Universität Zürich[UZH]

HAUSÄRZTLICHE GUIDELINE

Departement für Innere Medizin

USZ Universitäts Spital Zürich

Dyslipidämie

Andrea Rosemann[1], Arnold von Eckardstein[2], Isabella Sudano[3], Oliver Senn[1,4], Thomas J. Rosemann[1,6], Thomas F. Lüscher[5], Lars C. Huber[1,6]

[1] Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz

[2] em.Professor für Klinische Chemie, Universität Zürich, Schweiz

[3] Klinik für Kardiologie, Universitätsspital Zürich, Schweiz

[4] Institut für Hausarztmedizin der Universität Zürich, Schweiz

[5] Royal Brompton & Harefield Hospitals GSTT, King's College and Imperial College London, London, United Kingdom

[6] Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz

Inhaltsverzeichnis

Präambel **2**
1. Einführung **2**
2. Diagnostik **3**
2.1. Screening 3
2.2. Labor 3
3. Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos **4**
3.1. Risikorechner, Scores 6
3.2. Risikomodifikatoren 7
4. Therapeutisches Vorgehen **8**
4.1. Behandlungsstrategie 8
4.2. Basis- und Lebensstil-Massnahmen 10
4.3. Medikamentöse lipidsenkende Therapie 11
5. Management der Dyslipidämie in speziellen klinischen Settings **16**
5.1. Familiäre Hypercholesterinämie 16
5.2. Ältere Patienten 16
5.3. Intensivierte Lipidsenkung nach akutem Koronarsyndrom 18
5.4. Herzinsuffizienz 18
5.5. Chronische Niereninsuffizienz 19
5.6. Lipoprotein(a) 19
5.7. Hypertriglyzeridämie (HTG) 20
5.8. Onkologische Patienten 20
5.9. Primärprävention bei HIV 21
5.10. Statin-assoziierte Myopathie (SAM) 21
6. Anhang **22**
ESC-Schema zur Bewertung von Empfehlungsstärke und Evidenzgrad 22
Abkürzungsverzeichnis **22**
Impressum **23**
Literatur **24**

Erstellt: 08/2026
© DIM-USZ 2026
www.guidelines-schweiz.ch

Präambel

Die Guideline (GL) «Dyslipidämie» des Departements für Innere Medizin (DIM) des Universitätsspitals Zürich (USZ) ist eine systematisch entwickelte Übersichtsarbeit auf der Basis internationaler Leitlinien, sowie von Daten aus Metaanalysen und Studien der besten verfügbaren Evidenz. DIM-GLs fokussieren sich auf die hausärztliche Grundversorgung und berücksichtigen Besonderheiten des Schweizer Gesundheitssystems.
Die DIM-GL «Dyslipidämie» orientiert sich analog der Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)[1] der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK) massgeblich an den Empfehlungen der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS), insbesondere deren GL zum Management von Dyslipidämien von 2019[2] mit dem Focused Update 2025[3] sowie der ESC-GL zur CV-Prävention von 2021[4] und zum Management von CVD bei Diabetikern von 2023[5]. Entsprechend den Quellleitlinien wird zu den Handlungsempfehlungen deren Empfehlungsstärke und Evidenzniveau graduiert nach dem ESC-Schema[2–5] angegeben (→ Anhang). Weitere Informationen zur Methodik der Guidelineerstellung des DIM finden sich unter www.guidelines-schweiz.ch.

1. Einführung

Kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular diseases, CVD) stellen weltweit die häufigste Todesursache dar[6]. In der Schweiz sind sie ebenfalls in der Mortalitätsstatistik führend mit fast ⅓ aller Todesfälle (20 000 in 2024) und der dritthäufigste Hospitalisierungsgrund[7]. Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen (Dyslipidämie) gehören zu den Hauptrisikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Ein erhöhter Cholesterinspiegel ist bei 17,4% der Männer und 12,2% der Frauen gemäss Bundesamt für Statistik (BFS) und Daten der Selbstdeklaration im Schweizer Gesundheitssurvey bekannt[7]. Nimmt man die nach ESC oder AGLA als pathologisch definierten Grenzwerte (LDL-C > 3 mmol/l oder Gesamtcholesterin > 5 mmol/l oder Non-HDL-C >3,8 mmol/l) und vergleichbare Länder mit etablierten Screening-Programmen zur Referenz, sind schätzungsweise sogar etwa 60% der Bevölkerung in der Schweiz von einer Dyslipidämie betroffen, ähnlich den Niederlanden und Dänemark[8]. Randomisierte Studien zur Primär- und Sekundärprävention zeigen, dass eine lipidsenkende Therapie (LLT, lipid-lowering therapy) das Risiko für CVD und auch für die CV-Mortalität und Gesamtmortalität reduziert[2]. Die absolute Risikoreduktion und damit die «number needed to treat» (NNT) hängt entscheidend vom CV-Gesamtrisiko der behandelten Patientinnen und Patienten, der Höhe der Ausgangs-Cholesterinkonzentration, dem Ausmass der Cholesterinsenkung und Behandlungsdauer ab und schwankt zwischen 52[9] und mehreren Hundert pro Jahr in Primärpräventionsstudien. Den grössten absoluten Nutzen findet man in Patientengruppen mit sehr hohem CV-Risiko wie z. B. mit bereits manifester atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD)[10]. Ein hohes oder sehr hohes Risiko haben auch Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (chronic kidney disease, CKD), familiärer Hypercholesterinämie (FH) und Diabetes mellitus (DM). Daher erfolgt die Entscheidung für eine Lipidsenkung risikoadaptiert und nicht allein auf der Basis der gemessenen Lipidwerte.

Die vorliegende DIM-GL soll Hilfestellung geben bei der Einschätzung des individuellen CV-Gesamtrisikos, um die Behandlungsnotwendigkeit zu klären. Sie gibt Orientierung über die verschiedenen zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren. Bei grenzwertigem Risikoprofil können zusätzlich Risikomodifikatoren – wie familiäre Belastung, Herkunft und Komorbiditäten sowie Biomarker wie erhöhtes hochsensitives(hs)-CRP oder Lipoprotein(a) (Lp[a]) – beim Therapieentscheid helfen. Zur Behandlung empfehlen inzwischen alle gängigen Guidelines ein zielwertorientiertes Vorgehen, bei dem die lipidsenkende Therapie und deren Intensität auf Grundlage der individuellen Risikokategorie erfolgen soll[2–5, 11].

2. Diagnostik

2.1. Screening

Indikationen zur Risikoabklärung[1, 4]:

- Altersunabhängig bei Personen mit wichtigen CV-Risikofaktoren (RF) wie:
  - Familienanamnese für vorzeitige CVD (bei ♂ < 55 und ♀ < 60 Jahren) oder FH
  - Dyslipidämie, FH, Hypertonie, Rauchen, DM, Adipositas
  - Komorbiditäten mit erhöhtem CV-Risiko: Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, CKD, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung, entzündliche Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Psoriasis, HIV-Infektion u. a.), obstruktive Schlafapnoe
- Asymptomatische Personen ohne CV-RF: ♂ > 40 und ♀ > 50 Jahren (oder postmenopausal)

Wiederholungsintervall in Abhängigkeit der Risikokategorie

- Alle 5 Jahre bei niedrigem Risiko, alle 2–5 Jahre bei intermediärem Risiko
- Bei hohem und sehr hohem Risiko je nach klinischer Situation

2.2. Labor

Für Screening und Risikoschätzung mit den Risikorechnern (diese basieren je nach Modell auf unterschiedlichen Parametern → Kapitel 3.1.) werden folgende Lipidbestimmungen empfohlen:

- **Gesamt-Cholesterin (TC)** ist ein Summationsparameter aller Lipoprotein-Fraktionen. TC wird benötigt zur Berechnung von Non-HDL-C oder LDL-C. Zur Beurteilung des CV-Gesamtrisikos ist TC nicht geeignet, da es sich bei erhöhtem Wert auch um ein erhöhtes HDL-C handeln könnte.
- **LDL-C** reflektiert ein direkt gefässschädigendes Lipoprotein und ist ein kausaler CV-RF; es stellt das primäre Mass der Risikoabschätzung und das primäre Therapieziel dar.
  - Eine Direktbestimmung kann im nicht-nüchtern gewonnen Blut erfolgen. Tests der 3. Generation gelten als zuverlässig bei Lipämie mit Triglyzerid (TG)-Werten bis zu 1000 mg/dl bzw. 11,3 mmol/l.
  - LDL-C kann auch berechnet werden. Die ▶Friedewald-Formel wurde für nüchterne Patienten validiert, ist jedoch unter Beachtung von Limitationen auch nicht-nüchtern anwendbar (beachte: die Berechnung ergibt falsche Ergebnisse bei TG-Konzentration >4,6 mmol/l und Chylomikronämie). Gegenüber der Friedewald- wird die ▶Sampson-Formel bevorzugt empfohlen[1, 11]. Sie liefert besonders für tiefere LDL-C-Werte und bei Hypertriglyzeridämie bis 9 mmol/l akkuratere Werte.
- **HDL-C:** Niedrige Werte (<1,0 mmol/l) sind ein Risikoindikator, sie weisen auf metabolische Probleme (bis 20% vermindert bei schlechter DM-Einstellung) und Inflammation hin, können aber auch bei konsumierenden Erkrankungen auftreten[12, 13]. Eine Anhebung reduziert das Risiko nicht wie Interventionsstudien zeigten. Personen mit höheren Werten haben ein niedrigeres CV-Risiko, allerdings scheint dies nur bis zu einer Schwelle von ca. 1,5 mmol/l zu gelten. Bei höheren Konzentrationen ändert sich das CV-Risiko nicht. Konzentrationen >1,9 mmol/l bei ♂ bzw. >2,4 mmol/l bei ♀ sind mit erhöhter CV- und totaler Sterblichkeit assoziiert[14].
- **Non-HDL-C (= TC – HDL-C)** summiert alles Cholesterin, welches nicht dem HDL-C zuzuordnen ist, d. h. in Apolipoprotein-B (ApoB)-haltigen Lipoproteinen transportiert wird. Nach heutigem Verständnis wirken alle ApoB-haltigen Lipoproteine pro-atherogen[15]. Dies umfasst zusätzlich zu LDL-C das Lp(a) sowie sog. Remnants (= «Rest-Cholesterin» in den triglyzeridreichen Lipoproteinen VLDL-C und IDL-C sowie Chylomikronen). Ohne Hypertriglyzerdiämie korreliert LDL-C sehr gut mit der ApoB-Konzentration. In klinischen Situationen mit hoher TG-Konzentration (wie bei metabolischem Syndrom, DM, Adipositas) trägt das Remnant-Cholesterin der TG-reichen Lipoproteine relevant zur Cholesterinexposition der Gefässwand bei. Non-HDL-C gilt deshalb ähnlich wie ApoB als Globalparameter für das lipidassoziierte Risiko[16]. Je höher die TG-Werte sind, desto grösser ist die Überlegenheit von Non-HDL-C gegenüber LDL-C zur Risikostratifizierung und Therapiesteuerung, zudem ist es ohne zusätzliche Analysekosten leicht zu berechnen. Auch bei CV-Ereignissen trotz niedrigem LDL-C ist eine Bestimmung von Non-HDL-C indiziert.
- **Triglyzeride (TG)** sind RF für CVD und akute Pankreatitis. Bei Werten <1,7 mmol/l besteht ein geringes Risiko. Das CV-Risiko steigt kontinuierlich bis etwa 5 mmol/l, danach nicht mehr wesentlich, während das Risiko für eine Pankreatitis kontinuierlich zunimmt und bei >10 mmol/l sehr hoch ist. Das CV-Risiko ist nicht auf die

TG selbst zurückzuführen, sondern auf das in den triglyzeridreichen Lipoproteinen enthaltene Cholesterin, das auch als Remnant-Cholesterin bezeichnet wird[17]. Da bei steigender TG-Konzentration nicht unbedingt die Zahl der Partikel zunimmt, sondern evtl. nur deren Beladung mit TG, kann das TG-assoziierte CV-Risiko besser über Non-HDL-C abgeschätzt werden.

- **Lipoprotein(a) (Lp[a])** ist ein unabhängiger genetischer RF für ASCVD und Aortenklappenstenose. Die Bestimmung sollte nach aktuellen ESC-GLs[2] mindestens 1-mal im Leben jedes Erwachsenen erfolgen. Da Lp(a) postmenopausal ansteigen kann, ist bei Frauen ggfs. eine zweite Messung sinnvoll, v. a. wenn die Werte vor der Menopause grenzwertig waren. Weiteres zu Lp(a) im → Kapitel 5.6.

In Analogie zu Non-HDL-C ist **Apolipoprotein B (ApoB)** bei hohen TG-Werten oder niedrigen LDL-C-Werten dem LDL-C in der Aussagekraft für das lipidassoziierte Risiko überlegen. ApoB misst die tatsächliche Anzahl aller atherogenen Lipoproteinpartikel im Blut. Es ist der beste Risikoprädiktor, die Analyse ist jedoch etwa 10-mal so teuer wie LDL-C und die individuelle Risikovorhersage gegenüber Non-HDL-C nicht klinisch relevant verbessert, sodass es derzeit keine Empfehlung zur routinemässigen Bestimmung gibt.

Abnahmebedingungen und Labormonitoring unter Therapie

- Nach einer Konsensus-Empfehlung von EAS und European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM)[8] kann die Untersuchung der Lipidwerte im **nicht-nüchtern** Blut erfolgen. Da sich die Werte nach Mahlzeiten nicht signifikant ändern (TC, LDL-C, Non-HDL-C bis max. 0,2 mmol/l; unverändert bei HDL-C, Apolipoprotein A1 und B sowie Lp[a]), ist die Implikation auf das CV-Gesamtrisiko in der Regel klinisch nicht relevant oder Therapie-entscheidend.
- Wenn die Konzentration der TG im nicht-nüchternen Plasma >5 mmol/l liegt, wird eine Wiederholung des Lipidprofils im nüchternen Zustand empfohlen.
- **Vor Therapie** sollte der Lipidstatus mindestens 2 × im Abstand von 1–12 Wochen untersucht werden.
- **Kontrollen des Lipidstatus** zur Beurteilung von Interventionsmassnahmen sollten in einem Steady State erfolgen, was etwa 4–6 Wochen nach einer Veränderung vorliegt. Nach Erreichen der Zielwerte ist im Langzeitverlauf eine Kontrolle 1×/Jahr ausreichend, ausser bei besonderen Gründen (z. B. neue CV-Events). Von Bedeutung ist die relativ grosse Abhängigkeit der LDL-C-Bestimmung von Messmethoden verschiedener Testhersteller, sodass wenn möglich, Serienmessungen immer im selben Labor durchgeführt werden sollten.
- **CK, Leberenzyme und Glykämie unter Statin** sollten vor Therapie als Referenzwerte für den Verlauf bestimmt werden. Die CK bedarf keiner Routine-Kontrolle, nur bei Auftreten von Myalgien. Leberenzyme (ALT) sollten 8–12 Wochen nach Therapiebeginn oder Dosisanpassungen kontrolliert werden, Langzeitkontrollen sind ansonsten nicht empfohlen. Eine Glykämie-Kontrolle (Nüchternglukose und/oder HbA1c) sollte 1×/Jahr routinemässig erfolgen, bei Risikopatienten mit Prädiabetes oder Metabolischem Syndrom in kürzerem Intervall. Massnahmen bei pathologischen Werten unter → Kapitel 4.3.1. Statine.

