview Surveys, 1987 and 1992. *J Nutr* 2004; 134: 1793–1799.
- 77** Mentz A, de KL, Shannon HS, Anand SS: A systematic review of the evidence supporting a causal link between dietary factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2009; 169: 659–669.
- 78** Osler M, Heitmann BL, Gerdes LU et al.: Dietary patterns and mortality in Danish men and women: a prospective observational study. *Br J Nutr* 2001; 85: 219–225.

- 79** Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A et al.: Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: a prospective cohort study. *Int J Epidemiol* 2007; 36: 600–609.
- 80** Trichopoulos A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D: Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599–2608.
- 81** Trichopoulos A: Traditional Mediterranean diet and longevity in the elderly: a review. *Public Health Nutr* 2004; 7: 943–947.
- 82** Waijers PM, Ocke MC, van Rossum CT et al.: Dietary patterns and survival in older Dutch women. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 1170–1176.
- 83** Siri-Tarino PW, Sun Q, Hu FB, Krauss RM: Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 535–546.
- 84** Hooper L, Summerbell CD, Higgins JP et al.: Reduced or modified dietary fat for prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; Issue 2: CD002137.
- 85** Mozaffarian D, Micha R, Wallace S: Effects on coronary heart disease of increasing polyunsaturated fat in place of saturated fat: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2010; 7: e1000252.
- 86** Skeaff CM, Miller J: Dietary fat and coronary heart disease: summary of evidence from prospective cohort and randomised controlled trials. *Ann Nutr Metab* 2009; 55: 173–201.
- 87** Howard BV, Van HL, Hsia J et al.: Low-fat dietary pattern and risk of cardiovascular disease: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; 295: 655–666.
- 88** Shafiq N, Singh M, Kaur S et al.: Dietary treatment for familial hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; Issue 1: CD001918.
- 89** Wolfram G, Boeing H: Fettkonsum und Prävention der Dyslipoproteinämie. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) (Hrsg.): Evidenzbasierte Leitlinie: Fettkonsum und Prävention ausgewählter ernährungsmitbedingter Krankheiten. Bonn: DGE, 2006.
- 90** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Therapie von Fettstoffwechselstörungen. 2. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Juli 1999; Band 26, Sonderheft.
- 91** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486–2497.
- 92** Hung HC, Joshipura KJ, Jiang R et al.: Fruit and vegetable intake and risk of major chronic disease. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1577–1584.
- 93** Gaziano JM, Buring JE, Breslow JL et al.: Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and its subfractions, and decreased risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1829–1834.
- 94** Department of Health, Physical Activity, Health Improvement and Prevention: At least five a week: Evidence on the impact of physical activity and its relationship to health: A report from the Chief Medical Officer: [http://www.dh.gov.uk/prod\\_consum\\_dh/groups/dh\\_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh\\_4080981.pdf](http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@en/documents/digitalasset/dh_4080981.pdf). Department of Health, published April 2004. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 95** Myers J, Prakash M, Froelicher V et al.: Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346: 793–801.
- 96** Bjarnason-Wehrens B, Schulz O, Gielen S et al.: Leitlinie körperliche Aktivität zur Sekundärprävention und Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. *Clin Res Cardiol Suppl* 2011; 4 (Suppl 3): 1–44.
- 97** American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes – 2009. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 1: S13–S61.
- 98** Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung (Hrsg.): Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2007.
- 99** Hayward RA, Hofer TP, Vijan S: Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006; 145: 520–530.
- 100** Kearney PM, Blackwell L, Collins R et al.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomized trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117–125.
- 101** Klinka JA, Malek F, Gao M et al.: Reaching target lipid levels in patients at high risk of cardiovascular event: the experience of a Canadian tertiary care lipid clinic. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15: 106–109.
- 102** Pearson TA, Laurora I, Chu H, Kafonek S: The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals. *Arch Intern Med* 2000; 160: 459–467.
- 103** Sachdeva A, Cannon CP, Deedwania PC et al.: Lipid levels in patients hospitalized with coronary artery disease: an analysis of 136,905 hospitalizations in Get With The Guidelines. *Am Heart J* 2009; 157: 111–117.
- 104** Shepherd J: Resource management in prevention of coronary heart disease: optimizing prescription of lipid-lowering drugs. *Lancet* 2002; 359: 2271–2273.
- 105** Svilaas A, Strandberg T, Eriksson M et al.: Lipid lowering treatment patterns and goal attainment in Nordic patients with hyperlipidemia. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 279–287.
- 106** Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7–22.
- 107** Gaziano JM, Gaziano TA: Simplifying the Approach to the Management of Dyslipidemia. *JAMA* 2009; 302: 2148–2149.
- 108** Hayward RA, Krumholz HM, Zulman DM et al.: Optimizing statin treatment for primary prevention of coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2010; 152: 69–77.
- 109** Wei L, MacDonald TM, Watson AD, Murphy MJ: Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16: 385–392.
- 110** Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685–696.
- 111** Heart Protection Study Collaborative Group: MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 2005–2016.
- 112** National Health Service: Lipid Management Guidelines, February 2007: [http://www.formulary.cht.nhs.uk/pdf/\\_doc\\_files\\_etc/APC/Statin%20Guidelines/Final%20Statin%20Guidelines.pdf](http://www.formulary.cht.nhs.uk/pdf/_doc_files_etc/APC/Statin%20Guidelines/Final%20Statin%20Guidelines.pdf). Calderdale Primary Care Trust. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 113** New Zealand Guidelines Group: New Zealand Cardiovascular Guidelines Handbook: A summary resource for primary care practitioners. 2. Aufl.; Wellington: New Zealand Guidelines Group, 2009.
- 114** Scottish Intercollegiate Guidelines Network: Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. A national clinical guideline: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign97.pdf>. Guideline 97: Februar 2007. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 115** Klose G: Kombinationstherapie. In: Schwandt P, Parhofer K (Hrsg.): Handbuch der Fettstoffwechselstörungen. 3. Auflage, Stuttgart: Schattauer Verlag GmbH, 2007; 797–809.
- 116** Superko HR, King S, III: Lipid management to reduce cardiovascular risk: a new strategy is required. *Circulation* 2008; 117: 560–568.
- 117** Sharma M, Ansari MT, bou-Setta AM et al.: Systematic review: comparative effectiveness and harms of combination therapy and monotherapy for dyslipidemia. *Ann Intern Med* 2009; 151: 622–630.
- 118** Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288: 2998–3007.

