

6 Dyslipidämie, Hyperlipidämie

Olaf Rose

6.1 Grundlagen	74
6.1.1 Epidemiologie.....	74
6.1.2 Ätiologie.....	75
6.1.3 Symptome und klinische Präsentation	76
6.2 Diagnostik	76
6.3 Therapie	76
6.3.1 Behandlungsansätze.....	76
6.3.2 Pharmakotherapie	79
6.3.3 AMTS-Hinweise.....	83
6.4 Übersicht der Wirkstoffe	83

Kernaussagen

- ① Dyslipidämien können genetisch bedingt sein oder erworben werden.
- ② Lebensstil- und Ernährungsänderungen sind die Basis jeder Therapie.
- ③ Das primäre Ziel in der Behandlung der Dyslipidämie ist die Einstellung des LDL-Cholesterols.
- ④ Der LDL-Zielwert muss patientenindividuell mittels SCORE-Chart ermittelt werden.
- ⑤ Das Triglyceridziel ist mit < 150 mg/dl für alle Patienten gleich.
- ⑥ Statine sind die Wirkstoffe der ersten Wahl. Sie unterscheiden sich in Wirkstärke und Interaktionspotenzial.
- ⑦ Gallensäurebinder sind eine gute Wahl zur Kombination mit einem Statin, falls der LDL-C-Wert weiter gesenkt werden muss.

6.1 Grundlagen

① Dyslipidämien haben oft einen erblichen Hintergrund. Sie werden daher auch bei ursprünglicher Lebensweise beobachtet [1, 2]. Die sekundär erworbenen Formen werden meist durch Fehlernährung, veränderten Lebensstil, bestimmte Medikamente oder Alkohol verursacht. Die Dyslipidämie ist eine Grunderkrankung aus der zahlreiche schwerwiegende Folgeerkrankungen entstehen können. Arteriosklerose und in dessen Folge die koronare Herzkrankheit (►Kap. 3), Herzinfarkt (►Kap. 4) und der ischämische Schlaganfall (►Kap. 5) sind direkte Folgen der Dyslipidämien. Die klinische Unterteilung zeigt ■ Tab. 6.1.

6.1.1 Epidemiologie

In Deutschland geht man davon aus, dass über 11 % der Bevölkerung eine behandlungsbedürftige Dyslipidämie aufweisen [6]. Die DETECT-Studie untersuchte Patienten in deutschen Arztpraxen und kam zu dem Ergebnis, dass jeder zweite Patient in Deutschland eine Dyslipidämie aufweist, jedoch nur 50 % dieser Patienten trotz eindeutiger Laborwerte dieser Diagnose zugeordnet

■ Tab. 6.1 Klinische Unterscheidung der Dyslipidämien

Dyslipidämie	Gesamtcholesterol	Triglyceride	LDL-C	HDL-C
LDL-Hypercholesterolämie	Erhöht ↑	↔	Erhöht ↑	↔
Hypertriglyceridämie	Erhöht ↑	Erhöht ↑	↔	Erniedrigt ↓
Kombinierte Hyperlipidämie	Erhöht ↑	Erhöht ↑	Erhöht ↑	Erniedrigt ↓
HDL-Erniedrigung	↔	↔	↔	Erniedrigt ↓
Lipoprotein(a)-Erhöhung	↔	↔	↔	↔

↔: unauffällig

▣ Tab. 6.2 Dyslipidämien nach Fredrickson mit klinischem Bild

Typ	Ursache	Blutwerte	Arterioskleroserisiko	Klinik
I: Hyperchylomikronämie	Lipoproteinlipase defekt, autosomal dominant	Chylomikronen ↑, Triglyceride ↑, LDL-C ↓, HDL-C ↓		Xanthome, Pankreatitis, Abdominalschmerzen
II a: Hypercholesterolämie	LDL-Rezeptor defekt, autosomal dominant	LDL-C ↑, Gesamtcholesterol ↑	Erhöht	Xanthelasmen, Sehnenxanthome, KHK
II b: Hypercholesterolämie	LDL-Rezeptor defekt, autosomal dominant	LDL-C ↑, Triglyceride ↑	Erhöht	Xanthelasmen, Sehnenxanthome, KHK, Fettleber
III: Broad-β-disease	Apolipoprotein E2 verändert, autosomal dominant	Triglyceride ↑↑, Gesamtcholesterol ↑↑	Stark erhöht	Xanthome, KHK
IV: Hypertriglyceridämie	Triglycerid-Überproduktion, autosomal dominant oder sekundär	Triglyceride ↑, HDL ↓	–	–
V: Kombinierte Hyperlipidämie	Lipolysehemmung, Genese unklar	Chylomikronen ↑, Triglyceride ↑, HDL-C ↓, LDL-C ↓	–	Xanthome, Pankreatitis, Abdominalschmerzen

werden. Nur 20% aller Patienten wurden behandelt und weitere 40% dieser behandelten Patienten und somit weniger als 10% aller Patienten befanden sich mit ihrer Therapie im NCEP-Zielbereich [7]. Auch von den 263 057 Versicherten der Techniker Krankenkasse mit der Diagnose Dyslipidämie wurden 2005 nur 94 138 (35,8%) mit einem lipidsenkenden Medikament behandelt [6]. Die Versorgungslage der Patienten mit Dyslipidämie ist also unzureichend.

6.1.2 Ätiologie

Dyslipidämien werden ätiologisch nach Fredrickson unterteilt. ▣ Tab. 6.2 ergänzt die Einteilung um klinische Zeichen und Symptome.

In der Praxis kommen hauptsächlich Typ II und Typ IV vor. Man kennt zahlreiche Mutationen, die zu einer LDL-Rezeptorveränderung und somit zu LDL-Hyperlipidämien führen. Homozygote Fälle entwickeln eine KHK oft schon in jugendlichem Alter. Genotypisierungen können auch für das familiär defekte Apolipoprotein B100 durchgeführt werden, eine Erkrankung, die ebenfalls schon in jungen Jahren symptomatisch wird. Sie wird auf zwei verschiedene Aminosäuresubstitutionen im Proteinanteil des Apolipoproteins zurückgeführt, die unterschiedliche Bindungsaffinitäten bedingen und daher verschiedene Verläufe zeigen. Durch die veränderte Struktur des lipidtragenden Apolipoproteins, sind die LDL-Partikel kleiner und stark Arteriosklerose fördernd.

Die sekundäre Hypercholesterolämie kann bedingt sein durch verschiedenste Ursachen wie: Cholestase, schlecht eingestellter Diabetes, Hypothyreose, Hepatom, Lymphom, Niereninsuffizienz oder einen systemischen Lupus erythematodes. Auch verschiedene Medikamente und Alkoholkonsum erhöhen den Cholesterolspiegel. ▣ Tab. 6.3 zeigt die Auswirkungen verschiedener Medikamente auf LDL, HDL und Triglyceride.

