

Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse



1. Auflage, Version 2.0

Juli 2023



Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) ist ein wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer.

Bis zu 40 ordentliche und rund 120 außerordentliche ehrenamtlich arbeitende Mitglieder aus allen Bereichen der Medizin bilden die Kommission. Mitglieder aus Pharmazie, Pharmakoökonomie, Biometrie und Medizinrecht ergänzen die medizinische Expertise. Aus den Reihen der ordentlichen Mitglieder wird ein fünfköpfiger Vorstand gewählt, ergänzt um jeweils einen Vertreter der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) und der Bundesärztekammer (BÄK).

Aufgrund der häufig interessen geleiteten Informationsflut, der sich Ärztinnen und Ärzte in Deutschland in ihrem Praxis- und Klinikalltag gegenübersehen, legt die AkdÄ bei der Erarbeitung ihrer Produkte größten Wert auf die Unabhängigkeit der einbezogenen Mitglieder.

Die AkdÄ blickt auf eine lange Tradition zurück – eine Vorgängerorganisation wurde bereits 1911 gegründet. Seit 1952 besteht sie in ihrer heutigen Form.

Inhalt

Einführung zur 2. Version der 1. Auflage 2023	4
Methodisches Vorgehen	5
Studiendaten zu klinischen Fragestellungen	9
Profitieren Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Statintherapie?	9
Profitieren Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?	21
Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?	23
Profitieren Patientinnen und Patienten mit KHK von der zusätzlichen Gabe von Ezetimib, wenn sie bereits Statine erhalten?	30
Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern 1.) zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie und 2.) zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit Ezetimib?	33
Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von der zusätzlichen Gabe von Bempedoinsäure, wenn sie bereits eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten?	37
Anhang A	41
PICO-Priorisierung	41
Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	42
Recherchedokumentation	43
Abkürzungsverzeichnis	48
Literatur	50
Anhang B	54
Meldung von Nebenwirkungen	54
Benutzerhinweise	54
Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren	54
Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen	55
Impressum	59

Einführung zur 2. Version der 1. Auflage 2023

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

warum ist ein Leitfaden zur medikamentösen Cholesterinsenkung wichtig?

2020 wurden mit Bempedoinsäure und Inclisiran zwei neue Wirkstoffe zur Cholesterinsenkung zugelassen. Ihre Zulassung stützte sich allein auf die nachgewiesene Low Density Lipoprotein-Cholesterin(LDL-C)-Senkung. Basierend auf epidemiologischen Studien gilt ein erhöhtes LDL-C als wichtiger Risikofaktor für die frühzeitige Entwicklung einer Atherosklerose. Einige deutsche Fachgesellschaften und internationale Leitlinien definierten in den vergangenen Jahren immer niedrigere LDL-C-Zielwerte. Dabei wird häufig die Hypothese postuliert, dass pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung eine relative kardiovaskuläre Risikoreduktion von 23 % zu erwarten sei.

Diese Assoziation ist jedoch überwiegend von Statinstudien abgeleitet. Die Studienergebnisse zu Ezetimib und den Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9(PCSK9)-Hemmern wie zum Beispiel Alirocumab oder Evolocumab widersprechen einer Übertragbarkeit auf andere Lipidsenker: Sowohl bei Ezetimib als auch bei den PCSK9-Inhibitoren ist die relative kardiovaskuläre Risikoreduktion pro 1 mmol/l LDL-C-Senkung deutlich geringer als bei Statinen. Zudem sind die Cholesterinester-Transfer-Protein(CETP)-Hemmer ein Beispiel dafür, dass Lipidsenker trotz starker LDL-C-Reduktion keinen – oder sogar einen negativen – Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko haben. Es erscheint deshalb bei Lipidsenkern nicht möglich, vom Ausmaß der LDL-C-Senkung auf den klinischen Nutzen zu schließen.

Dieser Leitfaden möchte Ärztinnen und Ärzte dabei unterstützen, eine begründete Auswahl bei Lipidsenkern zu treffen. Dabei beschränkt sich der Leitfaden auf die medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. Nichtmedikamentöse Therapien und andere Indikationen der Lipidsenkung (z. B. Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie) werden im Leitfaden nicht thematisiert.

Der Leitfaden erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Autorinnen und Autoren diskutieren typische klinische Entscheidungssituationen, die charakterisiert sind durch 1. häufige Indikationen für eine lipidsenkende Therapie (z. B. KHK) und 2. gängige Vorbehandlungen (z. B. Statine). Sie legen einen Fokus auf Entscheidungssituationen, in denen unterschiedliche Fachgesellschaften zu divergierenden Empfehlungen kommen. So setzt sich der Leitfaden beispielsweise nicht mit der Frage auseinander, ob Patientinnen und Patienten mit KHK von Statinen profitieren, sondern untersucht, inwiefern sie von einer intensivierten Statintherapie profitieren. Neben verschiedenen Indikationen der Statintherapie wird der Stellenwert von Ezetimib, PCSK9-Hemmern und Bempedoinsäure diskutiert. In der 2. Version der 1. Auflage wurde das Kapitel zur Bempedoinsäure aktualisiert und klinische Überlegungen zur Statinintoleranz ergänzt. Außerdem wurde der aktuelle Review der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) von 2022 eingearbeitet.

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Juli 2023

Im Leitfaden wird zur Angabe von Personenbezeichnungen überwiegend die männliche Form gewählt. Dies erfolgt ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Methodisches Vorgehen

Arbeitsgruppe

Der Leitfaden wurde durch eine interdisziplinär zusammengesetzte Arbeitsgruppe erstellt (siehe [Anhang B](#)). Verschiedene Perspektiven aus der Allgemeinmedizin, Inneren Medizin und Pharmakologie wurden berücksichtigt. Die methodische Begleitung erfolgte durch die Geschäftsstelle.

Alle Mitglieder der Arbeitsgruppe haben eine schriftliche Erklärung zu ihren Interessenkonflikten abgegeben. Im Zusammenhang mit der Erstellung des Leitfadens Fettstoffwechselstörungen liegen bei den beteiligten Mitgliedern keine Interessenkonflikte im Bereich „bezahlte Gutachter-, Berater-, und Vortragstätigkeit“ oder „Geschäftsanteile und Aktien“ vor. Eine tabellarische Zusammenfassung der Interessenkonflikte findet sich im [Anhang B](#).

Fragestellung

Konkrete klinische Entscheidungssituationen lassen sich mit Hilfe sogenannter PICO-Fragen charakterisieren: Wird bei einer bestimmten Patientengruppe (Population) durch ein lipidsenkendes Medikament (Intervention) – eher als durch Therapieverzicht bzw. eine alternative Therapie (Comparator) – ein Behandlungsziel (Outcome) erreicht? Die Arbeitsgruppe entwarf zunächst 30 PICO-Fragen zu Fettstoffwechselstörungen, von denen im E-Mail-Umlaufverfahren zehn PICO-Fragen für den aktuellen Leitfaden ausgewählt wurden. Jedes Mitglied der Arbeitsgruppe konnte dabei für den prioritären Einschluss von zehn PICO-Fragen stimmen (siehe [Anhang A](#)).

Population

Der Leitfaden untersucht Nutzen und Risiko der medikamentösen Cholesterinsenkung bei Patienten mit heterozygoter familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie sowie gemischten Dyslipidämien. Die seltene und klinisch schwer verlaufende Form der homozygoten Hypercholesterinämie ist ausgenommen (siehe hierfür (1)).

Bei therapeutischen Maßnahmen wird üblicherweise zwischen Primär- und Sekundärprävention unterschieden. Die Primärprävention zielt auf den Erhalt der Gesundheit, während die Sekundärprävention das Fortschreiten einer Erkrankung zu verhindern sucht. Entsprechend beziehen sich die PICO-Fragen des Leitfadens auf zwei große Patientengruppen: erstens Patienten mit kardiovaskulären Risikofaktoren ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (ASCVD) und zweitens Patienten mit manifester ASCVD. Die medikamentöse Cholesterinsenkung soll bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko das erstmalige Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse vermeiden (Primärprävention) und bei Patienten mit manifester ASCVD Rezidivereignissen vorbeugen (Sekundärprävention).

Bei Patienten mit manifester ASCVD bestehen 1. morphologisch oder funktionell nachgewiesene Stenosen (z. B. mittels Koronarangiographie oder Myokardszintigraphie) 2. chronische oder akut aufgetretene, Ischämie-typische Symptome (z. B. Schmerz, Funktionseinschränkung) und 3. ein klinisch plausibler Zusammenhang zwischen Stenosierung und Symptomatik. Hierzu gehören Patienten mit KHK und pAVK sowie Patienten nach ischämischem Schlaganfall oder TIA. Das Risiko dieser Patienten für ein kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder nicht geplante kardiovaskuläre Intervention) wird in allen Leitlinien übereinstimmend als sehr hoch eingeschätzt (2-6). In den einleitenden Texten des Leitfadens wird aus Gründen der Lesbarkeit statt der spezifischen Bezeichnung „ASCVD“ der allgemeinere Begriff der „kardiovaskulären Erkrankung“ benutzt. Im Rahmen dieses Leitfadens sind damit nur Patienten mit atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen gemeint, zu denen beispielsweise Patienten mit nichtischämischer Herzinsuffizienz nicht hinzuzählen.

Die Gruppe der Patienten mit kardiovaskulärem Risiko ist heterogen und schließt Patienten mit sehr unterschiedlichem Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse ein. Im Leitfaden wird ausführlich erläutert, welche Definition des kardiovaskulären Risikos in den Studien zugrunde gelegt wird, d. h. welche Patienten ein- bzw. ausgeschlossen werden. Dabei wird explizit auf die Untergruppe von Patienten mit Diabetes mellitus eingegangen. Eine gesonderte Diskussion von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist für eine Folgeauflage geplant.

Zu den Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko gehören auch Patienten mit morphologisch nachgewiesener Atherosklerose, die asymptomatisch sind oder bei denen ein Zusammenhang zwischen den atherosklerotischen Gefäßveränderungen und ihrer Symptomatik nicht plausibel ist (beispielsweise Patienten mit atypischen Brustschmerzen, kardialen Stenosen < 50 % und fehlendem Nachweis einer Ischämie). Da atherosklerotische Veränderungen Teil des natürlichen Alterungsprozesses sind, können morphologisch nachgewiesene Veränderungen nicht per se als krankhaft betrachtet werden, sondern stellen vielmehr einen Risikofaktor für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung dar.

In der Versorgung wird eine rein morphologische Atherosklerose überwiegend als Zufallsbefund detektiert, da bei asymptomatischen Patienten kein generelles Screening auf atherosklerotische Gefäßveränderungen erfolgt. Trotz hoher Forschungsaktivität ist aktuell ungeklärt, welche morphologischen Veränderungen (z. B. Low-Attenuation-Plaques-Burden, koronarer Kalk-Score, Cap-Dicke) unabhängige Prädiktoren für das kardiovaskuläre Risiko sind, die für sich allein schon eine Behandlungsindikation darstellen (7;8). Im Rahmen des Leitfadens wird geprüft, ob in den eingeschlossenen Studien Subgruppenanalysen zu Patienten mit asymptomatischen Plaques durchgeführt wurden.

Intervention/Komparator

Der Leitfaden untersucht folgende Lipidsenker: Statine, Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib), PCSK9-Hemmer (Alirocumab, Evolocumab) und ACL-Hemmer (Bempedoinsäure). Für Ezetimib, Evolocumab und Bempedoinsäure empfiehlt die Fachinformation eine feste Dosierung (9-11). Die Dosierung von Alirocumab (12) und Statinen wird individuell angepasst. Statine werden entsprechend ihrer durchschnittlichen prozentualen LDL-C-Senkung in drei Gruppen eingeteilt (siehe Tabelle 1, modifiziert nach (5;6)).

Tabelle 1: Einteilung der Statine (5;6)

Intensität	Statin und Dosierung	Prozentuale LDL-C-Senkung
Niedrig	Fluvastatin 20–40 mg Lovastatin 20 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg	< 30 %
Moderat	Atorvastatin 10–20 mg Fluvastatin 80 mg Lovastatin 40–80 mg Pitavastatin 1–4 mg Pravastatin 40–80 mg Rosuvastatin 5–10mg Simvastatin 20–40 mg	30–49 %
Hoch	Atorvastatin 40–80 mg Rosuvastatin 20–40 mg	≥ 50 %

LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin

Outcome

Für eine informierte Behandlungsentscheidung muss ein Patient abschätzen können, welchen individuellen Nutzen er von der Intervention erwarten kann und mit welchen Risiken zu rechnen ist. Patientenrelevante Endpunkte bilden ab, „wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder wie lang er lebt“ (13). Die Senkung von Blutfetten ist kein patientenrelevanter Endpunkt, sondern ein Surrogatparameter, d. h. ein einfach und schnell zu messender Wert, bei dem eine Assoziation zu patientenrelevanten Endpunkten angenommen wird. Für den Leitfaden wurde nach Studien gesucht, welche die folgenden patientenrelevanten Endpunkte direkt untersuchen:

- Gesamtmortalität
- kardiovaskuläre Mortalität
- nichttödliche Myokardinfarkte
- nichttödliche Schlaganfälle (ischämisch oder jeglicher Ätiologie)
- nicht geplante (operative oder interventionelle) kardiovaskuläre Interventionen
- schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Darüber hinaus wurden bei der Extraktion unerwünschte Ereignisse erfasst, die bei spezifischen Lipidsenkern von besonderem Interesse sind (siehe [Anhang A](#)).

Evidenz

Für alle priorisierten PICO-Fragen erfolgte eine strukturierte Literaturrecherche in den Datenbanken Medline und Cochrane (Suchzeitraum, Suchbegriffe sowie Übersicht über die Ein-/Ausschlüsse siehe [Anhang A](#)). Für den neu zugelassenen Wirkstoff Bempedoinsäure wurde außerdem die Datenbank ClinicalTrials durchsucht. Ergänzend wurden die Literaturverzeichnisse relevanter Leitlinien gesichtet. Nach Einschätzung der AkdÄ sind im deutschen Versorgungskontext folgende Leitlinien von besonderer Bedeutung für die Therapie von Fettstoffwechselstörungen:

- DEGAM Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, 2017 (2)
- NVL KHK, 2022 (5)
- ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2021 (3)
- NICE Lipid modification, 2014 (4)
- ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease, 2019 (14)
- ACC/AHA Guideline on the Management of Blood Cholesterol, 2018 (6)

Die in den Leitlinien zitierten Studien wurden tabellarisch erfasst. Neben Autor, Publikationsjahr und Publikationstyp wurden auch die untersuchte Population, die Intervention und der Komparator standardisiert dokumentiert. Dies ermöglichte das Filtern der Tabelle entsprechend den jeweiligen PICO-Fragen (z. B. Sekundärprävention – Statin hochdosiert – Statin moderat/niedrig).

Die Volltexte wurden unabhängig voneinander von zwei Mitgliedern gescreent. Im Falle eines Dissens wurde unter Einbezug einer dritten Person über den Ein- bzw. Ausschluss entschieden. Die Extraktion erfolgte mithilfe einer zuvor in der Gruppe abgestimmten Extraktionstabelle mit wechselseitiger gegenseitiger Kontrolle durch zwei Mitglieder. Die Screening- und Extraktionstabellen zu den jeweiligen PICO-Fragen werden separat auf der [AkdÄ-Website](#) publiziert.

Die Ein- und Ausschlusskriterien basierten auf den zuvor definierten PICO-Elementen (siehe oben). Weitere formale Kriterien wurden vor dem Volltext-Screening durch die Arbeitsgruppe gemeinsam festgelegt. Um Risiken für einen Bias zu minimieren, wurden für den

Leitfaden ausschließlich RCTs und systematische Reviews aus RCTs einbezogen. Bei Studien mit kleinen Gruppen oder kurzer Dauer ist nicht mit ausreichend hohen Ereignisraten bei klinisch relevanten Endpunkten zu rechnen, um statistisch signifikante Ergebnisse zu erreichen. Studien wurden deshalb nur mit einer Mindestgröße von 1000 Teilnehmern und einer Mindestdauer von einem Jahr eingeschlossen. Eine Ausnahme hiervon stellten Studien zu Bempedoinsäure dar. Daten zu patientenrelevanten Endpunkten waren für Bempedoinsäure erst ab 2023 von der Studie CLEAR Outcomes zu erwarten (15). Im Leitfaden wurden deshalb alle Phase-III-Studien zu Bempedoinsäure unabhängig von ihrer Größe und Dauer berücksichtigt.

Die methodische Qualität systematischer Übersichtsarbeiten wurde mithilfe des AMSTAR-Tools bewertet (16). Es wurde kein interner Cut-off-Wert für den Einschluss von systematischen Übersichtsarbeiten festgelegt. Das Ergebnis der AMSTAR-Bewertung ist in den Evidenztabelle dokumentiert. Die methodische Bewertung der Primärstudien orientiert sich an den SIGN-Checklisten (17). Die methodischen Stärken und Schwächen der Primärstudien werden im Text diskutiert.

2. Version der 1. Auflage

In die 1. Version konnten die Studie CLEAR Outcomes (15), der Report der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) von 2022 (18) und eine neue Individualdatenanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (CTT) (19) nicht einbezogen werden, da sie erst nach Redaktionsschluss der jeweiligen Kapitel veröffentlicht wurden. Für die 2. Version wurde unter Einbezug dieser Publikationen das Kapitel zur Bempedoinsäure aktualisiert und relevante Aspekte zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der Statintherapie ergänzt. Es erfolgte zu keiner PICO-Frage eine erneute systematische Literaturrecherche. Eine komplette Überarbeitung des Leitfadens ist für 2024 vorgesehen.

Studiendaten zu klinischen Fragestellungen

Profitieren Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Statintherapie?

Insgesamt liegen ausreichende Studiendaten vor, um Nutzen und Risiken einer Statintherapie bei Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung zu beurteilen. Es gibt allerdings wenig Studiendaten zu älteren Personen (> 75 Jahre). Außerdem sind für seltene unerwünschte Ereignisse (z. B. hämorrhagischer Schlaganfall) keine separaten Daten für die Primärprävention verfügbar.

MEHR ZUR Evidenzbasis:

Bei Abschluss der systematischen Literaturrecherche für die 1. Auflage des Leitfadens stellte der Review der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) (20) von 2016 die umfassendste Arbeit zu Statinen in der kardiovaskulären Primärprävention dar. Er analysierte 19 RCTs (n = 71.344) mit einer durchschnittlichen Dauer von vier Jahren. In der 2. Version des Leitfadens werden auch die Ergebnisse des 2022 aktualisierten USPSTF-Reviews diskutiert (22 RCTs, n = 90.624, durchschnittliche Dauer 3,3 Jahre) (18). Im Vergleich zum USPSTF-Report von 2016 berücksichtigt der aktuelle Review drei neue Studien: die Studie TRACE RA (21), die 2019 publiziert wurde, und die beiden älteren Studien PROSPER (22) und ALLHAT-LLT (23) aus dem Jahr 2002, für die laut USPSTF erst 2022 separate Daten zur Primärprävention vorlagen. Die Quellen der neuen, ausschließlich primärpräventiven Studiendaten von PROSPER und ALLHAT-LLT werden im USPSTF-Report nicht angegeben.

Laut Protokoll sollten in den USPSTF-Report nur Studien einbezogen werden, bei denen weniger als 10 % der Patienten kardiovaskulär vorerkrankt waren. Es ist unklar, weshalb die USPSTF dennoch sowohl 2016 als auch 2022 die Studie ASCOT-LLA (24) berücksichtigte, bei der 18 % der Patienten zu Studienbeginn eine manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) aufwies: Zwar konnten Patienten mit koronarer Herzkrankung an der Studie ASCOT-LLA nicht teilnehmen, Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie pAVK oder TIA/Schlaganfall wurden jedoch sogar gezielt eingeschlossen.

Im Leitfaden wird deshalb auch der Cochrane-Review von 2013 (25) (18 RCTs, n = 56.934) diskutiert, der die Studie ASCOT-LLA aufgrund ihres relevanten Anteils kardiovaskulär vorerkrankter Patienten ausschloss. Zudem berücksichtigte der Cochrane-Review im Unterschied zur USPSTF eine Subgruppe der Studie MRC/BHF Heart Protection (Patienten mit Diabetes mellitus ohne KHK, n = 3982) (26). Die Aussagekraft des Cochrane-Reviews ist dadurch eingeschränkt, dass er die 2016 publizierte Studie HOPE-3 (27) nicht einbeziehen konnte und auch keine Berücksichtigung der primärpräventiven Teilpopulationen aus ALLHAT-LLT und PROSPER möglich war. Zudem bestehen Unstimmigkeiten bezüglich der kardiovaskulären Ereignisraten zwischen Primärpublikationen und Metaanalyse (siehe auch: [relative Risikoreduktion](#) und [absolute Risikoreduktion](#)).

Weitere Reviews bieten Zusatzinformationen zu besonderen Aspekten: In die Nutzen-Risiko-Abwägung fließt die Time-to-Benefit ein (28). Für die Subgruppe der älteren Patienten werden zwei Reviews herangezogen, die nur Studien mit Patienten über 65 Jahren einschlossen (29;30). Die Metaanalyse von de Vries et al. (31) und die Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration von 2008 (32) konzentrierten sich auf Patienten mit Diabetes mellitus. Zwei weitere CTT-Analysen untersuchten, ob das kardiovaskuläre Ausgangsrisiko (33) oder das Patientenalter (34) die Wirksamkeit der Statintherapie beeinflussen. Die Analyse unerwünschter Wirkungen wird ergänzt durch den Review von Cai et al. (35), der auch Studien mit sehr kurzer Dauer und einem größeren Anteil kardiovaskulär vorerkrankter Patienten einschloss. Bei der Bewertung des Diabetesrisikos unter Statinen werden die Metaanalysen von NICE (4) und Thakker et al. (36) berücksichtigt. Eine 2022 publizierte Individualdatenanalyse untersucht die Häufigkeit von Muskelbe-

schwerden unter Statinen (19). Für seltene unerwünschte Ereignisse wie Rhabdomyolysen und hämorrhagische Schlaganfälle werden die CTT-Analysen herangezogen, deren Datenbasis sowohl Patienten der Primär- als auch der Sekundärprävention umfasst (37).

Die CTT-Analyse von 2019 schloss insgesamt 186.854 Patienten ein, darunter 82.730 Patienten der Primärprävention. Nur 8 % der Patienten ohne manifeste ASCVD ($n = 6449$) waren älter als 75 Jahre (34). Diese bislang in Studien unterrepräsentierte Patientengruppe wird in dem aktuell laufenden RCT STAREE (A Study of Statins for Reducing Events in the Elderly) untersucht: 18.000 Patienten über 70 Jahren ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung werden entweder zu Atorvastatin 40 mg oder Placebo randomisiert. Erste Studienergebnisse sind 2025 zu erwarten (38).

Mit Ausnahme der CTT-Analysen wurden alle Reviews in der AMSTAR-Bewertung als methodisch hochwertig eingestuft (AMSTAR II > 10 von 16 Punkten). Die methodisch moderate Qualität der CTT-Analysen ergibt sich aus der nicht nachvollziehbar dokumentierten Literaturrecherche und -selektion sowie der fehlenden Qualitätsbeurteilung der Primärstudien (siehe Extraktionstabellen auf der [AkdÄ-Website](#)).

Die Primärstudien untersuchten überwiegend niedrig bis moderat dosierte Statine. Es wurden Patientinnen und Patienten mit sehr unterschiedlichem kardiovaskulärem Risikoprofil eingeschlossen.