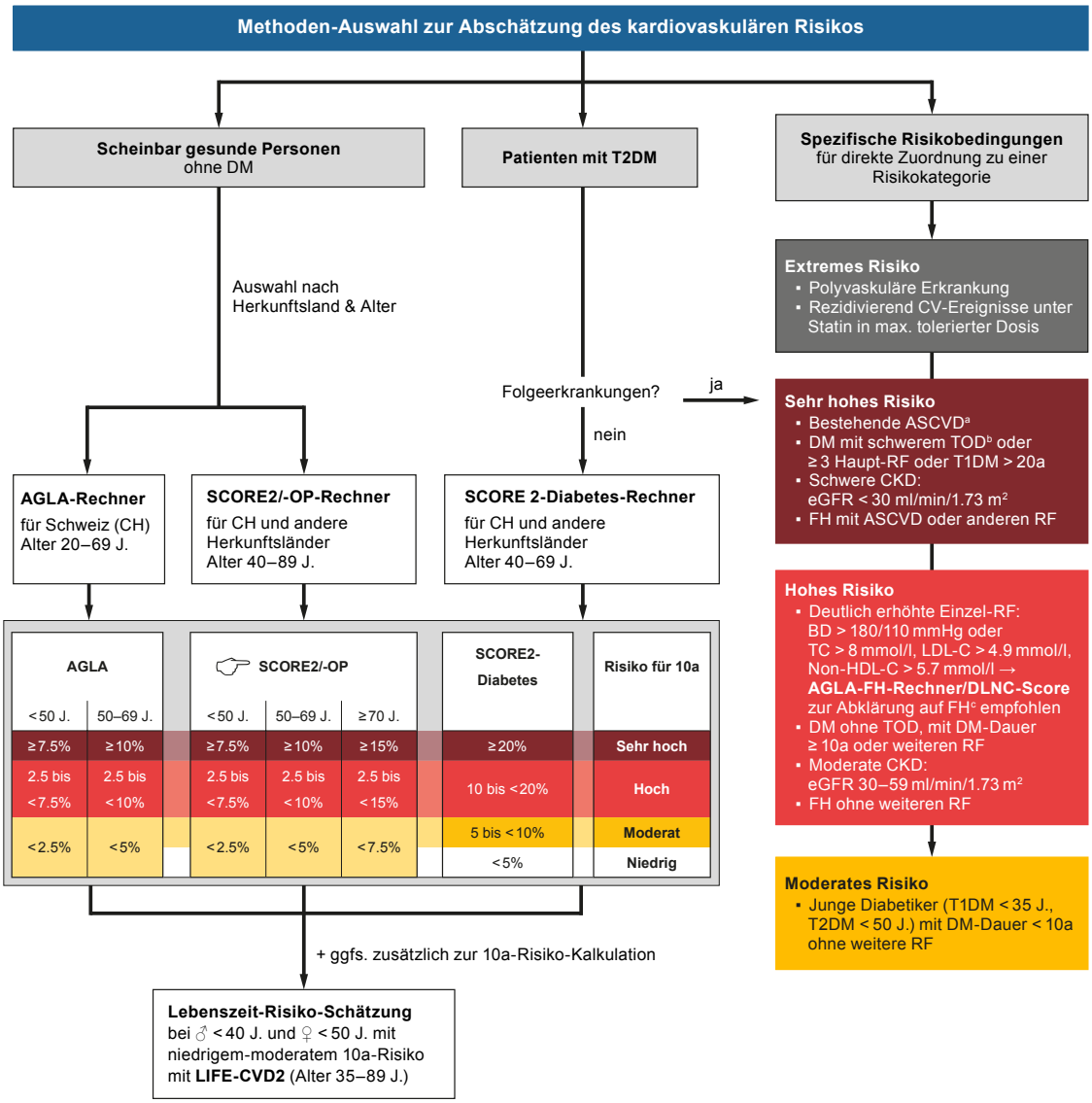
3. Einschätzung des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Das Ziel der CV-Risikoabschätzung besteht darin, Personen mit erhöhtem Risiko zu identifizieren, die von Massnahmen zur Lipidsenkung und anderer modifizierbarer Ursachen für eine ASCVD profitieren könnten.

Bei der systematischen Risikostratifizierung (►Abbildung 1) werden Patienten mit bestimmten Krankheiten wie einer bestehenden ASCVD, DM mit Endorganschaden, mittel- bis schwerer CKD und FH sowie mit deutlich erhöhten Einzel-RF (Blutdruck [BD] >180/110 mmHg, TC >8 mmol/l, LDL-C >4,9 mmol/l, Non-HDL-C >5,7 mmol/l) als Personen mit einem hohen oder sehr hohen CVD-Risiko betrachtet (I A) und direkt einer entsprechenden Risikokategorie zugeordnet[3, 4]. Bei scheinbar gesunden Personen und DM ohne Folgeerkrankungen helfen Risikorechner bei einer ersten Einschätzung des persönlichen Risikos, um in der Primärprävention über eine Behandlungsnotwendigkeit zu entscheiden. Es ist zu bedenken, dass es sich dabei um eine rein statistische bevölkerungsbasierte Risikobewertung handelt und ggfs. individuelle Faktoren nicht vollständig berücksichtigt werden. Für Personen nahe an therapeutischen Entscheidungsschwellen oder mit moderatem Risiko kann

man als Risikomodifikatoren betrachtete klinische oder demographische Zustände sowie ausgewählte Biomarker und Bildgebung zusätzlich einbeziehen (IIa B), um das individuelle Gesamtrisiko genauer zu bestimmen (→ Kapitel 3.2.). Ihr Vorliegen kann zur Anpassung der Risikokategorie führen und somit Entscheidungen über lipidsenkende Massnahmen beeinflussen.
Die kumulative Exposition gegenüber erhöhten Lipidwerten in jungen Jahren, zum Beispiel wegen einer FH, ist mit einem höheren ASCVD-Risiko im späteren Leben verbunden [18, 19]. Empfehlungen zu Therapiebeginn und zur erforderlichen Intensität der Lipidsenkung sollten daher auch das individuelle Lebenszeitrisiko («cholesterol life years») im Fokus haben und nicht nur ein wie mit den meisten Risikomodellen kalkuliertes 10-Jahres-Risiko.

Abbildung 1: Risikostratifizierung [1, 3–5]



☞ **Hinweis zum SCORE2/-OP:** die Tabelle enthält die altersabhängigen Cut-off-Werte der publizierten Score2-Kalkulatoren der ESC (Punkte-Tafeln/ online-Rechner HeartScore) gemäss ESC-Präventionsleitlinie 2021. Eine Anpassung, an die in der ESC-Dyslipidämie-GL 2025 neu eingeführten Risikoschwellen, ist bislang nicht erfolgt (Risiko niedrig: <2%, moderat 2 bis <10%, hoch 10 bis <20%, sehr hoch: ≥20%). Weitere Erläuterungen dazu im Text.

a. **ASCVD**, atherosklerotische CV-Erkrankung, klinisch oder eindeutig durch Bildgebung nachgewiesen mit
- St.n. akutem MI, akutes oder chronisches Koronarsyndrom, Revaskularisation, Schlaganfall, TIA, Aortenaneurysma, PAVK
- Im Imaging für CV-Ereignisse prädiktive Befunde: signifikante Plaques (definiert mit >50% Stenose) in Koronarangiographie, Koronar-CT, Karotis- oder Femoral-Sonographie oder deutlich erhöhter CAC-Score (>300)

b. **TOD**, total organ damage: Endorganschaden definiert als Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie

c. **FH**, familiäre Hypercholesterinämie: bei ausgeprägter Hyperlipidämie wird eine Abklärung auf FH mit dem AGLA-FH-Rechner gemäss den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)- Kriterien empfohlen

Weitere Abkürzungen: **BP** – Blutdruck; **CKD** – chronic kidney disease, chronische Nierenerkrankung; **DM** – Diabetes mellitus; **eGFR** – geschätzte (estimated) glomeruläre Filtrationsrate; **LDL-C** – Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin; **Non-HDL-C** – Non-High-Density-Lipoprotein-Cholesterin = TC minus LDL-C; **pAVK** – periphere arterielle Verschlusskrankheit; **RF** – klassischer bzw. Haupt-Risikofaktor; **TC** – Total-/Gesamt-Cholesterin; **T1DM** – Typ1 DM; **T2DM** – Typ2 DM.

3.1. Risikorechner, Scores

Risikorechner und klinische Scores basieren auf einer Risikoschätzung anhand von CV-RF. Das Alter ist der dominierende Faktor für das CV-Risiko, birgt aber auch Limitationen für die Aussagekraft der Risikorechner. Jüngere Personen haben in einem von den meisten Scores abgebildeten 10-Jahres-Zeitraum meist ein niedriges CV-Risiko, selbst wenn bei ihnen ihr langfristiges Risiko stark erhöhende RF vorliegen → d. h. bei Jungen weisen die 10-Jahres-Risikomodelle eine geringe Sensitivität auf mit der Gefahr das CV-Risiko zu unterschätzen und einer Unterbehandlung. Mit zunehmendem Alter steigt zunächst das CV-Risiko, bis dann in höherem Alter der Zusammenhang zwischen klassischen RF und CV-Risiko schwächer wird, erklärbar mit der steigenden nicht-CV-Mortalität durch konkurrierende Risiken → d. h. bei Älteren haben die Risikorechner eine geringe Spezifität mit potenzieller Überschätzung einer CV-Gefährdung.
Ein weiterer wichtiger Faktor ist das Herkunftsland. Kulturelle und soziale Unterschiede haben Einfluss auf das Basisrisiko. Selbst nach Anpassung des ursprünglichen Lebensstils persistiert ein durch genetische bzw. sozioökonomische Faktoren bedingtes Hintergrundrisiko.

Bei der Auswahl des geeigneten Risikoprädiktionsrechners gilt es daher zu berücksichtigen, für welche Altersgruppe und welches Herkunftsland der jeweilige Rechner validiert wurde.

3.1.1. Risikoeinschätzung bei scheinbar Gesunden (ohne DM)

In der Schweiz hat sich zur Risikokalkulation der ►AGLA-Score/-Rechner etabliert. Er basiert auf dem in den 1990er Jahren entwickelten und später für die Schweiz rekalibrierten PROCAM-Score. Merkmale sind:
- Berechnet das absolute Risiko über 10 Jahre für einen tödlichen oder nicht-tödlichen Myokardinfarkt (MI)
- Berücksichtigt die RF: Alter (anwendbar für 20–69 Jahre), Geschlecht, Rauchen, LDL-C, HDL-C, TG, BD, Familienanamnese (MI bei 1.° Verwandten vor dem 55.Lj. bei ♂ und vor dem 65.Lj. bei ♀).

Alternativ können die zur Risikoabschätzung scheinbar Gesunder von den ESC-GLs[3, 4] empfohlenen Risikoscores SCORE2 (Systematic Coronary Risk Evaluation 2)[20] für die Altersgruppe von 40–69 Jahren und SCORE2-OP (Older Persons)[21] von 70–89 Jahren verwendet werden (I B). Der ►SCORE2/-OP-Rechner bietet gegenüber anderen Risikokalkulatoren (SCORE, arriba-Rechner) den Vorteil, dass er auf aktuellen umfangreichen europäischen Langzeitdaten beruht, das Risiko länderspezifisch beurteilt und das Lebensalter stärker berücksichtigt (inklusiv konkurrierender nicht-CV-Risiken beim SCORE2-OP). Das Prädiktionsmodell umfasst 45 Länder, die in vier Risikoregionen (niedrig bis sehr hoch) eingeteilt sind, basierend auf ihrer CV-Sterblichkeitsrate. Für die Anwendung auf die Schweiz als Herkunftsland ist die Einordnung als Low-Risk-Region zutreffend. Weitere Merkmale des SCORE2/-OP-Schemas sind:
- Berechnet das absolute Risiko über 10 Jahre für MI, Schlaganfall (wird vom AGLA-Score nicht erfasst) oder tödliches CV-Ereignis
- Berücksichtigt die RF: Herkunft, Alter (40–89 Jahre), Geschlecht, BD, Non-HDL-C, Rauchen.

Durch die altersabhängige Zuordnung zu SCORE2 respektive SCORE2-OP wurde dem Bestreben Rechnung getragen, eine Untertherapie bei Jungen sowie Übertherapie bei Älteren zu vermeiden. SCORE2 war als kontinuierlicher Risikoprädiktor konzipiert, die Cut-offs für Risikokategorien wurden erst später durch Leitlinien festgelegt. Die ESC-Präventionsleitlinie 2021 führte altersabhängige Schwellenwerte ein[4]. Die Schwellen wurden so gewählt, dass die klinische Bedeutung eines Risikos altersübergreifend vergleichbar bleibt. Die AGLA schloss sich zur Harmonisierung mit dem SCORE2 in der Version 2025 diesem Prinzip an[1]. Trotzdem können die jeweiligen Risikorechner beim gleichen Patienten unterschiedliche Risikokategorien ergeben. Gründe hierfür sind Unterschiede in den Algorithmen und Endpunkten. Zudem wurden nun in der ESC-Dyslipidämie-GL 2025 die Risikoschwellen neu festgelegt[3]. Diese GL verwendet fixe SCORE2-Grenzen, die nicht auf einer eigenständigen Validierung des SCORE2-Modells beruhen, sondern einer pragmatischen Umrechnung der SCORE-basierten Kategorien der früheren ESC-GL-Version von 2019[2]. Da das Gesamtrisiko für CVD etwa 2–3 mal höher als das für rein tödliche CV-Ereignisse angenommen wird, wurden bis dato auf dem SCORE (erfasst nur die Sterblichkeit) basierende Schwellenwerte für den SCORE2/-OP (schliesst nicht-letalen MI und Schlaganfall ein) verdoppelt. Die Autoren begründen ihr Vorgehen mit dem Ziel, einer Kontinuität der

bisherigen LDL-C-Zielwerte unter Berücksichtigung des Gesamtkrankheitsrisikos von ASCVD, sowie einer klinisch einfachen Handhabung.

Daraus resultiert für den Praxisalltag der Konflikt einer Inkonsistenz der Risikobeurteilung und diskrepanter Risikoschwellen. Abhängig davon, welche Leitlinie konsultiert wird, kann dies Auswirkungen auf die Kommunikation des Risikos, die Intensität präventiver Massnahmen und die Ableitung von LDL-C-Zielwerten haben. Solange die ESC diese Inkonsistenz nicht harmonisiert oder ihren online-Rechner HeartScore anpasst, wird man im klinischen Alltag die verschiedenen Systeme parallel berücksichtigen müssen (Methoden und unterschiedliche Schwellenwerte dargestellt in ►Abbildung 1). Zum Umgang mit abweichenden Kategorisierungen empfiehlt es sich, zusätzlich das lebenslange Risiko (→ Kapitel 3.1.3.) sowie persönliche Risikomodifikatoren (→ Kapitel 3.2.) in die Risikobewertung einzubeziehen.

Zu beachten gilt auch, dass sowohl der AGLA- als auch SCORE2/-OP-Rechner aus Kohorten ohne klinische ASCVD sowie ohne Lipidsenker-Therapie abgeleitet und zur Risikoberechnung validiert sind. Sie eignen sich daher nicht zur dynamischen Verlaufskontrolle anhand von Werten unter LLT, das Risiko würde hier systematisch unterschätzt.

3.1.2. Risikoeinschätzung bei Diabetikern [1, 3, 5]

Diabetiker mit ASCVD oder schwerem Endorganschaden werden direkt in die sehr hohe Risikokategorie eingestuft. Der schwere Endorganschaden wird definiert als CKD mit eGFR <45 ml/min/1,73 m² unabhängig einer Albuminurie, oder eGFR 45–59 ml/min/1,73 m² und Mikroalbuminurie (ACR 30–300 mg/g), oder Proteinurie (ACR >300 mg/g), oder mikrovaskuläre Erkrankung an mindestens drei Stellen (z. B. Mikroalbuminurie plus Retinopathie plus Neuropathie).

Bei T2DM ohne ASCVD oder schwerem Endorganschaden empfehlen AGLA und die ESC-Diabetes-GL für CVD, das CV-Risiko mit dem ►SCORE2-Diabetes-Rechner abzuschätzen, der auf dem für Diabetiker rekalibrierten SCORE2-Risikomodell basiert

- Berechnet das absolute Risiko über 10 Jahre für MI, Schlaganfall oder tödliches CV-Ereignis
- Berücksichtigt die RF: Herkunft, Alter (40–69 Jahre), Geschlecht, BD, Non-HDL-C, Rauchen sowie Diabetes-spezifische Informationen (Alter bei Diagnosestellung, HbA1c und eGFR)

Demgegenüber stuft die ESC-Dyslipidämie-GL 2025 das CV-Risiko auch von Diabetikern ohne ASCVD und Endorganschaden direkt ein, anhand der Kriterien Diabetesdauer und evtl. weiterer CV-RF (►Abbildung 1).

3.1.3. Lebenszeitrisiko-Schätzung

Bei niedrigem bis moderatem Risiko in der Kalkulation mit den 10-Jahres-Risikomodellen sollen bei Männern <40 und Frauen <50 Jahren auch längerfristige Risiken abgeschätzt werden, insbesondere bei stark erhöhten RF. Eine Option ist die Simulation mit o. g. Risikorechnern mit einem Lebensalter von 60 Jahren bei gleichen RF. Alternativ nutzt man den ►LIFE-CVD2-Rechner, der auf der Weiterentwicklung und Rekalibrierung der SCORE2-Algorithmen für vier europäische Risikoregionen basiert [22, 23].

- Berechnet das individuelle CV-Lebenszeitrisiko und die CV-krankheitsfreie Lebenserwartung.
- Berücksichtigt Faktoren wie Herkunft, Alter (35–90 Jahre), Geschlecht, BD, Non-HDL-C, DM, Rauchen.
- Hilft den potenziellen Nutzen präventiver Massnahmen (wie Statintherapie oder Lebensstiländerungen) zu visualisieren und eignet sich auch zur Verlaufskontrolle unter Therapie.

3.2. Risikomodifikatoren

Risikomodifikatoren (►Tabelle 1) sind unabhängige, «nicht-klassische» RF für die Entstehung und Prognose einer ASCVD. Ihr Vorliegen kann dazu führen, dass eine Person in eine höhere Risikokategorie eingestuft wird, als der AGLA- oder SCORE2/-OP-Algorithmus allein ergeben würde. Bei Grenzfällen zur Initiierung oder Intensivierung einer Lipidtherapie, wie auch bei (insbesondere jungen) Personen mit moderatem Risiko, oder bei diskrepanten Ergebnissen der Risikorechner, ermöglichen sie eine individuellere und präzisere Risikostratifizierung und dienen als ergänzendes Instrument beim Therapieentscheid.