Die Risikofaktoren bestehen entsprechend der Ätiologie aus der familiären Belastung oder der unangepas-

▣ Tab. 6.3 Medikamente mit Einfluss auf den Lipidspiegel

Wirkstoff	LDL-C	HDL-C	Triglyceride
Amiodaron	↑	–	–
Betablocker	–	Leicht ↓	Leicht ↑
Ciclosporin	↑	–	–
Estrogen	–	↑	–
Glucocorticoide	↑	↑	↑
Protease-Hemmer	–	↓	↑
Testosteron	–	↓	↑
Thiazide und Schleifendiuretika	Leicht ↑	–	Leicht ↑

–: keine Angabe



○ Abb. 6.1 Xanthelasmen

ten Ernährung. Weiter steigt das Risiko mit dem Alter. Zur Ätiologie der Folgeerkrankungen Arteriosklerose und Schlaganfall ▶ Kap. 5, koronare Herzkrankheit ▶ Kap. 3 und Herzinfarkt, ▶ Kap. 4.

6.1.3 Symptome und klinische Präsentation

Typische Symptome der Hyperlipidämie sind:

- Xanthome,
- Xanthelasmen,
- Abdominalschmerzen,
- Pankreatitis.

Die meisten Betroffenen leben beschwerdefrei und in Unkenntnis ihrer Dyslipidämie. Xanthome (gelbliche Ablagerungen an den Streckseiten der Extremitäten) und Xanthelasmen (Ablagerungen am Augenlid oder um die Augen) sind zwar nur ein kosmetisches Problem, allerdings auch ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor [8]. Ähnlich wie in der Haut kommt es auch zu Ablagerungen in der Leber, Milz und Bauchspeicheldrüse. Pankreatitis und Abdominalschmerzen resultieren aus diesen Ablagerungen und werden häufig bei Triglyceridwerten > 1000 mg/dl gesehen, gelegentlich auch schon oberhalb von etwa 500 mg/dl. Pankreaslipasen spalten dort die Triglyceride und die freien Fettsäuren induzieren vermutlich die Entzündungsreaktion. Oft werden aber auch erst die Folgeerkrankungen diagnostiziert, allen voran die koronare Herzkrankheit, eine Karotisstenose oder gar ein Herzinfarkt oder Schlaganfall.

■ **MERKE** Xanthome und Xanthelasmen (○Abb. 6.1) sind Ausdruck einer Dyslipidämie und eigenständige kardiovaskuläre Risikofaktoren.

6.2 Diagnostik

Die Diagnose der Dyslipidämie wird anhand der Nüchtern-Lipid-Laborwerte gestellt. Erhöhte Lipidwerte werden mit den Risikofaktoren für das Erleiden eines kardiovaskulären Ereignisses in Relation gesetzt, sodass sich ein patientenindividueller Zielwert ergibt. Ist dieser Zielwert überschritten wird die Diagnose gestellt und eine Behandlung eingeleitet. Wird die Messung nicht nüchtern durchgeführt ist vor allem der Triglyceridwert verfälscht und die Messung nicht aussagekräftig.