MEHR ZU DEN Charakteristika der untersuchten Patienten:

Das Durchschnittsalter lag in den 2016 durch die USPSTF (20) eingeschlossenen RCTs zwischen 51 und 66 Jahren. Der USPSTF-Report von 2022 (18) schloss darüber hinaus mit der Studie PROSPER (22) auch eine ältere Patientengruppe mit einem Durchschnittsalter von 75 Jahren ein. Überwiegend wurden in den Studien Patienten untersucht, die mindestens einen klassischen Risikofaktor für eine Atherosklerose aufwiesen (Dyslipidämie, Hypertonie, Diabetes mellitus). Zwei Studien fokussierten auf Laborparameter, bei denen noch nicht abschließend geklärt ist, ob sie unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren darstellen (erhöhte CRP-Werte (39), Mikroalbuminurie (40)). Drei Studien untersuchten asymptomatische Patienten mit sonographisch nachgewiesener Atherosklerose der A. carotis (METEOR (41), CAIUS (42), ACAPS (43)) und eine Studie Patienten mit einer Aortenstenose (ASTRONOMER (44)). In die Studie TRACE RA (21) wurden nur Patienten mit rheumatoider Arthritis eingeschlossen, bei denen kein Diabetes mellitus bekannt war. Die CTT-Analysen berücksichtigten auf Individualdatenbasis auch Studiendaten zu Patienten ohne atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD), aber mit Dialyse (AURORA (45)) bzw. Herzinsuffizienz (GISSI-HF (46)). Insgesamt schlossen die Primärstudien eine sehr heterogene Patientengruppe ein.

Statine reduzierten signifikant um etwa 30 % das relative Risiko, einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. Auch die Gesamt mortalität wurde signifikant gesenkt (relative Risikoreduktion etwa 10 %).

MEHR ZUR relativen Risikoreduktion:

Der Cochrane-Review (25) und der USPSTF-Report von 2016 (20) kamen zu weitgehend übereinstimmenden Ergebnissen bei der gepoolten relativen Risikoreduktion von Gesamt mortalität, kardiovaskulärer Mortalität und Schlaganfällen.

Der Cochrane-Review untersuchte nicht die Häufigkeit von Myokardinfarkten, sondern den kombinierten Endpunkt „koronare Ereignisse“, in den neben Myokardinfarkten auch das Auftreten instabiler Angina pectoris einfließt. Für den Endpunkt koronare Ereignisse fand der Cochrane-Review eine etwas geringere relative Risikoreduktion als die USPSTF für Myokardinfarkte (siehe Tabelle 2).

Es bestehen Unstimmigkeiten zwischen der Metaanalyse von Cochrane und der Primärpublikation der Studie WOSCOPS (47). Der Cochrane-Review gab beispielsweise die Gesamt mortalität deutlich höher an als in der Primärpublikation (Primärpublikation: 3,3 % vs. 4,1 %, Cochrane: 18,7 % vs. 20,5 %). Dies entspricht einer fälschlich erhöhten Angabe

der Mortalität um den Faktor 5,7 im Statin-Arm und um den Faktor 5 im Kontrollarm. Hierdurch floss die Studie WOSCOPS mit einer zu niedrigen relativen Risikoreduktion in die Cochrane-Analyse ein (Primärpublikation: RR 0,78; Cochrane: RR 0,90). Der Extraktionsfehler wirkt sich nicht relevant auf die gepoolten Daten zur relativen Risikoreduktion aus, beeinflusst jedoch merklich das Ausmaß der absoluten Risikoreduktion (siehe auch: [absolute Risikoreduktion](#)).

Im Vergleich zu 2016 findet der USPSTF-Report von 2022 (18) eine geringere relative Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der Schlaganfälle. Insbesondere sieht der aktuelle USPSTF-Report nur noch eine numerische Reduktion der kardiovaskulären Mortalität. Die neu publizierte Studie TRACE RA (21) hatte aufgrund ihrer geringen Ereigniszahl nur ein sehr geringes Gewicht in der Metaanalyse der USPSTF (< 2 %). Einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis der Metaanalyse hatten dagegen die beiden großen Studie PROSPER (22) und ALLHAT-LLT (23), die 20 Jahre nach ihrer Publikation erstmalig berücksichtigt wurden, weil für sie laut USPSTF zuvor keine separaten Daten zur Primärprävention vorlagen.

In der Studie ALLHAT-LLT beeinflusste die Statintherapie weder die Gesamtmortalität (RR 1,00; 95 % CI 0,89–1,11) noch die kardiovaskuläre Mortalität (RR 1,00; 95 % CI 0,84–1,19), in der Studie PROSPER war die Gesamtsterblichkeit unter Statinen sogar numerisch erhöht (RR 1,07; 95 % CI 0,86–1,35; keine Daten zur kardiovaskulären Mortalität). Hinsichtlich des Risikos für Schlaganfälle fand die Studie ALLHAT-LLT lediglich eine geringe numerische Risikoreduktion (RR 0,93; 95 % CI 0,76–1,13), die Studie PROSPER ein numerisch erhöhtes Risiko (RR 1,03; 95 % CI 0,73–1,45).

Laut USPSTF ist der fehlende Nutzenbeleg in ALLHAT-LLT am ehesten durch die offene Studiendurchführung mit einem hohen Cross-over (29 %) vom Usual-Care-Arm zur Statintherapie bedingt. Die numerische Risikoerhöhung in der Studie PROSPER ist vermutlich durch die untersuchte Population erklärbar: Die Studie PROSPER schloss lediglich Patienten über 70 Jahren ein. Subgruppenanalysen anderer Studien zeigten konsistent zu PROSPER, dass die primärpräventive Gabe von Statinen bei älteren Patienten die Mortalität kaum senkt oder sogar negativ beeinflusst. (siehe auch: [ältere Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung](#)). Aus Sicht der AkdÄ ist davon auszugehen, dass bei Patienten < 70 Jahren das Ausmaß der relativen Risikoreduktion im aktuellen USPSTF-Report unterschätzt wird und sich eher in einem Bereich bewegt, der zwischen den 2016 und 2022 ermittelten Werten liegt.

Tabelle 2: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch Statine in der Primärprävention (relatives Risiko)

Kardiovaskuläre Endpunkte	USPSTF 2016 (20) RR (95 % CI)	Cochrane 2013 (25) RR (95 % CI)	USPSTF 2022 (18) RR (95 % CI)
Gesamtmortalität	0,86 (0,80–0,93)	0,86 (0,79–0,94)	0,92 (0,87–0,98)
Kardiovaskuläre Mortalität	0,82 (0,71–0,94)	0,83 (0,72–0,96)	0,91 (0,81–1,02)
Myokardinfarkte*	0,64 (0,57–0,71)	k. A.	0,67 (0,60–0,75)
Koronare Ereignisse*	k. A.	0,73 (0,67–0,80)	k. A.
Schlaganfälle*	0,71 (0,62–0,82)	0,78 (0,68–0,89)	0,78 (0,68–0,90)
Kardiovaskuläre Ereignisse**	0,70 (0,63–0,78)	0,75 (0,70–0,81)	0,72 (0,64–0,81)

*tödlich und nichttödlich; **entsprechend den kombinierten Endpunkten der Primärstudien
CI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; RR: relatives Risiko

Das Ausmaß der relativen Risikoreduktion scheint unbeeinflusst von den meisten kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei Dialyse oder Herzinsuffizienz ist der Nutzen einer Statintherapie jedoch nicht belegt.

MEHR ZUR Beeinflussung der relativen Risikoreduktion durch kardiovaskuläre Risikofaktoren:

Obwohl die Studien zur Primärprävention klinisch sehr unterschiedliche Patientengruppen einschlossen, besteht bei dem Cochrane-Review (25) und den USPSTF-Reports (18;20) kein Hinweis auf Heterogenität bezüglich der relativen Risikoreduktion durch Statine.

Die **Baseline-Lipidwerte** beeinflussten die relative Risikoreduktion weder in den Sensitivitätsanalysen der USPSTF noch in den Subgruppenanalysen der Primärstudien signifikant (18). Zur gleichen Einschätzung kamen die CTT-Analysen auf Individualdatenbasis (p für Trend = 0,2) (37).

Auch das Vorliegen eines **Diabetes mellitus** scheint nicht das Ausmaß der relativen Risikoreduktion zu beeinflussen: De Vries et al. (31) untersuchten in ihrer Metaanalyse die Wirksamkeit von Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD). Sie berücksichtigten nur Studien (CARDS (48) bzw. Subgruppenanalysen (ASCOT-LLA (49), ASPEN (50), HPS (51)) mit einer Dauer von mindestens zwei Jahren und doppelblindem Design. Die durch de Vries et al. gepoolten Daten zeigten eine ähnliche relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse wie in der durch die USPSTF untersuchten primärpräventiven Gesamtpopulation (de Vries: RR 0,75; 95 % CI 0,67–0,85; USPSTF: RR 0,70; 95 % CI 0,63–0,78). Beide Reviews übernahmen für ihre Analyse die kombinierten Endpunkte der Primärstudien. Diese waren überwiegend sehr weit gefasst und schlossen beispielsweise stille Myokardinfarkte, instabile Angina pectoris und reversible neurologische Defizite ein.

Auch bei einzelnen kardiovaskulären Endpunkten kamen de Vries et al. zu sehr ähnlichen Ergebnissen wie die USPSTF-Reports und der Cochrane-Review für die primärpräventive Gesamtpopulation (Myokardinfarkte: RR 0,70; 95 % CI 0,54–0,90; Schlaganfälle: RR 0,69; 95 % CI 0,51–0,92; Gesamtmortalität: RR 0,84; 95 % CI 0,65–1,09). De Vries et al. konnten für die Endpunkte „Myokardinfarkte“ und „Schlaganfälle“ jedoch lediglich drei Studien (48-50) berücksichtigen, für die Analyse der Gesamtmortalität sogar nur zwei Studien (48;50). Das nicht signifikante Ergebnis von de Vries et al. hinsichtlich der Gesamtmortalität ist daher am ehesten durch die zu geringe Datenbasis ($n = 4743$) erklärbar.

Die CTT-Analyse von 2008 (32) fand bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus ebenfalls eine ähnliche relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse, wobei sie nur RCTs bis 2004 einschloss. Auf Individualdatenbasis wurde die kardiovaskuläre Ereignisrate von Patienten ohne manifeste ASCVD untersucht, bei denen ein Diabetes mellitus bekannt ($n = 11.730$) bzw. nicht bekannt war ($n = 28.723$). Statine reduzierten in beiden Patientengruppen das relative Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) um etwa 25 % pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung (ohne Diabetes mellitus: RR 0,78; 95 % CI 0,71–0,85; mit Diabetes mellitus: RR 0,73; 95 % CI 0,66–0,82).

Bezüglich des **allgemeinen kardiovaskulären Ausgangsrisikos** sind die Ergebnisse der CTT-Analyse (33) heterogen. Das Ausgangsrisiko beeinflusste nicht die relative Risikoreduktion von Gesamtmortalität und kardiovaskulärer Mortalität. Die relative Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse fiel dagegen bei niedrigerem Ausgangsrisiko deutlicher aus (p für Trend = 0,003). So wurden beispielsweise schwere vaskuläre Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) bei einem geschätzten 5-Jahres-Risiko von 5–10 % relativ um 34 % reduziert, bei einem hohen Ausgangsrisiko von mehr als 20 % dagegen nur noch um relativ 19 %.

Patienten mit **Dialyse** profitierten in Studien nicht oder nur minimal von einer Statintherapie (45;52). Daten zur Primärprävention bei Dialysepatienten liegen nur aus der Studie AURORA vor (45), bei der 60 % ($n = 1668$) der eingeschlossenen Patienten keine kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen. Rosuvastatin 10 mg beeinflusste in der Gesamtpopulation von AURORA den kombinierten primären Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, nichttöd-

licher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall) nur minimal numerisch (9,2 % vs. 9,5 %), bei Patienten ohne manifeste ASCVD war die Ereignisrate in beiden Armen nahezu gleich (6,9% vs. 7,0 %) (45).

Auch für Patienten mit **Herzinsuffizienz** ist ein Nutzen der Statintherapie durch Studien nicht belegt. In der Studie GISSI-HF (46) ($n = 4631$, Dauer 3,9 Jahre) war bei 60 % der Patienten die Herzinsuffizienz nichtischämisch bedingt. Überwiegend (90 %) lag eine HFrEF mit einer LVEF < 40 % vor. Rosuvastatin 10 mg beeinflusste den primären Endpunkt (Tod jeder Ursache oder Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursachen) weder in der Gesamtpopulation der Studie (57 % vs. 56 %) noch in der Subgruppe der Patienten mit nichtischämischer Herzinsuffizienz (52 % vs. 51 %). Auch die Gesamtmortalität war unter Rosuvastatin unverändert (Gesamtpopulation: 28,8 % vs. 28,1 %; keine Subgruppenanalyse vorliegend).

Subgruppenanalysen zeigen, dass in der Primärprävention ältere Patientinnen und Patienten weniger von einer Statintherapie profitieren als jüngere. Dies gilt bereits für Personen ab 65 Jahren, insbesondere aber für Personen ab 75 Jahren.

MEHR ZU älteren Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung:

Laut USPSTF (18;20) wurde in den Subgruppenanalysen der Primärstudien kein eindeutiger Einfluss des Alters auf die relative Risikoreduktion gefunden. Allerdings zeigte sich in einer Post-hoc-Analyse der Studie ALLHAT-LLT (53) ein deutliches Signal für eine reduzierte Wirksamkeit von Statinen bei Patienten ≥ 75 Jahren ($n = 726$): Statine reduzierten zwar die Häufigkeit von Myokardinfarkten bei Patienten ≥ 75 Jahren ähnlich stark wie in der Gesamtpopulation (HR 0,70), führten aber zu einer numerisch erhöhten Gesamtsterblichkeit (HR 1,34; 95 % CI 0,98–1,84) und einem numerisch höheren Risiko für Schlaganfälle (RR 1,10; 95 % CI 0,64–1,88). Bei Patienten von 65 bis 74 Jahren ($n = 2140$) war in der Subgruppenanalyse die Gesamtsterblichkeit unter Statinen numerisch ebenfalls erhöht, das Signal für eine Übersterblichkeit war jedoch schwächer (HR 1,08; 95 % CI 0,85–1,37).

Unter Einbezug der Daten aus ALLHAT-LLT fand die Metaanalyse von Ponce et al. (30) (8 RCTs, $n = 21.681$) eine nicht signifikante Reduktion der Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 65 Jahren, die numerisch deutlich geringer war als in der bei USPSTF und Cochrane (25) untersuchten primärpräventiven Gesamtpopulation (RR 0,95; 95 % CI 0,84–1,07 vs. RR 0,86; 95 % CI 0,79–0,94 bzw. 0,80–0,93). Die Metaanalyse von Zhai et al. (29) (4 RCTs, $n = 14.821$) kam – ebenfalls unter Einbezug der Studie ALLHAT-LLT – zum gleichen Ergebnis wie Ponce et al. (Gesamtmortalität bei Patienten ≥ 65 Jahren unter Statinen: OR 0,94; 95 % CI 0,76–1,16). Noch deutlicher war die reduzierte Statinwirksamkeit bezüglich der kardiovaskulären Mortalität: Beide Reviews fanden keinen – auch keinen numerischen – Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten ≥ 65 Jahren ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) (RR 1,01; 95 % CI 0,83–1,24 (30) bzw. OR 1,00; 95 % CI 0,81–1,24 (29)).

Die Ergebnisse von Ponce et al. und Zhai et al. werden gestützt durch eine Metaanalyse der CTT auf Basis von Individualdaten (34). Für die Primärprävention wurden die Daten von 82.730 Patienten aus 23 verschiedenen RCTs berücksichtigt und die jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) unter Statin bzw. Placebo ermittelt. In der Primärprävention reduzierten Statine bei Patienten über 75 Jahren die jährliche Ereignisrate nur um 0,1 % (2,7 % vs. 2,8 %). Die relative Risikoreduktion pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung war nicht signifikant (RR 0,92; 95 CI 0,73–1,16). Auch für Patienten über 70 Jahren ist ein Nutzen der primärpräventiven Statintherapie nicht gesichert (jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse: 2,1 % vs. 2,4 %; RR 0,84; 95 % CI 0,70–1,01). Dieser Trend zur altersabhängig reduzierten Wirksamkeit zeigte sich nur im primärpräventiven Setting, nicht bei Patienten mit manifester ASCVD.

Die **absolute Risikoreduktion** ist abhängig von dem individuellen Ausgangsrisiko für kardiovaskuläre Ereignisse. In den vorliegenden Studien war die absolute Risikoreduktion über alle Altersgruppen gering: Bei einer medianen Behandlungsdauer von vier Jahren sank das Risiko für einen Myokardinfarkt um 0,8 % und für einen Schlaganfall um 0,4 %. Die Wahrscheinlichkeit zu sterben wurde um 0,4 % reduziert.

MEHR ZUR absoluten Risikoreduktion:

Obwohl der Cochrane-Review (25) und der USPSTF-Report von 2016 (20) zu sehr ähnlichen Ergebnissen bezüglich der relativen Risikoreduktion kamen, schätzte der Cochrane-Review die absolute Risikoreduktion der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der Häufigkeit von Schlaganfällen etwas höher ein als die USPSTF. Der Cochrane-Review untersuchte nicht die Häufigkeit von Myokardinfarkten, sondern den kombinierten Endpunkt „koronare Ereignisse“, in den neben Myokardinfarkten auch das Auftreten instabiler Angina pectoris einfluss. Für den Endpunkt koronare Ereignisse fand der Cochrane-Review ebenfalls eine höhere absolute Risikoreduktion als die USPSTF für Myokardinfarkte (siehe Tabelle 3).

Die größere absolute Risikoreduktion im Cochrane-Review ergibt sich aus der in beiden Studienarmen höheren gepoolten Ereignisrate. So war beispielsweise die Sterblichkeit in den durch das Cochrane-Review eingeschlossenen Studien insgesamt höher als im USPSTF-Review (4,8 % vs. 3,3 %). Die höhere Gesamtmortalität bei Cochrane erscheint wesentlich mitbedingt durch eine zu hohe Angabe der Mortalitätsrate für die Studie WOSCOPS (47) (Gesamtmortalität in der Primärpublikation: 241/6595 = 3,7 %; Gesamtmortalität in der Metaanalyse von Cochrane: 1293/6595 = 19,6 %). Ähnliche Unstimmigkeiten bezüglich Primärpublikation und Metaanalyse liegen im Cochrane-Review auch für andere Endpunkte der Studie WOSCOPS vor (z. B. kardiovaskuläre Mortalität, koronare Ereignisse, Schlaganfall). Es ist deshalb anzunehmen, dass im Cochrane-Review die ARR überschätzt und die NNT entsprechend unterschätzt wird.

Der USPSTF-Report von 2022 (18) fand eine geringere relative Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtmortalität, der kardiovaskulären Mortalität und der Schlaganfälle als der USPSTF-Review von 2016. In Bezug auf die absolute Risikoreduktion unterscheiden sich die Ergebnisse von 2016 und 2022 jedoch nicht relevant. Dies beruht auf der im Report 2022 höheren gepoolten Ereignisrate, welche durch die 2022 neu berücksichtigten Studien ALLHAT-LLT (23) und PROSPER (22) bedingt ist. In ALLHAT-LLT und PROSPER verstarben im Kontrollarm deutlich mehr Personen als in den anderen Studien (ALLHAT-LLT: 12,3 %, PROSPER: 8,2 %, übrige Studien 0 bis 5,8 %) und auch die Rate kardiovaskulärer Ereignisse, beispielsweise von Schlaganfällen, lag höher (ALLHAT-LLT: 4,3 %, PROSPER: 3,7 %, übrige Studien 0 bis 3,1 %). Am ehesten ist dies erklärbar durch das höhere Durchschnittsalter der eingeschlossenen Patienten (ALLHAT-LLT: 66 Jahre, PROSPER: 75 Jahre, übrige Studien 52 bis 66 Jahre) sowie das vergleichsweise lange Follow-up der Studie ALLHAT-LLT (4,8 Jahre vs. durchschnittlich 3,3 Jahre).

Die Angaben in Tabelle 3 sind Durchschnittswerte von Patienten mit sehr unterschiedlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Insgesamt lagen die jährlichen kardiovaskulären Ereignisraten – mit oder ohne Diabetes mellitus – in der Primärprävention deutlich niedriger als in der Sekundärprävention (1,5 % vs. 4,9 %) mit entsprechend geringer zu erwartenden absoluten Risikoreduktionen (34). Je nach individuellem Ausgangsrisiko variierte die absolute Risikoreduktion innerhalb der Primärprävention deutlich (siehe auch: [Klinische Überlegungen zur Therapieeinitierung](#)). In den durch die USPSTF eingeschlossenen Primärstudien reichte beispielsweise die NNT für die Verhinderung eines Todesfalls von 47 bis 294 (20).

Patienten mit rheumatoider Arthritis hatten in der Studie TRACE RA (21) eine geringe kardiovaskuläre Ereignisrate (0,7 %/ Jahr), sodass die Studie vorzeitig nach einem medianen Follow-up von 2,5 Jahren abgebrochen wurde. Auch eine große dänische Kohortenstudie fand in der Primärprävention kein stark erhöhtes absolutes Risiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (kardiovaskuläre Ereignisrate: 1 %/ Jahr) (54). Entsprechend dem niedrigen Ausgangsrisiko wurde in der Studie TRACE RA nur eine sehr geringe absolute Risikoreduktion durch Statine erreicht: Der weitgefassete primäre Endpunkt (kardiovaskulärer

Tabelle 3: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch Statine in der Primärprävention (absolute Risikoreduktion)

Kardiovaskuläre Endpunkte	USPSTF 2016 (20) (6 Monate bis 6 Jahre) ARR (Statin vs. Kontrolle)	Cochrane 2013 (25) (1 bis 5,3 Jahre) ARR (Statin vs. Kontrolle)	USPSTF 2022 (18) (6 Monate bis 6 Jahre) ARR (Statin vs. Kontrolle)
Gesamtmortalität	-0,4 % (3,0 % vs. 3,6 %)* NNT = 250	-0,7 % (4,4 % vs. 5,1 %)	-0,4 % (4,1 % vs. 4,6 %)*
Kardiovaskuläre Mortalität	-0,2 % (1,1 % vs. 1,3 %) NNT = 500	-0,4 % (1,7 % vs. 2,1 %)	-0,1 % (1,6 % vs. 1,7 %)
Myokardinfarkte**	-0,8 % (1,4 % vs. 2,2 %) NNT = 123	k. A.	-0,9 % (1,8 % vs. 2,6 %)*
Koronare Ereignisse**	k. A.	-1,2 % (3,4 % vs. 4,6 %)	k. A.
Schlaganfälle*	-0,4 % (1,1 % vs. 1,5 %) NNT = 263	-0,5 (1,7 vs. 2,2)	-0,4 % (1,5 % vs. 1,9 %)
Kardiovaskuläre Ereignisse***	-1,4 % (3,2 % vs. 4,6 %) NNT = 72	-2,9 % (9,3 % vs. 12,2 %)	-1,3 % (3,5 % vs. 4,9 %)*

* gerundet, zitiert nach Chou et al. (USPSTF) 2016 (20) bzw. 2022 (18)

** tödlich und nichttödlich

*** entsprechend den kombinierten Endpunkten der Primärstudien

ARR: absolute Risikoreduktion; k. A.: keine Angaben; NNT: number needed to treat

Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, TIA, arterielle Revaskularisation) wurde nicht signifikant um 0,8 % reduziert (2,4 % vs. 1,6 %), entsprechend einer absoluten Risikoreduktion von 0,3 %/ Jahr (55).

Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus haben ein höheres kardiovaskuläres Risiko als Personen ohne Diabetes mellitus. Bei einem bekannten Diabetes mellitus ist deshalb eine etwas höhere absolute Risikoreduktion zu erwarten als ohne Diabetes mellitus.

MEHR ZU Patienten mit Diabetes mellitus:

Die CTT-Analyse von 2008 (32) untersuchte auf Basis individueller Patientendaten die kardiovaskuläre Ereignisrate (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) von Patienten ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD), bei denen ein Diabetes mellitus bekannt ($n = 11.730$) bzw. nicht bekannt war ($n = 28.723$). Patienten mit Diabetes ohne manifeste ASCVD hatten eine höhere kardiovaskuläre Ereignisrate als Patienten, bei denen weder ein Diabetes mellitus noch eine kardiovaskuläre Vorerkrankung bekannt war (Patienten mit vs. ohne Diabetes mellitus: 11,8 % vs. 8,3 % bei einer medianen Studiendauer von 4,3 Jahren). Bei gleicher relativer Risikoreduktion war entsprechend die absolute Risikoreduktion bei Patienten mit Diabetes mellitus etwas höher als bei Patienten ohne Diabetes mellitus (2,6 % vs. 1,6 % über eine mediane Studiendauer von 4,3 Jahren). Diese Ergebnisse stimmen überein mit der Metaanalyse von de Vries et al., die vier Studien zur primärpräventiven Statintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus poolte: De Vries et al. fanden eine absolute Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse von 2,8 % bei einer medianen Studiendauer von 3,9 Jahren (Statin vs. Placebo: 8,5 % vs. 11,3 %) (31).

Um in der Primärprävention ein schwerwiegendes kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, müssen durchschnittlich 100 Personen 2,5 Jahre lang mit Statinen behandelt werden.

MEHR ZUR Time-to-benefit:

Die Metaanalyse von Yourman et al. (28) errechnete bei ausgewählten RCTs (> 1000 Teilnehmer, Durchschnittsalter > 55 Jahre, moderate oder hohe methodische Qualität; 8 RCTs, $n = 65.383$) aus dem Cochrane- (25) und USPSTF-Review (20) die Time-to-Benefit von

Statine, d. h. die Zeitspanne bis zur Verhinderung eines schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses (MACE). Dabei übernahmen Yourman et al. die Definitionen aus den Primärstudien. Alle Studien schlossen unter „MACE“ Myokardinfarkte und kardiovaskuläre Todesfälle ein, die Hälfte der Studien zusätzlich auch Angina pectoris und koronare Revaskularisationen.

Die Ereigniszeitanalyse von Yourman et al. weist darauf hin, dass der Nutzen der Statintherapie mit längerer Nachbeobachtungszeit stetig zunimmt. So wurden nach einem Jahr 0,3 MACE pro 100 behandelter Patienten verhindert; dieser Wert stieg nach drei Jahren Statintherapie auf 1,3 MACE pro 100 Patienten an. Um bei 100 Patienten 1 MACE zu verhindern, müssen diese laut Yourman et al. 2,5 Jahre mit Statinen behandelt werden. Dieses Ergebnis gilt nur für Patienten, die älter als 55 Jahre alt sind. Jüngere Patienten haben im Durchschnitt ein geringeres kardiovaskuläres Risiko. Bei Patienten < 55 Jahre ist deshalb von einer längeren Time-to-Benefit auszugehen.

Statine werden insgesamt gut vertragen. Subjektive Muskelbeschwerden waren in randomisierten Studien etwas häufiger unter Statinen (ein zusätzlicher Fall pro 100 Personen mit moderat dosierten Statinen im ersten Behandlungsjahr). Die Studien zeigten kein erhöhtes Risiko für Muskelschmerzen, die mit einer Kreatinkinase(CK)-Erhöhung verbunden sind. Es ist unklar, ob Statine in der Primärprävention das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle, Diabetes mellitus Typ 2 oder Leberfunktionsstörungen erhöhen. Die Risikoerhöhung liegt maximal in einem Bereich von wenigen zusätzlichen Fällen pro 10.000 Personen.

MEHR ZU Risiken von Statinen:

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Statinen nicht gehäuft auf (RR 0,97; 95 % CI 0,93–1,01). Auch kam es nicht häufiger zu **Therapieabbrüchen** aufgrund von unerwünschten Ereignissen (18). Kein Review fand ein erhöhtes Risiko für **Krebserkrankungen** (18;20;25;37).

Muskelschmerzen waren in den Reviews von USPSTF (18) (9 RCTs, n = 46.388) und Cochrane (25) (9 RCTs, n = 37.939) unter Statinen numerisch geringfügig gehäuft. Auffallend ist dabei, dass in den überwiegend doppelblinden RCTs Muskelschmerzen auch unter Placebo von etwa jedem 11. Patienten beklagt wurden (USPSTF: 7,9 % vs. 7,2 %; Cochrane: 9,5 % vs. 9,2 %). Cai et al. (35) unterschieden zwischen subjektiv berichteten Muskelschmerzen und Myopathien mit nachgewiesenem relevantem Anstieg der CK, zumeist in den Primärstudien definiert als CK-Anstieg > 5 x ULN. Unter Einschluss von deutlich mehr RCTs als bei Cochrane und USPSTF fanden Cai et al. (21 RCTs, n = 65.304) eine geringe, aber signifikante Häufung von Muskelschmerzen (9,60 % vs. 9,51 %; OR 1,06; 95 % CI 1,01–1,13), entsprechend 15 zusätzlichen Fällen von Muskelschmerzen pro 10.000 Patienten, die ein Jahr lang mit Statinen behandelt wurden. Auf Basis individueller Patientendaten berücksichtigte eine Analyse der CTT nicht nur den Term „Myalgie“, sondern auch die Begriffe „Wadenschmerz, Muskelkrämpfe, muskulo-skelettale Schmerzen und Muskelschwäche“. In der gepoolten Analyse von 16 RCTs (n = 95.890) trat im ersten Behandlungsjahr ein zusätzlicher Fall solcher **Muskelbeschwerden** bei 100 Patienten mit moderat dosierten Statinen auf (moderat dosierte Statine vs. Placebo: 18 % vs. 17 %, RR 1,07; 95 % CI 1,03–1,10). Der weitaus überwiegende Anteil der Muskelbeschwerden (94 %) war somit nicht durch die Statintherapie verursacht (siehe auch: [Klinische Überlegungen zur Statinintoleranz \(Primärprävention\)](#)). Im weiteren Studienverlauf klagten Patienten unter moderat dosierten Statinen nicht mehr häufiger über Muskelbeschwerden als unter Placebo (5,2 % vs. 5,4 %; RR 0,98; 95 % CI 0,95–1,02) (56).

In der Metaanalyse von Cai et al. traten **Myopathien** unter Statinen nicht gehäuft auf (25 RCTs, n = 65.304; OR 0,88; 95 % CI 0,62–1,24) (35). **Rhabdomyolysen** waren in der Primärprävention sehr selten und unter Statinen nicht signifikant gehäuft (8 RCTs, n = 59.672; Statin vs. Kontrolle: 4 vs. 2 Fälle) (18). Bei Berücksichtigung einer größeren Datenbasis sowohl der Primär- als auch der Sekundärprävention (21 RCTs, n = 129.526) traten Rhabdomyolysen unter Statinen signifikant und dosisabhängig gehäuft, aber sehr selten auf: Bei einer fünfjährigen Statintherapie ist laut CTT mit einer zusätzlichen Rhabdomyolyse pro 10.000 Patienten zu rechnen (37).

Die Studienlage zur **Neuentwicklung von Diabetes mellitus Typ 2** unter Statinen ist inkonsistent, da verschiedene Reviews unter Einschluss jeweils unterschiedlicher Primärstudien zu divergierenden Ergebnissen kamen. Der Cochrane-Review berücksichtigte lediglich zwei RCTs (AFCAPS/TexCAPS (57) und JUPITER (39)) und sah – dominiert durch die Studie JUPITER – ein signifikant erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 (25). Es ist unklar, weshalb der Cochrane-Review keine weiteren Studien berücksichtigte. Die Metaanalyse von NICE fand unter Einschluss von fünf RCTs ebenfalls ein signifikant erhöhtes Diabetesrisiko bei Patienten ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD) (4,2 % vs. 3,7 %; RR 1,12; 95 % CI 1,02–1,22; $I^2 = 39$ %). Eine ähnlich starke relative Risikoerhöhung bestand unter Einbezug von fünf Studien der Sekundärprävention (4,7 % vs. 4,3 %; RR 1,09; 95 % CI 1,03–1,17; $I^2 = 35$ %) (4). Zum gleichen Ergebnis wie NICE kamen Thakker et al., die in ihre Metaanalyse sowohl RCTs der Primär- als auch der Sekundärprävention einschlossen (18 RCTs, $n = 163.039$) (36). Laut Thakker et al. besteht unter Statinen im Vergleich zu Placebo eine relative Risikoerhöhung von 12 %, einen Diabetes mellitus zu entwickeln (OR 1,12; 95 % CI 1,05–1,21; $I^2 = 36$ %) (36).

Bei einer von NICE und Thakker et al. abweichenden Studienauswahl fanden die Reviews von USPSTF (sechs RCTs) (18;20) und Cai et al. (neun RCTs) (35) kein signifikant erhöhtes Diabetesrisiko unter Statinen. Allerdings bestand in beiden Reviews eine relevante Heterogenität der eingeschlossenen Studien ($I^2 = 50$ %). Ein möglicher Grund für die beobachtete Heterogenität sind die unterschiedlichen Methoden der Primärstudien, neu aufgetretene Fälle von Diabetes mellitus zu diagnostizieren. So hatte beispielsweise die Studie WOSCOPS (47), die einen protektiven Effekt von Statinen zeigte, besonders stringente Diagnosekriterien: Sie forderte den zweimaligen Nachweis eines Nüchtern-Blutzuckers > 126 mg/dl mit einem Anstieg von mindestens 36 mg/dl im Vergleich zum Ausgangswert bei Studienbeginn. Dagegen basierten bei der Studie JUPITER, die im Rahmen der Primärprävention als einzige Einzelstudie ein signifikant erhöhtes Diabetesrisiko feststellte, neudiagnostizierte Diabetesfälle auf einer nicht näher definierten ärztlichen Diagnose. Zudem könnte das Diabetesrisiko durch die Statinintensität beeinflusst sein: Subgruppenanalysen von NICE zeigten ein ansteigendes Risiko bei zunehmender Statinintensität (niedrige Statinintensität: RR 1,05; moderate Statinintensität: RR 1,11; hohe Statinintensität: RR 1,25) (4). Konsistent hierzu setzte die Studie JUPITER als einzige Einzelstudie mit Rosuvastatin 20 mg ein Statin in hoher Dosierung ein (siehe auch: [Risiken einer Hochdosis-Statintherapie](#)).

Es liegt keine Metaanalyse zur Häufigkeit von **hämorrhagischen Schlaganfällen** unter Statinen in der Primärprävention vor. Die CTT (37) fand für eine gemischte Population aus Primär- und Sekundärprävention eine numerische Risikoerhöhung von 15 % (188 vs. 163 Fälle; RR 1,15; 95 % CI 0,87–1,51). Unter Einbezug der Studien SPARCL (58) und CORONA (59), für die keine Individualdaten verfügbar waren, ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung um 21 % pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion (RR 1,21; 95 % CI 1,05–1,41; $p = 0,01$). Dieses Ergebnis ist allerdings nicht direkt auf die Primärprävention übertragbar, da in die Studie SPARCL nur Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder TIA eingeschlossen wurden. Für Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ist laut CTT-Analyse höchstens mit einigen wenigen zusätzlichen hämorrhagischen Schlaganfällen pro 10.000 behandelter Patienten zu rechnen.

Der Review der USPSTF (10 RCTs, $n = 44.936$) fand keinen signifikanten Anstieg von **Leberfunktionsstörungen** unter Statinen (RR 0,94; 95 % CI 0,78–1,13), definiert als Transaminasenanstieg entsprechend den jeweiligen Grenzwerten der Primärstudien (zumeist ALT-Anstieg ≥ 3 -fach des oberen Normwertes) (18). Cai et al. berichteten dagegen über ein signifikant erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen (21 RCTs, $n = 54.803$). Die relative Risikoerhöhung um ein Drittel (RR 1,33; 95 % CI 1,12–1,58) entspricht drei zusätzlichen Fällen pro 1000 Patienten über eine Behandlungsdauer von vier Jahren (35). Aus Sicht der AkdÄ ist die klinische Relevanz asymptomatischer Transaminasenanstiege gering. Schwerwiegende Leberfunktionsstörungen wurden nur sehr selten berichtet (18).

Klinische Überlegungen zur Therapieinitiierung

Je höher das kardiovaskuläre Risiko ist, desto höher ist der zu erwartende Nutzen einer Statintherapie. Hilfreich für die Behandlungsentscheidung ist deshalb die Kalkulation des individuellen kardiovaskulären Risikos. Für die Kalkulation stehen verschiedene Risiko-Algorithmen zur Verfügung.

MEHR ZU Risiko-Algorithmen:

DEGAM-Leitlinie (2) und ESC-Leitlinie (3) stimmen weitgehend darin überein, in welchen Situationen eine Risikokalkulation in der Primärprävention sinnvoll ist: bei Erstvorstellung eines Patienten mit klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (positive Familienanamnese, Rauchen, Hypertonus, Diabetes mellitus, Adipositas, erhöhte Lipidwerte) oder anlässlich einer allgemeinen Gesundheitsuntersuchung bei älteren Patienten (DEGAM: Frauen > 60 Jahre, Männer > 55 Jahre). Eine Verlaufskontrolle sollte abhängig vom kardiovaskulären Risikoprofil im Abstand von zwei bis fünf Jahren erfolgen.

Die Aussagekraft aller zur Verfügung stehender Scores ist eingeschränkt durch die vereinfachte Erfassung der Risikofaktoren (z. B. keine Berücksichtigung der Dauer des Rauchstopps) und die Nichtberücksichtigung von Komorbiditäten, die das kardiovaskuläre Risiko ebenfalls erhöhen (z. B. rheumatoide Arthritis oder obstruktive Schlafapnoe). Zudem können die Scores nicht angewendet werden für Patienten mit gesicherter familiärer Hypercholesterinämie.

Die Leitlinie der DEGAM empfiehlt für die hausärztliche Versorgungsebene die Nutzung von arriba (absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis) (60). Der arriba-Algorithmus basiert auf der amerikanischen Framinghamkohorte, wurde jedoch mit Hilfe epidemiologischer Daten für Deutschland adaptiert. Unter Berücksichtigung von insgesamt neun kardiovaskulären Risikofaktoren schätzt arriba das individuelle Risiko ein, innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. Sofern ein Diabetes mellitus Typ 2 vorliegt, fließt die Blutzucker-Einstellung – operationalisiert als mittlerer HbA_{1c} der vergangenen zwölf Monate – in die Risikokalkulation mit ein.

Die ESC-Guideline empfiehlt zur kardiovaskulären Risikoabschätzung die Nutzung von SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) bzw. SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons, für Patienten > 70 Jahre) (61). SCORE2 basiert auf 45 europäischen Studien mit über 600.000 Teilnehmern. Für unterschiedliche Länder sind angepasste Risikokalkulationen verfügbar. Im Unterschied zu arriba wird in die Risikoprognose auch die kardiovaskuläre Mortalität einbezogen. SCORE2 berücksichtigt fünf Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Blutdruck, Non-HDL-Cholesterin, Raucherstatus). Die Familienanamnese und eine Therapie mit Antihypertensiva fließen somit nicht in die Risikokalkulation ein. SCORE2 ist für Patienten mit Diabetes mellitus nicht anwendbar. Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit Diabetes mellitus wird in der ESC-Leitlinie immer mindestens als „moderat“ eingestuft, bei einer Diabetesdauer > 10 Jahre oder weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren als „hoch“, bei Endorganschäden sogar als „sehr hoch“.

Leitlinien formulieren unterschiedliche Interventionsschwellen für eine medikamentöse Lipidsenkung. In Deutschland ist eine Verordnung von Lipidsenkern zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung im Allgemeinen nur möglich, wenn ein hohes Risiko (> 20 % in 10 Jahren) für kardiovaskuläre Ereignisse besteht.

MEHR ZUR Interventionsschwelle:

Die Arzneimittelrichtlinie definiert ein hohes kardiovaskuläres Risiko als „über 20 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“ (62). Patienten mit Diabetes mellitus gelten in der Arzneimittelrichtlinie – im Unterschied zu kardiovaskulär vorerkrankten Patienten – nicht per se als Hochrisikogruppe. Die Risikokalkulation mit arriba bildet deshalb die Arzneimittelrichtlinie besser ab als SCORE2.

Ausnahmen von der Ordnungsbeschränkung sind laut Arzneimittelrichtlinie in „medizinisch begründeten Einzelfällen“ möglich (62). Diese Einzelfälle betreffen laut DEGAM-

Leitlinie (2) Patienten mit einem kardiovaskulären Risiko von 10–20 %/10 Jahre, wenn diese ein deutlich erhöhtes Risiko im Vergleich zu gleichaltrigen Patienten aufweisen. Die ESC-Leitlinie (3) spricht dagegen eine generelle Behandlungsempfehlung bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko von > 7,5 % (Patienten < 50 Jahre) bzw. > 10 % (Patienten 50–69 Jahre) aus und empfiehlt die Prüfung einer lipidsenkenden Therapie bei einem geschätzten 10-Jahres-Risiko von > 2,5 % (Patienten < 50 Jahre) bzw. > 5 % (Patienten 50–69 Jahre).

Je niedriger die Interventionsschwelle gesetzt wird, desto geringer ist der zu erwartende Nutzen der Statintherapie: Geht man davon aus, dass Statine kardiovaskuläre Ereignisse um relativ 30 % reduzieren (20), so kann ein Patient von einer zehnjährigen Statintherapie eine absolute Risikoreduktion von 6 % erwarten, wenn sein Ausgangsrisiko bei 20 %/10 Jahren liegt ($20 \% \times 0,3$): Das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis in den folgenden zehn Jahren zu erleiden, sinkt bei diesem Patienten durch die Statintherapie von 20 % auf 14 %. Hat der Patient dagegen ein kardiovaskuläres Risiko von lediglich 5 %/10 Jahre, liegt der erwartbare Nutzen einer zehnjährigen Statintherapie bei einer absoluten Risikoreduktion von 1,5 % ($5 \% \times 0,3$; absolutes Risiko ohne Statine 5 % vs. 3,5 % mit Statinen).

Klinische Überlegungen zur Statinintoleranz (Primärprävention)

Bei Muskelbeschwerden unter Statinen sind folgende Fragen zu klären: 1. Liegt eine Muskelschädigung vor (Kreatinkinase > 5-fach des oberen Grenzwertes)? 2. Gibt es Hinweise auf andere Ursachen der Muskelbeschwerden? 3. Besteht weiterhin aus Arzt- und Patientensicht ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie? 4. Wird eine sehr niedrige Dosis oder ein alternatives Statin vertragen?

MEHR ZUM Vorgehen bei Muskelbeschwerden unter Statinen:

Schwere unerwünschte Wirkungen, die einen Abbruch der Statintherapie erfordern, sind selten. Dazu gehören insbesondere Leberschädigungen und Myopathien mit Kreatinkinase (CK)-Erhöhung > 5 ULN bis hin zu Rhabdomyolysen (siehe auch: [Risiken von Statinen](#)). Sehr viel häufiger kommt es zum Behandlungsabbruch aufgrund Statin-assoziiierter Muskelschmerzen (SAMS) ohne relevante CK-Erhöhung.

Werden irrtümlich Statine als kausal für die Muskelbeschwerden angenommen, verhindert dies erstens eine adäquate Therapie der zugrundeliegenden Ursache und schränkt zweitens unnötig eine effektive kardiovaskuläre Prävention ein. Bei Statin-assoziierten Muskelschmerzen sollte deshalb auch an andere Ursachen der Muskelbeschwerden (z. B. Polymyalgia rheumatica) sowie behandelbare Risikofaktoren für SAMS (z. B. Hypothyreose) gedacht werden. Außerdem ist die Medikation auf Wechselwirkungen zu überprüfen, die das Risiko für SAMS erhöhen (z. B. Makrolidantibiotika) (63-65).

Laut Fachinformationen soll bei Muskelbeschwerden unter Statintherapie die CK als Marker für eine Muskelschädigung bestimmt werden. Bei CK-Erhöhung > 5 ULN ist das Statin zu pausieren, andernfalls kann die Therapie zunächst fortgeführt werden, wobei eine Dosisreduktion und/oder der Wechsel auf ein anderes Statin zu erwägen ist. Bei nicht tolerierbaren Muskelbeschwerden wird auch bei normaler bzw. geringgradig erhöhter CK die Therapie zunächst pausiert und erst nach Abklingen der Beschwerden in der niedrigsten Dosierung wiederaufgenommen (siehe beispielsweise (66)). Die Therapiefortführung setzt voraus, dass aus Sicht des Patienten der Nutzen die möglichen unerwünschten Wirkungen überwiegt. Muskelbeschwerden sollten deshalb auch Anlass für eine erneute, gemeinsam mit dem Patienten vorgenommene Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses der Statintherapie sein (64).

Ein kausaler Zusammenhang zwischen Muskelbeschwerden und Statintherapie wird allgemein angenommen, wenn sich die Beschwerden in der Therapiepause bessern und bei erneuter Exposition wieder auftreten. Allerdings zeigen Studien, dass diese zeitliche Assoziation nicht beweisend für einen kausalen Zusammenhang ist: Die doppelblinde Studie SAMSON (67) untersuchte 60 Patienten, die Statine in der klinischen Versorgung aufgrund von Muskelbeschwerden abgesetzt hatten. Die Patienten wurden über ein Jahr hinweg zu zwölf Sequenzen einer jeweils einmonatigen Behandlung mit Atorvastatin 20 mg,

der Gabe von Placebo oder einer Behandlungspause (leere Medikamentenbox) randomisiert. Die Stärke der Muskelbeschwerden wurde täglich auf einer Skala von 0 (nicht vorhanden) bis 100 (unerträglich) durch die Patienten dokumentiert. Die durchschnittliche Beschwerdestärke unterschied sich nicht signifikant zwischen den Studienphasen mit Statintherapie und den Phasen mit Placebokontrolle (Intensität der Beschwerden: 16 vs. 15), war jedoch in beiden „Tablettenphasen“ signifikant höher als während der Behandlungspause (Intensität der Beschwerden: 8). Auf Individualdatenbasis ergab sich kein Unterschied zwischen Statin und Placebo hinsichtlich des Symptombeginns bei Start der Tabletteneinnahme oder der Symptombesserung bei Beendigung der Tabletteneinnahme.

In der klinischen Versorgung lässt sich ein Nocebo-Effekt auch durch wiederholte Therapiepausen und Re-Expositionen nicht ausschließen. Mehrmalige Therapieversuche eröffnen jedoch die Möglichkeit, eine individuell akzeptable Statindosierung zu finden. Expertengruppen empfehlen weitgehend übereinstimmend, bei SAMS die Verträglichkeit von mindestens zwei Wirkstoffen zu erproben, wobei mindestens einmal die niedrigste Dosierung eingesetzt werden sollte (5;63). Sofern eine niedrige Statindosis vertragen wird, kann eine vorsichtige Dosissteigerung versucht werden, wobei der zu erwartende Benefit kritisch gegen das Risiko eines erneuten Behandlungsabbruchs aufgrund von Beschwerden abzuwägen ist.