- 119** Downs JR, Clearfield M, Weis S et al.: Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1615–1622.
- 120** Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ: Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478–1485.
- 121** Kushiro T, Mizuno K, Nakaya N et al.: Pravastatin for cardiovascular event primary prevention in patients with mild-to-moderate hypertension in the Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese (MEGA) Study. *Hypertension* 2009; 53: 135–141.
- 122** Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al.: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–1158.
- 123** Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al.: Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301–1307.
- 124** Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 1623–1630.
- 125** Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349–1357.
- 126** Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA et al.: The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335: 1001–1009.
- 127** Ward S, Jones ML, Pandor A et al.: Statins for the prevention of coronary events. Technology assessment report commissioned by the HTA Programme on behalf of The National Institute for Clinical Excellence. The University of Sheffield, School of Health and Related Research, Januar 2005.
- 128** Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383–1389.
- 129** Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395–1407.
- 130** Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248–2261.
- 131** Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–248.
- 132** Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R et al.: Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231–1239.
- 133** Poss J, Bohm M, Laufs U: [Are the guidelines correct? Should all patients with coronary heart disease or diabetes be treated with a statin?]. *Med Klin (Munich)* 2009; 104: 74–78.
- 134** Baigent C, Landray MJ, Reith C et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 2181–2192.
- 135** Kinlay S: Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2003–2009.
- 136** Robinson JG, Smith B, Maheshwari N, Schrott H: Pleiotropic effects of statins: benefit beyond cholesterol reduction? A meta-regression analysis. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1855–1862.
- 137** Shaw SM, Fildes JE, Yonan N, Williams SG: Pleiotropic effects and cholesterol-lowering therapy. *Cardiology* 2009; 112: 4–12.
- 138** Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al.: Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495–1504.
- 139** Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al.: Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1071–1080.
- 140** Smilde TJ, van WS, Wollersheim H et al.: Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357: 577–581.
- 141** Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ et al.: ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106: 2055–2060.
- 142** Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al.: High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–2445.
- 143** de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al.: Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 2004; 292: 1307–1316.
- 144** LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1425–1435.
- 145** Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group: Intensive lowering of LDL cholesterol with 80 mg versus 20 mg simvastatin daily in 12 064 survivors of myocardial infarction: a double-blind randomised trial. *Lancet* 2010; 376: 1658–1669.
- 146** Cannon CP, Steinberg BA, Murphy SA et al.: Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 438–445.
- 147** Cheung BM, Lam KS: Is intensive LDL-cholesterol lowering beneficial and safe? *Lancet* 2010; 376: 1622–1624.
- 148** Silva M, Matthews ML, Jarvis C et al.: Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 253–260.
- 149** Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM et al.: Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the cholesterol and recurrent events (CARE) trial. *Circulation* 1998; 98: 2513–2519.
- 150** Costa J, Borges M, David C, Vaz CA: Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006; 332: 1115–1124.
- 151** Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M: Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008; 138: 25–31.
- 152** Walsh JM, Pignone M: Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243–2252.
- 153** Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al.: Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672–693.
- 154** Doser S, Marz W, Reinecke MF et al.: [Recommendations for statin therapy in the elderly]. *Internist (Berl)* 2004; 45: 1053–1062.
- 155** Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ et al.: Primary prevention of ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke* 2006; 37: 1583–1633.
- 156** Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Schlaganfallgesellschaft: Akkuthera-pie des ischämischen Schlaganfalls. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)

- Register Nr. 065/003). Stand: 14. Januar 2009.
- 157** Collins R, Armitage J, Parish S et al.: Effects of cholesterol-lowering with simvastatin on stroke and other major vascular events in 20536 people with cerebrovascular disease or other high-risk conditions. *Lancet* 2004; 363: 757–767.
- 158** The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators, Amarenco P, Bogousslavsky J et al.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549–559.
- 159** Manktelow BN, Potter JF: Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; Issue 3: CD002091.
- 160** O'Regan C, Wu P, Arora P et al.: Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J Med* 2008; 121: 24–33.
- 161** De Caterina R., Scarano M, Marfisi R et al.: Cholesterol-lowering interventions and stroke: insights from a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 198–211.
- 162** Amarenco P, Labreuche J: Lipid management in the prevention of stroke: review and updated meta-analysis of statins for stroke prevention. *Lancet Neurol* 2009; 8: 453–463.
- 163** Hankey GJ: Review: statins prevent stroke and reduce mortality. *ACP J Club* 2008; 149: 7.
- 164** Hackam DG, Woodward M, Newby LK et al.: Statins and intracerebral hemorrhage: collaborative systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2011; 124: 2233–2242.
- 165** Chen Z, Peto R, Collins R et al.: Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. *BMJ* 1991; 303: 276–282.
- 166** Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D: Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–444.
- 167** Delahoy PJ, Magliano DJ, Webb K et al.: The relationship between reduction in low-density lipoprotein cholesterol by statins and reduction in risk of cardiovascular outcomes: an updated meta-analysis. *Clin Ther* 2009; 31: 236–244.
- 168** Armitage J: The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007; 370: 1781–1790.
- 169** Law M, Rudnicka AR: Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006; 97: 52C–60C.
- 170** Statins: updated product information in patient leaflets on adverse reactions. *Drug Safety Update* 2009; 3 (4): 11.
- 171** EMA: Monthly report Pharmacovigilance Working Party (PHWVP). November 2009 Plenary Meeting. EMEA/720256/2009, Issue 0911: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/12/WC500016972.pdf). Stand: 26. November 2009. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 172** BfArM: Statine: Schlafstörungen, Gedächtnisverlust, sexuelle Störungen, Depression und interstielle Pneumopathie als mögliche Klasseneffekte. Bescheid vom 21.03.2011: <http://www.bfarm.de/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-statine.html>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 173** Sattar N, Preiss D, Murray HM et al.: Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010; 375: 735–742.
- 174** Statin therapy associated with 9 % increase in diabetes risk. *Reactions Weekly* 2010; 1290: 1.
- 175** Preiss D, Seshasai SR, Welsh P et al.: Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305: 2556–2564.
- 176** Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz-Wisniewska A: Adverse effects of statins – mechanisms and consequences. *Curr Drug Saf* 2009; 4: 209–228.
- 177** Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al.: Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients – the PRIMO study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 403–414.
- 178** FDA: FDA Drug Safety Communication: Ongoing safety review of high-dose Zocor (simvastatin) and increased risk of muscle injury. 19. März 2010: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafety/InformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 179** Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine (SEARCH) Collaborative Group, Link E, Parish S et al.: SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789–799.
- 180** FDA: FDA news release: FDA announces new safety recommendations for high dose simvastatin. 08.06.2011: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm258338.htm>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 181** Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Locol® 20 mg Hartkapseln, Locol® 40 mg Hartkapseln". Stand: Juli 2007.
- 182** Parke-Davis GmbH, Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Gevilon®“. Stand: Dezember 2008.
- 183** Pfizer Pharma GmbH: Fachinformation „Sortis®“. Stand: Oktober 2008.
- 184** Solvay Arzneimittel GmbH: Fachinformation „Lipidil® 200 mg“. Stand: Oktober 2008.
- 185** Trommsdorff GmbH & Co. KG: Fachinformation „Zodin® 1000 mg Weichkapseln“. Stand: Mai 2005.
- 186** Phillips PS, Haas RH, Bannykh S et al.: Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med* 2002; 137: 581–585.
- 187** Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL et al.: Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass grafts. *JAMA* 1987; 257: 3233–3240.
- 188** Brensike JF, Levy RI, Kelsey SF et al.: Effects of therapy with cholestyramine on progression of coronary arteriosclerosis: results of the NHLBI Type II Coronary Intervention Study. *Circulation* 1984; 69: 313–324.
- 189** Brown G, Albers JJ, Fisher LD et al.: Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990; 323: 1289–1298.
- 190** Ruoff G: Colestipol hydrochloride for treatment of hypercholesterolemia in a family practice: five-year study. *J Am Geriatr Soc* 1978; 26: 121–126.
- 191** Watts GF, Lewis B, Brunt JN et al.: Effects on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 339: 563–569.
- 192** Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC, Jr. et al.: Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients – effect on serum cholesterol and mortality. *J Chronic Dis* 1978; 31: 5–14.
- 193** EMEA: Cholestagel®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cholestagel/cholestagel.htm>. Rev. 8; Stand: 16. April 2009. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 194** Bays HE, Davidson M, Jones MR, Abby SL: Effects of colesvelam hydrochloride on low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein when added to statins in patients with hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1198–1205.
- 195** Insull W, Jr., Toth P, Mullican W et al.: Effectiveness of colesvelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 971–982.
- 196** Knapp HH, Schrott H, Ma P et al.: Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Med* 2001; 110: 352–360.
- 197** The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251: 351–364.
- 198** The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA* 1984; 251: 365–374.
- 199** Klose G, Schwabe U: Lipidsenkende Mittel. In: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2009*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009; 637–652.
- 200** Schwabe U, Paffrath D: Schwabe U, Paffrath D (Hrsg.): *Arzneiverordnungsreport*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 2010.
- 201** Frick MH, Elo O, Haapa K et al.: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in

- risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1237–1245.
- 202** Manninen V, Elo MO, Frick MH et al.: Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260: 641–651.
- 203** Montagne O, Vedel I, Durand-Zaleski I: Assessment of the impact of fibrates and diet on survival and their cost-effectiveness: evidence from randomized, controlled trials in coronary heart disease and health economic evaluations. *Clin Ther* 1999; 21: 2027–2035.
- 204** The BIP Study Group: Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27.
- 205** Meade T, Zuhrie R, Cook C, Cooper J: Bezafibrate in men with lower extremity arterial disease: randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325: 1139.
- 206** Keech A, Simes RJ, Barter P et al.: Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.
- 207** Rajamani K, Colman PG, Li LP et al.: Effect of fenofibrate on amputation events in people with type 2 diabetes mellitus (FIELD study): a prespecified analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373: 1780–1788.
- 208** Rubins HB, Robins SJ, Collins D et al.: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418.
- 209** Bloomfield RH, Davenport J, Babikian V et al.: Reduction in stroke with gemfibrozil in men with coronary heart disease and low HDL cholesterol: The Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Circulation* 2001; 103: 2828–2833.
- 210** Abourbih S, Filion KB, Joseph L et al.: Effect of fibrates on lipid profiles and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Am J Med* 2009; 122: 962–968.
- 211** Jun M, Foote C, Lv J et al.: Effects of fibrates on cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375: 1875–1884.
- 212** The Accord Study Group: Effects of Combination Lipid Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1563–1574.
- 213** Studer M, Briel M, Leimenstoll B et al.: Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality: a systematic review. *Arch Intern Med* 2005; 165: 725–730.
- 214** The Coronary Drug Project Research Group: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 1975; 231: 360–381.
- 215** Canner PL, Berge KG, Wenger NK et al.: Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1245–1255.
- 216** Digby JE, Lee JM, Choudhury RP: Nicotinic acid and the prevention of coronary artery disease. *Curr Opin Lipidol* 2009; 20: 321–326.
- 217** Taylor AJ, Sullenberger LE, Lee HJ et al.: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol (ARBITER) 2: a double-blind, placebo-controlled study of extended-release niacin on atherosclerosis progression in secondary prevention patients treated with statins. *Circulation* 2004; 110: 3512–3517.
- 218** Taylor AJ, Lee HJ, Sullenberger LE: The effect of 24 months of combination statin and extended-release niacin on carotid intima-media thickness: ARBITER 3. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 2243–2250.
- 219** Blankenhorn DH, Azen SP, Crawford DW et al.: Effects of colestipol-niacin therapy on human femoral atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 438–447.
- 220** Brown BG, Zhao XQ, Chait A et al.: Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1583–1592.
- 221** Carlson LA, Rosenhamer G: Reduction of mortality in the Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. *Acta Med Scand* 1988; 223: 405–418.
- 222** Guyton JR, Brown BG, Fazio S et al.: Lipid-altering efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin coadministered with extended-release niacin in patients with type IIa or type IIb hyperlipidemia. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1564–1572.
- 223** Taylor AJ, Villines TC, Stanek EJ et al.: Extended-release niacin or ezetimibe and carotid intima-media thickness. *N Engl J Med* 2009; 361: 2113–2122.
- 224** Whitney EJ, Krasuski RA, Personius BE et al.: A randomized trial of a strategy for increasing high-density lipoprotein cholesterol levels: effects on progression of coronary heart disease and clinical events. *Ann Intern Med* 2005; 142: 95–104.
- 225** Costanzo P, Perrone-Filardi P, Vassallo E et al.: Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 2006–2020.
- 226** Bruckert E, Labreuche J, Amarenco P: Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009; 210: 353–361.
- 227** The AIM-HIGH Investigators: Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011; 365: 2255–2267.
- 228** National Heart Lung and Blood Institute: Questions and answers: Aim-High-Study. 26.05.2011: <http://www.nhlbi.nih.gov/new/newrelease.htm>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 229** Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ et al.: Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1304–1310.
- 230** Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM et al.: Efficacy and safety of an extended-release niacin (Niaspan): a long-term study. *Am J Cardiol* 1998; 82: 74U–81U.
- 231** Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR: A new extended-release niacin (Niaspan): efficacy, tolerability, and safety in hypercholesterolemic patients. *Am J Cardiol* 1998; 82: 29U–34U.
- 232** Knopp RH, Alagona P, Davidson M et al.: Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47: 1097–1104.
- 233** Maccubbin D, Bays HE, Olsson AG et al.: Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1959–1970.
- 234** Maccubbin D, Koren MJ, Davidson M et al.: Flushing profile of extended-release niacin/laropiprant versus gradually titrated niacin extended-release in patients with dyslipidemia with and without ischemic cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 104: 74–81.
- 235** Paolini JF, Mitchel YB, Reyes R et al.: Effects of laropiprant on nicotinic acid-induced flushing in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 101: 625–630.
- 236** EMEA: Tredaptive®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR) (CHMP Assessment Report): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-en6.pdf>. Stand: 2008. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 237** MSD Sharp & Dohme GmbH: Fachinformation „Tredaptive® 1000 mg/20 mg Tabletten“. Stand: Juli 2008.
- 238** Bays HE, Moore PB, Drehobl MA et al.: Effectiveness and tolerability of ezetimibe in patients with primary hypercholesterolemia: pooled analysis of two phase II studies. *Clin Ther* 2001; 23: 1209–1230.
- 239** Davidson MH, McGarry T, Bettis R et al.: Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2125–2134.
- 240** Dujovne CA, Ettinger MP, McNear JF et al.: Efficacy and safety of a potent new selective cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, in patients with primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1092–1097.
- 241** Ezzet F, Wexler D, Statkevich P et al.: The plasma concentration and LDL-C relationship in patients receiving ezetimibe. *J Clin Pharmacol* 2001; 41: 943–949.