Tabelle 1: Risikomodifikatoren [3, 23]

Demografische/klinische Merkmale
■ Familiäre Vorbelastung mit vorzeitiger CV-Erkrankung (♂ <55 J. und ♀ <60 J.) ■ Ethnische Zugehörigkeit: ihr Einfluss kann durch Korrekturfaktoren (Basis: Niedrig-Risiko-Land) berücksichtigt werden: Südasien: CV-Risiko [%] × 1,3 (Indien, Bangladesh) bzw. × 1,7 (Pakistan) bzw. x 1,1 (andere asiatische Länder) China + Black African: × 0,7 Afrokaribik: × 0,8 ■ Psychosozialer Stress (z. B. Arbeitsstress, Überforderungsgefühl, Einsamkeit) ■ Soziale Benachteiligung, niedriger sozioökonomischer Status (v. a. Arbeitslosigkeit, niedriges Einkommen) ■ Adipositas ■ Bewegungsmangel ■ Chronische inflammatorische Erkrankungen (z. B. Rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmkrankheiten) ■ Schwere psychiatrische Erkrankungen ■ Vorzeitige Menopause ■ Präeklampsie oder andere hypertensive Schwangerschaftserkrankungen ■ Infektion mit HIV ■ Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Biomarker
■ Anhaltend erhöhte hs-CRP-Werte (>2 mg/l) ■ Erhöhtes Lp(a) [> 50 mg/dl (>105 nmol/l)]
Bildgebung
■ Herz-CT (nativ) mit Bestimmung des Koronararterienkalk (CAC)-Scores ■ Ultraschall der A. carotis und A. femoralis zur Plaque-Detektion

Bislang gibt es zwar keine randomisierten Studien, um zu belegen, dass ein Plaque-Screening bei Personen ohne ASCVD zur Einstufung des CV-Risikos und Steuerung der Therapie mit Lipidsenkern, das CV-Outcome verbessert. Es gibt jedoch Daten, dass eine subklinische Atherosklerose (SA), in koronaren oder in peripheren Gefässen, mit erhöhtem Risiko für CV-Ereignisse assoziiert ist [24, 25] und dass sich eine SA auch ohne klassische CV-RF entwickeln kann (z.B. infolge Entzündung oder genetischer Veranlagung).
Ein Koronararterien-Kalk (CAC, Agatston)-Score von ≥100 weist auf ein erhöhtes Risiko bei Personen ohne klinische ASCVD hin [26-28]; bei Werten > 300 scheint das Risiko sehr hoch, ähnlich dem von Patienten mit bekannter ASCVD in der Sekundärprävention [29]. Eine Plaquebelastung (an Karotis und/oder Femoralis) gilt als Nachweis eines arteriellen Organschadens und wird definiert als fokale Wandverdickung ≥50% im Vergleich zur benachbarten Gefässwand oder fokale Vorwölbung ≥1,5 mm im Ultraschall (die alleinige Verbreiterung der Intima-Media-Dicke ist kein anerkannter Risikomarker).
Vor diesem Hintergrund ist eine Bildgebung zur Detektion einer SA zwar nicht als allgemeines Screening indiziert, sollte aber an der Schwelle zu einer Behandlungsentscheidung erwogen werden, um besonders vulnerable Personen rechtzeitig zu erkennen und die Genauigkeit der CVD-Risikovorhersage zu verbessern [30]. Es ist zu beachten, dass eine Statintherapie zu einer Abnahme lipidreicher Plaques und Zunahme der Verkalkung führen kann, was auf eine Plaquestabilisierung hinweist. Bei bereits behandelten Patienten ist die Bestimmung des CAC-Scores zur Risikostratifizierung daher nicht sinnvoll [31].

4. Therapeutisches Vorgehen

4.1. Behandlungsstrategie

Zahlreiche RCTs und Mendelsche Randomisierungsstudien weisen auf einen kausalen Zusammenhang zwischen Höhe der LDL-C-Konzentration und dem Auftreten bzw. der Progression von CV-Erkrankungen hin [32–34]. Endpunktstudien unter Einsatz von Statinen und Bempedoinsäure in Monotherapie sowie durch Kombination von Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren mit Statin konnten jeweils eine Absenkung der CV-Ereignisrate unter einer LLT zeigen [35, 36].
Entscheidungsgrundlage für eine Therapie ist das CV-Gesamtrisiko. Intensität und Beginn der Behandlung hängen von der Risikoklassifikation und den Lipidwerten zur Baseline (unbehandelt) ab. Personen mit höherem CV-Risiko benötigen eine intensivere Cholesterinsenkung, um unter Therapie das gleiche absolute Rest-Risiko zu erreichen wie Personen mit niedrigerem Risiko. Die Risikoeinschätzung nach SCORE2/-OP oder AGLA

dient rein der Klassifikation vor Beginn der Lipidsenkung, nicht der Re-Evaluation unter Therapie. Man muss sich bewusst sein, dass das CV-Risiko ein Kontinuum ist und dass die Grenzwerte, die in Risikomodellen zur Einteilung verschiedener Risikostufen verwendet werden, teilweise willkürlich sind und auf jenen Risikoniveaus beruhen, bei denen in klinischen Studien ein Nutzen nachgewiesen wurde. Therapieentscheide sollen daher nicht allein auf Basis des 10-Jahres-Risikos, sondern insbesondere bei jungen Menschen und Personen mit Borderline-Risiko unter Berücksichtigung von individuellen Risikomodifikatoren und des Lebenszeitrisikos erfolgen.

Zielwert (Treat-to-Target, TTT) - versus Fixdosis (Fire-and-Forget) – Strategie

Zur Behandlung empfehlen inzwischen alle gängigen, evidenzbasierten GLs ein Zielwert (ZW)-orientiertes Vorgehen [2–5, 11]. Die Behandlungsziele sind der ▶Tabelle 2 zu entnehmen. LDL-C bleibt das primäre Therapieziel. Non-HDL-C (+0,8 mmol/l über LDL-C) und ApoB wurden lediglich als sekundäre Behandlungsziele definiert (da sie in RCTs nicht umfassend untersucht wurden); sie kommen bei Hypertriglyzeridämie zur Anwendung. Eine LLT ist dann besonders effektiv (niedrige NNT, grosse Anzahl verhinderter CV-Ereignisse), wenn der LDL-C-Wert bei hohem Ausgangsrisiko stark gesenkt wird [37]. Pro LDL-C-Senkung um 1 mmol/l wird das Risiko für CV-Ereignisse um etwa 22%, für CV-Tod um 20% und für die Gesamtmortalität um 10% gesenkt [10]. Mit der doppelten Zielvorgabe (LDL-ZW und -Reduktion von mindestens 50% zum Wert vor Therapiebeginn) soll für Personen mit hohem und sehr hohem Risiko gewährleistet werden, dass sie sowohl bei sehr hohem als auch bei bereits grenzwertigem oder niedrigem LDL-C-Ausgangswert eine substanzielle Absenkung erhalten. Wichtig ist auch, dass eine LLT, wenn indiziert, frühzeitig initiiert wird. Untersuchungen zeigen, dass die Reduktion des CV-Risikos durch eine vergleichbare Senkung atherogener Lipidspiegel bei jüngeren Menschen grösser ausfällt [38, 39]. Zudem ergeben sich im Langzeit-Follow-up entsprechender Studien Hinweise auf eine nachhaltige Verbesserung des CV-Outcomes auch nach Abschluss der Interventionsphase im Sinne eines sog. «lipid legacy effects» [40, 41].

Tabelle 2: Zielwerte für LDL-C, Non-HDL-C und ApoB [1–4, 11]

Risiko	Primärer Zielwert	Sekundäre Zielwerte [a]	
	LDL-C	Non-HDL-C	Apo-B
Extrem	<1.0 mmol/l	ND	ND
Sehr hoch	<1.4 mmol/l & [b]	<2.2 mmol/l	<65 mg/dl
Hoch	<1.8 mmol/l & [b]	<2.6 mmol/l	<80 mg/dl
Moderat	<2.6 mmol/l	<3.4 mmol/l	<100 mg/dl
Niedrig	<3.0 mmol/l	<3.8 mmol/l	ND

ND = nicht definiert; [a] bei Hypertriglyceridämie; [b] ≥50%ige Senkung gegenüber dem Ausgangswert

Manche Fachgesellschaften propagierten früher die «Fire-and-forget»-Strategie. Sie hat ihren Ursprung in der Diskussion um Ressourceneffizienz [42]. Fire-and-forget beschreibt den Ansatz, statt Titration nach Zielwert, von Beginn an eine Fixdosis-Statintherapie zu geben, die Notwendigkeit von Laborkontrollen entfällt dabei. Die Strategie wurde durch die 2013er ACC/AHA-GL publik, mit Neuauflage in 2026 schliessen sich die amerikanischen Dyslipidämie-GLs auf Basis der aktuellen Studienlage nun aber auch dem zielwertorientierten Konzept an [11]. Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM) hält an der Fixdosis-Therapie fest und empfiehlt für die Primärprävention ein Statin in einer moderaten Dosierung [43], in der Sekundärprävention soll über die Dosierung (Hochdosis vs. mittlere Dosis) partizipativ entschieden werden [44]. Non-Statin-Lipidsenker sind nach DEGAM nur bei Statin-Unverträglichkeit zu erwägen. Das Konzept ist insofern kritisch zu bewerten, dass eine fixe Statindosis individuell stark unterschiedliche LDL-C-Senkungen bewirkt und unterschiedliche Risikokategorien (primärpräventiv) unberücksichtigt bleiben. Somit besteht einerseits die Gefahr der Unterbehandlung, andererseits aber auch der Übertherapie, wie die LODESTAR-Studie zeigte [45, 46]. In diesem ersten RCT mit direktem Vergleich einer Zielwert- (<1.8 mmol/l) vs. fixen Hochdosis-Statintherapie bei KHK-Patienten zeigte sich kein relevanter Unterschied im primären kombinierten Endpunkt (Tod, MI, Schlaganfall und Koronarintervention) mit 8,1% vs. 8,7%, der intendierte Nachweis der Nichtunterlegenheit von Treat-to-Target war damit erbracht ($p < 0{,}001$). Der LDL-C-Wert lag knapp unter 1,8 mmol/l im Mittel, mit 60% im ZW-Bereich (in beiden

Gruppen). In der TTT-Gruppe erhielten nur 20% eine Zusatztherapie mit Ezetimib, die High-intensity-Statintherapie sollte primär das Maximum an wählbarer Therapieintensität sein, um Störfaktoren und Imbalancen durch Nichtstatine zu vermeiden. Die Verordnung hoher Statindosen war bei TTT seltener erforderlich (54% vs. 92%), das Nebenwirkungspotenzial damit geringer. Als Folge schnitt die fixe Hochdosis-Strategie beim kombinierten Sicherheitsendpunkt signifikant schlechter ab (8,2% vs. 6,1%; $p = 0{,}009$), insbesondere wegen höherer Diabetesinzidenz (7,0% vs. 5,6%).

Die LODESTAR-Studie demonstriert, dass die TTT-Strategie nicht zwangsläufig eine hochintensive Therapie bedeutet, sondern im Gegenteil, weil die individuelle Variabilität beim Therapieansprechen berücksichtigt wird, zu einer Dosiseinsparung und damit besseren Verträglichkeit beitragen kann. Auch gibt es Daten, die im Vergleich der Patientenkohorten eine bessere Adhärenz (adjustiertes Odds Ratio 2,51) sowie besseren Outcome für die Zielwert- vs. Fire-and-Forget-Strategie zeigen (Hazard Ratio [HR] für CVD oder CV-Tod 0,41, selbst nach Anpassung an Adhärenz und Basisrisiko für CVD)[47]. Randomisierte Studien wie Treat-Stroke-to-Target (TSTT) zeigen, dass bei ischämischem Schlaganfall oder TIA eine LDL-C-Senkung auf <1,8 mmol/l das Risiko für CV-Ereignisse effektiver senkt als ein ZW von 2,6 ± 0,26 mmol/l mit einer relativen Risikoreduktion von 22% (8,5% vs. 10,9%) und zusätzlichem Nutzen, wenn LDL-C ≥ 50% vom Ausgangswert gesenkt wurde[48]. In einem weiteren RCT mit LDL-C-ZW-Vergleich von <1,4 vs. <1,8 mmol/l bei Patienten mit ASCVD profitierte die intensive Zielgruppe hochsignifikant mit einer geringeren Inzidenz des primären Endpunkts (CV-Tod, MI, Schlaganfall, Revaskularisation oder Hospitalisation wegen instabiler Angina) nach 3 Jahren von 6,6% vs. 9,7% in der konventionellen Zielgruppe (HR 0,67; $p = 0{,}002$) und liefert damit Evidenz für die aktuellen GL-Empfehlungen nach dem Prinzip «the lower the better»[49].

Vor dem Hintergrund dieser Daten erscheint insbesondere bei hohem CV-Risiko und Sekundärprävention eine «One-Size-Fits-All»-Strategie problematisch. Im «Shared-decision»-Prozess ist es wichtig, diese Aspekte mit dem Patienten offen zu kommunizieren und bei Therapieentscheid (entgegen Empfehlung etablierter GLs) für «Fire-and-Forget» ist es indiziert, dies mit Gründen zu dokumentieren.

4.2. Basis- und Lebensstil-Massnahmen

Ursachen für eine sekundäre Dyslipidämie sollten vor Beginn einer LLT berücksichtigt und nach Möglichkeit behandelt werden:

- Sekundäre Hypercholesterinämie: Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, obstruktive Lebererkrankung (Cholestase), Anorexie
- Sekundäre Hypertriglyzeridämie: Alkoholismus, Adipositas, CKD, (schlecht kontrollierter) DM, Hypothyreose, Niereninsuffizienz, u. v. a.
- Nebenwirkung von bestimmten Medikamenten, z.B. Kortikosteroide, orale Kontrazeptiva, Thiazide, Betablocker, antiretrovirale Therapie, Retinoide, moderne Anti-Psychotika, u. a.

Lebensstil-Massnahmen stellen die Basis jeder Präventions- und Therapiestrategie bei Dyslipidämie dar. Die TG-Werte und HDL-C (konklusiv auch Non-HDL-C) können damit direkt beeinflusst werden, dagegen ist der Effekt auf LDL-C nur gering (max. 5–10% ↓) und auf Lp(a) fehlend. Ein gesunder Lebensstil verbessert nicht nur das Lipidprofil, sondern auch CV-RF wie BD, DM und Entzündungsmarker mit Einfluss auf die CV-Morbidität und -Mortalität. Empfohlene Lebensstil-Interventionen sind[1–4]:

- Rauchstopp: gilt als wirksamste aller Präventionsmassnahmen
- Bewegung: pro Woche mind. 150–300 min mässig intensive oder 75–150 min intensive aerobe Aktivität, zusätzlich Krafttraining an 2 oder mehr Tagen
- Ernährung: pflanzenbasierte mediterrane Kost, die reichlich Ballaststoffe (30–45 g/d), Fisch (1–2 × /Wo) und Nüsse (30 g/d) einbezieht, den Verzehr von rotem Fleisch einschränkt (300–500 g/Wo), trans-Fettsäuren meidet und gesättigte durch ungesättigte Fettsäuren ersetzt; gezuckerte Getränke sollen gemieden, der Alkoholkonsum auf 100 g/Wo begrenzt (oder bei Hypertriglyzeridämie gemieden) werden
- Körpergewicht: Ziel Normalgewicht (BMI 20–25 kg/m²) und Taillenumfang <94 cm (♂) und <80 cm (♀)
- Nahrungsergänzungsmittel oder Vitamine sollen wegen fehlender Wirksamkeit nicht zur CV-Risikosenkung oder Behandlung der Dyslipidämie eingesetzt werden (III B).

In Studien zu Nahrungssupplementen liegt keine überzeugende Evidenz für die Senkung des CV-Risikos vor, weder für klassische Omega-3-FS-Präparate noch Vitamine, Coenzym Q10, Antioxidanzien oder Pflanzenextrakte wie Kurkuma, Zimt und Knoblauch [50–52]. Vor diesem Hintergrund und aus ökologischer Sicht ist eine Einnahme von Fischölkapseln (⅛ des Weltfischfangs geht in deren Produktion) nicht zu rechtfertigen. Bei Omega-3-FS-Präparaten besteht zudem die Gefahr, in höherer Dosis Vorhofflimmern auszulösen, was das deutsche Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte zu einem «Rote Hand Brief» veranlasste.