Fazit für die Praxis

Patientinnen und Patienten profitieren umso stärker von einer Statintherapie, je höher ihr Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist. In der Primärprävention sind Risiko-Algorithmen hilfreich für die Einschätzung des kardiovaskulären Risikos. Die meisten Patientinnen und Patienten können eine relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse von etwa 30 % durch Statine erwarten. Bei einem hohen Ausgangsrisiko von 20 %/10 Jahre entspricht dies einer absoluten Risikoreduktion von 6 % durch eine zehnjährige Statintherapie. Bei Herzinsuffizienz oder einer terminalen Niereninsuffizienz ist ein Nutzen der Statintherapie jedoch nicht belegt. Auch bei älteren Menschen (≥ 75 Jahren) ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung ist es unsicher, ob sie von Statinen profitieren.

Muskelbeschwerden sind häufig berichtete Symptome unter Statinen, aber zumeist nicht durch Statine verursacht. Im ersten Behandlungsjahr ist bei moderat dosierten Statinen pro 100 behandelten Personen mit einem zusätzlichen Fall von Muskelbeschwerden zu rechnen, der ursächlich auf die Statintherapie zurückgeführt werden kann. Im weiteren Behandlungsverlauf besteht kein erhöhtes Risiko für Muskelbeschwerden. Aus Sicht der AkdÄ setzt die Diagnose einer „Statinintoleranz“ voraus, dass mindestens zwei verschiedene Statine auch in niedriger Dosierung nicht vertragen wurden.

Schwerwiegende Nebenwirkungen der Statintherapie (hämorrhagische Schlaganfälle, Diabetes mellitus Typ 2 oder schwere Leberfunktionsstörungen) sind selten. Für Personen unter 75 Jahren ohne Herzinsuffizienz oder Dialyse, die ein hohes kardiovaskuläres Risiko haben, überwiegt der Nutzen einer Statintherapie deutlich die seltenen schwerwiegenden Risiken.

Profitieren Patientinnen und Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?

Eine Intensivierung der Statintherapie kann durch eine fixe Dosissteigerung oder eine Titration der Statindosis in Abhängigkeit von bestimmten LDL-C-Zielwerten erfolgen. Es gibt keine Daten aus randomisierten Studien, die den Nutzen einer intensivierten Statintherapie in der Primärprävention belegen. Nachträgliche Auswertungen randomisierter Studien untersuchten, ob ein proportionaler Zusammenhang zwischen LDL-C-Senkung und kardiovaskulärer Risikoreduktion besteht. Diese Auswertungen schlossen auch Studien zur Sekundärprävention mit ein und kamen je nach Methodik zu unterschiedlichen Ergebnissen. Die Risiken einer intensivierten Statintherapie können nur aus Daten zur Sekundärprävention abgeleitet werden (siehe auch: Risiken einer Hochdosis-Statintherapie).

MEHR ZUR Intensivierung der Statintherapie durch fixe Dosissteigerung:

Zwei RCTs untersuchten verschiedene Statindosierungen bei Patienten ohne manifeste atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung (ASCVD): Bone et al. (68) (n = 626, Follow-up 52 Wochen) verglichen verschiedene Dosierungen von Atorvastatin (10 mg, 20 mg, 40 mg, 80 mg) bei postmenopausalen Frauen, Muldoon et al. (69) (n = 189, Follow-up 6 Monate) eine niedrige Simvastatin-Dosis (10 mg) mit einer moderaten Simvastatin-Dosis (40 mg). Primärer Endpunkt waren Auswirkungen der Statintherapie auf den Knochenstoffwechsel (68) bzw. die neurokognitive Funktion (69) der Patienten. Beide RCTs erlauben aufgrund der geringen Teilnehmerzahlen keine Aussagen über kardiovaskuläre Endpunkte.

Ein indirekter Vergleich verschiedener Statinintensitäten (niedrige Dosis: 3 RCTs, moderate Dosis: 10 RCTs, hohe Dosis: 3 RCTs) zeigte keine Überlegenheit der intensivierten Therapie. Das Ausmaß der Mortalitätsreduktion unterschied sich nicht zwischen niedriger (RR 0,72), moderater (RR 0,88) oder hoher Statinintensität (RR 0,80). Auch die absolute Risikoreduktion war sehr ähnlich (0,44 % bei hoher Dosis, 0,55 % bei niedriger/moderater Dosis). Bezüglich anderer kardiovaskulärer Endpunkte war kein indirekter Vergleich möglich, da zu wenige Daten aus RCTs mit niedriger und hoher Statinintensität vorlagen (20).

Die CTT-Analysen (37;70) wichten die relative Risikoreduktion kardiovaskulärer Ereignisse pro 1 mmol/l absoluter LDL-C-Senkung ein Jahr nach Randomisierung. Darauf basierend sieht die CTT eine proportionale Assoziation zwischen der Höhe der absoluten LDL-C-Senkung und dem Ausmaß der relativen kardiovaskulären Risikoreduktion: Je größer die absolute LDL-C-Senkung ist, desto stärker ist laut CTT die relative Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse. Dabei reduziert laut CTT eine LDL-C-Senkung um 1 mmol/l das relative Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 23 %. Zuverlässige Aussagen zur Primärprävention lassen sich aus der CTT-Analyse nicht ableiten, da Studien zur Primär- und Sekundärprävention zusammengefasst werden. Zudem erscheint die behauptete Assoziation inkonsistent, wenn die relevanten harten Endpunkte des kombinierten Endpunktes betrachtet und die absoluten Risikoreduktionen berücksichtigt werden: Eine stärkere LDL-C-Senkung war bei Byrne et al. assoziiert mit einer höheren relativen Reduktion der Gesamtmortalität und einer höheren relativen und absoluten Reduktion von Schlaganfällen, aber nicht mit einer höheren absoluten Reduktion der Gesamtmortalität oder einer höheren relativen und absoluten Reduktion von Myokardinfarkten (71).

MEHR ZUR Intensivierung durch Titration entsprechend LDL-C-Zielwerten:

Es gibt keinen RCT, der in der Primärprävention eine zielwertgesteuerte Statintherapie mit Statinen in fester Dosis vergleicht. Der RCT EMPATHY (72) (PROBE-Design, Follow-up 37 Monate) untersuchte zwei unterschiedliche Zielwertstrategien bei japanischen Patienten mit diabetischer Retinopathie ohne klinisch manifeste KHK. Bei Randomisierung lag der LDL-C-Wert in beiden Gruppen im Mittel bei 106 mg/dl. Im Studienverlauf sollte die Statintherapie individuell so angepasst werden, dass entweder der LDL-C-Wert weiterhin zwischen 100–120 mg/dl lag (n = 2524) oder eine Absenkung auf < 70 mg/dl erreicht

wurde (n = 2518). Zu Studienbeginn erhielten die Patienten überwiegend niedrig bis sehr niedrig dosierte Statine, bei 43 % der Patienten erfolgte sogar keinerlei lipidsenkende Therapie. In der Gruppe mit einem LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl erfolgte eine Dosissteigerung auf eine niedrige bis moderate Intensität (z. B. Steigerung der durchschnittlichen Atorvastatin-Dosis von 8 mg auf 13 mg). Nach drei Jahren lag der LDL-C-Wert unter der intensivierten Statintherapie bei 77 mg/dl (vs. 104 mg/dl in der Vergleichsgruppe), erreichte also nicht den Zielwert von < 70 mg/dl. Der primäre, sehr weit gefasste Endpunkt umfasste nichttödliche und tödliche renale (Dialyse, Kreatinin-Verdopplung) und vaskuläre Ereignisse (kardiale, zerebrale und periphere Gefäßereignisse). Zwischen den Studienarmen bestand kein signifikanter Unterschied (LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl vs. LDL-C-Zielwert 100–120 mg/dl: 5,1 % vs. 6,1 %, HR 0,84; 95 % CI 0,67–1,07; p = 0,15). Auch die Gesamtsterblichkeit unterschied sich nicht (1,6 % vs. 1,3 %).

Drei RCTs verglichen eine zielwertgesteuerte Titration von Statinen gegen Placebo. Die erlaubte Titration beschränkte sich auf eine Verdopplung der initialen, niedrigen Statindosis (Lovastatin 20 mg (43;57) oder Pravastatin 10 mg (73)), wenn die LDL-C-Zielwerte von 90–110 mg/dl (43) bzw. < 110 mg/dl (57) nicht erreicht wurden oder das Gesamtcholesterin über 220 mg/dl lag (73). Die Dosis Titration war nur in der Studie MEGA über die gesamte Behandlungsdauer hinweg erlaubt, in den Studien AFCAPS/ TexCAPS und ACAPS sollte die Titration nach 3 bzw. 4,5 Monaten abgeschlossen sein. Ein indirekter Vergleich (20) zwischen diesen RCTs und 16 anderen RCTs mit Statin-Fixdosen zeigte eine ähnlich starke Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse im Rahmen der Primärprävention (zielwertgesteuerte Titration vs. Fixdosis: Gesamtmortalität RR 0,78 vs. RR 0,86; kardiovaskuläre Mortalität RR 0,61 vs. RR 0,71; Myokardinfarkte RR 0,60 vs. RR 0,64).

Die ESC-Guideline (3) begründet ihre Zielwertstrategie mit der CTT-Analyse von 2010, nach welcher eine proportionale Assoziation zwischen der Stärke der absoluten LDL-C-Senkung und dem Ausmaß der relativen kardiovaskulären Risikoreduktion besteht (37). Allerdings wird diese Assoziation laut CTT nicht beeinflusst durch die Ausgangshöhe des LDL-C-Wertes. Wenn die absolute LDL-C-Senkung relevant ist, aber nicht der Ausgangswert des LDL-C, spricht dies gegen eine Assoziation zwischen dem unter Statintherapie erreichten LDL-C-Wert und der relativen Risikoreduktion: Die gleiche relative Risikoreduktion vaskulärer Ereignisse würde erreicht, wenn das LDL-C um 1 mmol/l auf einen Wert von 1 mmol/l (ausgehend von 2 mmol/l) oder auf 2 mmol/l (ausgehend von 3 mmol/l) gesenkt wird. Die Befunde der CTT-Analyse 2010 erscheinen deshalb mit der Rationale einer Zielwertstrategie („the lower the better“) nicht gut vereinbar. Wie oben erläutert, kann aus Sicht der AkdÄ aus der CTT-Analyse auch kein Nutzen einer primärpräventiven Hochdosistherapie abgeleitet werden. (siehe auch: [Intensivierung der Statintherapie durch fixe Dosissteigerung](#)).

Fazit für die Praxis

Es ist nicht belegt, dass Patientinnen und Patienten in der Primärprävention von einer Hochdosistherapie oder einer Titration nach bestimmten LDL-C-Zielwerten profitieren.

Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von einer Intensivierung der Statintherapie?

Eine Intensivierung der Statintherapie kann durch eine fixe Dosissteigerung oder eine Titration der Statindosis in Abhängigkeit von bestimmten LDL-C-Zielwerten erfolgen. Für Patientinnen und Patienten mit manifester KHK liegen ausreichend Studiendaten vor, um Nutzen und Risiken einer Hochdosis-Statintherapie zu beurteilen. Es gibt jedoch keine Daten zu Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen, wie z. B. pAVK oder ischämischem Schlaganfall.

MEHR ZUR Evidenzbasis:

Sechs RCTs (n = 41.612) untersuchten, ob eine Hochdosis-Statintherapie im Vergleich zu einer weniger intensiven Statintherapie das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse reduziert (PROVE IT (74), IDEAL (75), TNT (76), A to Z (77), SEARCH (78) sowie eine Studie von Im et al. (79)). Als Hochdosistherapie wurden Atorvastatin in einer Dosierung von 40–80 mg (74-76;79) oder Simvastatin 80 mg (77;78) eingesetzt. Fünf RCTs verglichen die Hochdosistherapie mit einer moderaten Dosis (Simvastatin 20 mg, Pravastatin 40 mg oder Atorvastatin 10 mg) (74-78), nur ein RCT mit einer niedrigen Statindosis (Pravastatin 20 mg) (79). Die Studiendauer betrug zwischen einem Jahr (79) und 6,7 Jahren (78).

Die RCTs untersuchten ausschließlich Patienten mit klinisch manifester KHK. Bei den meisten Patienten (87 %) war ein Myokardinfarkt bekannt. In zwei RCTs wurden Patienten innerhalb der ersten Woche nach einem akuten Koronarereignis (74;77) eingeschlossen, in den vier anderen RCTs musste der Myokardinfarkt mindestens drei Monate zurückliegen. Die eingeschlossenen Patienten waren durchschnittlich etwa 60 Jahre alt und überwiegend männlich (> 75 %). Der LDL-C-Wert lag bei Randomisierung im Mittel zwischen 97 mg/dl (80) und 121 mg/dl (75).

Die CTT-Analyse von Baigent et al. (37) berücksichtigte in einer geplanten Subanalyse zur Hochdosis-Statintherapie alle oben beschriebenen RCTs mit Ausnahme der 2017 publizierten Studie von Im et al. (79). Da die CTT keine Aussage zur Gesamtmortalität trifft und ihre methodische Qualität allenfalls moderat ist (AMSTAR II 7/16, siehe Extraktionstabellen auf der [AkdÄ-Website](#)), diskutiert der Leitfaden zusätzlich die Metaanalyse von NICE (4). Auch NICE konnte die Studie von Im et al. aufgrund ihres Publikationsdatums nicht einschließen. NICE berücksichtigte jedoch zusätzlich noch klinische Ereignisse der Studie SAGE (81), die von der CTT aufgrund ihrer Größe (n = 891) ausgeschlossen wurde. Primärer Endpunkt der Studie SAGE waren keine klinischen Ereignisse, sondern ST-Senkungen im Langzeit-EKG. Im Leitfaden wird deshalb auf eine Extraktion der Studie verzichtet.

Abweichend von der Klassifikation der ACC/AHA (6) betrachtet NICE Pravastatin 40 mg als niedrige Statindosis. NICE untersuchte die beiden Studien, die Pravastatin 40 mg als Vergleichstherapie einsetzen (74;81), in einer separaten Metaanalyse als „Hochdosis vs. niedrige Dosis“. Die NICE-Analyse „Hochdosis vs. moderate Dosis“ umfasst deshalb vier Studien (75-78) und enthält im Unterschied zur CTT-Analyse nicht die Studie PROVE IT (74).

Weitere Metaanalysen schlossen auch Studien ein, in denen zwar verschieden intensive Statintherapien verglichen wurden, aber kein spezifischer Vergleich zwischen Hochdosis und moderater/niedrig dosierter Statintherapie erfolgte. Die Analysen von Wang et al. (82) und Toyota et al. (83) berücksichtigten die japanische Studie REAL-CAD (84), die bei Patienten mit KHK (n = 12.413, Dauer 3,9 Jahre) zwei unterschiedliche Dosierungen von Pitavastatin (1 mg vs. 4 mg) untersuchte. Sowohl Pitavastatin 1 mg als auch Pitavastatin 4 mg sind Statindosierungen moderater Intensität, die zu einer durchschnittlichen relativen LDL-C-Reduktion von 30–49 % führen (5;6;85).

Koskinas et al. (86) bezogen die Studie Post-CABG (87) (n = 1351, Dauer 4,3 Jahre) ein, obgleich diese keine Statin-Fixdosen, sondern zwei unterschiedliche Titrationsstrategien verglich (LDL-C Zielwert 60–85 mg/dl vs. LDL-C Zielwert 130–140 mg/dl). Hierfür wurde

sehr niedrig (2,5–5 mg) bzw. moderat (40–80 mg) dosiertes Lovastatin eingesetzt und dieses bei Nichterreichen der LDL-C-Zielwerte mit Colestyramin kombiniert. Die Studien REAL-CAD und Post-CABG untersuchten somit nicht die hier interessierende Fragestellung. Die Metaanalysen von Wang et al., Toyota et al. und Koskinas et al. werden deshalb nur ergänzend zu den Arbeiten der CTT und von NICE in die Diskussion mit einbezogen.

In der Sekundärprävention reduzierte eine Hochdosistherapie im Vergleich zu einer moderat oder gering dosierten Statintherapie die Häufigkeit von nichttödlichen Myokardinfarkten. Der Behandlungsunterschied war jedoch gering: 100 Personen mussten durchschnittlich fünf Jahre behandelt werden, um einen Myokardinfarkt zu verhindern. Die Dosissteigerung beeinflusste weder die kardiovaskuläre Sterblichkeit noch die Gesamtsterblichkeit. Es ist unsicher, ob das Risiko für Schlaganfälle durch eine Hochdosistherapie im Vergleich zu einer niedriger dosierten Statintherapie reduziert wird. Die Risikoreduktion lag bei einer Behandlungsdauer von fünf Jahren allenfalls im Bereich von vier zusätzlich verhinderten Schlaganfällen pro 1000 Patienten. Patientinnen und Patienten mit Dialyse oder Herzinsuffizienz profitierten in Studien nicht von Statinen.

MEHR ZUR Wirksamkeit einer Hochdosis-Statintherapie:

Die Metaanalysen von NICE (4) und der CTT-Collaboration (37) kamen zu sehr ähnlichen Ergebnissen bezüglich der relativen Risikoreduktion. Die Daten zur absoluten Risikoreduktion sind nicht direkt vergleichbar, da die CTT die Ereignisse pro Jahr angibt, während NICE sich auf die gesamte Studiendauer bezieht. Bei einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von etwa fünf Jahren in den bei NICE eingeschlossenen Studien ergeben sich jedoch weitgehend übereinstimmende Ergebnisse.

Tabelle 4: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch eine Hochdosis-Statintherapie im Vergleich zu einer moderat dosierten Statintherapie bei Patienten mit KHK

Kardiovaskuläre Endpunkte	CTT ^{1,2,3,4,5} (37) Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis) RR (95 % CI)	NICE ^{1,2,3,4} (4) Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis) RR (95 % CI)
Gesamtmortalität	k. A.	9,6 % vs. 9,8 % RR 0,98 (0,92–1,04)
Kardiovaskuläre Mortalität	k. A.	5,5 % vs. 5,8 % 0,95 (0,87–1,03)
Koronare Mortalität	0,7 % vs. 0,7 % pro Jahr 0,93 (0,81–1,07)	k. A.
Nichttödliche Myokardinfarkte	1,3 % vs. 1,5 % pro Jahr 0,85 (0,78–0,91)	6 % vs. 7 % 0,85 (0,78–0,92)
Schlaganfälle	0,6 % vs. 0,7 % pro Jahr 0,86 (0,77–0,96)	3 % vs. 3,5 % 0,88 (0,77–1,01)

1–5: Eingeschlossene Studien. 1: (76), 2: (75), 3: (78), 4: (77), 5: (74).

CI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; RR: relatives Risiko

Die **Gesamtmortalität** und die **kardiovaskuläre Mortalität bzw. koronare Mortalität** wurden durch eine Hochdosistherapie im Vergleich zu einer moderaten Statindosis nicht beeinflusst. In einer separaten Analyse untersuchte NICE die Studien PROVE IT (74) und SAGE (81), in der die Vergleichsgruppen Pravastatin 40 mg erhielten. Hier zeigte sich eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität durch die Hochdosistherapie (2 % vs. 3,3 %; RR 0,61; 95 % CI 0,43–0,86). Allerdings wurde die Aussagesicherheit dieses Ergebnisses von NICE als niedrig beurteilt. Auch das IQWiG schätzte aufgrund methodischer Mängel die Studienergebnisse von PROVE IT als „nicht ausreichend valide bzw. robust“ ein (88). Da die kardiovaskuläre Mortalität in den beiden RCTs nicht signifikant gesenkt wurde (1,1 % vs. 1,6 %; RR 0,68; 95 % CI 0,42–1,11), erscheint die gezeigte Reduktion der Gesamtmortalität am ehesten zufallsbedingt.

Unter Einschluss der Studie Post-CABG kommt die Metaanalyse von Koskinas et al. (86) bezüglich der Gesamtmortalität und kardiovaskulären Mortalität zu einem nicht signifikanten und damit ähnlichen Ergebnis wie die CTT und NICE. Die Analysen von Wang et al. (82) und Toyota et al. (83) sehen dagegen bei Berücksichtigung der ausschließlich in Japan durchgeführten Studie REAL-CAD (84) eine signifikante Reduktion der Gesamtmortalität. Wie oben erläutert, untersuchte die Studie REAL-CAD keine Hochdosistherapie, sondern zwei Pitavastatin-Dosierungen moderater Intensität. Unabhängig davon, dass die Studie REAL-CAD für die hier interessierende Fragestellung ungeeignet ist, erscheint die gezeigte Reduktion der Gesamtmortalität – auch aus Sicht der Studienautoren – am ehesten zufallsbedingt: Die Studie REAL-CAD war nicht darauf ausgelegt, Mortalitätsunterschiede nachzuweisen, und sie wurde aufgrund der unerwartet niedrigen Ereignisrate deutlich früher als geplant abgebrochen (nach 600 statt geplant 1033 Ereignissen aus kardiovaskulärem Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall und instabiler Angina). Zudem ist es wenig plausibel, dass die höhere Pitavastatin-Dosis signifikant die Gesamtmortalität beeinflusste, aber keinen signifikanten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität nahm.

Sowohl die CTT als auch NICE fanden eine signifikante Reduktion von **nichttödlichen Myokardinfarkten**. Das Ausmaß dieses Effekts ist gering und bei Abwägung gegen den potenziellen Schaden – wie beispielsweise auch NICE schreibt – möglicherweise klinisch nicht relevant (NNT 500 pro Behandlungsjahr). Die sehr geringe Reduktion **nichttödlicher Schlaganfälle** ist in der CTT-Analyse signifikant, in der Analyse von NICE wird – bei vergleichbarem relativen Behandlungsunterschied – keine Signifikanz erreicht (NNT 1000 pro Behandlungsjahr). Bezüglich der Reduktion von nichttödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen kommen die Metaanalysen von Wang et al. (82), Toyota et al. (83) und Koskinas et al. (86) zu ähnlichen relativen Risikoreduktionen wie NICE und CTT.

Die Studie von Im et al. (79) wurde aufgrund ihres Publikationsdatums in keine der Metaanalysen eingeschlossen. Diese ausschließlich in Korea durchgeführte Studie verglich eine Hochdosis-Therapie (Atorvastatin 40 mg) mit einer niedrig dosierten Statintherapie (Pravastatin 20 mg) bei Patienten mit chronischer KHK (n = 2000), die vor durchschnittlich zwölf Monaten eine PCI mit Implantation eines DES erhalten hatten. Überwiegend erfolgte die PCI aufgrund einer stabilen Angina pectoris Symptomatik, nur bei 13 % aufgrund eines Myokardinfarktes. Der primäre, sehr weitgefaste Endpunkt mit acht Komponenten bezog kardiovaskuläre und renale Ereignisse ein. Unter der Hochdosistherapie ereigneten sich innerhalb des Beobachtungszeitraums von einem Jahr signifikant weniger Ereignisse des primären Endpunktes (25 vs. 40; RR 0,58; 95 % CI 0,36–0,92), wobei ein relevanter Anteil davon auf Revaskularisationen entfiel (11 vs. 17). Aus den wenigen Todesfällen (5 vs. 8) und Myokardinfarkten (2 vs. 9) lassen sich keine belastbaren Aussagen zur Wirksamkeit der Hochdosistherapie ableiten.