- 242** Goldberg AC, Sapre A, Liu J et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 620–629.
- 243** Knopp RH, Gitter H, Truitt T et al.: Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729–741.
- 244** Ballantyne CM, Hourii J, Notarbartolo A et al.: Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003; 107: 2409–2415.
- 245** Kerzner B, Corbelli J, Sharp S et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003; 91: 418–424.
- 246** Melani L, Mills R, Hassman D et al.: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia: a prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003; 24: 717–728.
- 247** Gagne C, Gaudet D, Bruckert E: Efficacy and safety of ezetimibe coadministered with atorvastatin or simvastatin in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2002; 105: 2469–2475.
- 248** Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al.: Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008; 358: 1431–1443.
- 249** Rossebo AB, Pedersen TR, Boman K et al.: Intensive lipid lowering with simvastatin and ezetimibe in aortic stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359: 1343–1356.
- 250** Peto R, Emberson J, Landray M et al.: Analyses of cancer data from three ezetimibe trials. *N Engl J Med* 2008; 359: 1357–1366.
- 251** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“: Myopathien bzw. Leberreaktionen unter Ezetimib (Ezetrol®). *Dtsch Arztebl* 2004; 101: A 959.
- 252** Weingartner O, Bohm M, Laufs U: Controversial role of plant sterol esters in the management of hypercholesterolaemia. *Eur Heart J* 2009; 30: 404–409.
- 253** GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico): Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447–455.
- 254** Freedman JE: Antioxidant versus lipid-altering therapy - some answers, more questions. *N Engl J Med* 2001; 345: 1636–1637.
- 255** Thiery J, Teupser D: [Is supplemental vitamin E for prevention of coronary heart disease of value?]. *Internist (Berl)* 1997; 38: 168–176.
- 256** Lee IM, Cook NR, Gaziano JM et al.: Vitamin E in the primary prevention of cardiovascular disease and cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 56–65.
- 257** Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D et al.: Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142: 37–46.
- 258** Shekelle PG, Morton SC, Jungvig LK et al.: Effect of supplemental vitamin E for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Gen Intern Med* 2004; 19: 380–389.
- 259** Vivekananthan DP, Penn MS, Sapp SK et al.: Use of antioxidant vitamins for the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 2017–2023.
- 260** Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL et al.: Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 297: 842–857.
- 261** Belch J, MacCuish A, Campbell I et al.: The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008; 337: a1840.
- 262** Hankey GJ: Nutrition and the risk of stroke. *Lancet Neurol* 2012; 11: 66–81.
- 263** Agency for healthcare research and quality (AHRQ): Garlic: Effects on cardiovascular risks and disease, protective effects against cancer, and clinical adverse effects. Evidence report/technology assessment: Number 20. AHRQ Publication No. 01-E022, October 2000. Rockville, MD. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hserta&part=A29362>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 264** Berthold HK, Sudhop T, von Bergmann K: Effect of a garlic oil preparation on serum lipoproteins and cholesterol metabolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998; 279: 1900–1902.
- 265** Neil HA, Silagy CA, Lancaster T et al.: Garlic powder in the treatment of moderate hyperlipidaemia: a controlled trial and meta-analysis. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 329–334.
- 266** Stevinson C, Pittler MH, Ernst E: Garlic for treating hypercholesterolemia. A meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Intern Med* 2000; 133: 420–429.
- 267** Gardner CD, Lawson LD, Block E et al.: Effect of raw garlic vs commercial garlic supplements on plasma lipid concentrations in adults with moderate hypercholesterolemia: a randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2007; 167: 346–353.
- 268** Sobenin IA, Andrianova IV, Demidova ON et al.: Lipid-lowering effects of time-released garlic powder tablets in double-blinded placebo-controlled randomized study. *J Atheroscler Thromb* 2008; 15: 334–338.
- 269** van Doorn MB, Espirito Santo SM, Meijer P et al.: Effect of garlic powder on C-reactive protein and plasma lipids in overweight and smoking subjects. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 1324–1329.
- 270** Pittler MH, Thompson CO, Ernst E: Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Issue 3: CD003335.
- 271** Bekanntmachung des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über eine Änderung der Richtlinien über die Bewertung ärztlicher Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien) vom 24. März 2003: Ambulante Durchführung der Apherese als extrakorporales Hämotherapieverfahren. *Bundesanzeiger* 2003; 123: 14486.
- 272** Moga C, Harstall C: Low density lipoprotein apheresis for the treatment of familial hypercholesterolemia. Edmonton (Canada): Alberta Heritage Foundation for Medical Research, 2004.
- 273** National Institute for Clinical Excellence: Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71. Developed by the National Collaborating Centre for Primary Care. London, August 2008.
- 274** DeMott K, Nherera L, Shaw EJ et al.: Clinical guidelines and evidence review for familial hypercholesterolaemia: the identification and management of adults and children with familial hypercholesterolaemia. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners. London, August 2008.
- 275** Medical Advisory Secretariat of the Ministry of Health and Long Term Care: Low density lipoprotein apheresis: an evidence-based analysis. Ontario Health Technology Assessment Series 2007; 7 (5).
- 276** Borberg H: 26 years of LDL-apheresis: a review of experience. *Transfus Apher Sci* 2009; 41: 49–59.
- 277** Palcoux JB, Atassi-Dumont M, Lefevre P et al.: Low-density lipoprotein apheresis in children with familial hypercholesterolemia: follow-up to 21 years. *Ther Apher Dial* 2008; 12: 195–201.
- 278** Thompson GR, Miller JP, Breslow JL: Improved survival of patients with homozygous familial hypercholesterolaemia treated with plasma exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 1671–1673.
- 279** Thompson GR, Barbir M, Davies D et al.: Efficacy criteria and cholesterol targets for LDL apheresis. *Atherosclerosis* 2010; 208: 317–321.
- 280** Waidner T, Franzen D, Voelker W et al.: The effect of LDL apheresis on progression of coronary artery disease in patients with familial hypercholesterolemia. Results of a multicenter LDL apheresis study. *Clin Investig* 1994; 72: 858–863.
- 281** Zechmeister I, Mathis S: LDL-Apherese: Systematischer Review. Decision Support Document Nr. 07; Wien: Institut für Health Technology Assessment der Ludwig Boltzmann Gesellschaft, 2008.
- 282** Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung vom 19.06.2008:

[http://www.g-ba.de/downloads/39-261-692/2008-06-19-RMVV-Apherese\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-692/2008-06-19-RMVV-Apherese_BAnz.pdf).  
Zuletzt geprüft: 21. März 2012.

- 283** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztlicher Versorgung in Anlage I: Apherese bei isolierter Lp(a)-Erhöhung vom 16.07.2009: [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-935/2009-07-16-RMVV-Apherese\\_TrG.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-935/2009-07-16-RMVV-Apherese_TrG.pdf). Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 284** Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K et al.: Lipoprotein(a) as a cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J* 2010; 31: 2844–2853.
- 285** Blaha M, Cermanova M, Blaha V et al.: Safety and tolerability of long lasting LDL-apheresis in familial hyperlipoproteinemia. *Ther Apher Dial* 2007; 11: 9–15.
- 286** Sachais BS, Katz J, Ross J, Rader DJ: Long-term effects of LDL apheresis in patients with severe hypercholesterolemia. *J Clin Apher* 2005; 20: 252–255.
- 287** Stegmayr B, Ptak J, Wikstrom B: World apheresis registry report. *Transfus Apher Sci* 2007; 36: 13–16.
- 288** Assmann G, Schulte H, Funke H, von EA: The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl M: M8–14.
- 289** Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL: Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B–12B.
- 290** Brewer HB, Jr.: Hypertriglyceridemia: changes in the plasma lipoproteins associated with an increased risk of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1999; 83: 3F–12F.
- 291** Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, Gyntelberg F: High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension* 2000; 36: 226–232.
- 292** Kesaniemi YA: Relevance of the reduction of triglycerides in the prevention of coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1998; 9: 571–574.
- 293** Stalenhoef AF: [Serum triglycerides as a risk factor for atherosclerosis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143: 284–287.
- 294** Tanne D, Koren-Morag N, Graff E, Goldbourt U: Blood lipids and first-ever ischemic stroke/transient ischemic attack in the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Registry: high triglycerides constitute an independent risk factor. *Circulation* 2001; 104: 2892–2897.
- 295** Hanefeld M, Schmechel H, Julius U: Five-year incidence of coronary non-insulin-dependent diabetes. The diabetes intervention study (DIS). *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1991; 1: 135–140.
- 296** National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel: Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health. NIH Publication No. 02–5215. September 2002.
- 297** Bansal S, Buring JE, Rifai N et al.: Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007; 298: 309–316.
- 298** Castelli WP: Epidemiology of triglycerides: a view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70: 3H–9H.
- 299** Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G et al.: Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450–458.
- 300** Tirosh A, Rudich A, Shochat T et al.: Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med* 2007; 147: 377–385.
- 301** Yarnell JW, Patterson CC, Sweetnam PM et al.: Do total and high density lipoprotein cholesterol and triglycerides act independently in the prediction of ischemic heart disease? Ten-year follow-up of Caerphilly and Speedwell Cohorts. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1340–1345.
- 302** Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A: Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. *JAMA* 2007; 298: 299–308.
- 303** Neil HA, Cooper J, Betteridge DJ et al.: All-cause and cardiovascular mortality in treated patients with severe hypertriglyceridaemia: A long-term prospective registry study. *Atherosclerosis* 2010; 211: 618–623.
- 304** Gouni-Berthold I, Krone W: Hypertriglyceridemia – why, when and how should it be treated? *Z Kardiol* 2005; 94: 731–739.
- 305** Grundy SM: Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18B–25B.
- 306** Miller M: Current perspectives on the management of hypertriglyceridemia. *Am Heart J* 2000; 140: 232–240.
- 307** Viljoen A, Wierzbicki AS: Potential options to treat hypertriglyceridaemia. *Curr Drug Targets* 2009; 10: 356–362.
- 308** Athyros VG, Giouleme OI, Nikolaidis NL et al.: Long-term follow-up of patients with acute hypertriglyceridemia-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2002; 34: 472–475.
- 309** Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, Adler Y: Optimal management of combined dyslipidemia: what have we behind statins monotherapy? *Adv Cardiol* 2008; 45: 127–153.
- 310** Hartweg J, Farmer AJ, Perera R et al.: Meta-analysis of the effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on lipoproteins and other emerging lipid cardiovascular risk markers in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1593–1602.
- 311** Burr ML, Fehily AM, Gilbert JF et al.: Effects of changes in fat, fish, and fibre intakes on death and myocardial reinfarction: diet and reinfarction trial (DART). *Lancet* 1989; 2: 757–761.
- 312** Holman RR, Paul S, Farmer A et al.: Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52: 50–59.
- 313** Hu FB, Bronner L, Willett WC et al.: Fish and omega-3 fatty acid intake and risk of coronary heart disease in women. *JAMA* 2002; 287: 1815–1821.
- 314** Leon H, Shibata MC, Sivakumaran S et al.: Effect of fish oil on arrhythmias and mortality: systematic review. *BMJ* 2009; 338: a2931.
- 315** Marchioli R, Barzi F, Bomba E et al.: Early protection against sudden death by n-3 polyunsaturated fatty acids after myocardial infarction: time-course analysis of the results of the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico (GISSI)-Prevenzione. *Circulation* 2002; 105: 1897–1903.
- 316** Yokoyama M, Origasa H, Matsuzaki M et al.: Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *Lancet* 2007; 369: 1090–1098.
- 317** Burr ML, Ashfield-Watt PA, Dunstan FD et al.: Lack of benefit of dietary advice to men with angina: results of a controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 193–200.
- 318** Rauch B, Schiele R, Schneider S et al.: OMEGA, a randomized, placebo-controlled trial to test the effect of highly purified omega-3 fatty acids on top of modern guideline-adjusted therapy after myocardial infarction. *Circulation* 2010; 122: 2152–2159.
- 319** Hooper L, Thompson RL, Harrison RA et al.: Omega 3 fatty acids for prevention and treatment of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; Issue 4: CD003177.
- 320** Kromhout D, Giltay EJ, Geleijnse JM: n-3 Fatty Acids and Cardiovascular Events after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2010; 363: 2015–2026.
- 321** The National Collaborating Centre for Chronic Conditions: Type 2 Diabetes: National clinical guideline for the management in primary and secondary care (update). Published by the Royal College of Physicians. London 2008.
- 322** Gu K, Cowie CC, Harris MI: Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971–1993. *Diabetes Care* 1998; 21: 1138–1145.
- 323** Kannel WB, McGee DL: Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2: 120–126.
- 324** Haffner SM, Lehto S, Ronnema T et al.: Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- 325** Vaccaro O, Eberly LE, Neaton JD et al.: Impact of diabetes and previous myocardial infarction on long-term survival: 25-year