4.3. Medikamentöse lipidsenkende Therapie

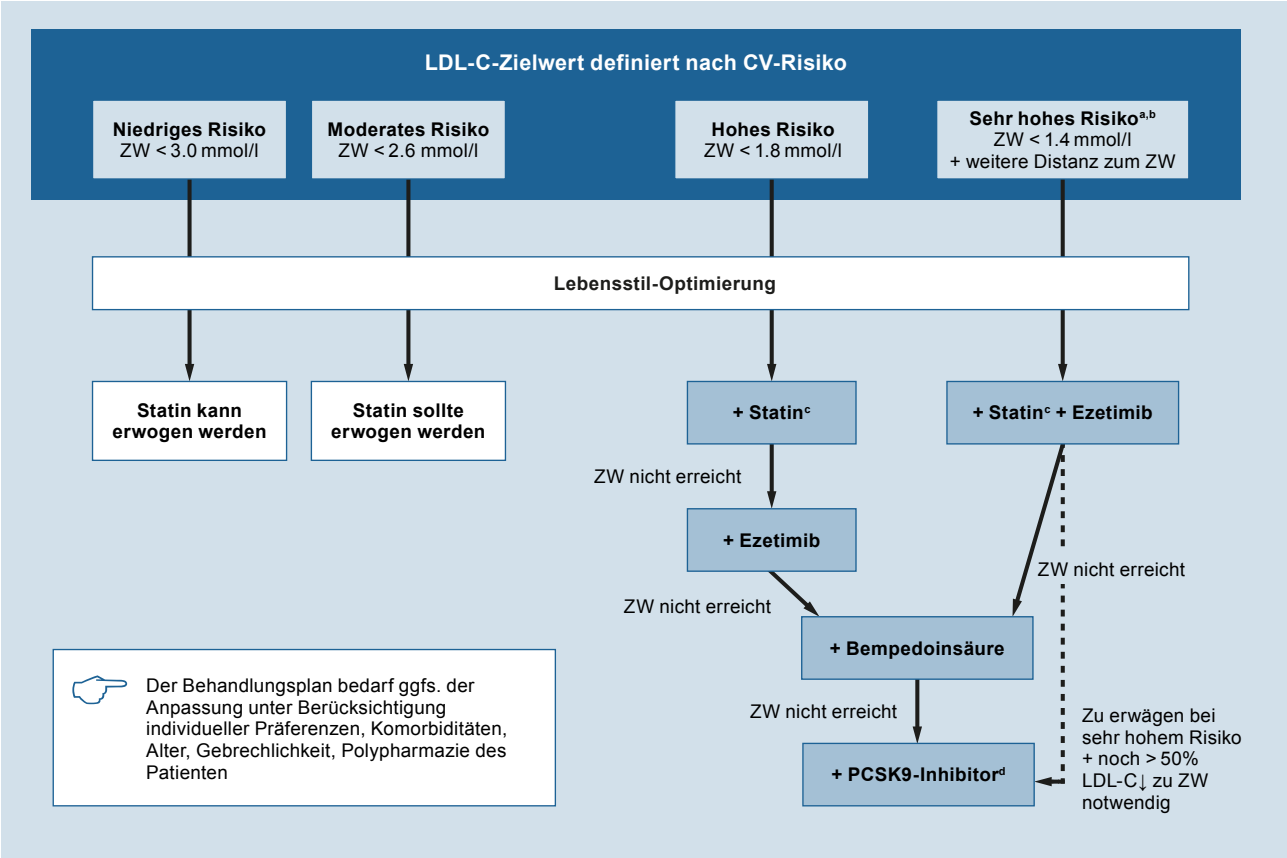
In der **Primärprävention** wird eine pharmakologische LLT empfohlen (I A) oder sollte erwogen werden [IIa A]
- bei sehr hohem Risiko und LDL-C ≥1,8 mmol/l [≥1,4 bis <1,8 mmol/l] mit ZW <1,4 mmol/l
- bei hohem Risiko und LDL-C ≥2,6 mmol/l [≥1,8 bis <2,6 mmol/l] mit ZW <1,8 mmol/l
- [bei mittlerem Risiko und LDL-C ≥2,6 bis <4,9 mmol/l mit ZW <2,6 mmol/l]
- [[bei niedrigem Risiko und LDL-C ≥3,0 bis <4,9 mmol/l mit ZW <3,0 mmol/l nur IIb-Empfehlung]].

In der **Sekundärprävention** mit etablierter ASCVD besteht ein sehr hohes CV-Risiko, Statine sind hier als Medikamente 1. Wahl in der LLT wegen ihrer pleiotropen/plaquestabilisierenden Wirkung auch dann indiziert, wenn die Lipidwerte nicht erhöht sind, angestrebt wird ein LDL-C-ZW <1,4 mmol/l (I A).
In eine Kategorie «Extremes Risiko» fallen Personen, die trotz Therapie mit Statin in maximal tolerierter Dosis wiederkehrende vaskuläre Ereignisse (innert 2 Jahre vom Indexereignis) erleiden sowie Patienten mit polyvaskulärer Erkrankung, die wie mehrere Studien und Registerdaten zeigen, selbst unter optimaler medikamentöser Kontrolle ein besonders hohes Risiko für weitere CV-Ereignisse haben. Für dieses Hochrisikokollektiv wird eine fakultativ noch intensivere Sekundärprävention empfohlen, wobei jedoch der Nutzen für eine LDL-C-Senkung <1mmol/l durch keine randomisierte kontrollierte Studie untersucht wurde (IIb).

Die Empfehlung zur LLT mit LDL-C-ZW <1,4 mmol/l bei ASCVD umfasst die **subklinische Atherosklerose** mit Befunden in der Bildgebung, die für klinische Ereignisse prädiktiv sind, wie z.B. signifikante Plaques (definiert durch Stenose >50%) in der Koronarangiographie oder im CT oder im Karotis- oder Femoral-Ultraschall oder ein deutlich erhöhter CAC-Score (>300) im CT [1, 3]. Die ACC/AHA-GLs 2026 empfehlen in noch früheren Stadien einer SA eine Intervention bei einem CAC-Score ≥100 oder ≥ 75. Perzentile mit einem LDL-C-ZW <1,8 mmol/l sowie bei CAC <100 oder <75. Perzentile oder Zufallsbefund auf nicht-kardialen CT-Scans eine moderate Statintherapie mit LDL-C-ZW <2,6 mmol/l [11].

Eine Reihe von Registerdaten wie die europäische DA VINCI-Studie [53] oder das FIRE-Projekt [54] in der Schweiz haben gezeigt, dass selbst bei Hochrisikopatienten, auch in der Sekundärprävention, die empfohlene Lipidsenkung oft nicht erreicht wird. In Abhängigkeit vom Absolutrisiko sollte ein individueller LDL-C-ZW definiert und eine daran adaptierte LLT-Strategie entwickelt werden. Wenn der LDL-C-ZW trotz maximal verträglicher Statin-Dosis nicht erreicht wird, sollen sequenziell Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren hinzugefügt werden (I A-Empfehlung; Behandlungsalgorithmus ►Abbildung 2). Die Medikamenten-Auswahl soll sich nach der Entfernung vom LDL-C-Ziel richten (►Tabelle 3). In bestimmten Konstellationen wird bereits initial eine Kombinationstherapie empfohlen (wie z.B. bei akutem Koronarsyndrom, ACS, oder bei sehr hohem Ausgangs-LDL-C).

Abbildung 2: Behandlungsalgorithmus [2–4]



a. Bei akutem Koronarsyndrom sollte möglichst schnell eine deutliche Absenkung erzielt werden, eine Kontrolle ist nach 4–6 Wo sinnvoll
b. Bei erneutem CV-Event innert 2a nach Indexereignis unter LLT kann eine intensivierte Therapie mit ZW <1,0 mmol/l erwogen werden
c. Hochwirksames Statin, z. B. Atorvastatin 40 mg, Rosuvastatin 20 mg
d. Nur bei sehr hohem Risiko und deutlicher Distanz zum Zielwert (Verordnungseinschränkung nach SL-Kriterien sind zu beachten)

Birgt ein zu niedriger LDL-C-Wert Risiken?

Angesichts der Empfehlung zu immer tieferen LDL-C-Werten nach dem Prinzip «the sooner, the lower, the better» werden oft Bedenken gegenüber einer zu starken Senkung (oft definiert als Werte <1,0–1,3 mmol/l) geäussert. Personen mit angeborenen Loss-of-Function-Mutationen des PCSK9-Gens haben lebenslang niedrige LDL-C- Werte bis 0.4 mmol/l bei Homozygotie, damit assoziiert wird eine signifikante Reduktion des Risikos für CVD bis >80% beobachtet ohne negativen Einfluss auf ihre hormonelle oder cerebrale Entwicklung und neurokognitive Funktion. Aus dieser Erkenntnis wurden die PCSK9-Inhibitoren entwickelt.

Selten gibt es Berichte über Gedächtnisverlust oder Verwirrtheit (brain fog) unter Statinen, die jedoch in klinischen Studien oft nicht eindeutig auf den niedrigen LDL-C-Wert zurückzuführen waren. Metaanalysen und Langzeitdaten aus Studien zeigen, dass das Risiko für Demenz oder kognitiven Abbau unter intensiver LDL-C-Senkung nicht steigt, im Gegenteil sogar das Demenzrisiko um 26–29% vermindern kann [55, 56], nach Einschätzung des ambitionierten Lancet-Komissionsbericht gemeinsam mit der Behandlung weiterer Demenz-RF sogar bis fast 50% [57]. Der Zeitpunkt, eine Reduktion von LDL-C besonders in der Lebensmitte (40–60 Jahre), scheint entscheidend zu sein, um das spätere Demenzrisiko zu senken [58, 59]. Auch pathophysiologisch ist ein Substratmangel für die Myelinproduktion wegen niedrigem LDL-C nicht nachvollziehbar, da das hierfür benötigte Cholesterin aufgrund der Blut-Hirn-Schranke nicht aus dem Blut aufgenommen, sondern lokal im Gehirn von Oligodendrozyten und Astrozyten neu synthetisiert wird. Es gibt jedoch Hinweise für ein erhöhtes Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle (HS), bisher nur belegt für Statine, bei niedrigem LDL-C <1,3-1,8 mmol/l [60, 61]. Nach Ergebnissen der SPARCL-Studie sind v. a. Patienten gefährdet, die bereits einen Schlaganfall (ischämisch oder hämorrhagisch) oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) erlitten hatten [62]. Einer Metaanalyse vom Inselspital Bern zufolge zeigte sich unter Statinen eine relative Risikozunahme für HS von 17% gegenüber Betroffenen ohne LLT, das absolute HS-Risiko war aber gering (0,03% höher als ohne Statin) [63]. Bei einer «number needed to harm» (NNH) von 3,333 pro 6,7 Jahre gegenüber einer NNT von 49 pro 5 Jahre, um ein ischämisches Ereignis zu verhindern, überwiegt der Nettonutzen einer Statintherapie, so die Autoren.

Unter anderen Lipidsenkern wurde kein erhöhtes HS-Risiko festgestellt. Analog belegen Langzeitdaten der FOURIER- bzw. FOURIER-OLE-Studie die Sicherheit einer PCSK9-Hemmertherapie mit Evolocumab unter anhaltend niedrigem Cholesterin (medianer LDL-C 0,8 mmol/l, 26% der Teilnehmer <0,5 mmol/l), insbesondere im Hinblick auf HS und Demenzrisiko[64]. Diskutiert wird, ob pleiotrope Effekte der Statine wie ihre antithrombotische und fibrinolytische Wirkung die Assoziation zu HS erklären.

Tabelle 3: Intensität lipidsenkender Therapien[3]

Therapie	LDL-C
Ezetimib (EZE)	≈ 20%
Bempedoinsäure (BA)	≈ 23%
Statin mittlerer Intensität	≈ 30%
EZE + BA	≈ 38%
Hochpotentes Statin	≈ 50%
Hochpotentes Statin + BA	≈ 58%
Hochpotentes Statin + EZE	≈ 60%
PCSK9-Antikörper (AK)	≈ 60%
Hochpotentes Statin + EZE + BA	≈ 68%
PCSK9-AK + EZE	≈ 70%
PCSK9-AK + EZE + BA	≈ 75%
Hochpotentes Statin + PCSK9-AK	≈ 75%
Hochpotentes Statin + EZE + PCSK9-AK	≈ 80%
Hochpotentes Statin + EZE + BA + PCSK9-AK	≈ 86%

4.3.1. Statine

Statine sind die Substanzklasse der ersten Wahl zur Lipidsenkung. Sie blockieren die HMG-CoA-Reduktase und hemmen damit die Cholesterinsynthese sowie die Bildung von Isoprenoiden, womit ein über die reine LDL-C-Senkung hinausgehender protektiver Effekt erklärt wird. Als pleiotroper Statineffekt sind eine Stabilisierung von Plaques, Verbesserung der Endothelfunktion sowie eine entzündungshemmende, antioxidative, antithrombotische und antiproliferative Wirkung beschrieben[65–67]. Eine Statinmonotherapie reduziert LDL-C bis zu 60%, TG 10–20%, HDL-C wird gering erhöht (5–10%), Bzgl. Lp(a) deuteten kleinere Studien darauf hin, dass Statine die Lp(a)-Konzentration leicht (bis 10%) erhöhen können, andere Daten aus sieben RCTs zu Statinen zeigten keinen Effekt auf Lp(a)[68, 69].

Statine unterscheiden sich pharmakologisch in ihrer Wirkstärke (a), der Fett- bzw. Wasserlöslichkeit (b), dem Metabolismus (c) und ihrer Halbwertszeit (d):

a. Wirkstärke: Die Intensität der LDL-C-Senkung hängt von der Wirkstärke (Potenz) der einzelnen Statine, der Dosierung und genetischen Veranlagung ab. Als hochpotent gelten Atorvastatin und Rosuvastatin.
   - Hochintensive Therapie (LDL-C↓ ≥50%): Atorvastatin 40–80mg, Rosuvastatin 20–40mg
   - Moderate Therapie (LDL-C↓ 30 bis <50%): Atorvastatin 10–20mg, Rosuvastatin 5–10mg, Fluvastatin 80mg, Pitavastatin 2–4mg, Simvastatin 20–40mg
   - Geringe Intensität (LDL-C↓ <30%): Fluvastatin 20–40mg, Pitavastatin 1mg, Pravastatin 10–20mg, Simvastatin 10mg
   - Eine Verdoppelung der Dosis steigert die LDL-C-Senkung um ca. 6% («6er-Regel»). Eine Kombination mit Nicht-Statin-Präparaten ist oft effektiver und mit weniger Nebenwirkungen behaftet als eine Ausdosierung der Statine.

b. Lipophilie vs. Hydrophilie:
   - Lipophile Statine sind Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin und Fluvastatin. Sie diffundieren leichter in Zellen, was mit einem höheren Risiko für muskuläre Nebenwirkungen verbunden sein kann.
   - Hydrophile Statine sind Pravastatin und Rosuvastatin. Sie reichern sich primär in der Leber an, was potenziell zu weniger systemischen Nebenwirkungen (weniger Muskelbeschwerden) führt.

c. Metabolisierung: Alle Statine – ausser Rosuvastatin, Pitavastatin, Pravastatin und Fluvastatin – werden hepatisch über Cytochrom P450 metabolisiert. Ebenfalls CYP3A4-metabolisierte Substrate können potenziell interagieren und das Risiko für Myopathie und Rhabdomyolyse erhöhen. Unter Statintherapie sollte deshalb bei jeder Medikamenten-Neuverordnung ein Interaktionscheck durchgeführt werden. Auch auf Grapefruit sowie ähnliche Zitrusfrüchte (Pomelo, Bitterorange) sollte verzichtet werden, da darin enthaltene Furocumarine das CYP3A4 und den Statin-Abbau in der Leber hemmen und deren Blutspiegel kritisch erhöhen können (lediglich o. g. Statine gelten in Kombination als sicher).
d. Halbwertszeit (HWZ): Die körpereigene Cholesterinsynthese ist nachts am höchsten, weshalb Statine mit kurzer HWZ (Simvastatin, Pravastatin und Fluvastatin) am Abend eingenommen werden sollten. Atorvastatin (ca. 14 Std.) und Rosuvastatin (ca. 19 Std.) können zu jeder Tageszeit eingenommen werden.