MEHR ZU Patienten mit Dialyse oder Herzinsuffizienz:

In den vorliegenden Studien waren Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl) ausgeschlossen. Es nahmen nur sehr wenige Patienten mit Herzinsuffizienz teil (5–8 %). Subgruppenanalysen zu diesen Patienten sind nicht verfügbar. In Studien, die gezielt Dialysepatienten untersuchten, profitierten diese gegenüber Placebo nicht von einer Statintherapie (Rosuvastatin 10 mg/d (45) bzw. Atorvastatin 20 mg/d (52)). Auch bei Patienten mit stabiler KHK und Herzinsuffizienz wurde bislang kein Nutzen einer Statintherapie gezeigt (Rosuvastatin 10 mg/d (46;59)). Trotzdem empfiehlt die NVL KHK (5) bei Neuauftreten einer Herzinsuffizienz eine Fortsetzung der Statintherapie, insbesondere in zeitlicher Nähe zu akuten koronaren Ereignissen, da nach Einschätzung der Autoren nicht ausreichend untersucht ist, wie sich die Beendigung einer etablierten Statintherapie auf den Krankheitsverlauf auswirkt. Aus Sicht der AkdÄ ist bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz aufgrund des nicht belegten Nutzens allenfalls eine moderat dosierte Statintherapie indiziert.

Unter einer Hochdosistherapie beklagten Patientinnen und Patienten häufiger Muskelbeschwerden als unter einer moderat oder niedrig dosierten Therapie (ein zusätzlicher Fall pro 100 behandelter Personen). Außerdem traten häufiger Transaminasenanstiege ≥ 3 -fach des oberen Normwertes auf (ein zusätzlicher Fall pro 111 behandelter Personen) und es wurde häufiger ein Diabetes mellitus Typ 2 neu festgestellt (ein zusätzlicher Fall pro 125 behandelter Personen). Bei Patientinnen und Patienten ohne zerebrovaskuläre Vorerkrankung erhöhte eine Hochdosistherapie nicht das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle. Rhabdomyolysen traten sehr selten auf.

MEHR ZU Risiken einer Hochdosis-Statintherapie:

In der gepoolten Analyse von zwei doppelblinden RCTs (IDEAL (75), Schmermund et al. (89)) zeigte sich bei NICE ein signifikant erhöhtes Risiko für **Muskelschmerzen** unter einer Hochdosis- im Vergleich zu einer moderat dosierten Statintherapie (2,2 % vs. 1,2 %; RR 1,86; 95 % CI 1,35–2,57, NNH 100) (4). Die CTT (19) untersuchte auf Individualdatenbasis **unspezifische Muskelbeschwerden** (muskuläre oder muskuloskelettale Schmerzen, Gliederschmerzen, Muskelkrämpfe oder Muskelschwäche). Bei von NICE abweichender Studienauswahl (PROVE IT (74), TNT (76), A to Z (77) und SEARCH (78)) fand die CTT-Analyse ebenfalls eine signifikante Risikoerhöhung für Muskelbeschwerden (36,1 % vs. 34,8 %; RR 1,05; 95 % CI 1,01–1,09, NNH 76). Unter einer Hochdosistherapie bestand dabei im Unterschied zu einer moderat dosierten Statintherapie auch nach dem ersten Behandlungsjahr ein gering, aber signifikant erhöhtes Risiko für Muskelbeschwerden (21,8 % vs. 20,8 %; RR 1,06; 95 % CI 1,00–1,12) (56). Drei Einzelstudien gaben an, ob Muskelbeschwerden zu einem häufigeren Behandlungsabbruch führten: In zwei Einzelstudien (74;77) bestanden unter Atorvastatin 80 mg bzw. Simvastatin 80 mg ähnliche Abbruchraten wegen Muskelbeschwerden wie in der Kontrollgruppe, während in einer anderen Einzelstudie (75) die Hochdosistherapie mit Atorvastatin 80 mg signifikant häufiger aufgrund von Muskelbeschwerden abgesetzt wurde (2,2 % vs. 1,1 %).

Die Definitionen einer **Rhabdomyolyse** unterschieden sich in den Primärstudien. So wurden beispielsweise in der Studie TNT (76) auch CK-Erhöhungen > 10 -fach ULN ohne Muskelbeschwerden als Rhabdomyolyse bezeichnet, während in der Studie SEARCH (78) für die Diagnose einer Rhabdomyolyse eine CK-Erhöhung > 40 -fach ULN und Endorganschäden vorliegen mussten. Je nach zu Grunde gelegter Definition schwankt die Häufigkeit von Rhabdomyolysen unter einer Hochdosistherapie zwischen 12 und 19 pro 20.000 Patienten und unter einer niedriger dosierten Statintherapie zwischen vier und sechs pro 20.000 Patienten. Dies entspricht etwa vier zusätzlichen Rhabdomyolysen pro 10.000 Patienten unter einer Hochdosistherapie. Die deutlich höheren Angaben bei NICE (53 vs. 13 Fälle) sind anhand der Primärpublikationen nicht nachvollziehbar. Rhabdomyolysen traten vor allem unter Simvastatin 80 mg gehäuft auf. Auch CK-Erhöhungen > 10 -fach ULN waren unter Simvastatin 80 mg stark gehäuft (53 vs. 2 Fälle in der Studie SEARCH) (78). Unter Atorvastatin 80 mg waren Rhabdomyolysen nicht häufiger als in der Kontrollgruppe.

Hämorrhagische Schlaganfälle waren numerisch geringfügig gehäuft unter der Hochdosistherapie (69/19829 vs. 57/19783) (37;90). In den eingeschlossenen Studien wurden Patienten mit manifester KHK untersucht, bei denen nur selten (5–8 %) zerebrovaskuläre Begleiterkrankungen vorlagen. Die Übertragbarkeit auf zerebrovaskulär vorerkrankte Patienten ist unklar.

Unter einer Hochdosistherapie wurde signifikant häufiger ein **Diabetes mellitus** neu diagnostiziert (RR 1,11; 95 % CI 1,03–1,19). Die Primärpublikationen machen keine Angaben zu den Diagnosekriterien. Die absolute Risikoerhöhung war mit 0,8 % über eine durchschnittliche Behandlungsdauer von knapp fünf Jahren gering (NNH 125) (91).

Leberfunktionsstörungen, definiert als Transaminasenanstieg ≥ 3 -fach des oberen Normwertes, traten unter hochdosierten Statinen häufiger auf als unter einer moderaten Statintherapie (NNH 111). Klinisch relevante, schwerwiegende Leberfunktionsstörungen wurden nur sehr selten berichtet.

Tabelle 5: Risiken einer Hochdosis-Statintherapie im Vergleich zu einer moderat dosierten Statintherapie bei Patienten mit KHK

Kardiovaskuläre Endpunkte	Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis)	Relatives Risiko RR (95 % CI)
Myalgie (2 RCTs) (4)	2,2 % vs. 1,2 % (Follow-up 1,0–4,8 Jahre)	1,86 (1,35–2,57)
Unspezifische Muskelbeschwerden (4 RCTs) (19)	36,1 % vs. 34,8 % (Follow-up 2,0–7,0 Jahre)	1,05 (1,01–1,09)
Rhabdomyolyse (5 RCTs) (37)	0,0007 % vs. 0,0003 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre)	k. A.
Hämorrhagischer Schlaganfall (5 RCTs) (37;90)	0,1 % vs. 0,1 % pro Jahr (Follow-up 2,0–6,7 Jahre)	1,21 (0,76–1,91)
Neudiagnosen T2DM (5 RCTs) (91)	8,8 % vs. 8,0 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre)	1,11 (1,03–1,19)
Leberfunktionsstörungen (4 RCTs) (4)	1,1 % vs. 0,2 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre)	5,15 (3,32–7,96)

CI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; RCTs: randomisierte kontrollierte Studien; RR: relatives Risiko; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

In RCTs mit unterschiedlich intensiven Titrationsstrategien wurden Statine mit anderen Lipidsenkern kombiniert. Aus den vorliegenden Daten lässt sich nicht beurteilen, ob eine zielwertgesteuerte Statintherapie wirksamer ist als eine feste Statindosis moderater Intensität.¹

MEHR ZUR zielwertgesteuerten Statintherapie:

Die Studien TST (Treat-stroke-to-target) (93) und HIJ-PROPER (94) sind offen durchgeführte RCTs mit einem PROBE-Design (Prospective Randomized Open, Blinded End-point Design), d. h. bei ihnen erfolgte keine Verblindung von Patienten und Studienärzten, aber eine verblindete Beurteilung der Endpunkte. Die ereignisgesteuerte Studie TST wurde ohne medizinische Begründung aufgrund unzureichender Finanzierung seitens des Sponsors vorzeitig beendet (nach 277 statt wie geplant nach 385 Ereignissen).

An der Studie TST nahmen Patienten mit kürzlich erlittenem ischämischem Insult (86 %) oder TIA (14 %) teil (n = 2860, Follow-up 3,5 Jahre). Die Randomisierung erfolgte im Median sechs Tage nach dem Indexereignis. Bei 17 % der Patienten war zusätzlich eine KHK bekannt. Die japanische Studie HIJ-PROPER schloss Patienten mit akutem Koronarereignis innerhalb von 72 Stunden nach ihrer stationären Aufnahme ein (n = 1734, Follow-up 3,9 Jahre). In beiden Studien lag der LDL-C-Wert bei Randomisierung im Mittel bei 135 mg/dl und sollte in der Interventionsgruppe auf < 70 mg/dl gesenkt werden. In den Kontrollgruppen wurden LDL-C-Werte von 90–110 mg/dl (93) bzw. von 90–100 mg/dl (94) angestrebt.

Zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte konnten in der Studie TST alle Statine sowie Ezetimib eingesetzt werden. Im Studienverlauf erhielten im Interventionsarm mehr Patienten eine Hochdosis-Therapie oder eine Kombination mit Ezetimib als im Kontrollarm (Hochdosis: 24 % vs. 9 %, Ezetimib: 34 % vs. 6 %) (95). Es liegen keine Subgruppenanalysen zu Patienten vor, die eine alleinige Steigerung der Statindosis erhielten. In der Studie HIJ-PROPER war als Statin lediglich Pitavastatin in einer Dosierung von 1–4 mg zur Titration erlaubt, die Interventionsgruppe erhielt zudem eine fixe Dosis von Ezetimib 10 mg. Die Pitava-

¹ Die 2023 publizierte südkoreanische Studie LODESTAR (92) verglich bei Patienten mit manifester koronarer Herzerkrankung eine Zielwertstrategie (LDL-C-Zielbereich 50–70 mg/dl) mit einer Hochdosis-Statintherapie. Neben Statinen wurde in beiden Studienarmen auch Ezetimib eingesetzt. Die Zielwertstrategie erwies sich innerhalb von drei Jahren hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (Todesfälle, Herzinfarkte, Schlaganfälle, koronare Revaskularisationen) als nicht unterlegen. Bei der nächsten Überarbeitung des Leitfadens soll die Literaturrecherche systematisch aktualisiert werden. In diesem Rahmen ist auch eine kritische Wertung und Einordnung der Studie LODESTAR geplant.

statin-Dosis unterschied sich im Studienverlauf nicht relevant zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (2 mg vs. 2,4 mg). Die Studie HIJ-PROPER untersucht somit in erster Linie die Add-on-Gabe von Ezetimib bei moderat dosierter Statintherapie und weniger unterschiedlich titrierte Statintherapien.

In der Studie TST umfasste der primäre kombinierte Endpunkt zerebrale (nicht-fataler ischämischer Insult oder Insult unklarer Genese) und kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-fataler Myokardinfarkt, ungeplante koronare Revaskularisation). Die Interventionsgruppe (LDL-C-Zielwert < 70 mg/dl) erreichte den primären Endpunkt signifikant seltener als die Kontrollgruppe (LDL-C-Zielwert 90–110 mg/dl). Die absolute Risikoreduktion über 3,5 Jahre betrug 2,4 % (8,5 % vs. 10,9 %), entsprechend einer NNT von 42. Die Gesamtmortalität und die Einzelkomponenten des primären Endpunktes wurden nicht signifikant beeinflusst. Hämorrhagische Schlaganfälle und neudiagnostizierte Fälle von T2DM traten unter der Strategie, die niedrigere Zielwerte anstrebte, numerisch gehäuft auf. Die Ergebnissicherheit der Studie TST wird durch den vorzeitigen Studienabbruch bei gleichzeitig grenzwertiger Signifikanz ($p = 0,04$) des primären Endpunktes wesentlich gemindert.

Die Studie HIJ-PROPER untersuchte einen ähnlichen kombinierten primären Endpunkt wie die Studie TST. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe (32,8 % vs. 36,9 %; HR 0,89; 95 % CI 0,76–1,04). Auch die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst.

Aufgrund ihres Designs kann aus den Studien HIJ-PROPER und TST weder abgeleitet werden, ob eine zielwertgesteuerte Statintherapie einer festen Statindosis überlegen ist, noch ob eine intensivere Statintitration effektiver ist als eine weniger intensive Statintitration: Die Studien erreichten die niedrigeren LDL-C-Zielwerte der Interventionsgruppen teilweise (TST) (93) oder überwiegend (HIJ-PROPER) (94) durch die zusätzliche Gabe von Ezetimib. Für die inkonsistenten Ergebnisse der beiden Studien – signifikante Ergebnisse für den primären Endpunkt bei TST, nicht aber für einen ähnlichen primären Endpunkt bei HIJ-PROPER – sind verschiedene Erklärungsansätze denkbar: Die positiven Studienergebnisse von TST könnten 1. bedingt sein durch die geringere LDL-C-Senkung in der Kontrollgruppe bzw. den konsekutiv größeren Behandlungsunterschied hinsichtlich der LDL-C Senkung zwischen den Studienarmen (TST: 31 mg/dl, HIJ-PROPER: 20 mg/dl), 2. auf der bei TST häufiger eingesetzten Hochdosis-Statintherapie beruhen oder 3. wesentlich durch den vorzeitigen Studienabbruch von TST beeinflusst sein.

Klinische Überlegungen zur Auswahl des Statins

Als Hochdosis-Statine stehen Atorvastatin 40–80 mg, Rosuvastatin 20–40 mg und Simvastatin 80 mg zur Verfügung. Unter Simvastatin 80 mg besteht ein deutlich höheres Risiko für Muskelbeschwerden und Rhabdomyolysen als unter den beiden anderen Hochdosis-Statinen (66). Es gibt keine Daten aus randomisierten Studien, die hochdosiertes Rosuvastatin bei Patienten mit manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD) untersuchen. Die beste Evidenz für Patienten mit KHK und das beste Nutzen-Risiko-Verhältnis für die Hochdosis-Statintherapie liegen somit für Atorvastatin 80 mg vor.

Klinische Überlegungen zur Statintoleranz (Sekundärprävention)

Statine – insbesondere hochdosierte Statine – erhöhen geringfügig das Risiko für Muskelbeschwerden, der weitaus überwiegende Anteil der Beschwerden hat aber andere Ursachen als die Statintherapie (siehe auch: [Risiken einer Hochdosis-Statintherapie](#)). Nach Ausschluss einer Muskelschädigung (Kreatinkinase > 5-fach des oberen Grenzwertes) ermöglichen eine Dosisreduktion und/oder ein Wechsel auf ein anderes Statin häufig die Fortführung der Statintherapie (siehe auch: [Klinische Überlegungen zur Statintoleranz \(Primärprävention\)](#)). Sofern eine niedrige Statindosis vertragen wird, kann eine vorsichtige Dosissteigerung versucht werden, wobei der zu erwartende Benefit kritisch gegen das Risiko eines erneuten Behandlungsabbruchs aufgrund von Beschwerden unter einer Hochdosis abzuwägen ist. Aus Sicht der AkdÄ setzt die Diagnose einer „Statintoleranz“ voraus, dass mindestens zwei verschiedene Statine auch in niedriger Dosierung nicht vertragen wurden.

Fazit für die Praxis

Statine in moderater Dosierung senkten bei Patientinnen und Patienten mit manifester KHK die Sterblichkeit und reduzierten das Risiko für Myokardinfarkte und Schlaganfälle (5). Es ist nicht belegt, dass eine zielwertgesteuerte Statintherapie wirksamer ist als eine feste Statindosis. Die Sterblichkeit unterschied sich nicht zwischen einer Hochdosis-Therapie und einer moderaten Statindosis. Eine Steigerung der Statindosis senkte geringfügig das Risiko für nichttödliche Myokardinfarkte: Um einen zusätzlichen Myokardinfarkt zu verhindern, mussten 100 Personen über fünf Jahre eine Hochdosistherapie statt einer moderaten Statindosis erhalten.

Diesem Nutzen steht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ 2 gegenüber (eine zusätzliche Neudiagnose bei 125 Personen). Zudem traten gehäuft Muskelbeschwerden und Leberfunktionsstörungen auf. Aus Sicht der AkdÄ sind Nutzen und Risiken einer Hochdosistherapie gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten individuell abzuwägen. Ein Nutzen der Hochdosistherapie mit Statinen ist lediglich bei manifester KHK ohne begleitende Herzinsuffizienz oder fortgeschrittene Nierenfunktionsstörung gesichert. Für Patientinnen und Patienten mit anderen kardiovaskulären Erkrankungen – beispielsweise mit pAVK oder nach ischämischem Schlaganfall – liegen keine Daten aus randomisierten Studien für eine Steigerung der Statindosis vor.

Profitieren Patientinnen und Patienten mit KHK von der zusätzlichen Gabe von Ezetimib, wenn sie bereits Statine erhalten?

In einer großen randomisierten Studie (IMPROVE-IT) wurde geprüft, ob Ezetimib kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin 40 mg gegeben wird. Es wurden nur Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarereignis eingeschlossen. Es liegen keine Studiendaten dazu vor, ob Patientinnen und Patienten von Ezetimib profitieren, wenn sie eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten.²

MEHR ZUR Evidenzbasis:

Die randomisierte, doppelblinde Studie IMPROVE-IT (97) schloss von 2005 bis 2010 Patienten ein, bei denen ein akutes Koronarsyndrom (STEMI 29 %, NSTEMI 47 %, instabile AP 24 %) maximal zehn Tage zurück lag (n = 18144). Es nahmen überwiegend Männer teil (76 %). Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren. Die Patienten erhielten zusätzlich zu einer Basistherapie mit Simvastatin 40 mg entweder Ezetimib 10 mg oder Placebo. Lag der LDL-C-Wert unter der Studienmedikation bei mehr als 79 mg/dl, erfolgte bis 2011 eine Dosissteigerung auf Simvastatin 80 mg. Ab 2011 wurde Simvastatin wieder auf 40 mg reduziert, sofern die höhere Dosis nicht schon länger als ein Jahr eingenommen wurde. In der Kontrollgruppe wurde Simvastatin deutlich häufiger erhöht als unter Ezetimib (27 % vs. 6 %). Der durchschnittliche LDL-C-Wert sank von 94 mg/dl auf 53 mg/dl in der Interventionsgruppe und auf 70 mg/dl in der Kontrollgruppe.

Zwei weitere RCTs verglichen eine Kombinationstherapie aus Simvastatin und Ezetimib gegen Placebo bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (SHARP, n = 9279, Dauer 4,9 Jahre) (98) bzw. bei Patienten mit asymptomatischer Aortenstenose (SEAS, n = 1873, Dauer 4,3 Jahre) (99). Dieses Studiendesign ermöglicht es nicht, die Effektivität von Ezetimib als Monotherapie oder als Add-on-Therapie zu Statinen zu beurteilen.

Unter Ezetimib traten signifikant weniger nichttödliche Myokardinfarkte auf. Um einen nicht-tödlichen Myokardinfarkt zu verhindern, mussten durchschnittlich 63 Personen sieben Jahre Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin 40 mg erhalten. Die Sterblichkeit wurde nicht beeinflusst.

MEHR ZUR Wirksamkeit von Ezetimib:

Der primäre kombinierte Endpunkt (Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Apoplex oder kardiovaskuläre Mortalität) trat unter Ezetimib signifikant seltener auf als unter Placebo. Die absolute Risikoreduktion war mit 2,0 % über eine Beobachtungsdauer von sieben Jahren gering. Der Effekt beruhte vor allem auf einer Reduktion nichttödlicher Myokardinfarkte (ARR 1,6 % über sieben Jahre, NNT 63), zu denen auch isolierte Enzymanstiege nach koronaren Revaskularisationen zählten. Diese isolierten Enzymanstiege gelten nach aktueller Definition als Infarkte, besitzen prognostisch jedoch eine geringe Relevanz. Es ist unklar, welchen prozentualen Anteil die isolierten Enzymanstiege an der Gesamtzahl der Myokardinfarkte ausmachten. Die zusätzliche Gabe von Ezetimib hatte keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität (97).

¹ Die 2022 publizierte südkoreanische Studie RACING (96) verglich bei Patienten mit manifester koronarer Herzkrankung eine Hochdosis-Statintherapie mit einer Kombinationstherapie aus moderat dosiertem Statin plus Ezetimib. Die Kombinationstherapie mit Ezetimib erwies sich innerhalb von drei Jahren hinsichtlich des primären kombinierten Endpunktes (kardiovaskuläre Todesfälle, nichttödliche Schlaganfälle, koronare oder periphere Revaskularisationen und stationäre Aufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse) als nicht unterlegen. Bei der nächsten Überarbeitung des Leitfadens soll die Literaturrecherche systematisch aktualisiert werden. In diesem Rahmen ist auch eine kritische Wertung und Einordnung der Studie RACING geplant.

Tabelle 6: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch Ezetimib in der Studie IMPROVE-IT (97)

Kardiovaskuläre Endpunkte	HR (95 % CI), p-Wert	ARR (Ezetimib vs. Kontrolle)
Gesamtmortalität	HR 0,99 (0,91–1,07); p = 0,78	+0,1 % (15,4 % vs. 15,3 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 1,00 (0,89–1,13); p = 1,00	+0,1 % (6,9 % vs. 6,8 %)
Myokardinfarkte*	HR 0,87 (0,80–0,95); p < 0,01	–1,7 % (13,1 % vs. 14,8 %)
Schlaganfälle*	HR 0,86 (0,73–1,00); p = 0,05	–0,6 % (4,2 % vs. 4,8 %)
Kardiovaskuläre Ereignisse**	HR 0,94 (0,89–0,99); p = 0,02	–2,0 % (32,7 % vs. 34,7 %)

* tödlich und nichttödlich; ** kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina

ARR: absolute Risikoreduktion, CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio

In Subgruppenanalysen der Studie IMPROVE-IT profitierten nur ältere Menschen (Alter ≥ 75 Jahre) und Personen mit Diabetes von Ezetimib.

MEHR ZU Subgruppenanalysen der Studie IMPROVE-IT:

In Subgruppenanalysen (100) waren ein Alter ≥ 75 Jahre und ein anamnestisch bekannter Diabetes mellitus signifikante Effektmodifikatoren für den primären Endpunkt. Diese methodisch als belastbar zu bewertende Subgruppenergebnisse zeigten einen Effekt nur bei Patienten im Alter ≥ 75 Jahre oder mit bekanntem Diabetes, der gegenüber den Ergebnissen für das Gesamtkollektiv vergleichsweise deutlich ausfiel (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Subgruppenanalysen des primären Endpunktes* in der Studie IMPROVE-IT (100)

Subgruppen	HR (95 % CI)	ARR (Ezetimib vs. Kontrolle)	Interaktionstest
< 75 Jahre (n = 15346)	0,97 (0,92–1,03)	0,8 % (31,7 % vs. 32,5 %)	p = 0,005
≥ 75 Jahre (n = 2798)	0,80 (0,70–0,90)	8,6 % (39,0 % vs. 47,6 %)	
mit Diabetes (n = 4933)	0,86 (0,78–0,94)	5,5 % (40,0 % vs. 45,5 %)	p = 0,023
ohne Diabetes (n = 12.154)	0,98 (0,92–1,04)	0,6 % (30,2 % vs. 30,8 %)	

* kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation, Hospitalisierung wegen instabiler Angina

ARR: absolute Risikoreduktion, CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio

Unter Ezetimib traten unerwünschte Ereignisse nicht häufiger auf als in der Kontrollgruppe. Allerdings erhielten mehr Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Begleittherapie mit ungünstigem Nebenwirkungsprofil (Simvastatin 80 mg) als im Ezetimib-Arm.