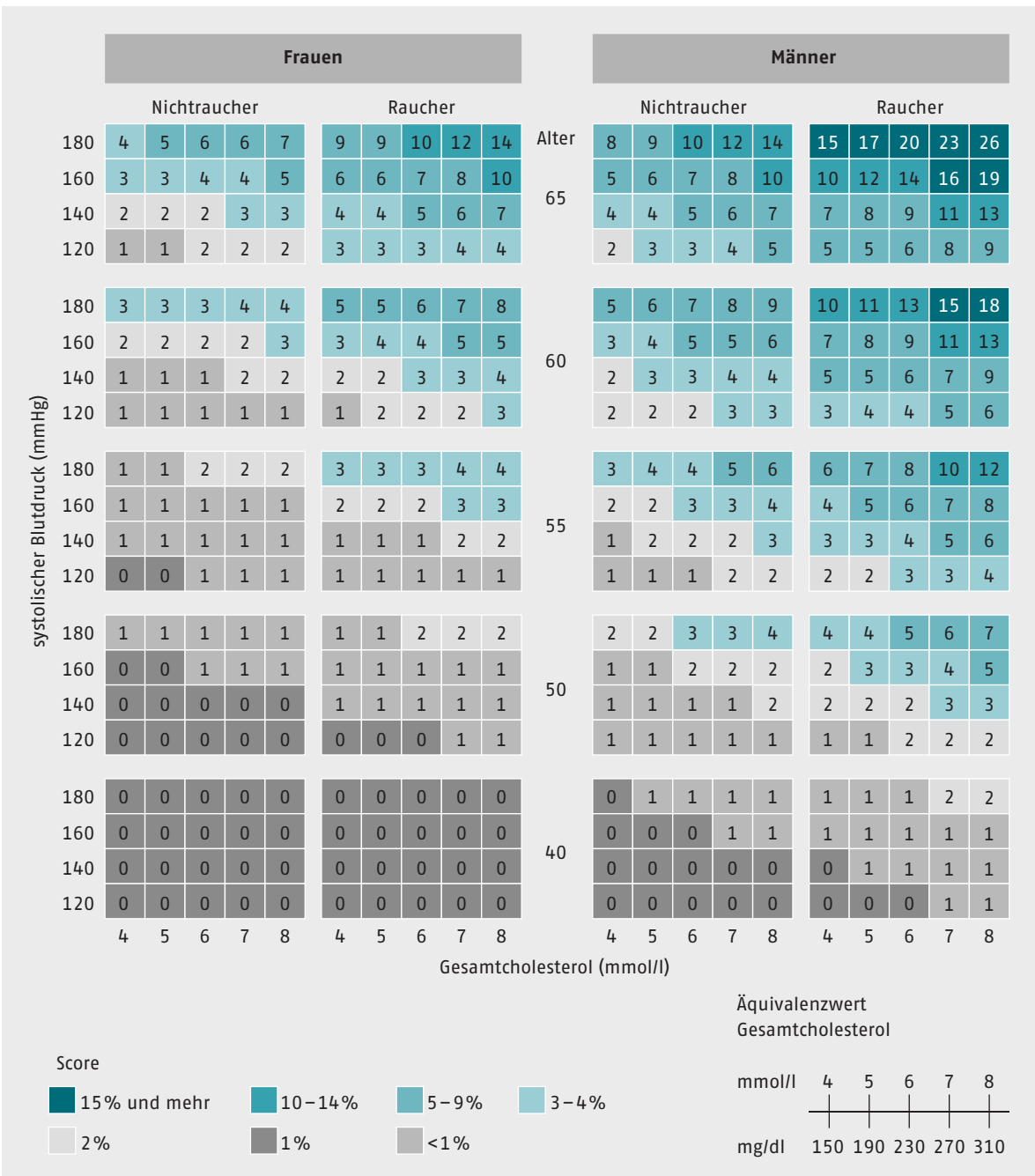
6.3 Therapie

② Unabhängig davon, ob die Dyslipidämie primärer oder sekundärer Ursache ist, bildet die therapeutische Lebensstiländerung die Basis der Therapie. Dazu gehört neben mehr Bewegung und einer entsprechenden Diät auch der unbedingte Verzicht auf Zigaretten [3]. Die Ernährung sollte dahingehend geändert werden, dass gesättigte Fettsäuren maximal 7% der zugeführten Kalorien beisteuern, trans-Fettsäuren sogar nur maximal 1%. Leider werden trans-Fettsäuren, die sich vor allem in frittierten Produkten (Pommes frites, Kartoffelchips) und Backwaren (Kekse) finden, in der EU nicht zwingend deklariert. Einige Länder haben inzwischen jedoch Grenzwerte festgesetzt.

6.3.1 Behandlungsansätze

③ In der Therapie der Hyperlipidämien sollte zunächst das Behandlungsziel festgelegt werden. Leitlinien wie der „Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP)“ setzen seit über 10 Jahren die Standards in der Cholesteroltherapie [4]. Demnach wird vorrangig nach LDL-C-Werten therapiert. ④ Das LDL-C-Behandlungsziel wird nach Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse patientenindividuell berechnet und in Zielstufen eingeteilt. Für die höchste Risikogruppe galt früher ein LDL-C-Zielwert von < 100 mg/dl. Neuere Studien zeigen allerdings, dass ein weiter erniedrigter LDL-C-Zielwert von < 70 mg die Endpunkte Herzinfarkt und Ischämischer Schlaganfall klar verbessert, sodass ein niedriger Zielwert erwogen werden sollte [15]. Dieser erniedrigte Zielwert findet sich auch in den Leitlinien [13, 14]. Alternativ kann eine LDL-C Senkung um $> 50\%$ als Ziel angestrebt werden.

Das 10-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis wird dabei in den Leitlinie mittels SCORE-Chart (Systematic Coronary Risk Evaluation-Chart) ermittelt und basiert auf den folgenden Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, systolischer Blutdruck und Gesamtcholesterol. Tabellen zur Score-Ermittlung



● **Abb. 6.2** SCORE-Chart: 10-Jahres-Risiko für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung in Bevölkerungen mit niedrigem kardiovaskulären Risiko basierend auf den Risikofaktoren: Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, systolischer Blutdruck, Gesamtcholesterol. Zur Umrechnung des Risikos einer tödlichen CVD in das kardiovaskuläre Gesamtrisiko (tödlich und nicht tödlich) muss bei Männern mit 3 und bei Frauen mit 4 multipliziert werden und etwas weniger bei älteren Menschen. Das SCORE-Chart ist nicht für Personen mit klinisch manifester kardiovaskulärer Erkrankung, Diabetes, chronischer Nierenerkrankung oder sehr hohen Werten eines individuellen Risikofaktors gedacht, da solche Personen bereits ein hohes Risiko besitzen und eine intensive Beratung bezüglich der Risikofaktoren benötigen.

finden sich direkt in der ESC/EAS/DGK Leitlinie [14] und auf deren Homepage. SCORE unterscheidet weiter nach Geschlecht und Region. Für Deutschland findet die Niedrigrisiko-Chart Anwendung. Eine feinere SCORE-Liste berücksichtigt zusätzlich den HDL-C

Wert und findet sich z.B. in der ESC-Pocket-Ausgabe der Leitlinie der DGK [14]. Es werden so verschiedene Risikoklassen ermittelt (●Abb. 6.3), für die jeweils eigene Therapiemaßnahmen empfohlen werden (●Abb. 6.3). Auch erkennt man hier die Risikoklasse.

SCORE-Wert (%)	LDL-C-Konzentration				
	< 70 mg/dl < 1,8 mmol/l	70 – < 100 mg/dl 1,8 – < 2,5 mmol/l	100 – < 155 mg/dl 2,5 – < 4,0 mmol/l	155 – < 190 mg/dl 4,0 – < 4,9 mmol/l	> 190 mg/dl > 4,9 mmol/l
< 1	keine Lipidtherapie	keine Lipidtherapie	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht
Empf.-grad/ Evidenzgrad	I C	I C	I C	I C	Ila A
≥ 1 – < 5	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie, falls dauerhaft erhöht
Empf.-grad/ Evidenzgrad	I C	I C	Ila A	Ila A	I A
≥ 5 und < 10, oder hohem Risiko	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie*	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie*	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention
Empf.-grad/ Evidenzgrad	Ila A	Ila A	Ila A	I A	I A
≥ 10 oder sehr hohem Risiko*	Lebensstiländerung; ggf. medikamentöse Therapie	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention	Lebensstiländerung und unmittelbare medikamentöse Intervention
Empf.-grad/ Evidenzgrad	Ila A	Ila A	I A	I A	I A

● **Abb. 6.3** Interventionsstrategien. Ausgehend vom SCORE-Wert aus ● **Abb. 6.2** ergibt sich die Interventionsstrategie unter Berücksichtigung des LDL-C-Werts des Patienten. *Bei Patienten mit Myokardinfarkt sollte eine Statintherapie unabhängig von der Konzentration des LDL-C eingeleitet werden. Nach ESC, EAS und DGK [14]

■ **Tab. 6.4** LDL-C-Zielwerte

Risiko	SCORE	Ziel
Sehr hohes Risiko	SCORE ≥ 10 %, CVD (Kardiosklerose, Infarkt, etc.), DM-2-, DM-1- und Endorganschäden, Nierenerkrankung GFR < 60 ml/min	Ziel LDL-C-Ziel < 70 mg/dl
Hohes Risiko	Stark erhöhte Risikofaktoren, SCORE ≥ 5 bis < 10 %	Ziel LDL-C-Ziel < 100 mg/dl

▣ Tab. 6.5 Die vier Indikationen der Statintherapie. Nach ACC-AHA-Leitlinie 2013 [43]