Sicherheit bzw. unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der Statine[70]:

- Muskelbeschwerden treten bei ca. 10% der Patienten auf. Sehr selten (ca. 1 pro 100 000 Patienten) kann es zur Rhabdomyolyse kommen. Details zu Statin-assoziierter Myopathie (SAM) unter → Kapitel 5.10.
- Leberwerterhöhungen haben eine Häufigkeit von ca. 2%. In den meisten Fällen sind sie klinisch irrelevant, das Risiko für schwere Hepatotoxizität liegt bei <0,001%.
  - Bei einer ALT-Erhöhung < 3 × ULN (d.h. über dem oberen Normwert) kann die Therapie fortgesetzt und soll der Wert nach 4–6 Wochen kontrolliert werden.
  - Bei einer ALT ≥ 3x ULN soll das Statin gestoppt oder die Dosis reduziert und der Wert nach 4–6 Wochen kontrolliert werden. Wenn sich die ALT normalisiert, kann eine Wiederaufnahme der Statintherapie oder eine LLT mit alternativen Substanzen erfolgen. Persistiert die ALT-Erhöhung, ist eine Abklärung auf weitere differentialdiagnostische Ursachen indiziert.
- Das Diabetesrisiko ist leicht erhöht mit ca. 0,2% pro Behandlungsjahr. Wenngleich ein new onset-Diabetes das CV-Risiko erhöht, überwiegt der Nettobenefit einer Statintherapie und empfehlen die Fachgesellschaften, dass eine Statinbehandlung nicht abgebrochen, sondern bei diesen Patienten das RF-Management intensiviert werden sollte.
- Der frühere geäusserte Verdacht auf ein erhöhtes Krebsrisiko gilt als widerlegt, er wird auf eine Fehlinterpretation epidemiologischer Zusammenhänge zurückgeführt, bei denen oft schon bestehende, unerkannte Tumorerkrankungen zu niedrigen Cholesterinwerten führten[71]. Verschiedene Studien deuten darauf hin, dass lipophile Statine das Risiko für das Entstehen bestimmter Tumore sogar senken oder deren Progression verlangsamen können (Magen-, Kolon-, Leber-, Mamma-Karzinom, Malignes Melanom)[72–75].

Als in ihrer Nebenwirkungsrate am besten verträglich gelten Pravastatin und Fluvastatin. Sie sind allerdings auch am wenigsten effektiv in Bezug auf LDL-C Senkung.

4.3.2. Cholesterinabsorptionshemmer Ezetimib

Ezetimib (EZE) hemmt die intestinale Resorption von Cholesterin und Phytosterinen, die Aufnahme fettlöslicher Vitamine wird nicht beeinträchtigt. EZE wird als Zweitlinien-Therapie empfohlen, additiv zu Statin bei nicht erreichtem Therapieziel oder als alternative Substanz bei Statinenintoleranz. In der Wirkung gibt es starke Unterschiede, da die Resorption des mit der Nahrung zugeführten Cholesterins individuell zwischen 10 bis 90% variiert[76]. Besonders effektiv ist der Einsatz bei sog. Hyperabsorbern sowie unter Statin-Therapie und im Alter >75 Jahre, wenn bedingt durch die Abnahme der endogenen Cholesterinbiosynthese die Cholesterinresorption zunimmt. EZE als Monotherapie senkt LDL-C um 15–22%, in Kombination mit einem hochpotenten Statin um 60–70%, HDL-C wird leicht erhöht (3%) und TG werden um 10% gesenkt[77]. Die Verhinderung CV-Ereignisse pro 1 mmol/l ezetimibbedingt gesenktem LDL-C deckt sich mit dem Effekt einer Statintherapie, wie die IMPROVE-IT-Studie belegt[78]. Eine Subgruppenanalyse der Studie zeigt, dass besonders Patienten ab 75 Jahren in der Sekundärprävention nach ACS von einer intensivierten LLT mit zusätzlich EZE vs. einer (Simva-) Statin-Monotherapie profitierten, mit einer um knapp 9% grösseren absoluten Risikoreduktion (38,9% vs. 47.6%; HR: 0,80; $p = 0{,}02$) CV-Ereignisse im Vergleich zu jüngeren Studienteilnehmern[79]. Der Therapievorteil war dabei nicht mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden.

4.3.3. Bempedoinsäure

Bempedoinsäure (BA) hemmt die Cholesterinsynthese, indem sie die ATP-Citrat-Lyase blockiert. Da sie als Prodrug spezifisch nur in der Leber durch das Enzym ACSVL1 aktiviert wird, das in Muskelzellen nicht vorhanden ist, bleibt die Cholesterinsynthese im Muskel ungestört und ist BA im Gegensatz zu Statinen muskelneutral. Auf Basis der CLEAR-Outcomes-Studie wird BA bei Statinintoleranz zur Primär- und Sekundärprävention empfohlen (I B). In der Studie an Patienten mit hohem CV-Risiko (45% Diabetiker, 70% St. n. CV-Ereignis) wurden der primäre Endpunkt (MACE-4) signifikant um 13% gesenkt (11,7% vs. 13,3%; HR 0,87 [95%-KI 0,79–0,96]; $p = 0.004$), MI (tödliche und nicht-letale) um 23% und koronare Revaskularisationen um 19%[80]. Die NNT lag bei 63 über 3,4 Jahre. BA hat keinen Effekt auf die Glucosetoleranz, UAW sind Erhöhungen der Leberenzyme, Kreatinin- und Harnsäurespiegel, erhöhte Rate von Gicht und Cholelithiasis. BA senkt LDL-C als Monotherapie um ca. 23%, in Kombination mit EZE um 38% und in der 3er-Kombination mit (wenn toleriert) hochpotentem Statin um 68%.
Limitatio des Bundesamts für Gesundheit (BAG) zur Vergütung, Stand 06/2026 (www.spezialitätenliste.ch): BA (Nilemdo®) und die Kombination BA+EZE (Nustendi®) werden für Patienten mit hohem und sehr hohem CV-Risiko zur Behandlung vergütet, wenn über mind. 3 Monate mit der maximal verträglichen Dosierung einer intensivierten LLT mit Statin + EZE (oder Monotherapie bei Unverträglichkeit) die LDL-C-ZW von 1,8 bzw. 1,4 mmol/l nicht erreicht werden; nach 6 Monaten ist ein Behandlungserfolg von ≥10% LDL-C↓ nachzuweisen; eine Vergütung in kombinierter Anwendung mit PCSK9-Inhibitoren ist ausgeschlossen.

4.3.4. PCSK9-Inhibitoren

PCSK9-Inhibitoren hemmen den lysosomalen Abbau von LDL-Rezeptoren, erhöhen damit deren Expression auf der Hepatozytenoberfläche und als Folge die Clearance von Cholesterin aus dem Blutkreislauf. Ausser lokalen Reaktionen an der Injektionsstelle (ca. 6%) und grippeähnlichen Symptomen (ca. 2%) wird die Behandlung gut vertragen und zeigt keine relevanten Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten.

Evolocumab und Alirocumab sind **monoklonale Antikörper (AK)** gegen PCSK9. Sie werden in Abständen von 2 bis 4 Wochen s. c. injiziert und senken LDL-C um ca. 60%, in Kombination mit Statin bis 80%, TG werden um ca. 25%, Lp(a) um 20–25% gesenkt, HDL-C wird gering erhöht (5–10%). In grossen Endpunktstudien konnte belegt werden, dass sich die Therapie add-on zu Statinen in eine CV-Risikoreduktion überträgt. FOURIER und ihre offene Verlängerung FOURIER-OLE zeigten für Patienten mit ASCVD unter Evolocumab eine Risikoreduktion um 15% für den primären Endpunkt (MACE-4, HR 0,85 [95%-KI 0,75–0,96]; $p = 0.008$) und 23% für CV-Tod (HR 0,77 [95%-KI 0,60–0,99]; $p = 0.04$)[41, 81]. Subanalysen veranschaulichen, dass die relative und absolute Risikoreduktion umso grösser ist, je höher das Absolutrisiko ist[82], und die Therapie auch bei älteren Personen ≥75 Jahre (9% der Teilnehmenden) wirksam und sicher ist mit einer Risikoreduktion relativ von 21% und absolut 5,4% bei ≥75-Jährigen gegenüber 14% und 2,3% bei den jüngeren Patienten[83]. In der ODYSSEY- und ODYSSEY-OUTCOMES-Studie mit Patienten nach ACS trat der primäre Endpunkt (MACE-4) unter zusätzlich Alirocumab bei 12,0% vs.14,2% unter Statin-Monotherapie auf (HR 0,83 [95%-KI 0.74–0.94]; $p = 0.003$), die Gesamtmortalität lag bei 5,4% vs. 7,0% ($p = 0.01$), die CV-Mortalität bei 3,9% vs. 5,0% ($p = 0.06$)[84, 85].

In VESALIUS-CV, der ersten und bisher grössten Phase-3-Studie zum Nutzen von PCSK9-Hemmern zur Primärprävention, konnten bei Hochrisikopatienten (mit DM oder Atherosklerose, ohne bisheriges Event) CV-Ereignisse mit Evolocumab signifikant gesenkt werden, die mediane Beobachtungszeit waren 4,6 Jahre[86]. Eingeschlossen wurden Personen, die trotz optimierter LLT ein LDL-C ≥2.3 mmol/l hatten, bemerkenswert war der hohe Frauenanteil von 43%. Unter zusätzlich Evolocumab wurde LDL-C im median auf 1,16 mmol/l (um 55%) gesenkt. Der 3-Punkt-MACE (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) wurde um 25% (6,2% vs. 8,0%, $p < 0{,}001$) gesenkt, das Risiko für MI um 36%, für CV-Tod um 21% und die Gesamtmortalität um 20% (7,9% vs. 9,7%). Die Studie wird als weiterer Beleg der kausalen Beziehung von LDL-C und CV-Ereignissen gesehen und als Zeugnis, dass eine Unterteilung nach der Dichotomie Primär- und Sekundärprävention nicht der kontinuierlichen Pathogenese der Atherosklerose entspricht.

Inclisiran ist eine **small interfering RNA (siRNA)**, die gezielt die Bildung von PCSK9 in den Leberzellen verhindert. Incliseran wird nach Initialgabe erneut nach 3 Monaten, dann 6-monatlich s. c. injiziert und kann als

Alternative zu PCSK9-Antikörpern für eine effiziente LDL-C-Senkung um ca. 50% eingesetzt werden. Studien der Substanz auf harte klinische Endpunkte, wie ORION-4 und VICTORION-2 PREVENT, sind noch nicht abgeschlossen, weshalb Incliseran in den GLs nicht explizit empfohlen wird.

Limitatio des BAG, Stand 06/2026 (www.spezialitätenliste.ch):

- Indikationen für eine Vergütung von PCSK9-Inhibitoren sind:
  - Sekundärprävention nach klinisch manifester ASCVD und LDL-C >1,8 mmol/l
  - Heterozygote FH (+homozygot für Evolocumab) und LDL-C >2,6 mmol/L.
- Voraussetzung sind eine Diät und maximal verträgliche Dosierung einer intensivierten LLT, unter der über mind. 3 Monate o. g. LDL-C-ZW nicht erreicht werden, bestehend aus einem der folgenden Versuche:
  - hochwirksames Statin mit oder ohne EZE
  - zwei Statinen (falls kein hochwirksames verwendet wird)
  - EZE mit oder ohne weiteren Lipidsenkern bei belegter Statin-Unverträglichkeit
- Erstverordnung und Kontrollen müssen durch FMH-Fachärzte für Angiologie, Diabetologie/Endokrinologie, Kardiologie, Nephrologie oder Neurologie erfolgen
- Fortsetzung der Vergütung bedarf Nachweis des Behandlungserfolgs mit LDL-C↓ ≥40% oder <1.4 mmol/l nach 6 Monaten (PCSK9-AK) bzw. 1–3 Monate nach der 2. Injektion (Incliseran)
- Eine Kombination zweier PCSK9-Wirkstoffe (AK und siRNA) wird nicht akzeptiert

Orale PCSK9-Therapeutika befinden sich derzeit in Phase II/III-Studien und könnten ab ca. 2027 verfügbar werden.

5. Management der Dyslipidämie in speziellen klinischen Settings

5.1. Familiäre Hypercholesterinämie

Die FH ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung mit einer Prävalenz von etwa 1:200 bis 1:250 in der Schweiz (mit hoher Dunkelziffer). Das Risiko für eine vorzeitige Atherosklerose ist 10- bis 20-mal höher als für die Allgemeinbevölkerung, unbehandelt erleiden ca. 50% (♂) bzw. 30% (♀) ein tödliches oder nicht-tödliches CV-Ereignis bis zum 50. bzw. 60. Lj.[87]. Entscheidend ist eine frühzeitige Diagnose und Therapie.

- Indikation zur Abklärung auf eine FH besteht, wenn der Indexpatient oder ein Verwandter 1.° eines der Kriterien aufweist (I C):
  - TC ≥ 8 mmol/l
  - LDL-C >4.9 mmol/l
  - vorzeitige CVD (bei ♂ <55 und ♀ <60 Jahren)
  - Sehnenxanthome oder Arcus cornealis <45. Lj.
  - Vorkommen genetischer Dyslipidämie in der Familie.
- Wenn ≥1 Kriterium erfüllt ist, kann über den ►AGLA-FH-Rechner mit dem hierfür validierten **Dutch Lipid Clinic Network (DLCN)-Score** die klinische Wahrscheinlichkeit für eine FH kalkuliert werden.
- Die weitere Abklärung (ggfs. genetische Untersuchung) sowie Therapie sollte in Anbindung an eine Spezialambulanz mit Lipidsprechstunde erfolgen.
- Eine frühzeitige, konsequente und bzgl. Intensität an die Risikogruppe (hoch: bei FH per se; sehr hoch: bei FH mit ASCVD oder weiterem RF) adaptierte Behandlung kann das Risiko für vorzeitige CVD um etwa 80% senken. In der betroffenen Familie wird ein Kaskaden-Screening empfohlen (I C).

5.2. Ältere Patienten

Inzidenz und Prävalenz für eine ASCVD nehmen mit fortschreitendem Alter zu, gleichzeitig sinkt die für den individuellen Patienten verfügbare Zeit bis zur Wirksamkeit präventiver Massnahmen. Ältere Personen haben ein um 40% höheres Risiko/Jahr ein schwerwiegendes CV-Ereignis zu erleiden[88]. Im Hinblick auf das höhere Absolutrisiko ist in der älteren Patientengruppe ein grösserer Effekt einer LLT zu erwarten, diesen gilt es gegenüber einem erhöhten Interaktionspotenzial bei Multimorbidität und konsekutiver Polymedikation abzuwägen. GLs geben altersbezogene Empfehlungen zur LLT, allerdings sollte nicht das Alter per se, sondern der individuelle Patientenzustand über die Frage erweiterter cholesterinmodifizierender Therapien entscheiden.

Sekundärprävention

- Bei manifester ASCVD gelten bei älteren Personen (> 65 Jahren) die gleichen Empfehlungen wie für jüngere (I A) aufgrund gut belegter Evidenz[79, 89–92].

In einer Metaanalyse, die 29 RCTs zur Sekundärprävention mit Statinen, Ezetimib und PCSK9-Hemmern inkludierte, war bei Patienten ≥75 Jahren (8,8%) pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion das Risiko für CV-Ereignisse vs. Kontrollgruppe signifikant um 26% reduziert ($p = 0.0019$). Der Nutzen zeigte sich für jeden Bestandteil des kombinierten Endpunkts inklusive CV-Tod, MI, Schlaganfall und Koronarintervention, ohne Unterschied zu den <75-Jährigen und ohne Unterschied hinsichtlich Behandlungsart (Statin vs. Nicht-Statin)[88].

Primärprävention

Für die Wirksamkeit einer LLT in höherem Alter ohne CVD gibt es wenig Evidenz, was auch daran liegt, dass diese Bevölkerungsgruppe in Studien zur Primärprävention unterrepräsentiert ist. Die PROSPER-Studie schloss Patienten im Alter von 70 bis 82 Jahren ein[91]. 40 mg Pravastatin hatte auf den primären Endpunkt (CV-Tod, MI oder Schlaganfall) in der Subgruppe zur Sekundärprävention einen signifikanten Effekt (17,4% vs. 21,7% unter Plazebo, HR 0,78, $p = 0.006$), nicht jedoch in der Primärprävention (11,4% vs. 12,1%, HR 0,94). Eine retrospektive Beobachtungsstudie auf Basis spanischer Versicherungsdaten zeigte bei >75-jährigen Diabetikern eine signifikante Reduktion CV-Ereignisse von 24% zugunsten der Einnahme von Statinen, der Unterschied war bei Nicht-Diabetikern nicht signifikant[93]. Ebenfalls jeweils unter Statintherapie, zeigt die CTT-Metaanalyse von 2019 zumindest für Beginn der Primärprävention bis zum 70. Lj. einen gewissen Nutzen[92], während eine weitere Metaanalyse bei Patienten im mittleren Alter von 73 Jahren eine signifikante Risikoreduktion für MI von 39% ($p = 0.003$) und Schlaganfall von 24% ($p = 0.006$) belegt, aber ohne Effekt auf die Gesamt- und CV-Mortalität[94]. Eine retrospektive Kohortenstudie an US-Veteranen ab 75 Jahren ohne ASCVD fand bei einem mittleren Follow-up von knapp 7 Jahren nach neu etablierter Statintherapie eine signifikante Reduktion der Gesamt- (25%) und CV-Mortalität (20%)[95].

In der EWTOPIA-75-Studie zur Primärprävention bei Personen mit Dysipidämie ≥75 Jahren verringerte Ezetimib vs. Kontrollen (nur Ernährungsberatung) die Inzidenz des primären Endpunkts hochsignifikant (HR 0,66 [95%-KI 0,50–0,86]; $p = 0,002$)[96]. Der beobachtete Nutzen ist jedoch vorbehaltlich der Kritikpunkte an der Studie zu interpretieren (offenes Studiendesign, vorzeitiger Abbruch und Probleme mit der Nachverfolgung).

