

Kardiologie 2016 · 10:176–181
 DOI 10.1007/s12181-016-0054-8
 Online publiziert: 20. Mai 2016
 © The Author(s) 2016. This article is available
 at SpringerLink with Open Access



O. Weingärtner¹ · D. Lütjohann² · A. Elsässer¹

¹ Abteilung für Kardiologie, Klinikum Oldenburg, European Medical School Oldenburg-Groningen, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Oldenburg, Deutschland

² Institut für klinische Chemie und klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Deutschland

Modell zum individualisierten Lipidmanagement

Oldenburger Lipidtherapiepfad

Statine haben seit ihrer Einführung in den 1980er-Jahren die Behandlung der Hyperlipoproteinämie revolutioniert [1]. Ergebnisse klinischer Studien zeigen jedoch, dass auch unter Statintherapie weitere kardiovaskuläre Ereignisse auftreten und die Behandlung mit Statinen bei einigen Patienten nicht ausreicht, um den angestrebten Cholesterinzielwert zu erreichen [2, 3].

Serumcholesterinspiegel als Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Hohe Serumcholesterinspiegel sind ein wichtiger unabhängiger Risikofaktor für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [4]. Große, prospektiv angelegte klinische Studien haben sowohl für die Primär- als auch für die Sekundärprävention gezeigt, dass unter Statintherapie ein beträchtlicher Rückgang der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zu verzeichnen ist [5, 6]. Statine reduzierten pro 1 mmol/l (38,7 mg/dl) das relative Risiko um 22 % [2]. Die absolute Risikoreduktion hängt dabei von der Höhe des Ausgangscholesterins, dem globalen vaskulären Risiko eines Patienten und dem Ausmaß der LDL-Reduktion ab. Dabei zeigen Ergebnisse großer Metanalysen von Statinstudien, dass trotz der durch Statintherapie erreichten Senkung des relativen Risikos ein großes,

unter anderem auf weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren zurückzuführendes „residuales Risiko“ verbleibt [7].

Ansprechen auf die Statintherapie

Ein Anteil des „residualen Risikos“ ist dabei jedoch unter anderem auf ein stark unterschiedliches Ansprechen auf die Statintherapie zurückzuführen [8]. Der Serumcholesterinspiegel wird durch die endogene Cholesterinsynthese aus hepatischer und extrahepatischer Synthese einerseits und aus intestinaler Cholesterinresorption andererseits reguliert [9]. Menschen mit hoher Cholesterinsynthese reagieren dabei auf Statintherapie mit einer ausgeprägten Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C). Im Gegensatz dazu reagieren Menschen mit niedriger Cholesterinsynthese nur mit einer unzureichenden Cholesterinsenkung, profitieren aber von einer Hemmung der Cholesterinresorption [10–11]. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Hemmung der endogenen Cholesterinsynthese durch Statine einen Anstieg der intestinalen Cholesterinresorption bewirkt und zu einem konsekutiven Anstieg der Phytosterine im Serum führt [12]. Ergebnisse einer Subgruppenanalyse der 4-S-Studie zeigten, dass Patienten mit hoher Baseline-Cholesterinresorption nicht von einer Statintherapie profitierten [13]. Bei Patienten mit hoher Cholesterinresorption war die Anzahl der koronaren Ereignisse in der Nachbeobachtungsphase sogar um 15 % erhöht. Miettinen et al. [13] kamen

daher zum Schluss, dass Patienten mit hoher Baseline-Cholesterinsynthese als Responder auf Statintherapie und solche mit niedriger Cholesterinsynthese (und hoher Cholesterinresorption) als Non-Responder einzustufen sind. Daher stellte sich schon frühzeitig die Frage, ob Patienten mit hoher Cholesterinresorption und geringer Cholesterinsynthese von einer kombinierten lipidsenkenden Therapie besonders profitieren [14]. Ergebnisse aktueller klinischer Studien sowie Ergebnisse aus genetischen Assoziationsstudien unterstützen diese Hypothese zusätzlich.