Risiko	Ziel, Intervention
Arteriosklerosebedingte kardiovaskuläre Erkrankungen und ein Alter ≤ 75 Jahre	Intensivierte, bei älteren Patienten moderat dosierte Statintherapie
LDL-C-Ausgangswert ≥ 190 mg/dl	Intensivierte Statintherapie
Bei Diabetikern im Alter von 40–75 Jahren wird mit dem neuen Rechner nach kardiovaskulärem 10-Jahres-Risiko gewichtet	Risiko bei $\geq 7,5\%$: intensiviertete Statintherapie
	Risiko $< 7,5\%$: moderat dosierte Statintherapie
Ein Risiko von $\geq 7,5\%$ für ein kardiovaskuläres Ereignis in den nächsten 10 Jahren bei 40–75-jährigen Patienten	Moderat bis hochdosierte Statintherapie

Unruhe in die Therapie der Dyslipidämie brachte die neue ACC-AHA-Leitlinie Ende 2013 [43]. Dort wird eine Abkehr von den LDL-C-Zielen („treat to target“) gewählt und stattdessen für bestimmte Indikationen entweder eine intensiviertete Statintherapie (LDL-C-Senkung von $\geq 50\%$) oder eine moderate Statintherapie (LDL-C-Senkung um 30–50%) ohne weitere Therapieüberprüfung vorgeschlagen („fire and forget“). Dies ist möglich, da man bestimmten Statindosierungen eine feste LDL-C-Senkung zuordnen kann (▣ Tab. 6.5).

Eine intensiviertete Statintherapie entspricht somit direkt einer Gabe von 80 mg Atorvastatin oder 20 mg Rosuvastatin pro Tag. Bei einer moderaten Statintherapie hat man noch mehrere Optionen.

Zur ACC-AHA-Leitlinie gehört auch ein neuer Risikorechner, der als Excel-Tabelle kostenfrei downloadbar ist [44]. Dieser Risikorechner hat allerdings wie die Leitlinie selbst, zu kontroversen Diskussionen geführt [45]. Es ist möglich, dass er zu hohe Risiken errechnet, vielleicht berücksichtigt er aber tatsächlich aktuellere und genauere Populationsdaten als vergleichbare Scores. Unumstritten ist, dass der neue Rechner die Risiken von ethnischen Minderheiten sehr gut berücksichtigt. Ein großer Vorteil der ACC-AHA-Leitlinie ist, dass die Pharmakotherapie der Dyslipidämie für den Praktiker stark vereinfacht wurde. Bei den angeführten starken Indikationen greift man z. B. direkt zu Atorvastatin 80 mg, andernfalls zu 20 mg. Die ESC hat sich 2014 dahingehend geäußert, dass sie das „Fire and forget“-Prinzip nicht übernehmen wird, das Update der britischen NICE-Leitlinie Lipid Modification CG67 von 2014 hat aber bereits einige Ähnlichkeit mit den ACC-AHA-Prinzipien und auch einen umstrittenen eigenen Risikorechner mitgebracht.

⑤ Bei Hypertriglyceridämie gilt stets ein einheitlicher Zielwert von < 150 mg/dl, optimal sind Werte < 100 mg/dl. Bei Werten unter 200 mg/dl werden Diät und Bewegung angeraten, bis 500 mg/dl zusätzlich eine Gewichtsabnahme und Alkoholrestriktion. Über 500 mg/dl sollte medikamentös behandelt werden, auch um eine Pankreatitis zu vermeiden. Fibrate senken die

Triglyceride sehr gut und finden hier Verwendung. Trans-Fettsäuren in der Nahrung sollten bei jeder Hypertriglyceridämie vermieden werden.

Bei kombinierter Hyperlipidämie muss zusätzlich zum Triglyceridziel das LDL-C als Zielgröße herangezogen werden.

Ein aber nur sekundäres Behandlungsziel ist prinzipiell die HDL-C Erhöhung, da niedrige HDL-Werte ebenfalls prognostisch ungünstig sind. Allerdings ist der Nutzen einer isolierten HDL-Erhöhung nie erbracht worden. Cholesterolester-Transferprotein(CEPT)-Inhibitoren erhöhen HDL, sind in Entwicklung aber bislang aber ohne jeglichen klinischen Nutzen (Torcetrapib, Dalcetrapib). Eine HDL-Erhöhung als Therapieziel wird daher inzwischen wieder infrage gestellt [41]. Eine Senkung des Homocysteins durch Folsäure, Vitamin B₆ und B₁₂ scheint zwar auch plausibel, da erhöhte Homocysteinspiegel Arteriosklerose begünstigen, brachte zuletzt auch in der Hope-2-Studie aber keinen Vorteil [30], sodass hier keine Zielwerte erreicht werden müssen.

6.3.2 Pharmakotherapie

Statine

⑥ Mittel der ersten Wahl zur Senkung des LDL-C-Werts nach den Lebensstiländerungen ist die Gabe eines Statins. Die Wirksamkeit der Statine wurde in zahlreichen großen Studien überprüft, sodass eine ausgezeichnete Evidenzlage besteht. Der ASCOT-LLA-Studienarm (Atorvastatin 10 mg/d bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren) konnte eine massive Reduktion an kardiovaskulären Ereignissen aufzeigen [10]. Die Studie wurde daher nach 3 statt nach 5 Jahren vorzeitig beendet. Weitere Studien wie die Heart Protection Study (Reduktion der Ereignisse um ca. 25% mit Simvastatin 40 mg/d unabhängig vom LDL-C-Ausgangswert) [11] kamen zu ähnlichen Ergebnissen, sodass eine positive Wirkung der Statine auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Risikopatienten als gesichert angenommen werden kann. Der ausbleibende Effekt für ethnisch Europide in der ALLHAT-LLT-Studie wird durch die

■ Tab. 6.6 Statine, äquivalente Dosierungen (in mg) und Interaktionsübersicht

% LDL-Reduktion (ca.)	Atorvastatin	Fluvastatin	Lovastatin	Pravastatin	Rosuvastatin	Simvastatin
10–20	–	20	10	10	–	5
20–30	–	40	20	20	–	10
30–40	10	80	40	40	5	20
40–45	20	–	80	(80) ¹	5–10	40
46–50	40	–	–	–	10–20	(80) ²
50–55	80	–	–	–	20	–
56–60	–	–	–	–	40	–
CYP-450-Metabolisierung	CYP3A4	CYP2C9	CYP3A4	–	CYP2C9, CYP2C19 (gering)	3A4
Nahrungseinfluss	↓ 13 %	↓ 15 %– ↑ 25 %	↑ 50 %	↓ 30 %	↓ 20 %	Kein Einfluss

¹Präparate mit 80 mg Pravastatin sind in Deutschland nicht zugelassen,

²für Simvastatin ist die 80-mg-Dosierung wegen erhöhtem Rhabdomyolyserisiko nicht länger empfohlen,
– keine Angabe

niedrige Senkung des LDL um nur 16,7 % erklärt [12]. Dort war Pravastatin nur für afrikanisch stämmige Patienten wirksam. Es wird daher angenommen, dass deutlichere LDL-Veränderungen herbeigeführt werden müssen um Auswirkungen im Rahmen einer Studie festzustellen. Da sich zudem bei forcierter LDL-Senkung arteriosklerotische Plaques teilweise wieder zurückbilden geht der Trend zu immer niedrigeren Zielwerten [9]. Höhere Dosen sind also nicht nur bei Surrogatparametern wie LDL-C, sondern auch bei den harten Endpunkten effektiver [5]. Welches Statin gewählt wird, sollte einerseits von der erwünschten prozentualen LDL-C-Senkung und dem Zielwert, bei Poly-medikation auch von zu erwartenden CYP-Interaktionen abhängig gemacht werden. Anhaltspunkte zur Stärke der LDL-C-Senkung gibt ■ Tab. 6.6.