Auf Grundlage derzeitiger Daten empfehlen die GLs zur Primärprävention:

- ≤75 Jahren Statintherapie gemäss CV-Risiko (I A)
- >75 Jahren kann eine Statintherapie erwogen werden, wenn ein mindestens hohes Risiko vorliegt (IIb B).

Weitere Evidenz wird von den derzeit laufenden grossen Endpunktstudien STAREE und PREVENTABLE erwartet.

Nebenwirkungen treten bei älteren Patienten unter Statinen häufiger auf, insbesondere bei Kombination mit anderen Medikamenten, die wie Statine durch Cytochrom-P450 metabolisiert werden (dadurch Hemmung des Statinabbaus mit konsekutiv erhöhten Serumspiegeln) oder bei höheren Dosierungen. Falls eine bedeutsame Nierenfunktionsstörung und/oder Potenzial für UAW bestehen, sollte mit einer niedrigen Statindosis begonnen und dann bis zum LDL-C-ZW auftitriert (I C) und frühzeitig mit dem gut verträglichen Ezetimib kombiniert werden (siehe dazu → Kapitel 4.3.2.).

Soll man eine Statintherapie im Alter absetzen?

In einer frz. Kohortenstudie zeigte sich, dass eine >3-monatige Pausierung der primärprophylaktischen Statin-Therapie bei ≥75-Jährigen, die mindestens 2 Jahre zuvor bestand, zur Zunahme von Hospitalisierungen wegen CV-Ereignisse um 33% führte, für koronare (+46%) häufiger als für zerebrovaskuläre Events (+26%)[97]. Auch in einer dänischen Registerstudie kam es nach Absetzen von Statinen bei Personen ≥75 Jahren, die das Medikament mindestens 5 Jahre eingenommen hatten, zu einem signifikant erhöhten Risiko schwerer CV-Ereignisse von +32% in der Primär- und +28% in der Sekundärprävention[98]. In einer Studie an Personen mit einer Lebenserwartung <1 Jahr, mit Statinen zur Primär- oder Sekundärprävention und kürzlicher Verschlechterung des Funktionszustandes, führte das Absetzen des Statins zu besserer Lebensqualität, ohne dass die Mortalität zunahm[99]. Im Rahmen der vom Schweizerischen Nationalfond unterstützen STREAM-Studie wird das Absetzen von Statinen bei Personen ≥70 Jahren in der Primärprävention geprüft, das RCT ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

- Statine sollten nach aktueller Datenlage im Alter nicht ohne triftigen Grund abgesetzt werden, ausser in einer Situation mit klar limitierter Lebenserwartung.

5.3. Intensivierte Lipidsenkung nach akutem Koronarsyndrom

Die ersten Wochen nach ACS sind eine besonders vulnerable Phase. Die Evidenz aus grossen RCTs und Registerdaten wie SWEDEHEART zeigt[100], dass eine frühe und anhaltende Therapie auf Zielwert nach MI das Risiko für Reinfarkt, Schlaganfall und CV-Tod sowohl kurz- als auch langfristig signifikant senkt. Studien wie IMPROVE-IT belegen, dass eine frühzeitige Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib innert weniger Tage nach ACS zu einer zusätzlichen LDL-C- und weiteren Ereignis-Reduktion führt[78, 79]. In Interventionsstudien mit PCSK9-Hemmern konnte eine mit der Intensität der LDL-C-Senkung zunehmende Plaque-Regression ab <1,8 mmol/l und Werten bis 0,6 mmol/l nachgewiesen und die Prognose nachhaltig gebessert werden[101–103]. Daher wird nach ACS nach dem Prinzip «strike early and strong» empfohlen:

- Patienten mit LLT: Intensivierung der LDL-C-Senkung während der ACS-Hospitalisierung (I C)
- Therapie-naive Patienten: direkter Beginn einer Kombinationstherapie mit hochwirksamem Statin plus Ezetimib während der Hospitalisation (wenn nicht zu erwarten ist, dass mit einer Statin-Monotherapie der LDL-C-ZW erreicht wird) (IIa B)
- Kontrolle von LDL-C nach 4 bis 6 Wochen und Eskalation der LLT bis zum Therapieziel von <1,4 mmol/l (►Abbildung 2).

Die empfohlene Strategie wurde in der «Jena auf Ziel»-Kampagne an Patienten nach STEMI angewandt und erwies sich in der Versorgungsrealität als praktikabel und sicher[104]. Die Patienten erhielten am Aufnahmetag Atorvastatin 80 mg und Ezetimib 10 mg. Bereits nach 6 Wochen hatten 80% den ZW erreicht, nur 20% benötigten zusätzlich zur generischen Kombination BA oder PCSK9-I. Damit waren nach 6 Monaten 98,8% und nach 1 Jahr 100% der Studienpopulation am ZW. Neben der LLT, wird das «Patient-Empowerment» mit Aufklärung und ein «Herzinfarkt-Pass» (dokumentiert LDL-C und ZW) zur Einbindung der Patienten als wesentlicher Erfolgsfaktor gesehen. Im 2-Jahres-Follow-up konnten gut 90% den ZW halten. Bei den restlichen knapp 10% stiegen die LDL-C-Werte wieder an, Gründe waren UAW (25%), fehlende Adhärenz (62.5%) und Dosisreduktion durch die Hausarzt-Praxis (12,5%). Die intensive LLT erwies sich sowohl klinisch (weniger MACE) als auch in Bezug auf die Kosteneffizienz als überlegen. Patienten, die ein MACE erlitten, verbrachten signifikant weniger Zeit im ZW-Bereich. Sie hatten zwar im Vorfeld niedrigere Kosten für die LLT (547 ± 475 EUR vs. 2 562 ± 3 170 EUR ohne MACE; $p < 0.05$), verursachten aber sekundär deutlich höhere Kosten (7 921 ± 4 140 EUR vs. 2 562 ± 3 170 EUR; $p < 0.01$).

5.4. Herzinsuffizienz

Eine Statintherapie reduziert die Inzidenz einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit KHK[60]. Bei bereits manifester Herzinsuffizienz zeigten Statine in zwei RCTs (beide mit Rosuvastatin) keinen relevanten klinischen oder prognostischen Nutzen. In der CORONA-Studie führte die Statintherapie bei ischämischer Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-EF <40% zwar zu einer signifikant verringerten Rate an CV-bedingten Hospitalisierungen ($p < 0.001$), die Inzidenz CV-Ereignisse wurde nicht signifikant beeinflusst (HR = 0,92; $p = 0.12$)[105]. Die GISSI-HF-Studie umfasste Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz unterschiedlicher Ätiologie (40% ischämisch) und LV-EF[106]. Das Statin hatte hier keinen Einfluss auf die Inzidenz des primären Endpunkts (CV-Mortalität und Hospitalisation; HR = 1,01; $p = 0,903$). Der fehlende Effekt auf die Gesamtsterblichkeit in beiden Studien (auch bei ischämischer Herzinsuffizienz), lässt sich u. a. damit erklären, dass Patienten mit Herzinsuffizienz primär durch Mechanismen wie kardiales Pumpversagen oder Arrhythmien gefährdet sind, die durch LDL-C-Senkung nicht beeinflussbar sind. So wundert nicht, dass auch ein PCSK9-Hemmer ohne Nutzen in der Subgruppe der ODYSSEY-OUTCOMES-Studie bei Herzinsuffizienz war[107]. Während Alirocumab im Gesamtkollektiv von Patienten nach ACS die Inzidenz CV-Ereignisse signifikant um 15% reduzierte, profitierte die Subgruppe mit Herzinsuffizienz nicht, trotz vergleichbarer LDL-C-Senkung. Auf diesen Daten basierend wird empfohlen:

- Der Beginn einer LLT wird bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht empfohlen, falls keine anderen Indikationen für ihren Einsatz vorliegen (III A).
- Wenn ein Patient, der wegen KHK oder anderer etablierter Indikationen ein Statin einnimmt, eine Herzinsuffizienz entwickelt, sollte das Statin nicht ohne triftigen Grund abgesetzt werden. Die Auswirkungen eines Statinentzugs bei Herzinsuffizienz sind nicht ausreichend bekannt.

5.5. Chronische Niereninsuffizienz

Patienten mit CKD weisen häufig Dyslipidämien auf und haben ein erhöhtes CV-Risiko. Die Risikoeinteilung erfolgt nach der eGFR (I A): bei moderater CKD (eGFR 30–59 ml/min) besteht ein hohes, bei schwerer CKD (eGFR <30 ml/min) ein sehr hohes CV-Risiko (►Abbildung 1). Der Nutzen einer Statintherapie bei CKD ist gut belegt[108], allerdings scheint die Effektivität mit Reduktion der eGFR abzunehmen und ist eine Wirksamkeit unter Hämodialyse nicht mehr nachzuweisen[109, 110]. Vorsicht ist bei älteren Patienten mit einer eGFR <30 ml/min geboten, der Nutzen einer Statintherapie ist hier nur schwach belegt.

- Bei nicht-dialysepflichtiger CKD wird ab einer eGFR <60 ml/min der Einsatz von Statinen oder Statin/Ezetimib-Kombinationen empfohlen (I A).
- Atorvastatin und Fluvastatin gelten ohne Dosisanpassung in jedem Stadium der Niereninsuffizenz und Alter als sicher, bei den übrigen Statinen ist Vorsicht geboten (Details s. u.)
- Wird bei Dialysebeginn bereits ein Statin, Ezetimib oder eine Statin-Ezetimib-Kombination eingenommen, sollte die Fortsetzung dieser Therapie erwogen werden, besonders bei Patienten mit ASCVD (IIa C).
- Bei Patienten mit dialysepflichtiger CKD, aber ohne Hinweis auf ASCVD sollte keine Statintherapie neu begonnen werden (III A)

Nach Angaben im Compendium können Atorvastatin und Fluvastatin ohne Dosisreduktion gegeben werden, bei den übrigen Statinen gibt es Einschränkungen:

- eGFR 30–60 ml/min: Rosuvastatin in niedrigerer Dosierung, Anfangsdosis 5 mg, bis max. <40 mg
- eGFR <30 ml/min: Rosuvastatin ist kontraindiziert, Simva-, Pita-, Pravastatin niedriger dosieren
- ältere Patienten: für Rosu-, Simva- und Pravastatin wird niedrigere Dosierung und Beginn mit der niedrigsten Anfangsdosis empfohlen

Zur Statin-«Einsparung» kann man Ezetimib hinzufügen, das ermöglicht eine Reduktion der Statin-Dosis bei gleicher oder besserer Wirkung.

5.6. Lipoprotein(a)

Die Lp(a)-Konzentration ist vorwiegend genetisch determiniert und wird autosomal-dominant vererbt. Epidemiologische und genetische Daten zeigen einen kausalen Zusammenhang zwischen erhöhten Lp(a)-Spiegeln und einem erhöhten Risiko für ASCVD und Aortenklappenstenose, und zwar unabhängig vom übrigen Lipidprofil oder von klassischen Risikofaktoren[111]. Verglichen mit LDL-C ist Lp(a) sogar stärker atherogen[112].

Eine Lp(a)-Bestimmung sollte einmal im Leben durchgeführt werden, insbesondere bei:

- Jüngeren Patienten mit FH oder vorzeitiger ASCVD ohne identifizierbare RF
- LDL-C ≥ 5 mmol/l oder bei unerwartet geringem Ansprechen auf eine konventionelle LLT
- Familienanamnese für frühzeitige ASCVD oder hohes Lp(a)
- Zur Entscheidungsfindung bei moderatem Risiko oder nahe an der Behandlungsschwelle (Lp[a] als Risikomodifikator)

Konsequenz einer Lp(a)-Hyperlipidämie sind eine sorgfältige Behandlung aller modifizierbarer CV-RF, eine optimale LDL-C-Senkung und das Familienscreening

Das Risiko steigt linear mit dem Lp(a)-Spiegel, es ist leicht erhöht bei Werten von 30–50 mg/dl (62–105 nmol/l) und wird >50 mg/dl (105 nmol/l) klinisch relevant (betrifft etwa 20% der Bevölkerung). Sehr hohe Werte >180 mg/dl (>430 nmol/l) haben ein CV-Risiko vergleichbar hoch der FH mit einer 3- bis 4-fach erhöhten Myocardinfarktrate[113].

Das additiv zu den klassischen Risikofaktoren gesteigerte Risiko lässt sich mit einem Lp(a)-Risikorechner ► https://www.lpaclinicalguidance.com/ abschätzen[114]. Weiter kann mit dem Tool ermittelt werden, um wie viel das LDL-C und/oder der Blutdruck gesenkt werden müssten, um die Lp(a)-bedingte Steigerung wettzumachen.

Therapeutisch ist derzeit noch kein spezifisch Lp(a)-senkendes Medikament zugelassen. Im Vordergrund steht die Reduktion des CV-Gesamtrisikos durch konsequente Behandlung aller übrigen modifizierbaren RF. Ernährung und körperliche Aktivitäten haben keinen Effekt auf Lp(a). PCSK9-Hemmer senken Lp(a) um 20–25%[115, 116], die übrigen Lipidsenker wie Statine, Ezetimib und Bempedoinsäure zeigen keine relevante Wirkung auf Lp(a), werden aber als bewährte LLT für eine intensive LDL-C-Senkung bei Lp(a)-Dyslipidämie

insbesondere bei Hochrisikopatienten empfohlen. Direkt wirksame Lp(a)-Senker wie Antisense-Oligonukleotide (Pelacarsen) und siRNA (Lepodisiran, Olpasiran, Zerlasiran) sind in fortgeschrittenen Studien und zeigen bislang eine Lp(a)-Senkung um bis zu 80–95% [117–122]. Ergebnisse klinischer Endpunktstudien, die den Nutzen für CV-Ereignisse belegen sollen, werden ab 2026 erwartet.

5.7. Hypertriglyzeridämie (HTG)

Ein erhöhter TG-Spiegel (≥1,7 mmol/l) wird als unabhängiger CV-Risikofaktor angesehen [123]. Neben der TG-Konzentration ist dabei oft auch der Non-HDL-C-Spiegel erhöht. Mit Fokus auf die Atherosklerose-Prävention soll als primärer ZW LDL-C und als sekundärer ZW Non-HDL-C gemäss Risikokategorie adressiert und gesenkt werden, für TG gibt es keinen speziellen ZW. Bei TG-Werten >10 mmol/l ist das primäre Behandlungsziel die Pankreatitis-Prävention. Empfohlene Massnahmen sind:

- Lebensstil optimieren sowie sekundäre Ursachen für HTG identifizieren und behandeln (→ Kapitel 4.2)
- **Statine** werden als **Medikamente 1. Wahl** bei hoher Risiko-Kategorie und TG >2,3 mmol/l empfohlen (IB).
- **Fibrate**
  - Fibrate senken den TG-Spiegel um 20–30%, es gibt aber keine überzeugenden Daten für einen CV-Nutzen zusätzlich zu einer Statintherapie. Feno- oder Bezafibrat können ergänzend zum Statin erwogen werden, wenn das LDL-C im Zielbereich, aber der TG-Spiegel >2,3 mmol/l liegt (IIb B).
  - Unter Therapie sollten Laborkontrollen der Nierenwerte, Leberenzyme und CK erfolgen.
  - Bei CKD erhöht sich das Risiko für Muskeltoxizität. Ab einer eGFR <60 ml/min wird kein Fibrat mehr empfohlen, bei <30 ml/min ist es kontraindiziert. Leberinsuffizienz ist eine weitere Kontraindikation.
- **Omega-3-Fettsäuren**
  Icosapent-Ethyl (Vazkepa®; 2 × 2 g/Tag) kann bei hohem CV-Risiko und trotz Statin-Therapie erhöhten TG-Werten >1,7 mmol/l nach ESC erwogen werden (IIa B). Kriterien für die Kostenübernahme von Vazkepa® sind eine nachgewiesene ASCVD oder DM und mindestens ein weiterer CV-RF. Vazkepa® ist eine hochgereinigte Omega-3-FS aus Fischöl und bisher einziges Präparat der Klasse mit belegter Wirksamkeit zur CV- Risikoreduktion bei HTG – dies allerdings in einer methodisch fragwürdigen Studie. In REDUCE-IT [124] wurde der TG-Spiegel um durchschnittlich 18% und der primäre kombinierte Endpunkt im Vergleich zur Placebo-Gruppe signifikant um 25% reduziert, die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant beeinflusst. Die Relevanz des als Placebo verwendeten Mineralöls ist unklar, in der Placebo-Gruppe stieg LDL-C, ApoB und CRP. Nicht unerheblich waren auch die mit Icosapent-Ethyl assoziierten UAW: Blutungen (11,8%), peripheres Ödem (7,8%), Vorhofflimmern (5,8%), muskulo-skelettale Schmerzen (4,3%), Gicht (4,3%). Wir schliessen uns der ESC-Empfehlung zum Einsatz von Vazkepa® angesichts dieser Nutzen-Risiko-Abwägung nicht an.
- **Schwere HTG mit TG >10 mmol/l**
  Vorstellung in einer spezialisierten Lipidambulanz. ApoC3-Inhibitoren wie Volanesorsen (300 mg/Woche) sind bei schwerer HTG aufgrund eines familiären Chylomikronämie-Syndroms zu erwägen, um die TG-Werte zu senken (>70% in Studien [125]) und das Risiko einer Pankreatitis zu verringern (IIa B).