So zeigen große genetische Studien, dass die lebenslange Exposition mit niedrigen LDL-C-Serumkonzentrationen linear mit einem um 54 % erniedrigten kardiovaskulären Risiko korreliert [15]. Erst kürzlich bestätigten Stziel et al. [16], dass die Mendel-Randomisierung auch für inaktivierende Mutationen des *NPC1L1*-Gens gilt [16]. Heterozygote Träger einer inaktivierenden *NPC1L1*-Mutation wiesen dabei ein um 12 % erniedrigtes LDL-Cholesterin auf. Dieser Carrier-Status war mit einer beträchtlichen Risikoreduktion von 53 % für Herz-Kreislauf-Erkrankungen assoziiert. Zuvor zeigten bereits Teupser et al. [17] an über 27.000 Probanden, dass zwischen dem Steroltransportgen *ABCG8*, Sterolserumkonzentrationen und koronarer Herzerkrankung – ähnlich wie beim Krankheitsbild der Sitosterolämie [18] – ein direkter Zusammenhang besteht. Diese Risikokalkulationen aus genetischen Studien unterstützen die Hypothese, dass die beeindruckende

Die Gebühr im Rahmen des Open-Choice-Programms der Springer-Verlag GmbH für den vorliegenden Beitrag wurde freundlicherweise von der MSD SHARP & DOHME GMBH übernommen.

Hier steht eine Anzeige.



Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch inaktivierende Mutationen des *NPC1L1*-Gens und ABCG5/8 nicht nur durch die vergleichsweise geringe Serumcholesterinreduktion erklärt werden kann, sondern durch eine verminderte Aufnahme anderer „Xenosterole“ (Oxysterole und Oxyphytosterole), die über das intestinale Steroltransporterprotein NPC1L1 aufgenommen werden [19].

Optimierte lipidsenkende Therapie

Aktuelle Studien deuten an, dass für eine optimierte lipidsenkende Therapie die genaue Kenntnis der genetisch, sehr individuell festgelegten Cholesterinhomöostase entscheidend ist. So berichteten Silbernagel et al. [20], dass eine hohe Cholesterinresorption und niedrige Cholesterinsynthese direkt mit dem Schweregrad einer koronaren Herzerkrankung assoziiert ist. In einer Nachfolgeuntersuchung der LURIC-Studie war eine erhöhte Sterolresorption direkt mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalität assoziiert [21]. Wir berichteten zuvor, dass der Quotient Campesterol/Lathosterol im Serum (Cholesterinresorptionsmarker/Cholesterinsynthesemarker) direkt mit dem Schweregrad der koronaren Herzerkrankung assoziiert ist und ein starker Prädiktor für das Vorliegen einer koronaren Herzerkrankung ist [22]. Diese Daten wurden in der Framingham-Offspring-Studie bestätigt und als bester Lipidparameter zur Einschätzung des kardiovaskulären Risikos gewertet [23].

Weitere aktuelle Studien untermauern diese Hypothese. So untersuchten Nasu et al. [24] intrakoronar atherosklerotische Läsionen von Patienten ohne lipidsenkende Therapie mit stabiler Angina-pectoris-Symptomatik mittels optischer Kohärenztomographie (OCT). Dabei zeigten Patienten mit dünner atherosklerotischer Plaquekappe („thin cap fibrous atheroma“) einen signifikant größeren Quotienten Campesterol/Lathosterol. Der Quotient Campesterol/Lathosterol, LDL-Cholesterin und hochsensitives CRP waren positiv korreliert mit der Größe des nekrotischen Kerns, der atherosklerotischen Plaques, und Campesterol/Lathosterol war der

stärkste Prädiktor für eine dünne atherosklerotische Plaquekappe. Die Autoren schlossen daraus, dass eine erhöhte Cholesterinresorption und eine geringe Cholesterinsynthese direkt mit atherosklerotischer Plaquevulnerabilität assoziiert seien.