Bei Statinen gilt die Faustformel „rule of 6“. Jede weitere Dosisverdoppelung senkt den LDL-Spiegel um ca. 6 %. Senkungen um > 50 %, wie von den Leitlinien bei bestimmten Risiken gefordert, sind nur noch mit Atorvastatin und Rosuvastatin möglich, am schwächsten wirkt Fluvastatin (Senkung max. 30–40 %). Neben der senkenden Wirkung auf LDL und Triglyceride und der erhöhenden Wirkung auf HDL werden pleiotrope Effekte wie eine Verringerung des thrombogenen Potenzials, entzündungshemmende Eigenschaften, Fibrinogen- und Homocysteinsenkung und Plaque-Stabilisierung für die positiven Eigenschaften der Statine herangezogen. Unterschiede zwischen den verschiedenen Statinen bestehen zunächst einmal in ihrer Lipophilie, die aber für keine der erwähnten positiven Eigenschaften therapierelevant zu sein scheint, auch

nicht bei den Endotheleffekten. Die Auswahl des geeigneten Statins richtet sich daher vor allem nach dem Interaktionspotenzial bei der Metabolisierung, sofern der Patient noch weitere Medikamente einnimmt. Hauptsächlich über CYP3A4 abgebaut werden: Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin. Hier kann es daher zu Wechselwirkungen mit den häufig eingesetzten Makroliden, Calciumantagonisten, Benzodiazepinen, Johanniskraut, vielen anderen Wirkstoffen aber auch mit Grapefruitsaft kommen. Fluvastatin und Rosuvastatin werden bevorzugt über CYP2C9 verstoffwechselt sodass es unter anderem zu moderaten Auswirkungen auf den Phenprocoumon oder Warfarin Spiegel kommen kann. Pravastatin wird als einziges Statin nicht über Cytochrom sondern durch Sulfatierung ausgeschieden und verhält sich also bezüglich möglicher Interaktionen weitgehend neutral. Lovastatin, Simvastatin und Atorvastatin sind Hemmer von P-Glykoprotein, sodass hier Interaktionen zu erwarten sind. Pravastatin und Fluvastatin verhalten sich gegenüber P-Glykoprotein neutral. Alle Statine bis auf Fluvastatin sind zudem Substrate von OATP1B1 [40]. Auch über OATP sind zahlreiche Interaktionen vorstellbar und Gegenstand intensiver Forschung. Da die Statine gemäß Leitlinien zunehmend in hohen Dosen eingesetzt werden, ist zu erwarten, dass auch potenzielle Wechsel- und Nebenwirkungen zunehmen werden.

Statine werden einmal täglich abends eingenommen, da die physiologischen Cholesterolspiegel zu dieser Zeit höher liegen. Entsprechend konnte gezeigt werden, dass die abendliche Einnahme von Simvastatin die LDL-C Spiegel stärker senkt als die morgendliche [42]. Für

Atorvastatin konnte dieser Effekt nicht nachgewiesen werden, vermutlich ist dies auf die längere Halbwertszeit von Atorvastatin zurückzuführen, sie beträgt > 10 Stunden im Vergleich zu 2–3 Stunden bei den anderen Statinen. Atorvastatin kann deshalb zu beliebiger Tageszeit eingenommen werden.

Muskelschmerzen gehören zu den bekanntesten und häufigsten unerwünschten Wirkungen aller Statine [16]. Ein Alter über 80 Jahre, Gebrechlichkeit und chronische Niereninsuffizienz sind neben der genetischen Prädisposition die Risikofaktoren, die zu erhöhtem Auftreten der Muskeltoxizität beitragen. Die lebensgefährliche Rhabdomyolyse ist allerdings selten. Sie wird mit ca. 0,44 Fällen pro 10 000 Patientenjahre angegeben, in Kombination mit Fibraten steigt die Wahrscheinlichkeit um das 13,5-Fache auf ähnlich hohe Werte wie bei Cerivastatin (Lipobay®) und um das sogar über 2000-Fache bei Kombination von Cerivastatin mit einem Fibrat [17]. Über die Häufigkeit von leichteren Muskelschmerzen gibt es widersprüchliche Angaben, zumal auch in den Vergleichsgruppen häufig über solche berichtet wird. Ernsthaftige myotoxische Nebenwirkungen sind also doch recht selten. Neuerdings gibt es Hinweise darauf, dass Statine die Insulinsensitivität herabsetzen können [18]. Eine große Metaanalyse ergab, dass Statine die Wahrscheinlichkeit an **Diabetes** zu erkranken tatsächlich um ca. 9% erhöhen können [19]. Eine neue Auswertung der Womens Health Initiative kam sogar zu einer Zunahme um bis zu 50% [20]. Hier ist allerdings zu berücksichtigen, dass diejenigen Patientinnen, die bereits Statine einnahmen, ein fortgeschritteneres metabolisches Syndrom aufgewiesen haben dürften als die Vergleichsgruppe. Die Zunahme des Diabetesrisikos ist dosisabhängig und gilt für alle Wirkstoffe gleichermaßen [21]. Diesen Risiken muss jedoch der Nutzen – gerade auch bei Diabetikern – gegenübergestellt werden. Die CARDS-Studie hat schon 2004 eindrucksvoll gezeigt, wie deutlich gerade auch bei Typ 2 Diabetikern der Nutzen einer Statintherapie ist. Wegen eindeutiger Überlegenheit musste diese Studie vorzeitig abgebrochen werden, die kardiovaskulären Ereignisse hatten sich deutlich reduziert. Es wurde in weiteren neuen Metaanalyse ermittelt, dass auf einen Fall, bei dem Diabetes unter hoch dosierter Statintherapie neu auftritt mehr als drei kardiovaskuläre Ereignisse vermieden werden. Die AACE-Leitlinie zur Behandlung von Prädiabetes führt aus diesem Grund auch weiterhin die strengen LDL-C Ziele und nennt Statine als Wirkstoffe der ersten Wahl auch bei Prädiabetes [22]. Der aktuelle Stand spricht weiterhin für einen Einsatz von Statinen, sowohl beim metabolischen Syndrom mit Diabetes als auch bei Prädiabetes. Patienten mit Prädiabetes sollten allerdings engmaschig auf einen beginnenden Diabetes bzw. eine Verschlechterung des HbA_{1c} überwacht werden. Statine standen schon öfter im Ver-