5.8. Onkologische Patienten

Registerdaten und grosse Kohortenstudien belegen, dass Patienten nach Anthrazyklin-basierter Chemotherapie ein signifikant erhöhtes Risiko für ASCVD haben, bis zu 20% entwickeln innert 5 Jahren eine Herzinsuffizienz, abhängig von der kumulierten Dosis. Obwohl die Evidenz für den Einsatz von Statinen als kardioprotektive Behandlung bei Anthrazyklin-induzierter Kardiotoxizität nicht eindeutig ist [126, 127], empfehlen die ESC-GLs zur Kardio-Onkologie 2022 [128] und Dyslipidämie 2025 [3] eine gezielte LLT, um auch Jahre nach der Primärerkrankung CV-Komplikationen zu verhindern.

- Für Krebspatienten wird eine Einstellung der CV-RF nach Massgabe etablierter GLs zur Prävention einer ASCVD empfohlen (I A)
- Bei Indikation für eine Anthrazyklin-haltige Chemotherapie und hohem oder sehr hohem Risiko für eine CV-Toxizität sollte eine Statintherapie erwogen werden, um das Risiko für eine Herzfunktionsstörung zu verringern (IIa B)

Eine Risikostratifizierung soll bei jedem Krebspatienten zu Beginn der Behandlung erfolgen, hierfür validiert sind die ►HFA-ICOS-Risikostratifizierungs-Fragebögen [129]. Die Behandlung bei erhöhtem Risiko soll interaktiv zwischen Onkologie, Kardiologie und betreuender Hausarztpraxis erfolgen.

5.9. Primärprävention bei HIV

Personen mit HIV (humanes Immundefizienzvirus)-Infektion haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein doppelt so hohes Risiko für ASCVD aufgrund von chronischen Entzündungen, Immunaktivierung, Dyslipidämie durch die antiretrovirale Therapie und eines erhöhten Anteils an traditionellen Risikofaktoren [130]. Das CV-Risiko wird bei HIV mit herkömmlichen Risikoprognosetools häufig unterschätzt. Basierend auf Daten der REPRIEVE-Studie (Pitavastatin zur ASCVD-Prävention bei HIV) wird empfohlen [131]:

- Für HIV-Infizierte im Alter von ≥40 Jahren wird eine Statintherapie zur Primärprävention empfohlen, unabhängig vom geschätzten CV-Risiko und den LDL-C-Werten; die Wahl des Statins sollte auf der Grundlage potenzieller Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten erfolgen (I B)

5.10. Statin-assoziierte Myopathie (SAM)

Muskelbeschwerden sind die unter Statintherapie am häufigsten beklagten UAW. In placebokontrollierten Studien treten sie mit unter 1% weit seltener auf als im klinischen Alltag [132]. In einer N-of-1-Studie waren nur ca. 10% der von Patienten berichteten SAM-Symptome tatsächlich durch Statine verursacht, 90% waren dem Nocebo-Effekt geschuldet [133]. Statin-assoziierte Muskelsymptome treten typischerweise innerhalb 4–6 Wochen nach Therapiebeginn auf, können aber zu jedem Zeitpunkt unter Statintherapie beobachtet werden. Sie sind häufig symmetrisch und betreffen meist proximale grosse Muskelgruppen (Oberarme/Schultergürtel, Hüften/Oberschenkel) mit Schmerzen, Schwäche oder Krämpfen.

- **Risikofaktoren für eine Statinintoleranz** sind hohes Alter, niedriger BMI, weibliches Geschlecht, Frailty, hohe Statindosen, Komorbiditäten (akuter Infekt, DM, Hypothyreose, CKD, neuromuskuläre oder Leber-Erkrankung), CYP3A4-metabolisierte Substrate (als Komedikation, Grapefruit), Drogen (Kokain, Amphetamine) und Alkoholmissbrauch.
- Zur **Diagnostik** und klinischen Einschätzung fraglich statinassoziierter Muskelsymptome kann der ►Myalgie-Score nach Rosenson [134] hilfreich sein. Die CK-Konzentration kann wegweisend sein, es gibt aber keinen Laborparameter, der die Kausalität beweist. Wichtig ist, die CK vor Beginn der Therapie zu bestimmen, als Basis zur Verlaufsbeurteilung (bei unerklärt hohem Wert zusätzlich die Makro-CK). Die CK kann auch bei beschwerdefreien Personen erhöht sein und zufällig auffallen, nach körperlicher Anstrengung und Sport steigt sie häufig an, auch ohne Einnahme eines Statins.
- **Therapie**, nach Empfehlung der EAS [135] und ESC [2]. In die Entscheidung zum Management sind neben dem Ausmass der CK-Erhöhung (ULN) die subjektiven Symptome und das individuelle CV-Risiko einzubeziehen, das für oder gegen Fortführung einer LLT spricht. Die Symptome und CK-Erhöhung können unter fortgesetzter Einnahme nachlassen, v. a. wenn zeitgleich ein weiterer Grund vorlag (z. B. Sport).
  - Bei CK <4 × ULN kann das Statin weiter eingenommen werden.
  - Bei CK ≥4 × ULN sollte das Statin 2–4 Wochen (entspricht Dauer der Washout-Phase) pausiert und auf potenziell weitere Risikofaktoren (s. o.) geprüft werden. Sind die Symptome gebessert, kann ein anderes Statin in tiefster Dosis versucht werden. Bei Wiederauftreten von Symptomen und/oder CK ↑, kann nach 2–4 Wochen Pause noch ein tief dosiertes 3. wirksames (potentes) Statin probiert werden, alternativ Atorvastatin oder Rosuvastatin 5–10 mg in intermittierender Gabe 1–2 ×/Woche. Danach sollte die Dosis soweit toleriert erhöht werden, wird der individuelle Zielwert nicht erreicht, bedarf es ggfs. der Kombination mit Ezetimib, Bempedoinsäure oder PCSK9-Hemmern.
  - Persistieren die Symptome und/oder CK-Erhöhung ≥4 × ULN über 4 Wochen nach Therapiepause, sollte die Überweisung zur Lipidsprechstunde oder einen neuromuskulären Spezialisten erfolgen.
  - An eine Rhabdomyolyse muss bei einer CK >10 ×ULN mit Erhöhung der Myoglobinkonzentration und Myoglobinurie gedacht werden. Das Vorgehen ist wie oben beschrieben.
  - Entgegen früherer Annahme haben Coenzym Q10 und Vitamin D gemäss einer Metaanalyse keinen positiven Effekt bei SAM [136, 137].
  - Von der SAM abzugrenzen ist die immunmediierte nekrotisierende Myopathie durch Statine. Sie wird durch Autoantikörper gegen die HMG-CoA-Reduktase ausgelöst und persistiert mit Beschwerden und CK-Erhöhung auch nach Sistieren der Statintherapie. Diese seltene Form der Statinunverträglichkeit wird immunsuppressiv behandelt.

6. Anhang

ESC-Schema zur Bewertung von Empfehlungsstärke und Evidenzgrad [2–5]

Tabelle 1: Empfehlungsklassen

Klasse	Definition	Formulierung
Klasse I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme vorteilhaft, nützlich, effektiv ist	wird empfohlen/ ist indiziert
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und/oder divergierende Meinungen über Nutzen/Effektivität einer Therapie oder diagnostischen Massnahme	
IIa	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen/Effektivität einer Massnahme	sollte erwogen werden
IIb	Nutzen/Effektivität einer Massnahme ist weniger gut durch Evidenz/ Meinungen belegt	kann erwogen werden
Klasse III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapie oder diagnostische Massnahme nicht effektiv oder nützlich ist und im Einzelfall schädlich sein kann	wird nicht empfohlen

Modifiziert nach ESC www.escardio.org

Tabelle 2: Evidenzgrade

A	Daten aus mehreren randomisierten klinischen Studien (RCT) oder Metaanalyse
B	Daten aus einer RCT oder mehreren grossen nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten und/oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern

Abkürzungsverzeichnis

ACS	akutes Koronarsyndrom (acute coronary syndrome)
AHA	American Heart Association
ASCVD	atherosklerotische kardiovaskuläre Krankheit (atherosclerotic cardiovascular disease)
BAG	Bundesamt für Gesundheit
BMT	Best Medical Treatment
CT	Computertomographie
CKD	chronische Nierenkrankheit (chronic kidney disease)
DM	Diabetes mellitus; T1DM: Typ-1-Diabetes; T2DM: Typ-2-Diabetes
ESC	European Society of Cardiology
FH	familiäre Hypercholesterinämie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HS	hämorrhagischer Schlaganfall
IDL-C	Intermediate-Density-Lipoprotein-Cholesterin
LDL-C	Low-Densitiy-Lipoprotein-Cholesterin
Lp(a)	Lipoprotein a
NNH	number needed to harm
Non-HDL-C	TC minus HDL-C
PCSK9-I	PCSK9-Inhibitoren
RF	Risikofaktoren
AGLA	Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SGK)
ApoB	Apolipoprotein B
BA	Bempedoinsäure
BD	Blutdruck
CAC	Koronararterien-Kalk
CV	kardiovaskulär (cardiovascular)
CVD	kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease)
EAS	European Atherosclerosis Society
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (estimated glomerular filtration rate)
HDL-C	High-Density-Lipoprotein-Cholesterin
hs-CRP	hochsensitives C-reaktives Protein
HTG	Hypertriglyceridämie
KHK	koronare Herzkrankheit
LLT	lipidsenkende Therapie (lipid-lowering therapy)
MI	Myokardinfarkt
NNT	number needed to treat
PCI	perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial)

siRNA	kleine interferierende RNA (small interfering RNA)
TG	Triglyzeride
TOD	Endorganschaden beim Diabetiker (target organ damage)
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkungen
ZW	Zielwert
SA	subklinische Atherosklerose
TC	Gesamtcholesterin (total cholesterol)
TIA	transitorische ischämische Attacke
VLDL-C	Very Low Density Lipoprotein-Cholesterin
ULN	oberer Normwert

Impressum

Autoren

Dr. med. Andrea Rosemann
Fachärztin für Kardiologie, Angiologie, Innere Medizin
Koordinatorin Guidelines am Departement für Innere Medizin (DIM), Universitätsspital Zürich (USZ)
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Prof. Dr. med. Arnold von Eckardstein
Past-Präsident der AGLA
em. Professor für Klinische Chemie
Universität Zürich
Lenggstrasse 30, 8008 Zürich

Prof. Dr. med. Isabella Sudano
Präsidentin der AGLA
Past-Präsidentin der SGH
Leitende Ärztin, Klinik für Kardiologie, USZ
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Prof. Dr. med. Oliver Senn
Facharzt Allgemeine Innere Medizin, Leiter Forschung,
Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich (IHAMZ)
Sonneggstrasse 6, 8091 Zürich

Prof. Dr. Dr. med. Thomas J. Rosemann
Institutsdirektor
Institut für Hausarztmedizin, Universität Zürich (IHAMZ)
Sonneggstrasse 6, 8091 Zürich

Prof. Dr. med. Thomas F. Lüscher, FRCP, FESC
Präsident der European Society of Cardiology (ESC)
Director of Research, Education and Development
Consultant Cardiologist
Royal Brompton & Harefield Hospitals GSTT
King's College and Imperial College London
President European Society of Cardiology
Sydney Street, London SW3 5NP, UK

Prof. Dr. med. Lars C. Huber
Klinikdirektor
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin, USZ
Rämistrasse 100, 8091 Zürich

Disclosure Statement

Die Guideline wurde in redaktioneller Unabhängigkeit erstellt, es bestehen keine kommerziellen oder nicht-finanziellen Interessenskonflikte. Eine detaillierte Aufstellung über Vortragshonorare, Forschungsgrants oder andere Zuwendungen an die beteitigten Autoren finden Sie unter folgendem Link.

Korrespondenz

Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich
c/o Dr. med. Andrea Rosemann
Koordinatorin Guidelines DIM
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
guidelines-schweiz@usz.ch

Herausgeber

Departement für Innere Medizin (DIM),
Universitätsspital Zürich, Schweiz

©DIM-USZ

Hinweis

Alle in dieser Guideline enthaltenen Angaben wurden von Autorenschaft und Herausgeber unter sorgfältiger Prüfung der zurzeit ihrer Veröffentlichung verfügbaren wissenschaftlichen und medizinischen Erkenntnisse erstellt. Die Handlungsempfehlungen erfolgen nach bestem Wissen, ohne jede Verpflichtung oder Gewähr. Das DIM übernimmt deshalb keinerlei Haftung für etwa vorhandene inhaltliche Unrichtigkeiten. Anwender der Leitlinie bleiben selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung. Fragliche Unstimmigkeiten bitten wir im allgemeinen Interesse der Redaktion mitzuteilen.

Literatur

1. AGLA-Pocketguide, Prävention der Atherosklerose-Fokus auf Dyslipidämie. 2025.
2. Mach, F., et al., 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2020. 41(1): p. 111–188.
3. Mach, F., et al., 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J,* 2025. 46(42): p. 4359–4378.
4. Visseren, F.L.J., et al., 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*, 2021. 42(34): p. 3227–3337.
5. Marx, N., et al., 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*, 2023. 44(39): p. 4043–4140.
6. Roth, G.A., et al., Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 76(25): p. 2982–3021.
7. BFS, Bundesamt für Statistik. https://www.bfs.admin.ch/bfs/de/home/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/krankheiten/herz-kreislauf-erkrankungen.html.
8. Nordestgaard, B.G., et al., Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J*, 2016. 37(25): p. 1944–58.
9. Bonaca, M.P., et al., Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). *Circulation*, 2018. 137(4): p. 338–350.
10. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration, 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(9753): p. 1670–81.
11. Blumenthal, R.S., et al., 2026 ACC/AHA/AACVPR/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Dyslipidemia: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2026.
12. Emerging Risk Factors Collaboration, et al., Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA*, 2009. 302(18): p. 1993–2000.
13. von Eckardstein, A. and J. Robert, HDL Are Host Defense Lipoproteins. *Circ Res*, 2026. 138(12): p. e327426.
14. Madsen, C.M., A. Varbo, and B.G. Nordestgaard, Extreme high high-density lipoprotein cholesterol is paradoxically associated with high mortality in men and women: two prospective cohort studies. *Eur Heart J*, 2017. 38(32): p. 2478–2486.
15. Ference, B.A., et al., Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. *JAMA*, 2019. 321(4): p. 364–373.
16. Katsi, V., et al., The Role of Non-HDL Cholesterol and Apolipoprotein B in Cardiovascular Disease: A Comprehensive Review. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2025. 12(7).
17. Ginsberg, H.N., et al., Triglyceride-rich lipoproteins and their remnants: metabolic insights, role in atherosclerotic cardiovascular disease, and emerging therapeutic strategies-a consensus statement from the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*, 2021. 42(47): p. 4791–4806.
18. Domanski, M.J., et al., Association of Incident Cardiovascular Disease With Time Course and Cumulative Exposure to Multiple Risk Factors. *J Am Coll Cardiol*, 2023. 81(12): p. 1151–1161.
19. Ference, B.A., et al., Association of Genetic Variants Related to Combined Exposure to Lower Low-Density Lipoproteins and Lower Systolic Blood Pressure With Lifetime Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA*, 2019. 322(14): p. 1381–1391.
20. Score-working-group and ESC-CV-risk-collaboration, SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*, 2021. 42(25): p. 2439–2454.
21. Score-Op-working-group and ESC-CV-risk-collaboration, SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J*, 2021. 42(25): p. 2455–2467.
22. Echouffo-Tcheugui, J.B. and A.P. Kengne, Prediction of individualized lifetime benefit from cardiovascular risk-reducing interventions in apparently healthy people. *Eur Heart J*, 2020. 41(11): p. 1200–1202.
23. Hageman, S.H.J., et al., Prediction of individual lifetime cardiovascular risk and potential treatment benefit: development and recalibration of the LIFE-CVD2 model to four European risk regions. *Eur J Prev Cardiol*, 2024. 31(14): p. 1690–1699.
24. Fernandez-Friera, L., et al., Association between subclinical atherosclerosis burden and unrecognized myocardial infarction detected by cardiac magnetic resonance in middle-aged low-risk adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2024. 25(7): p. 968–975.
25. Fuster, V., et al., Influence of Subclinical Atherosclerosis Burden and Progression on Mortality. *J Am Coll Cardiol*, 2024. 84(15): p. 1391–1403.
26. Budoff, M.J., et al., Ten-year association of coronary artery calcium with atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD) events: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *Eur Heart J*, 2018. 39(25): p. 2401–2408.
27. Dzaye, O., et al., Coronary artery calcium scores indicating secondary prevention level risk: Findings from the CAC consortium and FOURIER trial. Atherosclerosis, 2022. 347: p. 70–76.
28. Mehta, A., et al., Predictive Value of Coronary Artery Calcium Score Categories for Coronary Events Versus Strokes: Impact of Sex and Race: MESA and DHS. *Circ Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(8): p. e010153.