Ähnliche Ergebnisse berichteten Kataoka et al. [25] in einer Studie mit intravaskulärem Ultraschall. Insgesamt wurden 647 Patienten mit angiographisch gesicherter koronarer Herzerkrankung und neu gestarteter Statintherapie bei Studienbeginn und im Verlauf mittels intravaskulärem Ultraschall untersucht. Zu Studienbeginn zeigten Statinresponder und Non-Responder vergleichbare koronare atherosklerotische Plaquevolumen. Knapp 20 % der Patienten hatten eine nur unzureichende LDL-C-Senkung unter Statintherapie. In seriellen Nachuntersuchungen zeigte sich ein deutlich schnelleres und aggressiveres atherosklerotisches Plaquewachstum. Die Autoren schlossen aus den Ergebnissen, dass nach Initialisierung einer Statinmonotherapie eine ausreichende LDL-C-Senkung dokumentiert werden sollte, um einen adäquaten Therapieeffekt zu erreichen. Im Umkehrschluss lässt sich vermuten, dass besonders Patienten, die nicht ausreichend auf Statinmonotherapie ansprechen, mit einer Kombinationstherapie aus endogener Cholesterinsynthesehemmung und Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption behandelt werden sollten bzw. dass die Cholesterinhomöostase vor Etablierung einer lipidsenkenden Therapie untersucht werden sollte [26]. Dies ist exakt durch chromatographische Analyse der Surrogatmarker der Cholesterinbiosynthese (Lathosterol) und der Resorption (Campesterol) (GoÄ Ziffer 4078 und 4079, Kosten ca. 60 € pro Untersuchung) möglich oder einfach durch eine klinische Abschätzung bei nichtadäquater LDL-Senkung nach Statingabe [26].

Die Ergebnisse der PRECISE-IVUS-Studie deuten ebenfalls in diese Richtung. Tsujita et al. [27] untersuchten 202 Patienten mit stabiler Angina-pectoris-Symptomatik oder akutem Koronarsyndrom mittels intravaskulärem Ultraschall zu Studieneinschluss und nach 9 bis 12 Monaten Therapie entweder mit

Atorvastatin-Monotherapie (Ziel LDL-C < 70 mg/dl) oder einer Kombination aus Atorvastatin und Ezetimib. Im Zeitraum der Nachuntersuchung erreichten Patienten mit Statinmonotherapie ein LDL-C von 73 mg/dl, während Patienten mit Kombinationstherapie ein LDL-C von 63 mg/dl erreichten. Die Analyse der atherosklerotischen Plaques zeigte eine signifikant größere Reduktion des atherosklerotischen Plaquevolumens unter kombinierter lipidsenkender Therapie im Vergleich zur Statinmonotherapie. Dieser Effekt war am ausgeprägtesten bei Patienten, die im akuten Koronarsyndrom in die Studie eingeschlossen wurden. Die Autoren schlossen, dass dieser Effekt auf die Erweiterung der Lipidsenkung durch einen Cholesterinresorptionshemmer zurückzuführen wäre.

Schon früh haben die Ergebnisse der POSCH-Studie ($n = 838$ Patienten) gezeigt, dass die Verringerung der Cholesterinresorption durch partiellen Ileumbypass eine signifikante Reduktion der Serumcholesterinspiegel zur Folge hat und „harte kardiovaskuläre Ereignisse“ reduziert [28]. Mit der Verfügbarkeit neuerer, „nichtoperativer“ Methoden ist das Konzept einer Cholesterinresorptionshemmung nun deutlich einfacher umsetzbar. Seit der IMPROVE-IT-Studie ($n = 18.144$ Patienten) liegt mit Ezetimib ein „Nicht-Statins“ vor, das die Wirksamkeit der Cholesterinsenkung durch Hemmung der intestinalen Cholesterinresorption und die Reduktion „harter klinischer Endpunkte“ gezeigt hat [29]. Besonders interessant erscheint dabei, dass der kombinierte Endpunkt der IMPROVE-IT-Studie v. a. durch Myokardinfarkt und „ischämischen“ Schlaganfall getrieben wurde.