dacht **Karzinome** auszulösen. Starke LDL-C Senkungen wurden von einigen Autoren mit kolorektalen Karzinomen in Verbindung gebracht. Nachbeobachtungen der Patienten aus der Heart Protection Study betrachten inzwischen eine Spanne von 11 Jahren Statintherapie [23]. Eine Zunahme an Karzinomen ließ sich weder hier noch in anderen kontrollierten Studien finden und gilt daher als sehr unwahrscheinlich. Inzwischen gibt es auch Hinweise, dass unter Statingabe sogar weniger bösartige Neubildungen entstehen können [39] oder auch eine Tumorthherapie besser anschlagen könnte [38].

Durch Verringerung der Reduktion von HMG-Coenzym-A zu Mevalonat durch Statine werden auch die nachfolgenden Biosyntheseprodukte verringert, speziell auch die Precursor der Q₁₀-Synthese. Daher ergibt sich aus einer Cholesterolsenkung durch Statine automatisch eine Senkung des Q₁₀-Spiegels in Plasma und Muskelzellen [18]. Da Statine mit der Verringerung der Mevalonatproduktion nicht nur Cholesterolsenken sondern auch die Q₁₀-Synthese verringern, wird spekuliert, ob sich die Nebenwirkungen auf den Muskel durch Q₁₀-Gabe vermeiden lassen können. Klinische Studien, in denen die naheliegende Gabe von Q₁₀ zusammen mit Statinen geprüft wird, sind jedoch sehr überschaubar. Caso et al. gaben Patienten, die nach Statingabe unter Muskelschmerzen litten Q₁₀ und fanden eine Verringerung der Symptomatik. Die Studie kann mit 32 Probanden aber sicher nur einen ersten Hinweis liefern [27]. Inzwischen scheint geklärt, dass der Mechanismus der Muskelschädigung durch Statine durch eine Hemmung von Geranylgeranyl-konjugierenden Proteinen bedingt ist, die zu einer falschen MAFbx-Antwort führt. Hierfür konnten Mutationen im für MAFbx codierenden Gen identifiziert werden. MAFbx ist eine E3-Q₁₀-Ligase und kann daher nicht durch Q₁₀ gehemmt werden, sodass die Q₁₀-Gabe in dieser Hinsicht nicht plausibel scheint [28]. Demnach würden nur Patienten mit dieser Mutation Nebenwirkungen auf den Muskel fürchten müssen, umgekehrt könnte die Gabe von Q₁₀ die Muskelschädigung nicht verhindern. Eine Supplementierung mit Q₁₀ könnte trotzdem in speziellen Fällen sinnvoll sein, da niedrige Spiegel an Q₁₀ z. B. die Prognose bei Herzinsuffizienz verschlechtern können [29].

Praxistipp

Aus den Studiendaten geht ganz klar hervor, dass die LDL-C-Senkung mit einer Verbesserung der Endpunkte korreliert. In diesen Studien ist stets ein Statin eingesetzt worden, sodass unklar ist, ob weitere günstige Effekte der Statine hier auch eine Rolle gespielt haben. Die Empfehlung ist daher, den LDL-C-Spiegel mit einem Statin zu senken. Wenn eine LDL-C-Senkung mit einem Statin alleine nicht ausreichend ist oder ein Statin nicht vertragen wird, sollte auf andere Wirkstoffklassen zurückgegriffen bzw. damit kombiniert werden.

Gallensäurebinder

⑦ Mit den Anionenaustauschern erreicht man LDL-C-Senkungen von maximal 34%. Da sie nicht resorbiert werden sind Sie eigentlich nebenwirkungsarm, leider führen sie aber häufig zu Magen-Darm Beschwerden und müssen deshalb einschleichend nach Verträglichkeit dosiert werden. Ihre Bedeutung liegt hauptsächlich in einer Kombinationsbehandlung mit einem Statin. Auch bei Statinunverträglichkeit sind Gallensäurebinder eine mögliche Alternative. Die Triglyceridspiegel erhöhen sich durch erhöhte VLDL-Synthese zunächst leicht, normalisieren sich nach einiger Zeit meist aber wieder. Bei Colestyramin sind zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln zu beachten. Hydrochlorothiazid, Tetracyclin, Penicillin G, Phenobarbital, Schilddrüsenpräparate und viele andere Wirkstoffe sollten daher zeitversetzt 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach der Einnahme von Colestyramin eingenommen werden. Bei Wirkstoffen, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (z. B. Digoxin) hilft auch die zeitversetzte Einnahme nicht. In solchen Fällen sollte das wechselwirkungsärmere Colesevelam eingesetzt werden, das allerdings auch in Höchstdosierung von 3,75 g pro Tag nur maximal 18% LDL-C Senkung bewirkt. Der Effekt setzt erst zeitverzögert nach ca. 2 Wochen ein. Bei Colesevelam sind alle Wechselwirkungen deutlich schwächer ausgeprägt als bei Colestyramin. Für Colestyramin gilt, dass 8–12 g pro Tag das LDL-C um 12–18% senken, die Höchstdosis von 24 g pro Tag um 26–34%.

Ezetimib

Ezetimib als Cholesterin-Resorptionshemmer verfügt mit der Hemmung des Steroltransporters über einen anderen Wirkungsmechanismus als die anderen Wirkstoffklassen der Cholesterinsenker und senkt den Triglycerid-Spiegel um bis zu 10%, den LDL-C-Spiegel um bis zu 20%. Es kann mit Statinen und Fibraten kombiniert werden und wirkt dann überproportional. Trotz der guten LDL-C-Senkung konnte Ezetimib jedoch die hohen Erwartungen in der ENHANCE-Studie nicht

erfüllen [31]. Die Intimadicke reduzierte sich in der Ezetimib-plus-Statin-Gruppe trotz deutlich niedrigerer LDL-C-Werte nicht sondern legte sogar zu, was evtl. durch die Zunahme an Small-dense-LDL erklärbar ist. Statine senken hingegen auch das Small-dense-LDL, diese Wirkung wird bei Kombination aber durch Ezetimib aufgehoben. Wegen der ungünstigen Evidenzlage wird der Einsatz von Ezetimib zunehmend kritisch gesehen. In aktuellen Leitlinien findet es kaum noch Berücksichtigung. Die laufende, große IMPROVE-IT-Studie wird evtl. neue Erkenntnisse liefern [46]. Die Nebenwirkungen von Ezetimib sind kaum bedeutsam und sehr selten, nur Magen-Darm Beschwerden können häufig auftreten.