- mortality follow-up of primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1438–1443.
- 326** Natarajan S, Liao Y, Sinha D et al.: Sex differences in the effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Arch Intern Med* 2005; 165: 430–435.
- 327** Juutilainen A, Lehto S, Ronnema T et al.: Type 2 diabetes as a "coronary heart disease equivalent": an 18-year prospective population-based study in Finnish subjects. *Diabetes Care* 2005; 28: 2901–2907.
- 328** Schramm TK, Gislason GH, Kober L et al.: Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. *Circulation* 2008; 117: 1945–1954.
- 329** Evans JM, Wang J, Morris AD: Comparison of cardiovascular risk between patients with type 2 diabetes and those who had had a myocardial infarction: cross sectional and cohort studies. *BMJ* 2002; 324: 939–942.
- 330** Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, Brancati FL: Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109: 855–860.
- 331** Lotufo PA, Gaziano JM, Chae CU et al.: Diabetes and all-cause and coronary heart disease mortality among US male physicians. *Arch Intern Med* 2001; 161: 242–247.
- 332** Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L: Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004; 90: 1398–1403.
- 333** Chen G, McAlister FA, Walker RL et al.: Cardiovascular outcomes in framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure. *Hypertension* 2011; 57: 891–897.
- 334** Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH et al.: Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors. *Arch Intern Med* 2011; 171: 404–410.
- 335** Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL et al.: Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Circulation* 2007; 115: 114–126.
- 336** Redberg RF, Benjamin EJ, Bittner V et al.: AHA/ACCF [corrected] 2009 performance measures for primary prevention of cardiovascular disease in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on performance measures (writing committee to develop performance measures for primary prevention of cardiovascular disease): developed in collaboration with the American Academy of Family Physicians; American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; and Preventive Cardiovascular Nurses Association: endorsed by the American College of Preventive Medicine, American College of Sports Medicine, and Society for Women's Health Research. *Circulation* 2009; 120: 1296–1336.
- 337** Ryden L, Standl E, Bartnik M et al.: Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007; 28: 88–136.
- 338** Vijan S, Hayward RA: Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140: 650–658.
- 339** Fruchart JC, Sacks F, Hermans MP et al.: The Residual Risk Reduction Initiative: a call to action to reduce residual vascular risk in patients with dyslipidemia. *Am J Cardiol* 2008; 102: 1K–34K.
- 340** McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA et al.: Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007; 115: 1948–1967.
- 341** Eiland LS, Luttrell PK: Use of statins for dyslipidemia in the pediatric population. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2010; 15: 160–172.
- 342** Daniels SR, Greer FR: Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008; 122: 198–208.
- 343** de Ferranti S, Ludwig DS: Storm over statins – the controversy surrounding pharmacologic treatment of children. *N Engl J Med* 2008; 359: 1309–1312.
- 344** Hausner E, Fiszman ML, Hanig J et al.: Long-term consequences of drugs on the paediatric cardiovascular system. *Drug Saf* 2008; 31: 1083–1096.
- 345** Barrett-Connor E: Sex differences in coronary heart disease. Why are women so superior? The 1995 Ancel Keys Lecture. *Circulation* 1997; 95: 252–264.
- 346** Gray GA, Sharif I, Webb DJ, Seckl JR: Oestrogen and the cardiovascular system: the good, the bad and the puzzling. *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22: 152–156.
- 347** Tunstall-Pedoe H: Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425–1427.
- 348** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Hormontherapie im Klimakterium. *Arzneiverordnung in der Praxis*, Band 30 (Therapieempfehlungen), August 2003; Band 30, Sonderheft.
- 349** Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe: Hormontherapie (HT) im Klimakterium und in der Postmenopause. September 2009: [http://www.dggg.de/fileadmin/public\\_docs/Leitlinien/2-1-4-ht-lang-hp1.pdf](http://www.dggg.de/fileadmin/public_docs/Leitlinien/2-1-4-ht-lang-hp1.pdf). Zuletzt geprüft: 21. März 2012.
- 350** Mohrschladt MF, Westendorp RG, Gevers Leuven JA, Smelt AH: Cardiovascular disease and mortality in statin-treated patients with familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2004; 172: 329–335.
- 351** Neil A, Humphries SE: Statins and familial hypercholesterolaemia. *BMJ* 2009; 338: a3041.
- 352** FDA: FDA drug safety communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscles injury: 08.06.2011: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm>. Zuletzt geprüft: 21. März 2012.

## Kurzgefasster Leitlinien-Report zur Methodik

Weitergehende Ausführungen siehe (1). Die Erarbeitung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) erfolgt unter wesentlicher Berücksichtigung der „Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung, Juni 1997“ (2). Für künftige Leitlinien der Arzneimittelkommission ist eine Überarbeitung des methodischen Vorgehens vorgesehen (3).