Sollte sich in weiteren prospektiven Studien der von Nasu et al. aufgezeigte Zusammenhang zwischen Cholesterinresorption und erhöhter Plaquevulnerabilität bzw. die besondere Effektivität einer kombinierten lipidsenkenden Therapie im akuten Koronarsyndrom wie in der PRECISE-IVUS-Studie bestätigen, so wird zukünftig die Indikation einer kombinierten lipidsenkenden Therapie im akuten Koronarsyndrom zu diskutieren sein.

Weitere Subgruppenanalysen der IMPROVE-IT-Studie haben darüber hinaus die Diskussion eines „individualisierten Lipidmanagements“ weiter angestoßen, da insbesondere Diabetiker von einer zusätzlichen Cholesterinresorptionshemmung profitierten [30]. Vergleichbare überzeugende Daten ergaben sich in der Subgruppenanalyse bei Patienten mit Schlaganfall. Hier zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Effekt einer kombinierten lipidsenkenden Therapie auf die Reduktion „harter“ klinischer Endpunkte [31]. Daher sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus und bei Patienten mit Schlaganfall die Empfehlung für eine kombinierte lipidsenkende Therapie diskutiert werden.

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und Hämodialyse haben Statine keinen Einfluss auf die Reduktion „harter“ klinischer Endpunkte gezeigt [32, 33]. 20 mg Atorvastatin vs. Placebo hatten keinen Einfluss auf den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichtfatalem Myokardinfarkt und Schlaganfall in der 4 D-Studie ($n = 1255$ Patienten) [32]. Rosuvastatin 10 mg zeigte keinen Effekt auf diesen kombinierten Endpunkt in der AURORA-Studie ($n = 2776$ Patienten) [33]. Diese Ergebnisse konnten zunächst nicht erklärt werden. Ergebnisse einer prospektiv angelegten Studie unserer Gruppe ($n = 332$ Patienten) konnten jedoch nachweisen, dass Patienten an Hämodialyse im Vergleich zu Patienten ohne Einschränkung der Nierenfunktion durch eine vermehrte Cholesterinresorption und eine verminderte Cholesterinsynthese gekennzeichnet sind [34]. Eine Cox-Regressionsanalyse zeigte im Follow-up von 3 1/2 Jahren, dass 58 von 113 Patienten, die im Untersuchungszeitraum starben, erhöhte Marker für Cholesterinresorption aufwiesen. Somit erklärt sich, dass eine kombinierte lipidsenkende Therapie in der SHARP-Studie – die sowohl Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion und Patienten an Hämodialyse einschloss – im Vergleich zur Statinmonotherapie erfolgreich den kombinierten Endpunkt reduzierte [35].

Eine erst kürzlich veröffentlichte Post-hoc-Analyse der AURORA-Studie run-

Kardiologie 2016 · 10:176–181 DOI 10.1007/s12181-016-0054-8
© The Author(s) 2016

O. Weingärtner · D. Lütjohann · A. Elsässer

Modell zum individualisierten Lipidmanagement. Oldenburger Lipidtherapiepfad

Zusammenfassung

Hohe Serumcholesterinspiegel sind ein etablierter kardiovaskulärer Risikofaktor. Der Serumcholesterinspiegel wird reguliert durch die enterale Cholesterinresorption, die biliäre Cholesterinausscheidung und die hepatische Cholesterinsynthese. Statine hemmen die HMG-CoA-Reduktase und senken Serumcholesterin, kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Klinische Studien zeigen, dass Patienten mit hoher enteraler Cholesterinresorption nur schlecht auf Statine ansprechen und eine nur inadäquate Cholesterinsenkung erreichen. Darüber hinaus zeigt sich, dass Unterschiede in der Cholesterinhomöostase mit dem kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Aktuelle Ergebnisse aus genetischen Assoziationsstudien und die IMPROVE-IT-Studie demonstrieren, dass eine verminderte enterale Cholesterinresorption