MEHR ZU Risiken von Ezetimib:

Sowohl unter Ezetimib als auch unter Placebo wurde die Studienmedikation häufig abgebrochen (42 %). Die Abbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse unterschieden sich nicht zwischen den Studienarmen. Auch Leberwerterhöhungen und Myopathien traten im Ezetimib-Arm nicht gehäuft auf. Allerdings wurde Simvastatin in der Kontrollgruppe häufiger auf 80 mg erhöht als in der Interventionsgruppe (27 % vs. 6 %) (97). Unter einer Hochdosistherapie mit Statinen besteht ein erhöhtes Risiko für Leberfunktionsstörungen und Muskelbeschwerden im Vergleich zu einer moderaten Statindosis (4) (siehe auch: [Risiken einer Hochdosis-Statintherapie](#)). Dies gilt insbesondere für Simvastatin. Eine Simvastatindosis von 80 mg wird deshalb nur noch in Ausnahmefällen empfohlen (66). Es ist anzunehmen, dass in der Kontrollgruppe aufgrund der häufigeren Gabe von Simvastatin 80 mg die Rate an Muskelbeschwerden und Leberwerterhöhungen höher lag als bei üblichen Simvastatin-Dosierungen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch die unterschiedlichen Dosierungen von Simvastatin eine unter Ezetimib erhöhte Rate an unerwünschten Ereignissen nicht sichtbar wurde.

Fazit für die Praxis

Bei Patientinnen und Patienten mit akutem Koronarsyndrom senkte Ezetimib, zusätzlich zu einer moderaten Statindosis gegeben, die Häufigkeit von nichttödlichen Herzinfarkten. Der Effekt war jedoch gering (absolute Risikoreduktion von 1,6 % über eine Behandlungsdauer von sieben Jahren). Am ehesten und deutlichsten profitieren ältere Menschen (≥ 75 Jahre) und Personen mit Diabetes. Die Sterblichkeit wurde nicht beeinflusst.

Es liegen keine Daten dazu vor, ob Patientinnen und Patienten mit einer Statinhochdosis von einer zusätzlichen Ezetimib-Gabe profitieren. Auch der Nutzen von Ezetimib als Monotherapie, beispielsweise bei Statinunverträglichkeit, lässt sich mangels Daten nicht beurteilen.

Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von PCSK9-Hemmern 1.) zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie und 2.) zusätzlich zu einer maximal verträglichen Statintherapie in Kombination mit Ezetimib?

Zwei große randomisierte Studien untersuchten, ob die PCSK9-Hemmer Alirocumab (Studie ODYSSEY OUTCOMES) und Evolocumab (Studie FOURIER) kardiovaskuläre Ereignisse verhindern, wenn sie zusätzlich zu einer moderat oder hoch dosierten Statintherapie gegeben werden. Die Studien schlossen ganz überwiegend Patientinnen und Patienten nach akutem Koronarsyndrom ein. Es liegen keine ausreichenden Daten zur Monotherapie mit PCSK9-Hemmern, beispielsweise bei Statintoleranz, vor. Es ist ebenfalls unklar, ob Patientinnen und Patienten von PCSK9-Hemmern profitieren, wenn sie bereits eine Kombination aus Statinen und Ezetimib erhalten.

MEHR ZUR Evidenzbasis:

An der Studie ODYSSEY OUTCOMES (101) nahmen nur Patienten nach akutem Koronarsyndrom teil (n = 18.924, Dauer 2,8 Jahre). Die Studie FOURIER (102) schloss überwiegend (80 %) Patienten nach Myokardinfarkt ein, untersuchte aber auch Patienten nach ischämischem Schlaganfall und mit pAVK (n = 27.564, Dauer 2,2 Jahre). Das Indexereignis lag in der Studie FOURIER länger zurück als in der Studie ODYSSEY OUTCOMES (median drei Jahre vs. drei Monate vor Randomisierung). In beiden Studien waren die meisten Patienten männlich (75 %) und durchschnittlich etwa 60 Jahre alt. Der LDL-C-Wert lag in beiden Studien zu Beginn im Median bei 92 mg/dl.

In beiden RCTs erhielten nahezu alle Patienten eine Statintherapie in mindestens moderater Dosis. Eine Hochdosistherapie erfolgte in der Studie ODYSSEY OUTCOMES häufiger als in der Studie FOURIER (89 % vs. 70 %). Aufgrund der geringen Anzahl statintoleranter Patienten (nur in der Studie ODYSSEY OUTCOMES, n = 460) lässt sich die Effektivität von PCSK9-Hemmern bei Statintoleranz nicht beurteilen. Nur selten wurde zusätzlich zu Statinen Ezetimib gegeben (FOURIER: 5 %, ODYSSEY OUTCOMES: 3 %).

Zwei Studien prüften als primären Endpunkt die kognitive Funktion von Patienten unter PCSK9-Hemmern: EBBINGHAUS (103), eine Substudie zu FOURIER (Evolocumab, n = 1204, Dauer 19 Monate), und eine eigenständige Studie von Janik et al. (104) (Alirocumab, n = 2086, Dauer 24 Monate). Beide Studien maßen die kognitive Funktion mittels CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen, z. B. einer beginnenden Demenz, waren von der Teilnahme ausgeschlossen.

Unter Alirocumab und Evolocumab traten weniger Myokardinfarkte und ischämische Schlaganfälle auf. Um einen Myokardinfarkt zu verhindern, mussten etwa 90 Personen 2,5 Jahre PCSK9-Hemmer zusätzlich zu Statinen erhalten. Die Verhinderung eines ischämischen Schlaganfalls erforderte die Behandlung von durchschnittlich 250 Personen über 2,5 Jahre. Es ist nicht belegt, dass PCSK9-Hemmer die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit reduzieren.

MEHR ZUR Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern:

Unter beiden PCSK9-Hemmern traten weniger Myokardinfarkte und ischämische Schlaganfälle auf. Das Ausmaß des Effekts ist mit 1,2 % (FOURIER (102)) bzw. 1,0 % (ODYSSEY OUTCOMES (101)) bei Myokardinfarkten und 0,4 % bei Schlaganfällen gering. In der Studie FOURIER unterschieden sich die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität zwischen den Studienarmen nicht, in der Studie ODYSSEY OUTCOMES waren die kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität unter PCSK9-Hemmern rein numerisch geringfügig niedriger (0,6 % bzw. 0,4 %).

Eine statistisch signifikante Reduktion ist nur für Myokardinfarkte und ischämische Schlaganfälle in der Studie FOURIER nachgewiesen. In der Studie ODYSSEY OUTCOMES war

keine statistisch valide Beurteilung der meisten kardiovaskulären Einzelendpunkte möglich: Im hierarchischen Analyseplan der Studie ODYSSEY OUTCOMES lag der Endpunkt „Tod durch KHK“ vor der statistischen Prüfung der Endpunkte Myokardinfarkt, ischämische Schlaganfälle, kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität. Für multiples Testen war nicht adjustiert worden. Da in beiden Studienarmen ähnlich viele Patienten an KHK verstarben (2,2 % vs. 2,3 %), können das Konfidenzintervall und der p-Wert der nachfolgenden Endpunkte in der Studie ODYSSEY OUTCOMES nicht valide analysiert werden.

Tabelle 8: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch PCSK9-Hemmer in den Studien FOURIER (102) und ODYSSEY OUTCOMES (101)

Endpunkte	FOURIER (n = 27.564) HR (95 % CI), p-Wert ARR (Evolocumab vs. Kontrolle)	ODYSSEY OUTCOMES (n = 18.924) HR (95 % CI), p-Wert ARR (Alirocumab vs. Kontrolle)
Gesamtmortalität	1,04 (0,91–1,19); p = 0,54 +0,1 % (3,2 % vs. 3,1 %)	0,85 (0,73–0,98); k. A. für p ^{****} –0,6 % (3,5 % vs. 4,1 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	1,05 (0,88–1,25); p = 0,62 +0,1 % (1,8 % vs. 1,7 %)	0,88 (0,74–1,05); k. A. für p ^{****} –0,4 % (2,5 % vs. 2,9 %)
Myokardinfarkte*	0,73 (0,65–0,82); p < 0,001 –1,2 % (3,4 % vs. 4,6 %)	0,86 (0,77–0,96); k. A. für p ^{****} –1,0 % (6,6 % vs. 7,6 %)
Ischämische Schlaganfälle**	0,75 (0,62–0,92); k. A. für p –0,4 % (1,2 % vs. 1,6 %)	0,73 (0,57–0,93); k. A. für p ^{****} –0,4 % (1,2 % vs. 1,6 %)
Kardiovaskuläre Ereignisse***	0,85 (0,79–0,92); p < 0,001 –1,5 % (9,8 % vs. 11,3 %)	0,85 (0,78–0,93); p < 0,001 –1,6 % (9,5 % vs. 11,1 %)

* FOURIER: tödliche und nichttödliche Myokardinfarkte, ODYSSEY OUTCOMES: nichttödliche Myokardinfarkte

** FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES: tödliche und nichttödliche Schlaganfälle

*** FOURIER: Hospitalisierung wegen instabiler Angina, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod; ODYSSEY OUTCOMES: Hospitalisierung wegen instabiler Angina, nichttödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Schlaganfall, kardialer Tod

**** In der Studie ODYSSEY OUTCOMES erfolgt für die kardiovaskulären Einzelendpunkte keine Angabe des p-Wertes, da gemäß hierarchischem Analyseplan keine statistischen Aussagen für diese Endpunkte zulässig sind. ARR: absolute Risikoreduktion, CI: Konfidenzintervall, HR: Hazard Ratio; PCSK9: Proproteinconvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9

Subgruppenanalysen gaben Hinweise auf eine geringere Wirksamkeit von Evolocumab bei europäischen Patientinnen und Patienten. Außerdem scheinen von Alirocumab nur Personen mit einem LDL-C Ausgangswert ≥ 100 mg/dl zu profitieren. Die Subgruppenanalysen der Studien FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES sind nicht direkt miteinander vergleichbar, da eine unterschiedliche Einteilung in Regionen und LDL-C Ausgangswerte erfolgte.

MEHR ZU Subgruppenanalysen der Studien FOURIER und ODYSSEY-OUTCOMES:

Die Effektivität von Evolocumab in der stratifizierten Subgruppe **europäischer Patienten** (63 % der Gesamtpopulation) ist unsicher: Der primäre Endpunkt wurde in Europa nur grenzwertig signifikant (HR 0,91; 95 % CI 0,83–1,00), der wichtigste und weniger für Verzerrungen anfällige sekundäre Endpunkt (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt und Schlaganfall) nicht signifikant beeinflusst (HR 0,90; 95 % CI 0,80–1,01). Die regionalen Unterschiede waren bezüglich des sekundären Endpunktes signifikant (p für Interaktion: 0,012) (105). In der ODYSSEY-Studie liegen keine Subgruppenanalysen zu Gesamteuropa vor. In der Subgruppe westeuropäischer Patienten (n = 4175) bestand – bei allerdings negativen Interaktionstests – keine signifikante Effektivität von Alirocumab (HR 0,90; 95 % CI 0,74–1,09) und numerisch eine Tendenz zur höheren Gesamtmortalität (HR 1,21; 95 % CI 0,79–1,86) (106).

In der Studie ODYSSEY OUTCOMES weisen Subgruppenanalysen darauf hin, dass nur Patienten mit einem **LDL-C-Ausgangswert ≥ 100 mg/dl** von Alirocumab profitierten. Der Interaktionstest war sowohl für die Gesamtzahl kardiovaskulärer Ereignisse als auch für

schwere kardiovaskuläre Ereignisse und für die kardiovaskuläre Mortalität signifikant. Auffällig ist insbesondere ein gegensätzlich gerichteter Effektschätzer bezüglich der kardiovaskulären Mortalität (LDL-C < 100 mg vs. \geq 100 mg/dl: HR 1,03 vs. 0,70) (107). Für die Studie FOURIER liegen Subgruppenanalysen zum LDL-C-Ausgangswert nur mit einer Einteilung in Quartilen und in die Gruppen < 85 mg/dl vs. \geq 85 mg/dl vor. Bei dieser Einteilung finden sich keine positiven Interaktionstests (105;108).

Die Effektivität von Alirocumab und Evolocumab scheint nicht beeinflusst zu sein von der Intensität der begleitenden Statintherapie (105;106). Subgruppenanalysen zu Patienten, die als **lipidsenkende Begleittherapie** sowohl Ezetimib als auch Statine erhielten, liegen nur für die Studie FOURIER vor. Die relative und absolute Risikoreduktion durch Evolocumab war bei gleichzeitiger Gabe von Ezetimib geringer als in der Gesamtpopulation (primärer Endpunkt: ARR 0,2 %; HR 0,98; 95 % CI 0,74–1,31), die Effektmodifikation war jedoch nicht signifikant. Eine sichere Beurteilung von PCSK9-Hemmern als Add-on-Therapie zu Statinen und Ezetimib ist aufgrund der kleinen Patientenzahl (n = 1440) nicht möglich (105).

Es gibt keine Hinweise auf gehäufte Neudiagnosen von Diabetes mellitus oder Leberwert-erhöhungen unter PCSK9-Hemmern. Injektionsreaktionen traten unter PCSK9-Hemmern etwas häufiger auf als unter Placebo, führten jedoch nur selten zum Behandlungsabbruch. Die Dauer der vorliegenden Studien ist zu kurz, um die neurokognitive Funktion unter PCSK9-Hemmern abschließend zu beurteilen.

MEHR ZU Risiken von PCSK9-Hemmern:

In den Studien FOURIER (102) und ODYSSEY OUTCOMES (101) war die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse unter PCSK9-Hemmern nicht erhöht. Es gibt keine Hinweise auf gehäufte Neudiagnosen von Diabetes mellitus oder Leberwert-erhöhungen.

In beiden Studien traten Injektionsreaktionen unter PCSK9-Hemmern häufiger auf als unter Placebo (FOURIER: 2,1 % vs. 1,6 %; ODYSSEY OUTCOMES: 3,8 % vs. 2,1 %). Die Injektionsreaktionen verliefen überwiegend mild. In der Studie FOURIER brachen in beiden Armen 0,1 % der Patienten die Studienmedikation aufgrund von Injektionsreaktionen ab. In der Studie ODYSSEY OUTCOMES führten Injektionsreaktionen unter Alirocumab selten, aber vermehrt zum Abbruch (0,3 % vs. 0,03 %).

In der Studie ODYSSEY LONGTERM klagten signifikant mehr Patienten unter Alirocumab über Muskelschmerzen (5,4 % vs. 2,9 %, p = 0,006) (109). In der Studie ODYSSEY OUTCOMES traten Muskel-, Gelenk- oder Skelettschmerzen unter Alirocumab jedoch nicht vermehrt auf (110). Auch unter Evolocumab wurde in der Studie FOURIER nicht gehäuft über Muskelschmerzen berichtet.

Die bei der Studie ODYSSEY LONGTERM aufgetretene numerische Häufung neurokognitiver Störungen (1,2 % vs. 0,5 %) bestätigte sich nicht in den Studien FOURIER und ODYSSEY OUTCOMES. Die Substudie EBBINGHAUS (103) und die separate Studie von Janik et al. (104) untersuchten als primären Endpunkt die Funktion des visuell-räumlichen Arbeitsgedächtnisses, operationalisiert mittels „Strategy Index“ im CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery). Der erreichte Score unterschied sich im Gesamtkollektiv der beiden Studien nicht zwischen Interventions- und Kontrollarm. In der Studie EBBINGHAUS bestand jedoch ein signifikanter Unterschied der Wirkung von Evolocumab je nach LDL-C-Ausgangswert: Evolocumab beeinflusste bei Patienten mit einem Ausgangs-LDL-C < 85 mg/dl den primären Endpunkt negativ, bei einem Ausgangs-LDL-C \geq 85 mg/dl positiv (p für Interaktion = 0,01). Eine ähnliche, allerdings nicht signifikante Effektmodifikation bestand bei den sekundären Endpunkten „Global Composite Score“ und „Between Errors“ (111). Für die Studie von Jannik et al. liegen keine Subgruppenanalysen nach LDL-C-Ausgangswert vor. Nach Einschätzung der AkdÄ sind die Studiendauern mit 19 Monaten (EBBINGHAUS) bzw. 24 Monaten (Janik et al.) zu kurz, um unerwünschte kognitive Ereignisse durch eine langjährige LDL-C-Senkung mit PCSK9-Hemmern sicher auszuschließen.

Fazit für die Praxis

Bei Patientinnen und Patienten mit symptomatischen kardiovaskulären Erkrankungen, die Statine in moderater oder hoher Dosis erhalten, senkte die zusätzliche Gabe von PCSK9-Hemmern die Häufigkeit von Myokardinfarkten und ischämischen Schlaganfällen. Der Effekt war gering (Reduktion von Myokardinfarkten um absolut 1,0–1,2 % und von ischämischen Schlaganfällen um absolut 0,4 % über eine Behandlungsdauer von etwa 2,5 Jahren). Die meisten Daten liegen für Patientinnen und Patienten nach akutem Koronarsyndrom vor. Es gibt Hinweise, dass Menschen in Europa und Personen mit einem LDL-C-Ausgangswert < 100 mg/dl weniger von PCSK9-Hemmern profitieren. Die bisherigen Studien belegen nicht, dass PCSK9-Hemmer die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit verringern.

Es liegen keine ausreichenden Daten vor, um die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern bei Statinintoleranz oder bei einer vorbestehenden Kombinationstherapie aus Ezetimib und Statinen zu beurteilen.

Profitieren Patientinnen und Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung von Bempedoinsäure, wenn sie bereits eine maximal verträgliche Statintherapie erhalten?

Eine große randomisierte Studie (CLEAR Outcomes) untersuchte, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn eine Begleittherapie mit Statinen nicht oder nur in sehr niedriger Dosis erfolgt. Es wurden sowohl Personen mit als auch ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. Für die Gabe zusätzlich zu einer moderat- bis hochdosierten Statintherapie liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, um die Wirksamkeit von Bempedoinsäure hinsichtlich der Krankheitslast oder Sterblichkeit zu beurteilen.

MEHR ZUR Evidenzbasis:

Die randomisierte, doppelblinde Studie CLEAR Outcomes (15) (n = 13.970, Dauer 3,4 Jahre) verglich die einmal tägliche Gabe von Bempedoinsäure 180 mg mit Placebo. Die Studie schloss Patienten ein, die **keine Statine oder nur Statine in sehr niedriger Dosis** (z. B. weniger als 10 mg Atorvastatin oder Simvastatin) einnahmen, weil sie anamnestisch mindestens ein Statin nicht vertragen hatten. Hierfür reichte eine von den Patienten selbst berichtete Unverträglichkeit eines ersten Statins jeglicher Dosis bei fehlender Bereitschaft, ein zweites auszuprobieren. Bei etwa jedem fünften Patienten war nach Unverträglichkeit des ersten Statins kein Therapieversuch mit einem zweiten Statin unternommen worden (112). Es ist unklar, ob bei allen Patienten eine Dosisreduktion auf eine niedrigere Dosis versucht worden war. Entsprechend dem Studienprotokoll von CLEAR Outcomes (113) galt die untersuchte Patientengruppe als „statintolerant“. Diese sehr weitgefassete Definition der Statintoleranz entspricht nicht der üblichen Verwendung des Begriffs (siehe auch: [Klinische Überlegungen zur Statintoleranz \(Primärprävention\)](#)).

Die Studie CLEAR Outcomes untersuchte sowohl Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (30 %) als auch mit manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung (insgesamt 70 %, dabei 51 % KHK, 12 % pAVK, 15 % ischämischer Schlaganfall oder hochgradige Carotisstenose). Akute Koronareignisse mussten mindestens drei Monate zurückliegen. Patienten mit erhöhten Leberwerten (ALT oder AST \geq 2 ULN) oder einer eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m² konnten an der Studie nicht teilnehmen. Männer und Frauen wurden annähernd gleich häufig eingeschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 66 Jahre. Bei Studienbeginn lag der LDL-C-Wert im Mittel bei 139 mg/dl. Knapp ein Viertel der eingeschlossenen Patienten erhielt Statine in sehr niedriger Dosis. Obgleich andere lipidsenkende Therapien laut Studienprotokoll erlaubt waren, wurden Ezetimib (12 %) und Fibrate (5 %) nur selten und PCSK9-Hemmer fast überhaupt nicht (0,6 %) eingesetzt. Im Studienverlauf erfolgte eine Intensivierung der lipidsenkenden Begleittherapie in der Kontrollgruppe häufiger als unter Bempedoinsäure (16 % vs. 9 %). Es liegen keine Angaben dazu vor, welche Lipidsenker hierfür eingesetzt wurden.

Für die **Kombinationstherapie von Bempedoinsäure mit moderat- bis hochdosierten Statinen** liegen nur Daten aus deutlich kleineren Studien vor, die als primären Endpunkt die LDL-C-Senkung prüften. Zwei randomisierte, placebokontrollierte Studien (CLEAR Wisdom, n = 779 (114) und CLEAR Harmony, n = 2230 (115)) untersuchten Bempedoinsäure bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung, deren LDL-C-Wert trotz maximal verträglicher Statintherapie bei $>$ 70 mg/dl lag. Die Mehrzahl der Patienten erhielt eine moderat- bis hochdosierte Statintherapie (CLEAR Wisdom: 85 %, CLEAR Harmony: 94 %). Die Studiendauer betrug jeweils 52 Wochen. Ein weiterer RCT (116) verglich in vier Studienarmen Bempedoinsäure mit Ezetemib, mit der Fixkombination aus Bempedoinsäure und Ezetemib sowie mit Placebo (12 Wochen, n = 301). Die eingeschlossenen Patienten wiesen ein hohes kardiovaskuläres Risiko, aber keine manifeste Erkrankung auf. Auch hier sollte zusätzlich eine maximal verträgliche Statintherapie erfolgen.

Wie stark Bempedoinsäure das LDL-C senkt, ist abhängig von der begleitenden Statintherapie: Wurde Bempedoinsäure zusätzlich zu einer moderat- bis hochdosierten Statintherapie gegeben, führte Bempedoinsäure zu einer relativen LDL-C-Senkung von etwa 16 %; ohne begleitende Statintherapie oder bei sehr niedrigen Statindosen führte Bempedoinsäure zu einer relativen LDL-C-Senkung von etwa 22 %.