29. Peng, A.W., et al., Long-Term All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asymptomatic Patients With CAC >/=1,000: Results From the CAC Consortium. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020. 13(1 Pt 1): p. 83–93.
30. Hageman, S.H.J., et al., Improving 10-year cardiovascular risk prediction in apparently healthy people: flexible addition of risk modifiers on top of SCORE2. *Eur J Prev Cardiol*, 2023. 30(15): p. 1705–1714.
31. Henein, M., et al., High dose and long-term statin therapy accelerate coronary artery calcification. *Int J Cardiol*, 2015. 184: p. 581–586.
32. Yusuf, S., et al., Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*, 2004. 364(9438): p. 937–52.
33. Ference, B.A., et al., Effect of naturally random allocation to lower low-density lipoprotein cholesterol on the risk of coronary heart disease mediated by polymorphisms in NPC1L1, HMGCR, or both: a 2 x 2 factorial Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*, 2015. 65(15): p. 1552–61.
34. Ference, B.A., et al., Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2012. 60(25): p. 2631–9.
35. Preiss, D., et al., Lipid-Modifying Agents, From Statins to PCSK9 Inhibitors: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*, 2020. 75(16): p. 1945–1955.
36. Silverman, M.G., et al., Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 2016. 316(12): p. 1289–97.
37. Cholesterol Treatment Trialists, C., 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(9841): p. 581–90.
38. Prospective Studies, C., et al., Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*, 2007. 370(9602): p. 1829–39.
39. Mendieta, G., et al., Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis Over 6 Years. *J Am Coll Cardiol,* 2023. 82(22): p. 2069–2083.
40. Kostis, J.B., et al., The Legacy Effect in Treating Hypercholesterolemia. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020. 25(4): p. 291–298.
41. O'Donoghue, M.L., et al., Long-Term Evolocumab in Patients With Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Circulation*, 2022. 146(15): p. 1109–1119.
42. Karpe, F. and R. Holman, Fire-and-forget in prevention of coronary heart disease. *Lancet*, 2002. 360(9349): p. 1984; author reply 1984.
43. DEGAM, D.G.f.A., Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention, S3-Leitlinie Version 2.3. 2024.
44. NVL, N.V., Chronische KHK. AWMF-Register-Nr. nvl-004 2024. Version 7.0.
45. Lee, S.J., et al., Treat-to-target versus high-intensity statin treatment in patients with or without diabetes mellitus: a pre-specified analysis from the LODESTAR trial. *EClinicalMedicine*, 2023. 64: p. 102227.
46. Lee, Y.J., et al., Rosuvastatin versus atorvastatin treatment in adults with coronary artery disease: secondary analysis of the randomised LODESTAR trial. *BMJ*, 2023. 383: p. e075837.
47. Wei, L., et al., Effectiveness of two statin prescribing strategies with respect to adherence and cardiovascular outcomes: observational study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2007. 16(4): p. 385–92.
48. Amarenco, P., et al., A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med*, 2020. 382(1): p. 9.
49. Lee, Y.J., et al., Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2026.
50. AstraZeneca, Update on Phase III STRENGTH trial for Epanova in mixed dyslipidaemia. 2020.
51. Kalstad, A.A., et al., Effects of n-3 Fatty Acid Supplements in Elderly Patients After Myocardial Infarction: A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 2021. 143(6): p. 528–539.
52. Laffin, L.J., et al., Comparative Effects of Low-Dose Rosuvastatin, Placebo, and Dietary Supplements on Lipids and Inflammatory Biomarkers. *J Am Coll Cardiol*, 2023. 81(1): p. 1–12.
53. Ray, K.K., et al., EU-Wide Cross-Sectional Observational Study of Lipid-Modifying Therapy Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI study. *Eur J Prev Cardiol*, 2021. 28(11): p. 1279–1289.
54. Rachamin, Y., et al., Statin treatment and LDL target value achievement in Swiss general practice - a retrospective observational study. *Swiss Med Wkly*, 2020. 150: p. w20244.
55. Swiger, K.J., et al., Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*, 2013. 88(11): p. 1213–21.
56. Lee, M., et al., Low-density lipoprotein cholesterol levels and risk of incident dementia: a distributed network analysis using common data models. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2025. 96(10): p. 981–989.
57. Livingston, G., et al., Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*, 2024. 404(10452): p. 572–628.
58. Wee, J., et al., The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement* (Amst), 2023. 15(1): p. e12395.
59. Solomon, A., et al., Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2009. 28(1): p. 75–80.
60. Preiss, D., et al., The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J*, 2015. 36(24): p. 1536–46.

61. Ma, C., et al., Low-density lipoprotein cholesterol and risk of intracerebral hemorrhage: A prospective study. *Neurology*, 2019. 93(5): p. e445–e457.
62. Amarenco, P., et al., High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 2006. 355(6): p. 549–59.
63. Betrisey, S., et al., Lipid-Lowering Therapy and Risk of Hemorrhagic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Am Heart Assoc, 2024. 13(4): p. e030714.
64. Westphal, K., Keine Demenzgefahr durch anhaltend niedriges Cholesterin. *InFo Neurologie + Psychiatrie*, 2022. 24(10): p. 66–66.
65. Sabeel, S., et al., Impact of statins as immune-modulatory agents on inflammatory markers in adults with chronic diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2025. 20(5): p. e0323749.
66. Davignon, J., Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*, 2004. 109(23 Suppl 1): p. III39–43.
67. Kandelouei, T., et al., Effect of Statins on Serum level of hs-CRP and CRP in Patients with Cardiovascular Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Mediators Inflamm*, 2022. 2022: p. 8732360.
68. Willeit, P., et al., Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet*, 2018. 392(10155): p. 1311–1320.
69. de Boer, L.M., et al., Statin therapy and lipoprotein(a) levels: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*, 2022. 29(5): p. 779–792.
70. Newman, C.B., et al., Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019. 39(2): p. e38–e81.
71. Steinberg, D., Statin treatment does not cause cancer. *J Am Coll Cardiol*, 2008. 52(14): p. 1148–9.
72. Gohlke, B.O., et al., Real-world evidence for preventive effects of statins on cancer incidence: A trans-Atlantic analysis. *Clin Transl Med*, 2022. 12(2): p. e726.
73. Feng, J.L. and X. Qin, Does adherence to lipid-lowering medications improve cancer survival? A nationwide study of breast and colorectal cancer, and melanoma. *Br J Clin Pharmacol*, 2021. 87(4): p. 1847–1858.
74. Guo, H., et al., Statin use and risks of breast cancer recurrence and mortality. *Cancer*, 2024. 130(18): p. 3106–3114.
75. Choi, J., et al., Statin Use and Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver Fibrosis in Chronic Liver Disease. *JAMA Intern Med*, 2025. 185(5): p. 522–530.
76. Morrone, D., et al., Lipid-altering efficacy of ezetimibe plus statin and statin monotherapy and identification of factors associated with treatment response: a pooled analysis of over 21,000 subjects from 27 clinical trials. *Atherosclerosis*, 2012. 223(2): p. 251–61.
77. Pandor, A., et al., Ezetimibe monotherapy for cholesterol lowering in 2,722 people: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Intern Med*, 2009. 265(5): p. 568–80.
78. Cannon, C.P., et al., Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*, 2015. 372(25): p. 2387–97.
79. Bach, R.G., et al., Effect of Simvastatin-Ezetimibe Compared With Simvastatin Monotherapy After Acute Coronary Syndrome Among Patients 75 Years or Older: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*, 2019. 4(9): p. 846–854.
80. Nissen, S.E., et al., Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med*, 2023. 388(15): p. 1353–1364.
81. Sabatine, M.S., et al., Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*, 2017. 376(18): p. 1713–1722.
82. Sabatine, M.S., et al., Clinical Benefit of Evolocumab by Severity and Extent of Coronary Artery Disease: Analysis From FOURIER. *Circulation*, 2018. 138(8): p. 756–766.
83. Al Said, S., et al., Long-Term Lipid Lowering With Evolocumab in Older Individuals. *J Am Coll Cardiol*, 2025. 85(5): p. 504–512.
84. Schwartz, G.G., et al., Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*, 2018. 379(22): p. 2097–2107.
85. Goodman, S.G., et al., Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of Alirocumab in 8242 Patients Eligible for 3 to 5 Years of Placebo-Controlled Observation in the ODYSSEY OUTCOMES Trial. *J Am Heart Assoc*, 2023. 12(18): p. e029216.
86. Bohula, E.A., et al., Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. *N Engl J Med*, 2026. 394(2): p. 117–127.
87. Aliosaitiene, U., et al., Early Atherosclerosis in Familial Hypercholesterolemia Patients: Significance of Vascular Markers for Risk Stratification. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2024. 11(3).
88. Gencer, B., et al., Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, 2020. 396(10263): p. 1637–1643.
89. Lewis, S.J., et al., Effect of pravastatin on cardiovascular events in older patients with myocardial infarction and cholesterol levels in the average range. Results of the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Ann Intern Med*, 1998. 129(9): p. 681–9.
90. Hunt, D., et al., Benefits of pravastatin on cardiovascular events and mortality in older patients with coronary heart disease are equal to or exceed those seen in younger patients: Results from the LIPID trial. *Ann Intern Med*, 2001. 134(10): p. 931–40.
91. Shepherd, J., et al., Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002. 360(9346): p. 1623–30.
92. 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(10170): p. 407–415.
93. Ramos, R., et al., Statins for primary prevention of cardiovascular events and mortality in old and very old adults with and without type 2 diabetes: retrospective cohort study. *BMJ*, 2018. 362: p. k3359.

94. Savarese, G., et al., Benefits of statins in elderly subjects without established cardiovascular disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2013. 62(22): p. 2090–9.
95. Orkaby, A.R., et al., Association of Statin Use With All-Cause and Cardiovascular Mortality in US Veterans 75 Years and Older. *JAMA*, 2020. 324(1): p. 68–78.
96. Ouchi, Y., et al., Ezetimibe Lipid-Lowering Trial on Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease in 75 or Older (EWTO-PIA 75): A Randomized, Controlled Trial. *Circulation*, 2019. 140(12): p. 992–1003.
97. Giral, P., et al., Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. *Eur Heart J*, 2019. 40(43): p. 3516–3525.
98. Thompson, W., et al., Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. *JAMA Netw Open*, 2021. 4(12): p. e2136802.
99. Kutner, J.S., et al., Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*, 2015. 175(5): p. 691–700.
100. Schubert, J., et al., Intensive early and sustained lowering of non-high-density lipoprotein cholesterol after myocardial infarction and prognosis: the SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*, 2024. 45(39): p. 4204–4215.
101. Raber, L., et al., Effect of Alirocumab Added to High-Intensity Statin Therapy on Coronary Atherosclerosis in Patients With Acute Myocardial Infarction: The PACMAN-AMI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2022. 327(18): p. 1771–1781.
102. Koskinas, K.C., et al., Evolocumab for Early Reduction of LDL Cholesterol Levels in Patients With Acute Coronary Syndromes (EVOPACS). *J Am Coll Cardiol*, 2019. 74(20): p. 2452–2462.
103. Nicholls, S.J., et al., Effect of Evolocumab on Coronary Plaque Phenotype and Burden in Statin-Treated Patients Following Myocardial Infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2022. 15(7): p. 1308–1321.
104. Makhmudova, U., et al., Intensive lipid-lowering therapy for early achievement of guideline-recommended LDL-cholesterol levels in patients with ST-elevation myocardial infarction («Jena auf Ziel»). *Clin Res Cardiol*, 2023. 112(9): p. 1212–1219.
105. Rogers, J.K., et al., Effect of rosuvastatin on repeat heart failure hospitalizations: the CORONA Trial (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *JACC Heart Fail*, 2014. 2(3): p. 289–97.
106. Tavazzi, L., et al., Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2008. 372(9645): p. 1223–30.
107. White, H.D., et al., Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure. *Eur Heart J*, 2022. 43(16): p. 1554–1565.
108. Tunnicliffe, D.J., et al., HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2023. 11(11): p. CD007784.
109. Wanner, C., et al., Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2005. 353(3): p. 238–48.
110. Fellstrom, B.C., et al., Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med*, 2009. 360(14): p. 1395–407.
111. Kronenberg, F., et al., Lipoprotein(a) in atherosclerotic cardiovascular disease and aortic stenosis: a European Atherosclerosis Society consensus statement. *Eur Heart J*, 2022. 43(39): p. 3925–3946.
112. Bjornson, E., et al., Lipoprotein(a) Is Markedly More Atherogenic Than LDL: An Apolipoprotein B-Based Genetic Analysis. *J Am Coll Cardiol*, 2024. 83(3): p. 385–395.
113. Nordestgaard, B.G. and A. Langsted, Lipoprotein(a) and cardiovascular disease. *Lancet*, 2024. 404(10459): p. 1255–1264.
114. Kronenberg, F., et al., Frequent questions and responses on the 2022 lipoprotein(a) consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Atherosclerosis*, 2023. 374: p. 107–120.
115. Schwartz, G.G., et al., Lipoprotein(a) and Benefit of PCSK9 Inhibition in Patients With Nominally Controlled LDL Cholesterol. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 78(5): p. 421–433.
116. Bittner, V.A., et al., Effect of Alirocumab on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Risk After Acute Coronary Syndrome. J *Am Coll Cardiol*, 2020. 75(2): p. 133–144.
117. Nicholls, S.J., et al., Oral Muvalaplin for Lowering of Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2025. 333(3): p. 222–231.
118. Nicholls, S.J., et al., Muvalaplin, an Oral Small Molecule Inhibitor of Lipoprotein(a) Formation: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023. 330(11): p. 1042–1053.
119. Andrews, J., et al., Effect of serial infusions of reconstituted high-density lipoprotein (CER-001) on coronary atherosclerosis: rationale and design of the CARAT study. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2017. 7(1): p. 45–51.
120. Nissen, S.E., et al., Lepodisiran, an Extended-Duration Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Dose-Ascending Clinical Trial. *JAMA*, 2023. 330(21): p. 2075–2083.
121. Nissen, S.E., et al., Zerlasiran-A Small-Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2024. 332(23): p. 1992–2002.
122. Nissen, S.E., et al., Single Ascending and Multiple-Dose Trial of Zerlasiran, a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a): A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2024. 331(18): p. 1534–1543.
123. Raposeiras-Roubin, S., et al., Triglycerides and Residual Atherosclerotic Risk. *J Am Coll Cardiol*, 2021. 77(24): p. 3031–3041.
124. Bhatt, D.L., et al., Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*, 2019. 380(1): p. 11–22.

125. Witztum, J.L., et al., Volanesorsen and Triglyceride Levels in Familial Chylomicronemia Syndrome. *N Engl J Med*, 2019. 381(6): p. 531–542.
126. Thavendiranathan, P., et al., Statins to prevent early cardiac dysfunction in cancer patients at increased cardiotoxicity risk receiving anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*, 2023. 9(6): p. 515–525.
127. Neilan, T.G., et al., Atorvastatin for Anthracycline-Associated Cardiac Dysfunction: The STOP-CA Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2023. 330(6): p. 528–536.
128. Lyon, A.R., et al., 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2022. 23(10): p. e333–e465.
129. Lyon, A.R., et al., Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*, 2020. 22(11): p. 1945–1960.
130. Ntsekhe, M. and J.V. Baker, Cardiovascular Disease Among Persons Living With HIV: New Insights Into Pathogenesis and Clinical Manifestations in a Global Context. *Circulation*, 2023. 147(1): p. 83–100.
131. Grinspoon, S.K., H.J. Ribaudo, and P.S. Douglas, Pitavastatin and Cardiovascular Disease in HIV. Reply. *N Engl J Med*, 2023. 389(21): p. e46.
132. Gupta, A., et al., Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet*, 2017. 389(10088): p. 2473–2481.
133. Wood, F.A., et al., N-of-1 Trial of a Statin, Placebo, or No Treatment to Assess Side Effects. *N Engl J Med*, 2020. 383(22): p. 2182–2184.
134. Rosenson, R.S., et al., An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*, 2014. 8(3 Suppl): p. S58–71.
135. Stroes, E.S., et al., Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J*, 2015. 36(17): p. 1012–22.
136. Hlatky, M.A., et al., Statin-Associated Muscle Symptoms Among New Statin Users Randomly Assigned to Vitamin D or Placebo. *JAMA Cardiol*, 2023. 8(1): p. 74–80.
137. Kennedy, C., Y. Koller, and E. Surkova, Effect of Coenzyme Q10 on statin-associated myalgia and adherence to statin therapy: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*, 2020. 299: p. 1–8.