via NPC1L1 das kardiovaskuläre Risiko weiter reduziert. Für einzelne Patienten, die trotz Kombinationstherapie keine LDL-Zielwerte erreichen, kann der Einsatz von PCSK9-Antikörpertherapie oder eine Lipidapherese diskutiert werden. In dieser Übersichtsarbeit werden die aktuellen Ergebnisse aus genetischen Analysen und klinischen Studien diskutiert und in einem Therapieleitpfad „individualisiertes Lipidmanagement“ zusammengefasst, um durch eine personalisierte, optimierte lipidsenkende Therapie das residuale kardiovaskuläre Risiko weiter zu reduzieren.

Schlüsselwörter

Cholesterin · Kardiovaskuläres Risiko · Statine · Cholesterinsenkung · Hyperlipoproteinämie

Model for individualized lipid management. Oldenburg lipid therapy pathway

Abstract

Hypercholesterolemia is a major risk factor for cardiovascular diseases. Serum cholesterol concentrations are regulated by enteral absorption, biliary secretion and hepatic synthesis. Statins inhibit the rate-limiting enzyme for endogenous cholesterol synthesis, HMG-CoA-reductase and reduce serum cholesterol concentrations as well as cardiovascular morbidity and mortality. Clinical studies have shown that patients with high baseline cholesterol absorption only show a poor response to statin treatment in terms of cholesterol lowering and some evidence suggests that increased cholesterol absorption and decreased hepatic cholesterol synthesis are associated with cardiovascular risk. Current data from genetic association studies and the IMPROVE-IT trial show that

reduction of intestinal cholesterol absorption via NPC1L1 reduces cardiovascular risk. Moreover, some patients do not achieve LDL-cholesterol target levels on combination therapy. For these patients PCSK9 antibody treatment and lipid apheresis are options to be considered. This article reviews the current literature from genetic analyses and clinical studies and suggests individualized lipid lowering therapy as an optimized and personalized approach for patients with hypercholesterolemia to further reduce the residual cardiovascular risk.

Keywords

Cholesterol · Cardiovascular risk · Cholesterol reduction · Hyperlipoproteinemia · Statins

det das Bild ab [36]. Eine Statinmonotherapie reduziert lediglich bei Patienten mit niedriger Cholesterinresorption den primären Endpunkt. Patienten mit mäßiger oder gar hoher Cholesterinresorption profitieren hingegen nicht. Somit gibt es auch bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sowie bei

Dialysepflicht „harte“ Endpunkte für die kombinierte lipidsenkende Therapie.

Empfehlungen zur Vorgehensweise

Patienten mit familiärer Hyperlipoproteinämie, Statinunverträglichkeit, schlechter Einnahmetreue, hohen Triglyzeriden