Fibrate

Fibrate werden laut Leitlinien und Wirkungsspektrum vorwiegend bei erhöhten Triglyceriden und kombinierter Dyslipidämie eingesetzt [14]. Hier können sie trotz des Lipobay-Skandals auch mit Statinen kombiniert werden, wenn auf Myopathien geachtet wird. Eine Kombination von Statinen mit Gemfibrozil sollte jedoch vermieden werden, stattdessen kann Fenofibrat bevorzugt eingesetzt werden [33]. Fibrate erhöhen auch den HDL-C Spiegel in vergleichbarem Ausmaß wie Statine, der Einfluss auf LDL-C ist aber nur sehr gering [32]. Für Fibrate fehlt jedoch die Evidenz bei harten klinischen Endpunkten, auch in Kombination mit einem Statin konnte bei Diabetikern in einer großen Studie der ACCORD-Gruppe keinerlei Effekt gemessen werden. Fibrate kommen daher nur in Spezialfällen mit hohen Triglyceridwerten >200 mg/dl und gleichzeitig hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder bei Werten >500 mg/dl zur Verhinderung einer Pankreatitis in Betracht.

Sonstige Wirkstoffe

Fischöl (Omega-3-Fettsäuren): Fischöl (Omega-3-Fettsäuren) findet als gut verträgliche Alternative Verwendung zur Senkung des Triglyceridspiegels, meist in Kombination mit einem Statin oder Fibrat [14]. In hohen Dosen senkt es die Triglyceride bis zu maximal 30%, das HDL-C steigt um bis zu 10%. In der JELIS-Studie konnte durch Fischöl ein um 19% niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit Hyperlipidämie gezeigt werden [36]. Bei bereits mit anderen Arzneimitteln versorgten Patienten scheint dieser Effekt jedoch nicht reproduzierbar zu sein [37], sodass Fischöl nicht zur Standardtherapie gerechnet wird, bei unbehandelten Patienten evtl. aber einen präventiven Effekt haben kann.

Nicotinsäure: Nicotinsäure wurde wegen ihrer ausgeprägten Triglyceridsenkung bei schlechter Verträglichkeit (Flush) in Deutschland stets nur als Reservemedi-

kament betrachtet. In anderen Ländern wurde sie recht häufig eingesetzt. Eine Retardierung oder die Kombination mit Laropiprant sollte die Verträglichkeit und Akzeptanz steigern. In der ARBITER-6-HALTS-Studie schnitt Nicotinsäure auch in Bezug auf die Reduktion arteriosklerotischer Plaques sehr gut ab [34]. In der HPS2-THRIVE-Studie konnte allerdings kein Nutzen einer Nicotinsäuregabe zusätzlich zu Simvastatin gefunden werden, wohl aber neue Nebenwirkungen wie Blutungen und ein erhöhtes Infektionsrisiko [35]. Seit 2013 wird Nicotinsäure als zugelassenes Medikament (Tredaptive®) wegen dieser enttäuschenden Ergebnisse nicht mehr in der Therapie eingesetzt und nicht mehr vertrieben.

PCSK9-Inhibitoren: Die Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin-Typ-9(PCSK9)-Inhibitoren Evolocumab, Alirocumab und Bococizumab senken den LDL-Spiegel deutlich um bis zu 76%, wie in den Studien DESCARTES und LAPLACE gezeigt werden konnte. Ob sich damit auch die Mortalität in vergleichbarem

Ausmaß senken lässt, wie es bei den Statinen der Fall ist, muss in Langzeitstudien wie der FOURIER-Studie allerdings noch gezeigt werden. Auf dem Therapieprinzip mit PCSK9-Antikörpern gründen die Hoffnungen einer zukünftigen Therapie.

6.3.3 AMTS-Hinweise

Ein häufiges Problem in der Praxis ist die CYP3A4-Interaktion zwischen Simvastatin und einem Makrolid, wie sie etwa bei einer kurzfristigen Behandlung einer Atemwegserkrankung auftreten kann. Clarithromycin, Erythromycin und Roxithromycin sind CYP3A4-Substrate und können durch steigende Blutspiegel von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin die Muskeltoxizität entsprechend heraufsetzen. Entweder sollte für die Dauer der Therapie das Statin abgesetzt bzw. niedriger dosiert werden oder ein anderes Antibiotikum muss verwendet werden. Viele andere Interaktionen mit in dieser Patientengruppe üblichen Wirkstoffen wie Amlodipin, Verapamil oder Diltiazem, müssen bedacht werden.

6.4 Übersicht der Wirkstoffe

■ Tab. 6.7 Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen mit ausgewählten klinischen Besonderheiten

Wirkstoff, FAM	Besonderheiten
Simvastatin (Zocor®), Lovastatin (generisch), Atorvastatin (Sortis®)	■ WW: CYP3A4
Fluvastatin (Locol®), Rosuvastatin (Crestor®)	■ WW: CYP2C9
Pravastatin (Pravasin®)	■ Kaum Wechselwirkungen aber schwache Wirkungsstärke
Colestyramin (Quantalan®), Colesevelam (Cholestage®)	■ Zahlreiche Wechselwirkungen beachten, langsam Aufdosieren wegen Magen-Darmbeschwerden
Fenofibrat (Lipidil®)	■ WW: Kombination mit Statinen unter Kontrolle und Vorsichtsmaßnahmen möglich, bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten deren Dosierung um ca. 30 % senken und INR überwachen, ■ UAW: Transaminasenanstieg
Gemfibrozil (Gevilon®)	■ KI: eingeschränkte Leberfunktion, ■ WW: Kombination mit Statinen möglichst vermeiden. Hemmer von CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2, UGT1A1 und UGT3A3, ■ UAW: Magen-Darm-Beschwerden, Schwindel, Müdigkeit, Ausschlag
Bezafibrat (Befibrat®)	■ KI: Lebererkrankungen, ■ WW: Kombination mit Statinen unter Kontrolle und Vorsichtsmaßnahmen möglich, Zeitabstand zu Colestyramin einhalten, bei Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten deren Dosierung um ca. 30 % senken und INR überwachen, ■ UAW: Anstieg des Serumkreatinins

Pharmakoökonomische Betrachtungen

Dyslipidämien bilden das Fundament für die Arteriosklerose. Die Gesamtkosten für die kardiovaskulären Folgekrankheiten der Arteriosklerose in der EU werden auf jährlich 192 Mrd. € geschätzt [14]. Man geht daher davon aus, dass eine Statintherapie in der Sekundärprävention in jedem Fall kostensparend ist.