MEHR ZUR LDL-C-Senkung durch Bempedoinsäure:

In den Studien CLEAR Harmony (115) und CLEAR Wisdom (114) senkte Bempedoinsäure als Add-on-Therapie zu Statinen das LDL-C nach zwölf Wochen um etwa 16 %. Dies entspricht wahrscheinlich einer geringeren LDL-C senkenden Wirkung als durch Ezetimib (116). Bei Patienten ohne Statintherapie oder mit niedrig dosierten Statinen zeigte sich eine stärkere LDL-C senkende Wirkung von Bempedoinsäure: In der Studie CLEAR Outcomes (15) wurde das LDL-C um etwa 22 % reduziert. In Subgruppenanalysen der Studien CLEAR Serenity (117) und CLEAR Tranquility (118) war die LDL-C senkende Wirkung von Bempedoinsäure signifikant stärker ausgeprägt bei Patienten ohne jegliche Statintherapie als bei Patienten mit niedrig bis sehr niedrig dosierten Statinen (–27 % vs. –10 %, p für Interaktion: 0,032) (119). Die europäische Arzneimittelagentur geht davon aus, dass bei begleitender Statintherapie die LDL-C senkende Wirkung von Bempedoinsäure abgeschwächt ist, weil die beiden Wirkstoffe auf ähnliche Weise die Cholesterinbildung hemmen (119).

Wenn Patientinnen und Patienten keine oder sehr niedrig dosierte Statine erhalten, senkt Bempedoinsäure die Häufigkeit von Herzinfarkten. Um einen Herzinfarkt zu vermeiden, mussten durchschnittlich 91 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko über 3,4 Jahre Bempedoinsäure erhalten. Es gibt Hinweise, dass Personen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen weniger von Bempedoinsäure profitieren. Die Häufigkeit von Schlaganfällen wurde nicht beeinflusst. Bempedoinsäure senkte auch nicht die Gesamtsterblichkeit oder die kardiovaskuläre Sterblichkeit. Aktuell lässt sich nicht beurteilen, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn es zusätzlich zu einer moderat- oder hochdosierten Statintherapie gegeben wird.

MEHR ZUR Wirksamkeit von Bempedoinsäure:

Bempedoinsäure hatte in der Studie CLEAR Outcomes (15) bei Patienten, die **keine Statine oder nur Statine in sehr niedriger Dosis** einnahmen, keinen Einfluss auf die Gesamt mortalität oder die kardiovaskuläre Mortalität. Kardiovaskuläre Ereignisse (kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation) traten unter Bempedoinsäure signifikant seltener auf. Die absolute Risikoreduktion war mit 1,6 % über 3,4 Jahre gering (NNT 63). Bempedoinsäure beeinflusste in erster Linie die Häufigkeit von Revaskularisationen und nichttödlichen Herzinfarkten. Die Gesamtzahl an Schlaganfällen (ischämisch oder hämorrhagisch) war unter Bempedoinsäure nicht signifikant reduziert. (siehe Tabelle 9) Hämorrhagische Schlaganfälle traten selten, jedoch signifikant gehäuft unter Bempedoinsäure auf (0,3 % vs. 0,1 %; HR 2,21; 95 % CI 1,01–4,85) (112).

Tabelle 9: Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte durch Bempedoinsäure in der Studie CLEAR Outcomes (15)

Kardiovaskuläre Endpunkte	HR (95 % CI); p-Wert	ARR (Bempedoinsäure vs. Placebo)
Gesamt mortalität	HR 1,03 (0,90–1,18)	+ 0,2 % (6,2 % vs. 6,0 %)
Kardiovaskuläre Mortalität	HR 1,04 (0,88–1,24)	+ 0,1 % (3,8 % vs. 3,7 %)
Myokardinfarkte*	HR 0,77 (0,66–0,91); p < 0,01	–1,1 % (3,7 % vs. 4,8 %)
Schlaganfälle*	HR 0,85 (0,67–1,07); p = 0,16	–0,4 % (1,9 % vs. 2,3 %)
Kardiovaskuläre Ereignisse**	HR 0,87 (0,79–0,96); p < 0,01	–1,6 % (11,7 % vs. 13,3 %)

* tödlich und nichttödlich

** kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation

ARR: absolute Risikoreduktion, HR: Hazard Ratio

In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse zeigte sich eine signifikant geringere Wirksamkeit von Bempedoinsäure bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung im Vergleich zu Patienten der Primärprävention (p für Interaktion: 0,03): Bei kardiovaskulär vorerkrankten Patienten hatte Bempedoinsäure keinen signifikanten Einfluss auf erneute Gefäßereignisse (14,5 % vs. 15,7 %; HR 0,91; 95 % CI 0,82–1,01). Es liegen keine Informationen dazu vor, ob die verringerte Wirksamkeit alle Patientengruppen – Patienten mit KHK, pAVK und zerebrovaskulären Erkrankungen – gleichermaßen betraf. Nicht signifikante Effektmifikationen zeigten sich außerdem bezüglich des BMI (p für Interaktion: 0,06) und der Region (p für Interaktion im Gruppenvergleich von 5 Regionen: 0,17). In Subgruppenanalysen profitierten nur Patienten mit einem BMI ≥ 30 kg/m² und Patienten außerhalb von Europa. In Osteuropa hatte Bempedoinsäure nahezu keinen Einfluss auf die Krankheitslast (HR 0,96; 95 % CI 0,82–1,11), in Westeuropa bestand sogar ein numerisch erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse unter Bempedoinsäure (HR 1,04; 95 % CI 0,81–1,34). Um diese Effektmifikation besser einordnen zu können, wäre aus Sicht der AkdÄ ein Vergleich zwischen Westeuropa oder Gesamteuropa und dem Rest der Welt erforderlich. Für die Subgruppenanalyse mit vs. ohne gleichzeitige Ezetimib-Behandlung wurde kein p-Wert für die Interaktion angegeben. Als Add-on zu Ezetimib scheint der Effekt von Bempedoinsäure auf kardiovaskuläre Endpunkte minimal zu sein (Bempedoinsäure vs. Placebo: 15,8 % vs. 16,6 %; HR 0,94; 95 % CI 0,74–1,20).

Es gibt keine ausreichenden Studiendaten zur **Kombinationstherapie von Bempedoinsäure mit Statinen in moderater bis hoher Dosierung**, da die Studien CLEAR Harmony (115) und CLEAR Wisdom (114) nicht ausreichend gepowert sind, um signifikante Unterschiede bezüglich der Mortalität oder Morbidität nachweisen zu können. In der gepoolten Analyse der Studien CLEAR Harmony und CLEAR Wisdom waren die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität unter Bempedoinsäure nicht gesenkt, sondern numerisch sogar erhöht (Gesamtmortalität: 1,0 % vs. 0,4 %; RR 1,38; 95 % CI 0,47–4,03; kardiovaskuläre Mortalität: 0,5 % vs. 0,3 %; RR 1,17; 95 % CI 0,35–3,88). Nichttödliche Herzinfarkte wurden grenzwertig signifikant reduziert (1,2 % vs. 2,2 %; RR 0,56; 95 % CI 0,32–1,00) (119).

Unter Bempedoinsäure traten gehäuft Gichtsymptome und Gallensteine auf. Außerdem verschlechterte sich häufiger die Nierenfunktion und es bestanden häufiger Transaminasenerhöhungen. Bei gleichzeitiger Gabe von Statinen klagten die Patienten vermehrt über Muskelbeschwerden.

MEHR ZU Risiken von Bempedoinsäure:

In der Studie CLEAR Outcomes (15) war Bempedoinsäure bei Patienten, die **keine Statine oder nur Statine in sehr niedriger Dosis** einnahmen, überwiegend gut verträglich. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse traten unter Bempedoinsäure nicht gehäuft auf. Auch Studienabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in beiden Studienarmen gleich häufig. Die Anzahl neudiagnostizierter Fälle von Diabetes mellitus war unter Bempedoinsäure nicht erhöht. Unter Bempedoinsäure bestand jedoch eine signifikante Häufung von renalen Ereignissen, Gicht und Gallensteinen (siehe Tabelle 10). Entsprechend zeigte sich im Labor häufiger eine Hyperurikämie (10,9 % vs. 5,6 %) und ein stärkerer Anstieg des Kreatinin-Werts (nach 6 Monaten: 0,05 mg/dl vs. 0,01 mg/dl). Außerdem bestand eine Häufung von Transaminasenerhöhungen $> 3 \times$ ULN. Es ist unklar, wie viele Patienten klinisch relevante, symptomatische Leber- oder Nierenfunktionsstörungen entwickelten. In den Studien CLEAR Serenity (117) und CLEAR Tranquility (118) (zusammen n = 613) war eine Häufung von Anämien aufgefallen (0,7 % vs. 0 %), die ebenfalls in den gepoolten Daten aus CLEAR Harmony (115) und CLEAR Wisdom (114) bestand (119) (siehe Tabelle 10). In der Publikation der Studie CLEAR Outcomes finden sich keine Angaben zu neu aufgetretenen Anämien bzw. Veränderungen des Hämoglobin-Werts.

Es liegen deutlich weniger Studiendaten zur **Kombinationstherapie von Bempedoinsäure mit Statinen in moderater bis hoher Dosierung vor**. Insgesamt entspricht das Nebenwirkungsspektrum in dieser Indikation der Gabe von Bempedoinsäure bei Statintoleranz. Allerdings scheint die Kombinationstherapie vermehrt zu muskulären Beschwerden zu

führen. Außerdem war die Abbruchrate unter der Kombinationstherapie höher als unter einer Statinmonotherapie (119) (siehe Tabelle 10). Pharmakokinetische Studien zeigten, dass Bempedoinsäure die Statinexposition erhöht. Nach Einschätzung der europäischen Arzneimittelagentur ist die erhöhte Statinexposition wahrscheinlich der Hauptgrund für die erhöhte Inzidenz von Muskelerkrankungen, die in der Kombination von Bempedoinsäure mit Statinen beobachtet wurde (119). Da Bempedoinsäure die Exposition von Simvastatin besonders stark erhöht, sollte die Simvastatindosis im Allgemeinen nicht mehr als 20 mg/Tag, in Ausnahmefällen maximal 40 mg/ Tag betragen (120).

Tabelle 10: Unerwünschte Ereignisse unter Bempedoinsäure (15;112;119)

Unerwünschte Ereignisse	keine Statine oder sehr niedrig dosierte Statine (CLEAR Outcomes (15), n = 13.970)	moderat- bis hochdosierte Statine (gepoolte Daten aus CLEAR Harmony (115) und CLEAR Wisdom (114), n = 3008)
	Bempedoinsäure vs. Placebo	Bempedoinsäure vs. Placebo
SUE	25,2 % vs. 24,9 %	16,0 % vs. 15,2 %
Abbruch aufgrund von UE	10,8 % vs. 10,4 %	10,9 % vs. 7,5 %
Muskuläre Ereignisse	15,0 % vs. 15,4 %	13,2 % vs. 10,2 %
Renale Ereignisse	11,5 % vs. 8,6 %	2,9 % vs. 1,3 %
Gicht	3,1 % vs. 2,1 %	1,4 % vs. 0,4 %
Cholelithiasis	2,2 % vs. 1,2 %	0,2 % vs. 0,5 %
Neudiagnostizierter DM	16,1 % vs. 17,1 %	3,1 % vs. 4,7 %
ALT / AST > 3 x ULN	4,5 % vs. 3,0 %	0,6 % vs. 0,3 %
Anämie	k. A.	2,8 % vs. 1,9 %

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; DM: Diabetes mellitus; k. A.: keine Angaben; SUE: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: unerwünschte Ereignisse; ULN: upper limit of normal

Fazit für die Praxis

Bempedoinsäure reduzierte bei Menschen mit hohem kardiovaskulärem Risiko, die keine andere lipidsenkende Therapie erhielten, geringfügig das Risiko für Myokardinfarkte: Erhielten 91 Personen mit hohem kardiovaskulärem Risiko über durchschnittlich 3,4 Jahre Bempedoinsäure, so wurde ein Myokardinfarkt verhindert. Im Unterschied zu Statinen senkte Bempedoinsäure nicht die Sterblichkeit und beeinflusste nicht signifikant das Risiko für Schlaganfälle. Unter Bempedoinsäure bestand ein erhöhtes Risiko für Gicht, Gallensteine und renale Ereignisse, bei gleichzeitiger Statintherapie auch für muskuläre Beschwerden.

Aufgrund fehlender Studiendaten ist es unklar, ob Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn es zusätzlich zu mindestens niedrig dosierten Statinen oder zusätzlich zu Ezetimib gegeben wird.

Bei Muskelbeschwerden unter Statinen sollte darüber aufgeklärt werden, welches Nutzen-Risiko-Verhältnis unter Bempedoinsäure zu erwarten ist im Vergleich zu einem erneuten Therapieversuch mit (niedrig dosierten) Statinen. Aus Sicht der AkdÄ setzt die Diagnose einer „Statinintoleranz“ voraus, dass mindestens zwei verschiedene Statine auch in niedriger Dosierung nicht vertragen wurden (siehe auch: [Klinische Überlegungen zur Statinintoleranz \(Primärprävention\)](#)).

Anhang A

Ergebnis der PICO-Priorisierung

Die Arbeitsgruppe entwarf zunächst 30 PICO-Fragen zu Fettstoffwechselstörungen, von denen im E-Mail-Umlaufverfahren zehn PICO-Fragen (gelb unterlegt) für den aktuellen Leitfaden ausgewählt wurden. Jedes Mitglied der Arbeitsgruppe konnte dabei für den prioritären Einschluss von zehn PICO-Fragen stimmen.

PICO	Intervention	Comparator	Population	Studientyp	Zustimmung Priorisierung
1	Statin niedrig-moderat	Placebo	Sekundärprävention	SR	2
2	Statin niedrig-moderat	Placebo	Primärprävention	SR	3
3	Statin hoch	Statin niedrig-moderat	Primärprävention	SR, RCT	6
4	Statin hoch	Statin niedrig-moderat	Sekundärprävention	SR, RCT	5
5	Statine zielwertgesteuert	Statine in fester Dosis	Sekundärprävention	SR, RCT	7
6	Statine zielwertgesteuert	Statine in fester Dosis	Primärprävention	SR, RCT	5
7	Statin (jede Dosis)	Placebo	Diabetes ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	RCT, SR	5
8	Statin (jede Dosis)	Placebo	chronische Niereninsuffizienz ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	RCT, SR	2
9	Statin (jede Dosis)	Placebo	Plaques (Carotis-US / Koronarangiographie) ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	RCT	2
10	Ezetimib plus Statin (jede Dosis)	Placebo plus Statin (jede Dosis)	KHK	RCT	4
11	Ezetimib plus Statin (jede Dosis)	Placebo plus Statin (jede Dosis)	keine KHK	RCT	2
12	Ezetimib plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	KHK	RCT	2
13	Ezetimib plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	keine KHK	RCT	0
14	Ezetimib	Placebo	Primärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT, SR	0
15	Ezetimib	Placebo	Sekundärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT, SR	0
16	PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Sekundärprävention	RCT	4
17	PCSK9-Hemmer plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Sekundärprävention	RCT	4
18	PCSK9-Hemmer plus Ezetimib	Placebo plus Ezetimib	Sekundärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT	1

PICO	Intervention	Comparator	Population	Studientyp	Zustimmung Priorisierung
19	Inclisiran plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Sekundärprävention	RCT	2
20	Inclisiran plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Sekundärprävention	RCT	2
21	Inclisiran plus Ezetimib	Placebo plus Ezetimib	Sekundärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT	0
22	Inclisiran plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Primärprävention	RCT	0
23	Inclisiran plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Primärprävention	RCT	1
24	Inclisiran plus Ezetimib	Placebo plus Ezetimib	Primärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT	0
25	Bempedoinsäure plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Sekundärprävention	RCT	3
26	Bempedoinsäure plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Sekundärprävention	RCT	1
27	Bempedoinsäure plus Ezetimib	Placebo plus Ezetimib	Sekundärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT	2
28	Bempedoinsäure plus Statin (maximal verträglich)	Placebo plus Statin (maximal verträglich)	Primärprävention	RCT	1
29	Bempedoinsäure plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Placebo plus Statin (maximal verträglich) plus Ezetimib	Primärprävention	RCT	1
30	Bempedoinsäure plus Ezetimib	Placebo plus Ezetimib	Primärprävention und Statinunverträglichkeit	RCT	0

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Statine

- Myopathie (Myalgie plus CK-Erhöhung)
- Rhabdomyolyse
- Hämorrhagischer Schlaganfall
- Neudiagnose Diabetes mellitus

Ezetimib

- Myopathie (Myalgie plus CK-Erhöhung)

PCSK9-Inhibitoren

- Myopathie (Myalgie plus CK-Erhöhung)
- lokale Injektionsreaktionen
- neurokognitive Störungen

Bempedoinsäure

- Myopathie (Myalgie plus CK-Erhöhung)
- Hyperurikämie
- Verschlechterung der Nierenfunktion

Recherchedokumentation

Recherche in Medline via Pubmed und der Cochrane-Datenbank

Es erfolgte eine strukturierte Recherche in Medline via Pubmed und der Cochrane Datenbank zu den vorab festgelegten PICO-Fragen. Die Suchstrategie wurde entsprechend den jeweiligen Datenbanken modifiziert.

Die Treffer bei Cochrane werden angegeben nach Bereinigung der Duplikate.

Zu Bempedoinsäure erfolgte ergänzend eine Suche in der Datenbank ClinicalTrials.

Die Screening- und Extraktionstabellen zu den jeweiligen PICO-Fragen werden separat auf der [AkdÄ-Website](#) publiziert.

Suchbegriffe

#1 Statine

„hmg-coa reductase inhibitors“ OR „hmg-coa reductase inhibitor“ OR statin OR statins OR simvastatin OR pravastatin OR atorvastatin OR fluvastatin OR rosuvastatin OR lovastatin OR pitavastatin OR cerivastatin

#1A Moderate bis geringe Dosis

„low-dose“ OR „low dose“ OR „low intens*“ OR „low-intens*“ OR „low intensity“ OR „low-intensity“ OR „moderate-dose“ OR „moderate dose“ OR „moderate intens*“ OR „moderate-intens*“ OR „moderate intensity“ OR „moderate-intensity“ OR „medium-dose“ OR „medium dose“ OR „medium intens*“ OR „medium-intens*“ OR „medium intensity“ OR „medium-intensity“ OR „middle-dose“ OR „middle dose“ OR „middle intens*“ OR „middle-intens*“ OR „middle intensity“ OR „middle-intensity“ OR „less statin“

#1B Hochdosis

„high-dose“ OR „high dose“ OR „high intensity“ OR „high-intensity“ OR „high intens*“ OR „high-intens*“ OR „more statin“

#1C Primärprävention

„primary prevention“ OR (primary AND prevention) OR (withou* AND „coronary artery disease“) OR (withou* AND „cardiovascular disease“) OR (withou* AND „coronary vascular disease“)

#2 Placebo

placebo OR plazebo OR „no treatment“ OR „usual care“

#3A Zielwert

target OR trageted OR targets OR targeting OR goal OR goals OR "goal-directed"

#3B LDL

„low density lipoprotein cholesterol“ OR ldl-c OR ldl OR „LDL cholesterol“

#4 Diabetes

"diabetes mellitus" OR t2dm OR t1dm OR "type 2 diabetes" OR "type 1 diabetes" OR diabetes

#5 Ezetimib

ezetimibe OR ezetimibe OR "cholesterol absorption inhibitor*" OR "inhibitor* cholesterol absorption"

#6 PCSK9-Hemmer

alirocumab OR evolocumab OR „PCSK9 inhibitor*“ OR „PCSK9-inhibitor*“ OR „proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitor*“ OR „PCSK9 inhibition“ OR „PCSK9-inhibition“ OR PCSK9i OR "PCSK9 monoclonal antibodies"

#7 Bempedoinsäure

"(ATP)-citrate lyase inhibitor" OR "ATP:citrate lyase inhibitor" OR bempedoic OR ETC-1002

#8 Klinische Endpunkte

death OR infarction OR stroke OR "coronary syndrome" OR revascularisat* OR "cardiovascular event*" OR „coronary event*" OR „cerebrovascular event*" OR "unstable angina" OR resuscitation OR bypass

#9 RCT

randomized OR randomised OR „at random“ OR randomly

#10 SR

„systematic review“ OR metaanalys* OR meta-analys* OR „pooled analys*" OR network

Suchstrategie, Treffer

PICO-2: Effektivität und Sicherheit von Statinen in der Primärprävention (SR)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #1C AND #2 AND #8 AND #10

PICO-2, SR	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	170	0
Volltextsichtung	10	21 (+ 8 Handsuche)	
Eingeschlossene Volltexte	3	9	

PICO-2: Effektivität und Sicherheit von Statinen in der Primärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #1C AND #2 AND #8 AND #9

PICO-2, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	nicht gesucht	377	0
Volltextsichtung nach Abstract-Screening	–	13	
Eingeschlossene Volltexte	–	1	

PICO-3/4: Effektivität und Sicherheit von Statinen in Hochdosis in der Primär- und Sekundärprävention (SR)

Suchzeitraum: 2012 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #1A AND #1B AND #8 AND #10

PICO-3/4, SR	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	95	4
Volltextsichtung	11	19 (+ 4 Handsuche)	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 3 (Primärprävention)	2	2	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 4 (Sekundärprävention)	1	3	

PICO-3/4: Effektivität und Sicherheit von Statinen in Hochdosis in der Primär- und Sekundärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2012 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #1A AND #1B AND #8 AND #9

PICO-3/4, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	205	11
Volltextsichtung	22	16 (+ 2 Handsuche)	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 3 (Primärprävention)	0	0	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 4 (Sekundärprävention)	5	1	

PICO-5/6: Effektivität einer Zielwertstrategie in der Primär- und Sekundärprävention (SR)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #3A AND #3B AND #8 AND #10

PICO-5/6, SR	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	121	0
Volltextsichtung	–	9 (+ 2 Handsuche)	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 5 (Sekundärprävention)	–	0	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 6 (Primärprävention)	–	2	

PICO-5/6: Effektivität einer LDL-Zielwertstrategie in der Primär- und Sekundärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #3A AND #3B AND #8 AND #9

PICO-5/6, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	249	13
Volltextsichtung	–	9	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 5 (Sekundärprävention)	–	3	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 6 (Primärprävention)	–	1	

PICO-7: Effektivität und Sicherheit von Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Primärprävention (SR)

Suchzeitraum: 2012 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #4 AND #8 AND #10

PICO-7, SR	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	229	0
Volltextsichtung	7	9 (+ 2 Handsuche)	
Eingeschlossene Volltexte	2	1	
Eingeschlossene Volltexte nach Bereinigung von Duplikaten	2		

PICO-7: Effektivität und Sicherheit von Statinen bei Patienten mit Diabetes mellitus in der Primärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #4 AND #8 AND #9

PICO-7, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	278	6
Volltextsichtung	3	4	
Eingeschlossene Volltexte	0	0	

PICO-10: Effektivität und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von Ezetimib bei Patienten mit KHK und vorbestehender Statintherapie (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #5 AND #8 AND #9

PICO-10, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	178	28
Volltextsichtung	6	18	
Eingeschlossene Volltexte	1	0	

PICO-16: Effektivität und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von PCSK9-Hemmern bei vorbestehender Statintherapie in der Sekundärprävention (RCT)

PICO 17: Effektivität und Sicherheit der zusätzlichen Gabe von PCSK9-Hemmern bei vorbestehender Statin- und Ezetimib-Therapie in der Sekundärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #1 AND #6 AND #8 AND #9

PICO-16/17, RCT	Leitlinien	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer in Medline/Cochrane	–	161	43
Volltextsichtung	14	21	
Eingeschlossene Volltexte, PICO 16	5	4	
Eingeschlossene Volltexte nach Bereinigung von Duplikaten, PICO 16	6		
Eingeschlossene Volltexte, PICO 17	0	1	

PICO-25: Effektivität und Sicherheit von Bempedoinsäure bei maximal verträglicher Statintherapie in der Sekundärprävention (RCT)