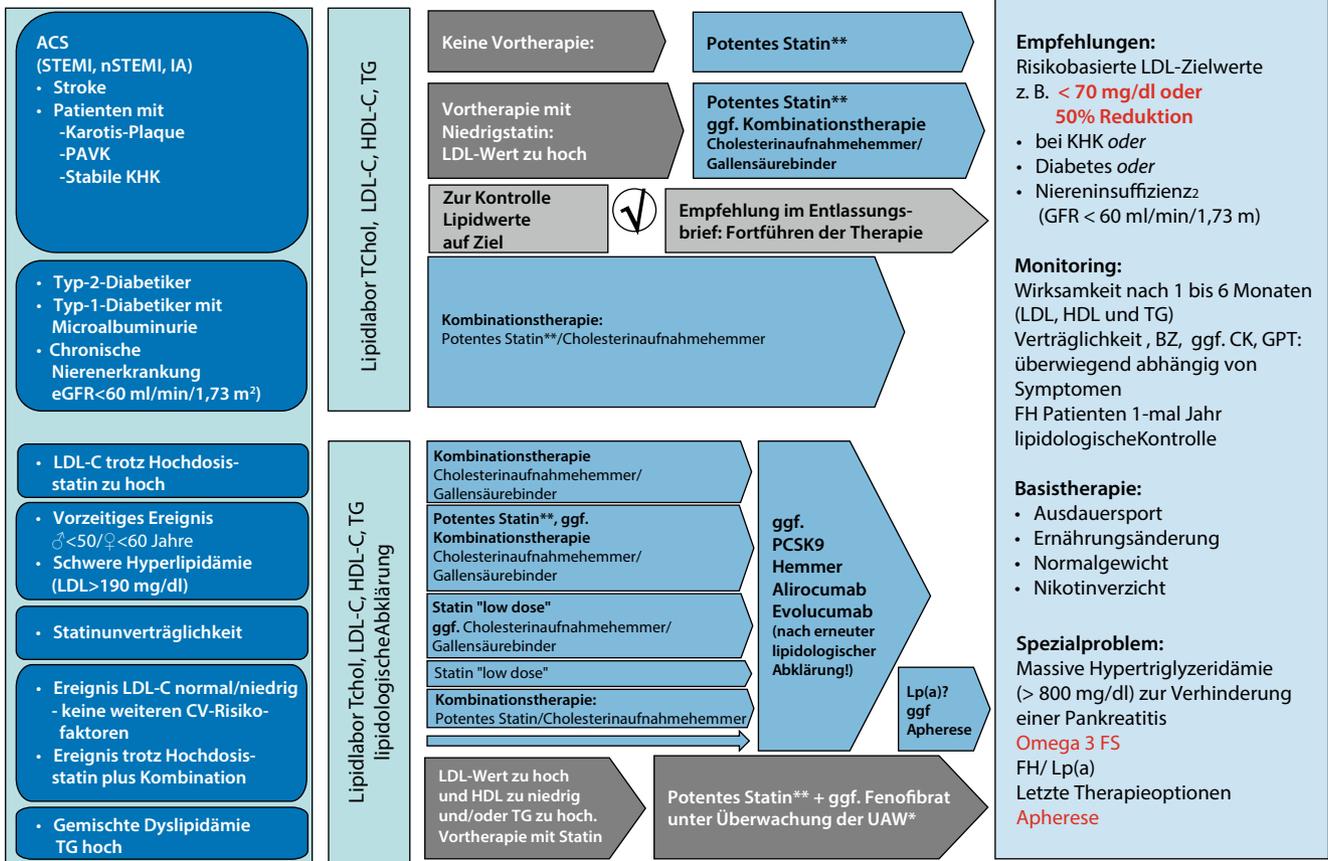


Abb. 1 ▲ Oldenburger Lipidtherapieleitpfad. *Expertenmeinung: Für die Kombinationstherapie Statin + Fibrat bei hohen Triglyceriden liegt keine Endpunktstudie vor. Eine Subgruppenanalyse der ACCORD-Studie zeigt für diese Kombination Vorteile auf. **Potentes Statin, wie z. B. Atorvastatin oder Rosuvastatin. ACS akutes Kononarsyndrom, STEMI ST-elevation myocardial infarction, nSTEMI non-ST-elevation myocardial infarction, IA instabile Angina pectoris, PAVK periphere arterielle Verschlusskrankheit, KHK koronare Herzkrankheit, eGFR glomeruläre Filtrationsrate, LDL-C low-density-lipoprotein-cholesterol, CV kardiovaskulär, TG Triglyceride, TChol/total cholesterol, HDL-C high density-lipoprotein-cholesterol, UAW unerwünschte Nebenwirkungen, FH familiäre Hypercholesterinämie, FS Fettsäuren