Literatur

- [1] Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet* 2013, 381 (9873): 1211–22
- [2] Keller A, Graefen A, Ball M et al. New insights into the Tyrolean Iceman's origin and phenotype as inferred by whole-genome sequencing. *Nat Commun* 2012, 3: 698
- [3] Smith SC Jr, Benjamin EJ, Bonow RO et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients with Coronary and other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 update: a guideline from the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2011, 124 (22): 2458–73
- [4] National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). 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) final report. *Circulation* 2002, 106 (25): 3143–421
- [5] Baigent C, Blackwell L et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376 (9753): 1670–81
- [6] Auswertungen der Techniker Krankenkasse, www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/446394/Datei/66059/Linder-et-al-Praevalenz-Demographie-chronisch-kranker-Versicherter-2012.pdf (05.05.2013)
- [7] Wittchen HU, Glaesmer H, März W et al. Cardiovascular risk factors in primary care: methods and baseline prevalence rates – the DETECT program. *Curr Med Res Opin* 2005, 21 (4): 619–30
- [8] Christoffersen M, Frikke-Schmidt R, Schnohr P et al. Xanthelasmata, arcus corneae, and ischaemic vascular disease and death in general population: prospective cohort study. *BMJ* 2011, 343: d5497
- [9] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011, 365 (22): 2078–87
- [10] Sever PS, Dahlöf 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 (9364): 1149–58
- [11] 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 (9326): 7–22
- [12] Margolis KL, Dunn K, Simpson LM et al. Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to pravastatin versus usual care: the antihypertensive and lipid lowering to prevent heart attack trial (ALLHAT-LLT). *Am Heart J* 2009, 158 (6): 948–55
- [13] 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 (2): 227–39
- [14] Reiner Z, Catapano AL et al. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. 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 (14): 1769–818
- [15] 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
- [16] Buettner C, Davis RB, Leveille SG et al. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. *J Gen Intern Med* 2008, 23 (8): 1182–6
- [17] Graham DJ, Staffa JA, Shatin D et al. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004, 292 (21): 2585–90
- [18] Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61 (1): 44–53
- [19] 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 (9716): 735–42
- [20] Bulbulia R, Bowman L et al. Heart Protection Study Collaborative Group. Effects on 11-year mortality and morbidity of lowering LDL cholesterol with simvastatin for about 5 years in 20, 536 high-risk individuals: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011, 378 (9808): 2013–20
- [21] 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 (24): 2556–64
- [22] Handelsman Y, Mechanick JI, Blonde L et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guide-

- lines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011, 17 (2): 1–53
- [23] Culver AL, Ockene IS, Balasubramanian R et al. Statin use and risk of diabetes mellitus in postmenopausal women in the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2012, 172 (2): 144–52
- [24] Larsen S, Stride N, Hey-Mogensen M et al. Simvastatin effects on skeletal muscle: relation to decreased mitochondrial function and glucose intolerance. *J Am Coll Cardiol* 2013, 61 (1): 44–53
- [25] Lamperti C, Naini AB, Lucchini V et al. Muscle coenzyme Q10 level in statin-related myopathy. *Arch Neurol* 2005, 62 (11): 1709–12
- [26] Berthold HK, Naini A, Di Mauro S et al. Effect of ezetimibe and/or simvastatin on coenzyme Q10 levels in plasma: a randomised trial. *Drug Saf* 2006, 29 (8): 703–12
- [27] Caso G, Kelly P, McNurlan MA et al. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol* 2007, 99 (10): 1409–12
- [28] Cao P, Hanai J, Tanksale P et al. Statin-induced muscle damage and atrogen-1 induction is the result of a geranylgeranylation defect. *FASEB J* 2009, 23 (9): 2844–54
- [29] Molyneux SL, Florkowski CM, George PM et al. Coenzyme Q10: an independent predictor of mortality in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52 (18): 1435–41
- [30] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006, 354 (15): 1567–77
- [31] Kastelein JJ, Akdim F, Stroes ES et al. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 2008, 358 (14): 1431–43
- [32] Tokuno A, Hirano T, Hayashi T et al. The effects of statin and fibrate on lowering small dense LDL-cholesterol in hyperlipidemic patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb* 2007, 14 (3): 128–32
- [33] Ginsberg HN, Elam MB et al. ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010, 362 (17): 1563–74
- [34] Villines TC, Stanek EJ, Devine PJ et al. The ARBITER 6-HALT'S Trial (Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol 6-HDL and LDL Treatment Strategies in Atherosclerosis): final results and the impact of medication adherence, dose, and treatment duration. *J Am Coll Cardiol* 2010, 55 (24): 2721–6
- [35] HPS2-THRIVE Collaborative Group. HPS2-THRIVE randomized placebo-controlled trial in 25 673 high-risk patients of ER niacin/laropiprant: trial design, pre-specified muscle and liver outcomes, and reasons for stopping study treatment. *Eur Heart J* 2013, 34 (17): 1279–91
- [36] 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 (9567): 1090–8
- [37] Rizos EC, Ntzani EE, Bika E et al. Association between omega-3 fatty acid supplementation and risk of major cardiovascular disease events: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2012, 308 (10): 1024–33
- [38] Geybels MS, Wright JL, Holt SK et al. Statin Use in Relation to Prostate Cancer Outcomes in a Population-based Patient Cohort Study. *Prostate* 2013, 73 (11): 1214–22
- [39] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012, 367 (19): 1792–802
- [40] Ieiri I, Higuchi S, Sugiyama Y. Genetic polymorphisms of uptake (OATP1B1, 1B3) and efflux (MRP2, BCRP) transporters: implications for inter-individual differences in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins and other clinically relevant drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2009, 5 (7): 703–29
- [41] Voight BF, Peloso GM, Orho-Melander M et al. Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet* 2012, 380 (9841): 572–80
- [42] Wallace A, Chinn D, Rubin G. Taking simvastatin in the morning compared with in the evening: randomised controlled trial. *BMJ* 2003, 327 (7418): 788
- [43] Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013, S0735–1097 (13) 06028–2, doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.002
- [44] ACC/AHA CV Risk Calculator, available at: <http://www.cardiosource.org/Science-And-Quality/Practice-Guidelines-and-Quality-Standards/2013-Prevention-Guideline-Tools.aspx> (18.11.2013)
- [45] Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet* 2013, 382 (9907): 1762–5
- [46] Cannon CP, Giugliano RP, Blazing MA et al. Rationale and design of IMPROVE-IT (IMProved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial): comparison of ezetimibe/simvastatin versus simvastatin monotherapy on cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2008, 156 (5): 826–32