Suchzeitraum: 2017 bis 15.12.2021

Suchbegriffe: #7 AND #9

PICO-25, RCT	ClinicalTrials	Medline	Cochrane (ohne Duplikate)
Treffer	9	49 + (1 Handsuche)	13
Volltextsichtung	7		
Eingeschlossene Volltexte	6		

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
ACC	American College of Cardiology
ACL	ATP-Citrat-Lyase
AHA	American Heart Association
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
ALT	Alanin-Aminotransferase
AP	Angina pectoris
ARR	absolute Risikoreduktion
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen (Atherosclerotic Cardiovascular Disease)
CETP	Cholesterinester-Transfer-Protein
CI	Konfidenzintervall
CK	Kreatinkinase
CRP	C-reaktives Protein
CTT	Cholesterol Treatment Trialists'
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V.
DES	drug-eluting Stent
EAS	European Atherosclerosis Society
ESC	European Society of Cardiology
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HbA _{1c}	Hämoglobin A _{1c}
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
HR	Hazard Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL-C	Low Density Lipoprotein-Cholesterin
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACE	major adverse cardiac events
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Number needed to treat
NSTEMI	Nicht-ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
NVL	Nationale VersorgungsLeitlinie
OR	Odds Ratio
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCSK9	Proproteinkonvertase-Subtilisin/Kexin-Typ-9
PCI	perkutane Koronarintervention
PICO	Population-Intervention-Comparator-Outcome
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomised controlled trial)
RR	relatives Risiko

Abkürzung	Erläuterung
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	systematische Reviews
STEMI	ST-Strecken-Elevationsmyokardinfarkt
SUE	schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TIA	transitorische ischämische Attacke
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force

Literatur

- 1 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Familial hypercholesterolaemia: identification and management: www.nice.org.uk/guidance/cg71 (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Clinical guideline CG71; publiziert am 27. August 2008, aktualisiert am 4. Oktober 2019, NICE 2022.
- 2 Ludt S, Angelow A: Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (Hrsg.): S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention: <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/053-024> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). AWMF-Register-Nr. 053-024, DEGAM-Leitlinie Nr. 19, 2017.
- 3 Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42: 3227-3337.
- 4 National Institute for Health and Care Excellence (NICE): Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Clinical guideline CG181; NICE 2014.
- 5 Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK: <https://www.leitlinien.de/themen/khk> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Version 6.0, AWMF-Register-Nr.: nvl-004, ÄZQ 2022.
- 6 Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL et al.: 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/JADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285-e350.
- 7 Pina P, Lorenzatti D, Paula R et al.: Imaging subclinical coronary atherosclerosis to guide lipid management, are we there yet? *Am J Prev Cardiol* 2023; 13: 100451.
- 8 Lin JS, Evans CV, Johnson E et al.: Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018; 320: 281-297.
- 9 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation "Ezetimib AbZ 10 mg Tabletten". Stand: Januar 2021.
- 10 Amgen GmbH: Fachinformation "Repatha® 140 mg Injektionslösung im Fertigpen; Repatha® 420 mg Injektionslösung in einer Patrone". Stand: Februar 2022.
- 11 Daiichi Sankyo Europe GmbH: Fachinformation "Nilemdo 180 mg Filmtabletten". Stand: Oktober 2021.
- 12 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Praluent® 75 mg/150 mg/300 mg Injektionslösung in einem Fertigpen; Praluent® 75 mg/150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze". Stand: Dezember 2021.
- 13 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Glossar: Patientenrelevanter Endpunkt: <https://www.iqwig.de/sonstiges/glossar/patientenrelevanter-endpunkt.html>. Letzter Zugriff: 24. Januar 2023.
- 14 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA et al.: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019; 140: e596-e646.
- 15 Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353-1364.
- 16 Shea BJ, Reeves BC, Wells G et al.: AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
- 17 Healthcare Improvement Scotland (SIGN): Methodology Checklist 2: Controlled Trials: https://www.sign.ac.uk/media/1713/checklist_for_controlled_trials.doc. Letzter Zugriff: 24. Januar 2023.
- 18 Chou R, Cantor A, Dana T et al.: Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis no. 219. AHRQ Publication No. 22-05291-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2022.
- 19 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022; 400: 832-845.
- 20 Chou R, Dana T, Blazina I et al.: Statin use for the prevention of cardiovascular disease in adults: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. Evidence Synthesis No. 139. AHRQ Publication no. 14-05206-EF-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2016.
- 21 Kitaz GD, Nightingale P, Armitage J et al.: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1437-1449.
- 22 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.
- 23 ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: 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.
- 24 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.
- 25 Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Issue 1: CD004816.
- 26 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.
- 27 Yusuf S, Bosch J, Dagenais G et al.: Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 2021-2031.
- 28 Yourman LC, Cencer IS, Boscardin WJ et al.: Evaluation of time to benefit of statins for the primary prevention of cardiovascular events in adults aged 50 to 75 years: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2021; 181: 179-185.
- 29 Zhai C, Hou K, Li R et al.: Efficacy of statin treatment based on cardiovascular outcomes in elderly patients: a standard meta-analysis and Bayesian network analysis. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060520926349.
- 30 Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B et al.: Lipid-lowering agents in older individuals: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104: 1585-1594.
- 31 de Vries FM, Denig P, Pouwels KB et al.: Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72: 2365-2373.
- 32 Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Kearney PM, Blackwell L et al.: Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371: 117-125.
- 33 Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Mihaylova B, Emberson J et al.: The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380: 581-590.

- 34 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393: 407-415.
- 35 Cai T, Abel L, Langford O et al.: Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374: n1537.
- 36 Thakker D, Nair S, Pagada A et al.: Statin use and the risk of developing diabetes: a network meta-analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016; 25: 1131-1149.
- 37 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, Baigent C, Blackwell L et al.: 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.
- 38 U.S. National Library of Medicine (NLM), ClinicalTrials.gov: A Clinical Trial of STAtin Therapy for Reducing Events in the Elderly (STAREE): <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Stand: 1. Dezember 2022.
- 39 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.
- 40 Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL et al.: Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation* 2004; 110: 2809-2816.
- 41 Crouse JR, 3rd, Raichlen JS, Riley WA et al.: Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA* 2007; 297: 1344-1353.
- 42 Mercuri M, Bond MG, Sirtori CR et al.: Pravastatin reduces carotid intima-media thickness progression in an asymptomatic hypercholesterolemic mediterranean population: the Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study. *Am J Med* 1996; 101: 627-634.
- 43 Furberg CD, Adams HP, Jr, Applegate WB et al.: Effect of lovastatin on early carotid atherosclerosis and cardiovascular events. Asymptomatic Carotid Artery Progression Study (ACAPS) Research Group. *Circulation* 1994; 90: 1679-1687.
- 44 Chan KL, Teo K, Dumesnil JG et al.: Effect of lipid lowering with rosuvastatin on progression of aortic stenosis: results of the aortic stenosis progression observation: measuring effects of rosuvastatin (ASTRONOMER) trial. *Circulation* 2010; 121: 306-314.
- 45 Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE et al.: Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360: 1395-1407.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 Sever PS, Poulter NR, Dahlof B et al.: Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005; 28: 1151-1157.
- 50 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 End-points in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006; 29: 1478-1485.
- 51 Collins R, Armitage J, Parish S et al.: 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.
- 52 Wanner C, Krane V, Marz W et al.: Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 259-266.
- 53 Han BH, Sutin D, Williamson JD et al.: Effect of statin treatment vs usual care on primary cardiovascular prevention among older adults: the ALLHAT-LLT randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2017; 177: 955-965.
- 54 Logstrup BB, Olesen KKW, Masic D et al.: Impact of rheumatoid arthritis on major cardiovascular events in patients with and without coronary artery disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1182-1188.
- 55 Kitas GD, Nightingale P, Armitage J et al.: A multicenter, randomized, placebo-controlled trial of atorvastatin for the primary prevention of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: Supplementary Files. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 1437-1449.
- 56 Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials: Supplementary Appendix. *Lancet* 2022; 400: 832-845.
- 57 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.
- 58 Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd et al.: High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med* 2006; 355: 549-559.
- 59 Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V et al.: Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261.
- 60 Angelow A, Klotzer C, Donner-Banzhoff N et al.: Validation of cardiovascular risk prediction by the arriba instrument. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119: 476-482.
- 61 Score working group E. S. C. Cardiovascular risk collaboration: SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42: 2439-2454.
- 62 Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): Anlage III: Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften (§ 34 Absatz 1 Satz 6 und Absatz 3 SGB V), Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnungsweise von nicht verschreibungspflichtigen Arzneimitteln für Kinder bis zum vollendeten 12. Lebensjahr und für Jugendliche mit Entwicklungsstörungen bis zum vollendeten 18. Lebensjahr sowie Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse von sonstigen Produkten: https://www.g-ba.de/downloads/83-691-769/AM-RL-III-Verordnungseinschraenkungen_2022-11-08.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Stand: 8. November 2022.
- 63 Cheeley MK, Saseen JJ, Agarwala A et al.: NLA scientific statement on statin intolerance: a new definition and key considerations for ASCVD risk reduction in the statin intolerant patient. *J Clin Lipidol* 2022; 16: 361-375.
- 64 Meza-Contreras A, Wenczenovicz C, Ruiz-Arellanos K et al.: Statin intolerance management: a systematic review. *Endocrine* 2023; 79: 430-436.
- 65 Was tun bei Muskelbeschwerden unter Statinen? arznei-telegramm 2016; 47: 103-105.
- 66 AbZ-Pharma GmbH: Fachinformation "Simvastatin AbZ Filmtabletten". Stand: Juni 2021.
- 67 Howard JP, Wood FA, Finegold JA et al.: Side effect patterns in a crossover trial of statin, placebo, and no treatment. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 1210-1222.

- 68 Bone HG, Kiel DP, Lindsay RS et al.: Effects of atorvastatin on bone in postmenopausal women with dyslipidemia: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4671-4677.
- 69 Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM et al.: Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004; 117: 823-829.
- 70 Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators, Baigent C, Keech A 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.
- 71 Byrne P, Demasi M, Jones M et al.: Evaluating the association between low-density lipoprotein cholesterol reduction and relative and absolute effects of statin treatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2022; 182: 474-481.
- 72 Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al.: Intensive treat-to-target statin therapy in high-risk Japanese patients with hypercholesterolemia and diabetic retinopathy: report of a randomized study. *Diabetes Care* 2018; 41: 1275-1284.
- 73 Nakamura H, Arakawa K, Itakura H et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1155-1163.
- 74 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.
- 75 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.
- 76 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.
- 77 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.
- 78 Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol Homocysteine Collaborative Group, Armitage J, Bowman L et al.: 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.
- 79 Im E, Cho YH, Suh Y et al.: High-intensity statin treatments in clinically stable patients on aspirin monotherapy 12 months after drug-eluting stent implantation: a randomized study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2018; 71: 423-431.
- 80 Search Study Collaborative Group, Bowman L, Armitage J et al.: Study of the effectiveness of additional reductions in cholesterol and homocysteine (SEARCH): characteristics of a randomized trial among 12064 myocardial infarction survivors. *Am Heart J* 2007; 154: 815-823.
- 81 Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN et al.: Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007; 115: 700-707.
- 82 Wang S, Xiu J, Liao W et al.: Relative effect of current intensive lipid-lowering drugs on cardiovascular outcomes in secondary prevention – a meta-analysis of 12 randomized trials. *Circ J* 2019; 83: 1356-1367.
- 83 Toyota T, Morimoto T, Yamashita Y et al.: More- versus less-intensive lipid-lowering therapy. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2019; 12: e005460.
- 84 Taguchi I, Iimuro S, Iwata H et al.: High-dose versus low-dose pitavastatin in Japanese patients with stable coronary artery disease (REAL-CAD): a randomized superiority trial. *Circulation* 2018; 137: 1997-2009.
- 85 Saito Y, Yamada N, Teramoto T et al.: Clinical efficacy of pitavastatin, a new 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, in patients with hyperlipidemia. Dose-finding study using the double-blind, three-group parallel comparison. *Arzneimittelforschung* 2002; 52: 251-255.
- 86 Koskinas KC, Siontis GCM, Piccolo R et al.: Effect of statins and non-statin LDL-lowering medications on cardiovascular outcomes in secondary prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 1172-1180.
- 87 Post Coronary Artery Bypass Graft Trial Investigators: The effect of aggressive lowering of low-density lipoprotein cholesterol levels and low-dose anticoagulation on obstructive changes in saphenous-vein coronary-artery bypass grafts. *N Engl J Med* 1997; 336: 153-162.
- 88 Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG): Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin – Arbeitspapier: <https://www.iqwig.de/projekte/ga05-01.html> (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). IQWiG-Berichte – Nr. 1; Stand: 15. August 2005.
- 89 Schmermund A, Achenbach S, Budde T et al.: Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113: 427-437.
- 90 Xie C, Zhu M, Hu Y, Wang K: Effect of intensive and standard lipid-lowering therapy on the progression of stroke in patients with coronary artery syndromes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiovasc Pharmacol* 2020; 75: 222-228.
- 91 Khan SU, Rahman H, Okunrintemi V et al.: Association of lowering low-density lipoprotein cholesterol with contemporary lipid-lowering therapies and risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011581.
- 92 Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al.: Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023; 329: 1078-1087.
- 93 Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al.: A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 9.
- 94 Hagiwara N, Kawada-Watanabe E, Koyanagi R et al.: Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin + ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. *Eur Heart J* 2017; 38: 2264-2276.
- 95 Amarenco P, Kim JS, Labreuche J et al.: A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2020; 382: 9.
- 96 Kim BK, Hong SJ, Lee YJ et al.: Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; 400: 380-390.
- 97 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.
- 98 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.
- 99 Rossebø 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.
- 100 Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2015; 372: 2387-2397.

- 101 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
- 102 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
- 103 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al.: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377: 633-643.
- 104 Janik MJ, Urbach DV, van Nieuwenhuizen E et al.: Alirocumab treatment and neurocognitive function according to the CANTAB scale in patients at increased cardiovascular risk: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2021; 331: 20-27.
- 105 Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC et al.: Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2017; 376: 1713-1722.
- 106 Schwartz GG, Steg PG, Szarek M et al.: Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2018; 379: 2097-2107.
- 107 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Alirocumab (Praluent®): Modul 4D – erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie – medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2727/2018-10-31_Modul4D_Alirocumab.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Stand: 31. Oktober 2018.
- 108 Amgen GmbH: Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Evolocumab (Repatha®): Modul 4 A – erwachsene Patienten mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie und einem sehr hohen kardiovaskulären Risiko, die mit der maximal tolerierbaren Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen – medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2349/2018-03-14_Modul4A_Evolocumab.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Stand: 14. März 2018.
- 109 Robinson JG, Farnier M, Krempf M et al.: Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372: 1489-1499.
- 110 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR): Praluent: Assessment Report – Variation: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/praluent-h-c-3882-ii-0042-epar-assessment-report-variation_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). EMA/152718/2019; Stand: 31. Januar 2019.
- 111 Giugliano RP, Mach F, Zavitz K et al.: Cognitive function in a randomized trial of evolocumab: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2017; 377: 633-643.
- 112 Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients: Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353-1364.
- 113 Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients: Protocol. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353-1364.
- 114 Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG et al.: Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 1780-1788.
- 115 Ray KK, Bays HE, Catapano AL et al.: Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2019; 380: 1022-1032.
- 116 Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK et al.: Bempedoic acid plus ezetimibe fixed-dose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27: 593-603.
- 117 Laufs U, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e011662.
- 118 Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ et al.: Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: A randomized, placebo-controlled study. *Atherosclerosis* 2018; 277: 195-203.
- 119 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR): Nilemdo: Assessment Report: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nilemdo-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). EMA/CHMP/86202/2020; Stand: 30. Januar 2020.
- 120 European Medicines Agency (EMA): European Public Assessment Report (EPAR): Nilemdo: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nilemdo-epar-product-information_de.pdf (letzter Zugriff: 24. Januar 2023). Stand: 8. April 2022.

Anhang B

Meldung von Nebenwirkungen

Bitte teilen Sie der AkdÄ Nebenwirkungen (auch Verdachtsfälle) mit. Sie können online über unsere Website www.akdae.de melden oder unseren Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird.

Benutzerhinweise

Die Medizin und das Gesundheitswesen unterliegen einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben immer nur dem Wissensstand zum Zeitpunkt des Redaktionsschlusses entsprechen können. Die im Leitfaden enthaltenen Dosierungsangaben sind Empfehlungen. Sie müssen dem einzelnen Patienten und seinem Zustand angepasst werden. Die angegebenen Dosierungen wurden sorgfältig überprüft. Trotz sorgfältiger Manuskripterstellung und Korrektur des Satzes können Fehler nicht ausgeschlossen werden. Da wir für die Richtigkeit dieser Angaben keine Gewähr übernehmen, bitten wir Sie dringend, die Dosierungsempfehlungen des pharmazeutischen Unternehmens zu beachten. Der Benutzer bleibt selbstverantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Autoren und Herausgeber übernehmen keine Verantwortung und keine daraus folgende Haftung für Personen-, Sach- oder Vermögensschäden, die auf irgendeine Art aus der Benutzung der in dem vorliegenden Leitfaden enthaltenen Informationen oder Teilen daraus entstehen.

Verzeichnis der Mitarbeiter/Autoren

Name	Fachrichtung
Dr. med. Natascha Einhart (Projektkoordination)	Fachärztin für Allgemeinmedizin, Referentin, Bundesärztekammer – Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Dr. med. Hans Wille (wissenschaftliche Leitung)	Facharzt für Innere Medizin, Facharzt für Klinische Pharmakologie, ordentliches Mitglied der AkdÄ
Dr. med. Günther Egidi	Facharzt für Allgemeinmedizin, außerordentliches Mitglied der AkdÄ
Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen	Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, außerordentliches Mitglied der AkdÄ
Dr. med. Andreas Klinge	Facharzt für Innere Medizin, Vorstandsmitglied der AkdÄ
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer	Facharzt für Klinische Pharmakologie, Facharzt für Pharmakologie und Toxikologie, Stellvertretender Vorsitzender der AkdÄ
Prof. Dr. med. habil. Ulrich A. Müller	Facharzt für Innere Medizin – Endokrinologie und Diabetologie, ordentliches Mitglied der AkdÄ

Die Autorinnen und Autoren bedanken sich für die aktive Beteiligung von Prof. Dr. Bernhard Rauch in der Phase der Literaturrecherche und Evidenzbewertung. An der abschließenden Formulierung des Leitfadens war er auf eigenen Wunsch nicht beteiligt.

Übersicht zu den Interessenkonflikterklärungen

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Dr. med. Natascha Einhart, Berlin	Nein	Ja: · Honorarvertrag Universitätsklinikum Dresden für die Mitarbeit an der Leitlinie EKIT-Hilfe (Evidenz- und konsensbasierte Indikationskriterien zur Hüfttotalendoprothese bei Coxarthrose).	· Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (bis 2021)	Nein	Nein
Dr. med. Hans Wille, Bremen	Nein	Nein	· Redaktionsmitglied der Zeitschrift „arznei-telegramm“ · Vorsitzender des Beschwerdeausschuss der Prüfstelle Ärzte/Krankenkassen in Bremen · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmakologie und Therapie (DGKI/Pha) · Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk) · Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Nein	Nein
Dr. med. Günther Egidi, Bremen	Nein	Nein	· Vorsitzender der Akademie für hausärztliche Fortbildung im Deutschen Hausärzteverband Bremen · Stellvertretender Sprecher der Sektion Fortbildung in der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) · Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Nein	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Berater Tätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Thomas Eschenhagen, Hamburg	Ja: · Honorar für Vorsitz beim Symposium der DGK-Herbsttagung von Novartis	Ja: · Beratertätigkeit zu den Themen Gentherapie von Kardiomyopathien für Dinaqor · Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats der Dinaqor	· Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Nein	Ja: · Geschäftsanteile Dinaqor
Dr. med. Andreas Klinge, Hamburg	Nein	Ja: · Referententätigkeit für das Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf · Referententätigkeit und Wissenschaftliche Leitung für das Diabeteszentrum Thüringen · Referententätigkeit für die Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)	· Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft der Hamburger Diabetes Schwerpunktpraxen · Externer Berater und Referent des Deutschen Diabetikerbundes LV Hamburg, Selbsthilfeorganisation · Geschäftsführer der Laborgemeinschaft Hamburg · Mitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) · Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernd Mühlbauer, Bremen	Nein	Ja: · persönliches Honorar für Beratungen der KV Bremen zum Thema AM · Wirtschaftlichkeit und Prüfwesen · Sitzungsgeld, Wissenschaftlicher Beirat des Zentralinstituts für die Kassenärztliche Versorgung in Deutschland	· Stellvertreter der Vorsitzender des Vorstandes der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie und Toxikologie (DGPT) · Mitglied des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk) · Mitglied der Gesellschaft für Toxikologische und Forensische Chemie (GTFCh) · Mitglied der amerikanischen Gesellschaft für Nephrologie	Ja: · KV Bremen, Pharmakotherapeutische Ärzteberatung	Nein

Name	Honorare für Vorträge, Stellungnahmen; Zuwendungen für die Durchführung von klinischen Auftragsstudien von pharmazeutischen Unternehmen, Medizinprodukteherstellern oder anderen Unternehmen	Persönliche Honorare (Fortbildungsveranstaltungen, Vorträge, Beratertätigkeiten)	Mitgliedschaften	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds
Prof. Dr. med. Ulrich A. Müller, Jena	Nein	<p>Ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gutachterfähigkeit für - Agenon Berlin - Stiftung Warentest - AkdÄ - Begutachtung wissenschaft. Texte für <ul style="list-style-type: none"> - John & Wiley Sons - Informa UK - BARMER - Stiftung Warentest - Fortbildung für <ul style="list-style-type: none"> - Diabeteszentrum Thüringen e.V. - Landesärztekammer Thüringen - Kassenärztliche Vereinigung Thüringen - AkdÄ 	<ul style="list-style-type: none"> · Mitglied der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG) · Mitglied der Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) · Mitglied des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin (EbM-Netzwerk) (bis 2021) · Mitglied der Thüringer Gesellschaft für Diabetes und Stoffwechsellkrankheiten · Mitglied des Diabeteszentrums Thüringen e.V. · Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Bernhard Rauch, Ludwigshafen	Nein	<p>Ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Beratertätigkeit für das Institut für Herzinfarktforschung Ludwigshafen im Auftrag von Abbott 	<ul style="list-style-type: none"> · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Prävention und Rehabilitation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (DGPR) · Fellow der European Society of Cardiology (ESC) · Mitglied der European Association of Preventive Cardiology (EAPC) · Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) · Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) 	Nein	<p>Ja:</p> <ul style="list-style-type: none"> · seit 2021 Beteiligung an „Fond-Sparen“, ausschließlich „grüne Fonds“

Impressum

© Bundesärztekammer 2023
1. Auflage 2023, Version 2.0

Herausgeber

Bundesärztekammer
(Arbeitsgemeinschaft der deutschen Ärztekammern)
Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin

Grafik & Layout, Satz, redaktionelle Bearbeitung

Dipl.-Biol. Henry Pachtl

Redaktionsschluss

1. Juni 2023

Anschrift der Redaktion

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
c/o
Bundesärztekammer
Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin
Telefon: 030 400456-500
Telefax: 030 400456-555
E-Mail: akdae@baek.de
www.akdae.de



Dieses Werk ist urheberrechtlich geschützt. Die dadurch begründeten Rechte, insbesondere die der Übersetzung, des Nachdrucks, des Vortrags, der Entnahme von Abbildungen und Tabellen, der Funksendung, der Mikroverfilmung oder der Vervielfältigung auf anderen Wegen und der Speicherung in Datenverarbeitungsanlagen, bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