und hohem Lp(a) sind bezüglich optimierter lipidsenkender Therapie besonders schwer einzustellen und bedürfen daher einer speziellen „lipidologischen Abklärung“. Diese Patienten sollten an dafür speziell zertifizierte Lipidambulanzen verwiesen werden. Dort sollte neben der von Nebenerkrankungen abhängigen „individualisierten Therapie“ die Indikation zur erweiterten lipidsenkenden Stufentherapie mit den jetzt zur Verfügung stehenden PCSK9-Antikörpern bis hin zur Evaluation der Option einer Lipidapherese gestellt werden. In der Bundesrepublik, ähnlich wie in den Niederlanden und aktuell in den Vereinigten Staaten von Amerika vorgeschlagen, sollte künftig bei Patienten mit einem LDL > 190 mg/dl eine weitere genetische Untersuchung im Sinne eines Kaskaden-screensings diskutiert werden [37].

Der Therapieleitpfad „individualisiertes Lipidmanagement“ (Abb. 1) wurde aufgrund der neuen Datenlage konzipiert und versucht in einfacher, überschaubarer Art und Weise eine Handlungsanweisung für eine „individualisierte“ lipidsenkende Therapie zu geben, um durch eine optimierte, personalisierte lipidsenkende Therapie das residuale kardiovaskuläre Risiko weiter zu reduzieren.

Korrespondenzadresse

O. Weingärtner
 Abteilung für Kardiologie, Klinikum Oldenburg, European Medical School Oldenburg-Groningen, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg
 Rahel-Straus-Str. 10, 26133 Oldenburg, Deutschland
 weingaertner.oliver@klinikum-oldenburg.de

Danksagung. Die Autoren danken der Firma MSD SHARP & DOHME GMBH für das Ermöglichen der Open-Choice-Publikation dieses Beitrags.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. O. Weingärtner erhielt Honorare für Beratung bzw. Vorträge von AMGEN, Berlin-Chemie, MSD und SANOFI sowie Research Grants von Unilever. D. Lütjohann erhielt Research Grants von Unilever. A. Elsässer gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