### 1. Gründe

Formaler Anlass für die Erarbeitung der Therapieempfehlungen waren die „Arzneimittel-Richtlinien“ für die vertragsärztliche Versorgung, in denen die Berücksichtigung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft empfohlen wurde (4). Es entspricht zudem der Grund- und Gründungsintention der Arzneimittelkommission, gesichertes Wissen der Pharmakotherapie in die tägliche Verordnungspraxis zu überführen, um bestehenden therapeutischen Defiziten zu begegnen.

### 2. Ziele der Empfehlungen/Leitlinien

Ziel der Empfehlungen/Leitlinien ist es, soweit möglich Transparenz zu schaffen, welche therapeutischen „Endpunkte“ (Senkung von Letalität, Morbidität, symptomatische Besserung, Beeinflussung von Surrogatparametern) mit den einzelnen Maßnahmen der Pharmakotherapie nach Aussage klinischer Studien zu erreichen sind. Diese Transparenz ist Voraussetzung für eine rationale und wirtschaftliche Arzneitherapie und dient dem grundlegenden Ziel aller Medizin, nämlich der Sicherung und Verbesserung der gesundheitlichen Versorgung der Patienten. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ist sich dabei bewusst, dass derartige Empfehlungen/Leitlinien niemals allen Einzelfällen in der medizinischen Praxis gerecht werden können. Sie sind als

eine solide Plattform der therapeutischen Vernunft zu verstehen, die aber selbstständiges und verantwortliches ärztliches Handeln im Individualfall weder einschränken noch ersetzen kann.

### 3. Adressaten

Die Empfehlungen/Leitlinien wurden, entsprechend dem Geltungsbereich der Arzneimittel-Richtlinien, vorrangig für niedergelassene, hauptsächlich im allgemeinmedizinischen/hausärztlichen Bereich tätige Ärzte konzipiert, können aber in gleicher Weise auch dem in der Klinik tätigen Arzt hilfreich sein.

### 4. Autoren/Herausgeber

Die Therapieempfehlungen/Leitlinien werden herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Die bereits 1911 zur Förderung einer rationalen Arzneimitteltherapie gegründete Kommission ist heute ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer und rekrutiert sich aus Mitgliedern der verschiedensten medizinischen Fachgebiete. Dies ist wesentliche Grundlage für die interdisziplinäre Erstellung der Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission, in deren Arbeitsgruppen neben den Vertretern der das Thema betreffenden Disziplinen immer auch Allgemeinmediziner, Pharmakologen und/oder klinische Pharmakologen und ggf. Biometriker einbezogen sind. Die Mitglieder der Arbeitsgruppen erklären dem Vorstand vorab potentielle Interessenkonflikte.

### 5. Träger/Finanzierung

Die Geschäftsstelle der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft wird finanziert von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesvereinigung.

### 6. Themenauswahl

Um eine willkürliche Themenwahl zu vermeiden, stützte sich die Arzneimittelkommission grundlegend auf die EVaS-Studie (4), die Auskunft darüber gibt, mit welchen 20 Hauptanliegen oder Hauptdiagnosen Patienten den allgemeinmedizinisch tätigen Arzt auf-

suchen. Weitere Gesichtspunkte zur Erstellung von Therapieempfehlungen sind vermutete therapeutische Defizite (z. B. Tumorschmerzbehandlung), Gebiete mit größeren therapeutischen Unsicherheiten bei gleichzeitig hoher Prävalenz (z. B. Behandlung von Rückenschmerzen oder funktionellen Magen-Darm-Störungen) und Gebiete, für die nachgewiesen wurde, dass durch konsequente Behandlung eine Reduktion von Morbidität und/oder Letalität zu erreichen ist (z. B. Therapie von Fettstoffwechselstörungen und der arteriellen Hypertonie). Der Beschluss zur Erarbeitung von Therapieempfehlungen wird vom Vorstand der Arzneimittelkommission gefasst.

### 7. Erstellung und Konsensprozess

Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission werden von den entsprechenden Fach- und allgemeinmedizinischen Mitgliedern nach einem festgelegten Prozedere erarbeitet (Abbildung 1). Themenauswahl, Aufstellung der Arbeitsgruppe und Literaturlaufarbeitung erfolgen wie unter 4., 6. und 8. skizziert. Ein erstes Manuskript wird innerhalb der Arbeitsgruppe konsentiert und danach einem Panel vorwiegend allgemeinmedizinisch-hausärztlich arbeitender Kollegen zur Kritik insbesondere hinsichtlich der Praxistauglichkeit vorgelegt. Dies ist ein Prozess, der einen persönlichen, schriftlichen, zum Teil auch anonymisierten Meinungsabgleich und in der Folge zahl- und umfangreiche Textmodifikationen beinhaltet. Auf den seit mehreren Jahren hierfür institutionalisierten „Therapie-Symposien“ der Arzneimittelkommission wird das noch vorläufige Papier der Öffentlichkeit zur Diskussion gestellt und nachfolgend nationalen oder internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung übergeben. Letztlich muss die Therapieempfehlung vom Vorstand der Kommission im Konsens als publikationsreif verabschiedet werden.\*

## 8. Identifizierung und Interpretation der Evidenz

Am Anfang aller Überlegungen zur Evidenzermittlung für Therapieempfehlungen steht die klinische Fragestellung, für welche therapeutisch relevanten Aussagen die Darstellung des Belegtheitsgrades anhand der Literatur wünschenswert bzw. erforderlich erscheint. Es folgt eine Literaturrecherche, die abhängig vom Gegenstand einen extensiven oder auch nur ergänzenden Charakter z. B. dann trägt, wenn, wie bei den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission üblich, ausgewiesene Spezialisten bereits über einen hinreichenden Fundus verfügen. Die Recherchen werden in Datenbanken, wie z. B. Medline, Cochrane Library, Drugdex, durchgeführt, enthalten aber auch Suchen in den Internetangeboten z. B. der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), des National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), der Canadian Medical Association, des Scottish Intercollegiate Guidelines Network, des New Zealand Guidelines Project sowie auf den Internetseiten der nationalen und internationalen wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Gegenstand der Suche sind in der Regel publizierte randomisierte kontrollierte Studien, Metaanalysen, systematische Reviews, ggf. auch als Bestandteil bereits existierender Leitlinien. Die Rechercheergebnisse werden nach Ein- und Ausschlusskriterien selektiert, die sich von der speziellen Fragestellung ableiten. Die Bewertung der Studien hat allgemeingültigen biometrischen Anforderungen, wie z. B. Eignung der Hauptzielkriterien für die Aussage, hinreichende Fallzahl, Repräsentativität der Studienpopulation, relevante Dosierungen und Signifikanz des Ergebnisses, Rechnung zu tragen, muss aber erforderlichenfalls auch den Besonderheiten der Arzneimittelprüfung bei bestimmten Erkrankungen gerecht werden (siehe z. B. europäische Leitlinie zur Prüfung von Antidementiva). Systematische Fehler sind prinzipiell auf der Ebene der In-

formationsselektion und -bewertung möglich. Es wird versucht, ihr Auftreten durch Sorgfalt bei der Recherche und interpersonellen Abgleich bei der Bewertung zu minimieren. Der Belegtheitsgrad wird anhand von vier Stufen kategorisiert (siehe Seite 2: Kategorien zur Evidenz). Die Aussagen zur Evidenz müssen prioritär in die entsprechenden therapeutischen Überlegungen einbezogen werden, sind aber nur ein – wenn auch sehr bedeutsames – Instrument im Konzert der therapeutischen Entscheidung (siehe auch Punkt 2. und Seite 2 „Evidenz in der Medizin“). Die Limitierung evidenzbasierter Klassifizierungen zeigt sich in Situationen, in denen keine oder nur unzureichende klinische Studien vorhanden sind, zum Teil weil der Durchführung, wie beispielsweise bei der Tumorschmerztherapie, verständliche ethische Bedenken entgegenstehen.