Literatur

1. Endo A (2008) A gift from nature: the birth of the statins. *Nat Med* 14:1050–1052
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366:1267–1278
3. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al (2004) Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *J Am Coll Cardiol* 44:720–732
4. Castelli WP (1984) Epidemiology of coronary heart disease: the Framingham study. *Am J Med* 76:4–12
5. Scandinavian Simvastatin Survival Study (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383–1389
6. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, West of Scotland Coronary Prevention Study Group et al (1995) Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 333:1301–1307
7. Heart Protection Study Collaborative Group (2002) MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360:7–22
8. Boekholdt SM, Hoving GK, Mora S et al (2014) Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 64:485–494
9. Weingärtner O, Lütjohann D, Böhm M, Laufs U (2010) Relationship between cholesterol synthesis and intestinal absorption is associated with cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 210:362–365
10. Teoh H, Mendelsohn AA, Goodman SG et al (2009) Usefulness of statin-ezetimibe combination to reduce the care gap in dyslipidemia management in patients with a high risk of atherosclerotic disease. *Am J Cardiol* 104:798–804
11. Gylling H, Miettinen TA (2002) Baseline intestinal absorption and synthesis of cholesterol regulate its response to hypolipidaemic treatments in coronary patients. *Atherosclerosis* 160:477–481
12. Himbergen TM van, Matthan NR, Resteghini NA et al (2009) Comparison of the effects of maximal dose atorvastatin and rosuvastatin therapy on cholesterol synthesis and absorption markers. *J Lipid Res* 50:730–739
13. Miettinen TA, Gylling H, Strandberg T, Sarna S, Finnish 4S Investigators (1998) Baseline serum cholestanol as predictor of recurrent coronary events in subgroup of Scandinavian simvastatin survival study. *BMJ* 316:1127–1130
14. Weingärtner O, Lütjohann D, Böhm M, Laufs U (2011) Cholesterol homeostasis and cardiovascular risk. *Dtsch Med Wochenschr* 136:34–38
15. Ference BA, Yoo W, Alesh I et al (2012) Effect of long term exposure to low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis. *J Am Coll Cardiol* 60:2631–2639
16. Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators (2014) Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* 371:2072–2082
17. Teupser D, Baber R, Ceglarek U et al (2010) Genetic regulation of serum phytosterol levels and risk of coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Genet* 3:331–339
18. Sudhop T, Bergmann K von (2004) Sitosterolemia – a rare disease. Are elevated plant sterols an additional risk factor? *Z Kardiol* 93:921–928
19. Weingärtner O, Lütjohann D, Patel SB (2015) Mutations in NPC1L1 and coronary heart disease. *N Engl J Med* 372:881–882
20. Silbernagel G, Fauler G, Renner W et al (2009) The relationships of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with the severity of coronary artery disease. *J Lipid Res* 50:334–341
21. Silbernagel G, Fauler G, Hoffmann MM et al (2010) The associations of cholesterol metabolism and plasma plant sterols with all-cause- and cardiovascular mortality. *J Lipid Res* 51:2384–2393
22. Weingärtner O, Weingärtner N, Scheller B et al (2009) Alterations in cholesterol homeostasis are associated with coronary heart disease in patients with aortic stenosis. *Coron Artery Dis* 20:376–382
23. Matthan NR, Pencina M, Larocque JM et al (2009) Alterations in cholesterol absorption and synthesis characterize Framingham offspring study participants with coronary heart disease. *J Lipid Res* 50:1927–1935
24. Nasu K, Terashima M, Habara M et al (2013) Impact of cholesterol metabolism on coronary plaque vulnerability of target vessels: a combined analysis of virtual histology intravascular ultrasound and optical coherence tomography. *JACC Cardiovasc Interv* 7:746–755
25. Kataoka Y, John STJ, Wolksi K et al (2015) Atheroma progression in hyporesponders to statin therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 35:990–995
26. Weingärtner O, Lütjohann D, Elsässer A, Laufs U (2015) Personalized lipid-lowering therapy to reduce residual cardiovascular risk. atvb.ahajournals.org/content/35/4/990.long/reply#atvbaha_el_32435. ZUGriffen: 14. Januar 2016
27. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H et al (2015) Impact of dual lipid-lowering strategy with ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary interventions: The multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol* 66:495–507
28. Buchwald H, Varco RL, Matts JP et al (1990) Effect of partial ileal bypass surgery on mortality and morbidity from coronary heart disease in patients with hypercholesterolemia. Report of the Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH). *N Engl J Med* 323:946–955
29. IMPROVE-IT Investigators (2015) Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 372:2387–2397
30. Giugliano R. for the IMPROVE-IT Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with vs without diabetes: the IMPROVE-IT Trial. European Society of Cardiology (ESC) London, 30th August 2015
31. Wiviott S, IMPROVE-IT Investigators et al (2015) Abstract 19694. Reduction in non-hemorrhagic stroke with ezetimibe/simvastatin compared with simvastatin alone in the IMPROVE-IT Trial. *Circulation* 132:A19694
32. Wanner C, Krane V, März W, German Diabetes and Dialysis Study Investigators, - (2005) Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 353:238–248
33. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, AURORA Investigators, - (2009) Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 360:1395–1407
34. Rogacev KS, Pinsdorf T, Weingärtner O et al (2012) Cholesterol synthesis, cholesterol absorption, and mortality in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 7:943–948
35. Baigent C (2011) The effects of cholesterol-lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 377:2181–2192
36. Silbernagel G, Fauler G, Genser B et al (2015) Intestinal cholesterol absorption, treatment with atorvastatin, and cardiovascular risk in hemodialysis patients. *J Am Coll Cardiol* 65:2291–2298
37. Gidding SS et al (2015) AHA Scientific Statement – The agenda for familial hypercholesterolemia. *Circulation* 132:2167–2192 (on behalf of the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health.)