## 9. Pharmakoökonomische Aspekte

Die Arzneimittelkommission erkennt die Bedeutung von Kostenaspekten im Sinne einer wirtschaftlichen Arzneimittelverordnung. Bei unumstrittener Priorität der Qualitätssicherung wird sich die Arzneimittelkommission daher auch Fragen der Wirtschaftlichkeit nicht verschließen, sofern sie sich mit den Prinzipien einer rationalen Pharmakotherapie zum Wohle der Patienten in Einklang bringen lassen. In den Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission sind Einsparpotenziale implizit, denn auf lange Sicht ist eine rationale Pharmakotherapie zumeist auch eine rationelle Therapie. Als ärztliche Leitlinie widmen sich daher und auch aus kapazitären Gründen die Therapieempfehlungen vorrangig der Beurteilung von Wirksamkeit und soweit es die Daten gestatten, der Risiken der Arzneimitteltherapie. In diesem Kontext muss auch erwähnt werden, dass es für viele therapeutische Interventionen bislang nur eine unzureichende und den Daten zur Wirksamkeit kaum vergleichbare pharmakoökonomische Datenlage gibt. Zudem ist auf die Gefahr hinzuweisen, dass „mit Kosten-Nutzen-Analysen...sozia-

le und moralische Entscheidungen pseudorational verdeckt“ werden, „die eigentlich normativer Natur und daher nur politisch zu lösen sind“ (5).

## 10. Gestaltung

Ein sorgfältig erarbeiteter Inhalt verlangt eine adäquate Form. Obwohl keine gesicherten Erkenntnisse über den Einfluss der Gestaltung auf die Wirkung von Leitlinien vorliegen, geht die Arzneimittelkommission davon aus, dass eine übersichtliche druckgraphische Gestaltung, eine für alle Therapieempfehlungen gleiche Gliederung und eine konzise, aber dennoch klare Diktion die Attraktivität des Informationsangebots erhöhen und damit auch die Bereitschaft fördern, sich mit dem Thema auseinanderzusetzen. In der Therapieempfehlung wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form gewählt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

## 11. Aktualisierung

Eine Überarbeitung und Neuauflage der Empfehlungen ist in der Regel nach drei Jahren vorgesehen. Dies ist auch abhängig vom Aktualisierungsbedarf und kann daher früher, ggf. auch später, erfolgen (6).\*

## 12. Vorlage bei wissenschaftlichen Fachgesellschaften

Die hier vorliegenden Therapieempfehlungen wurden folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften zur Kommentierung vorgelegt: Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM). Die Aufführung der genannten Fachgesellschaften ist nicht gleichbedeutend mit Meinungsidentität zu Leitlinieninhalten oder Einarbeitung bzw. Akzeptanz der Kommentare.\*

## 13. Implementierung und Verbreitung

Auf der Grundlage der ausführlichen evidenzgestützten Therapieempfehlungen werden eine Kurzfassung (Handlungsleitlinie) „für den Praxisschreibtisch“ und eine Patienteninformation erstellt. Auf Anfrage können

auch Inhalte der Therapieempfehlungen (z. B. Abbildungen und Tabellen) für Fort- und Weiterbildung bezogen werden. Es ist zentrales Anliegen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die wissenschaftlich fundierten Therapieempfehlungen einem möglichst großen Ärztekreis als Leitfaden für die eigene therapeutische Praxis zugänglich zu machen. Ärzte, die die Therapieempfehlungen der AkdÄ nicht kostenfrei über ihre kassenärztlichen Vereinigungen zugestellt bekommen, können die Therapieempfehlungen als Einzelhefte oder im Abonnement gegen eine Gebühr erhalten (siehe letzte Umschlagseite). Die Therapieempfehlungen sind im Internet unter [www.akdae.de](http://www.akdae.de) frei zugänglich. Die für Arzneimittelfragen zuständigen Mitarbeiter in den KVen werden als Multiplikatoren einer rationalen Arzneimitteltherapie regelmäßig über die erscheinenden Therapieempfehlungen informiert. Die Arzneimittelkommission hat weiter in ei-

ner Information an alle Lehrstuhlinhaber für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie angeregt, die Therapieempfehlungen in der Lehre zu nutzen, um so bereits Studenten eine evidenzbasierte Sicht der Pharmakotherapie nahe zu bringen.

## 14. Evaluation

Die Evaluation von Therapieempfehlungen hinsichtlich ihres Einflusses auf Arzneiverordnung, Kosten und Beeinflussung verschiedener therapeutischer Ziele wird zunächst im Rahmen von Einzelprojekten angestrebt.

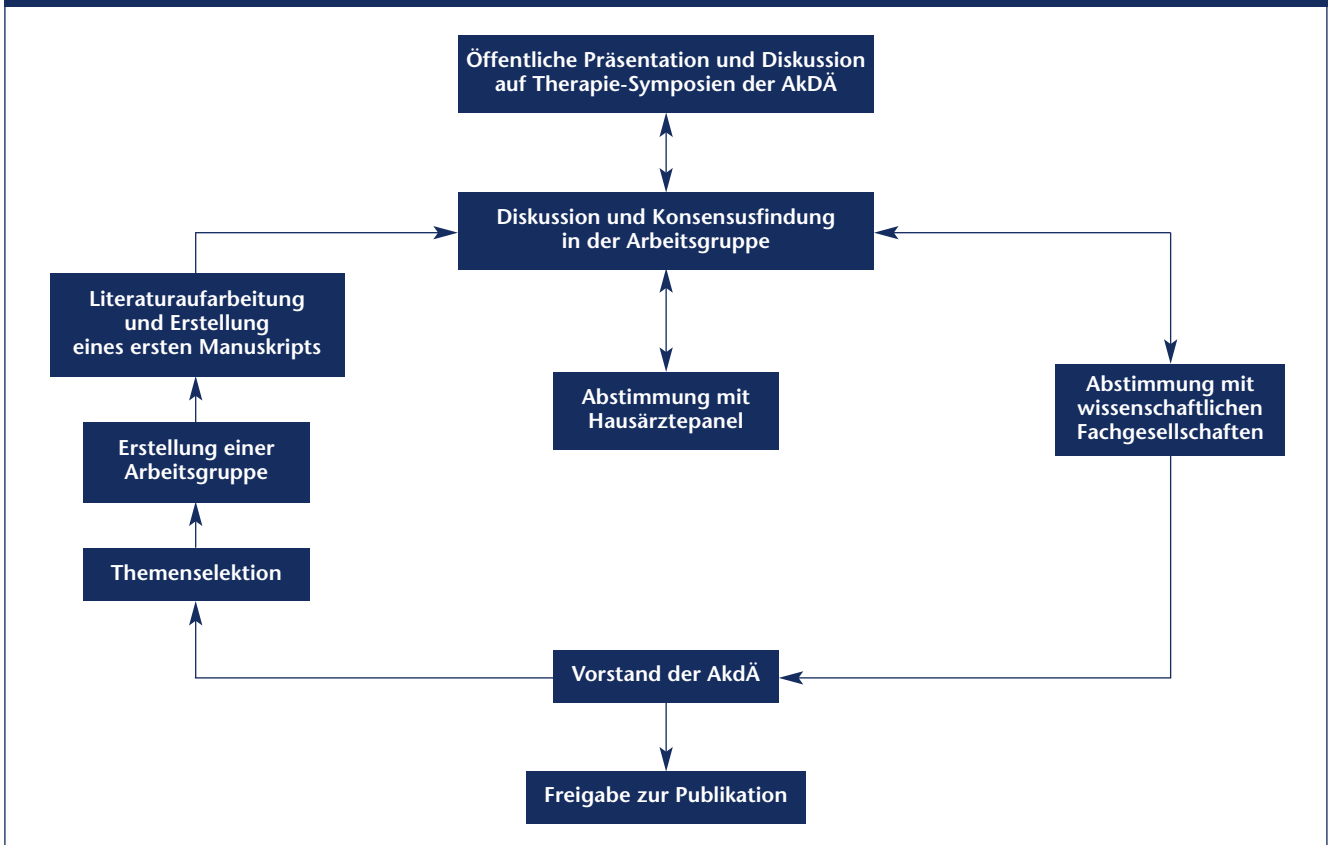
## Literatur

- 1 Lasek R, Müller-Oerlinghausen B: Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – Ein Instrument zur Qualitätssicherung in der Arzneimitteltherapie. Z Arztl Fortbild Qualitatssich 1997; 91: 375–383.
- 2 Bundesärztekammer und Kassenärztliche Bundesvereinigung: Beurteilungskriterien für Leitlinien in der medizinischen Versorgung – Beschlüsse der Vorstände von Bundesärztekammer und Kassenärztlicher Bundesverei-

- nigung, Juni 1997. Deutsches Ärzteblatt 1997; 94: A-2154-A-2155.
- 3 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Leitfaden für die Erstellung von Therapieempfehlungen Version 1.0. Berlin, 15. Mai 2011.
- 4 Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland: Die EvaS-Studie. Eine Erhebung über die ambulante medizinische Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, 1989.
- 5 Arnold M: Solidarität 2000 – Die medizinische Versorgung und ihre Finanzierung nach der Jahrtausendwende. Stuttgart. Stuttgart: F. Enke Verlag, 1993.
- 6 Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S et al.: Validity of the Agency for Healthcare Research and Quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? JAMA 2001; 286: 1461–1467.

\* Eventuell zusätzliche Informationen, Ergänzungen, Aktualisierungen oder Kommentare: siehe Homepage der AkdÄ.

Abbildung 1: Vorgehen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) bei der Erstellung von Therapieempfehlungen



## Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

### Herausgeber:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Vorsitzender: Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig (keine Interessenkonflikte)

### Arbeitsgruppe

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Prof. Dr. med. Rainer Lasek (Projektleitung und -koordination)	Berlin	Pharmakologie, Innere Medizin	Keine
Prof. Dr. med. Manfred Anlauf	Bremerhaven	Innere Medizin, Nephrologie	Honorare für Vortragsverpflichtungen von der Firma Novartis
Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen	Hamburg	Pharmakologie und Toxikologie; Klinische Pharmakologie	Beratertätigkeit für die Firmen Bayer und Astra Zeneca; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen MSD, Bayer, Sanofi-Aventis, Actavis, Boehringer-Ingelheim
Prof. Dr. rer. nat. Dieter Hauschke	Freiburg	Biometrie und Medizinische Informatik	Beratertätigkeit für die Firmen Hexal, Nycomed, CSL Behring und Sygnis
Prof. Dr. med. Lutz Hein	Freiburg	Klinische Pharmakologie und Toxikologie	Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Novartis und Sanofi
Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense	Münster	Epidemiologie und Sozialmedizin	keine
Prof. Dr. Dr. Hans-Georg Joost	Potsdam-Rehbrücke	Ernährungsmedizin	Beratertätigkeit für die Firmen MSD und Sanofi-Aventis; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Novartis, MSD, Schwarz Pharma und Berlin-Chemie
Prof. Dr. med. Jens Jordan	Hannover	Klinische Pharmakologie	Beratertätigkeit für die Firmen Novartis, Sanofi-Aventis und Boehringer-Ingelheim, Riemser; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Abbott, Novartis, Sanofi-Aventis und Bayer
Prof. Dr. med. Gerald Klose	Bremen	Innere Medizin, Gastroenterologie	Beratertätigkeit für die Firmen MSD und Roche; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Bristol-Myers Squibb, Genzyme, MSD

Prof. Dr. med. Ulrich Laufs	Homburg/Saar	Innere Medizin, Kardiologie und Angiologie	Beratertätigkeit für die Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker, Roche und MSD; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi-Sankyo, Essex Pharma, MSD, MTS Medication Technologies, Novartis, 7x4 Pharma, Roche, Servier, Trommsdorff, Sanofi-Aventis
Prof. Dr. med. Thomas Meinertz	Hamburg	Innere Medizin, Kardiologie, Klinische Pharmakologie	Beratertätigkeit für die Firma Servier; Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Servier und Menarini
Prof. Dr. med. Klaus Mörike	Tübingen	Klinische Pharmakologie und Toxikologie	Beratertätigkeit für die Firma Croll
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer	Bremen	Klinische Pharmakologie und Toxikologie	Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Grünenthal und Roche
Prof. Dr. med. habil. Ulrich A. Müller	Jena	Innere Medizin, Endokrinologie und Stoffwechselerkrankungen	Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Berlin-Chemie und Sanofi-Aventis
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch	Ludwigshafen	Innere Medizin, Kardiologie, Angiologie, Sozialmedizin und Rehabilitationswesen	keine
Prof. Dr. med. Vera Regitz-Zagrosek	Berlin	Innere Medizin, Gefäßchirurgie	Honorare für Vortragsverpflichtungen von den Firmen Berlin Chemie, Willmar Schwabe, Bayer
Prof. Dr. med. Hannsjörg W. Seyberth	Landau	Pädiatrie mit Neonatologie, Pharmakologie und Klinische Pharmakologie	keine
Prof. Dr. med. Walter Thimme	Berlin	Innere Medizin, Kardiologie und Intensivmedizin	keine
Prof. Dr. med. Konrad Wink	Gengenbach	Innere Medizin, Kardiologie, studienmethodische Expertise	keine



**Panel niedergelassener Vertragsärzte**

<i>Name</i>	<i>Ort</i>	<i>Fachrichtung</i>	<i>Interessenkonflikte</i>
Dr. med. Jürgen Bethscheider	Schiffweiler	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Hans Harjung	Griesheim	Innere Medizin	keine
Prof. Dr. Wilhelm Niebling	Titisee-Neustadt	Allgemeinmedizin	keine
Dr. med. Michael Zieschang	Darmstadt	Innere Medizin, Nephrologie	keine



**Redaktion**

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
vertreten durch den Vorstand  
Prof. Dr. med. Dietrich Höffler  
(v.i.S.d.P.)  
Prof. Dr. med. Rainer Lasek  
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling  
Karoline Luzar  
Dipl.-Biol. Henry Pachl

**Anschrift der Redaktion**

Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin  
Telefon: 030 / 40 04 56-5 00  
Telefax: 030 / 40 04 56-5 55  
E-Mail: te@akdae.de  
www.akdae.de  
ISSN 0939-2017

**Realisation und Vertrieb**

Triple MPR Group GmbH  
Postfach 19 01 30  
D-53037 Bonn  
E-Mail: avp@triplempr.de  
Telefax: 02 28 / 22 45 11

**Satz + Druck**

Druckerei Franz Paffenholz GmbH  
Königstraße 82  
53332 Bornheim

© Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft, Berlin 2012  
Die Therapieempfehlungen ein-  
schließlich Handlungsleitlinie sind  
urheberrechtlich geschützt. Jede Ver-  
wertung in anderen als gesetzlich  
zugelassenen Fällen bedarf der vor-  
herigen Genehmigung der AkdÄ.

**Hinweis**

Die in den TE enthaltenen Dosie-  
rungsangaben sind Empfehlungen.  
Sie müssen dem einzelnen Patienten  
und seinem Zustand angepasst wer-  
den. Die angegebenen Dosierungen  
wurden sorgfältig überprüft. Da wir  
jedoch für die Richtigkeit dieser An-  
gaben keine Gewähr übernehmen,  
bitten wir Sie dringend, die Dosie-  
rungsempfehlungen der Hersteller  
zu beachten.