



Schlagen Frauenherzen anders? – Geschlechterunterschiede im Lipidmanagement

Maximilian Arne Muck · Andrea Baessler¹

¹ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Zusammenfassung

Geschlechterspezifische Unterschiede im Lipidstoffwechsel sind vor allem hormonell bedingt. Frauen haben prämenopausal im Vergleich zu Männern tendenziell günstigere Lipidwerte, wie höhere Konzentrationen an High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C) und niedrigere Konzentrationen an Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C). Mit Beginn der Menopause verschlechtern sich diese Werte jedoch durch hormonelle Veränderungen, wodurch sich bei Frauen das Risiko für atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankungen erhöht.

Trotz vergleichbarer Wirksamkeit lipidsenkender Therapien bei Männern und Frauen zeigen mehrere Studien einheitlich, dass Frauen seltener die empfohlenen LDL-C-Zielwerte erreichen. Besonders in der klinischen Praxis bestehen große Diskrepanzen zwischen Leitlinienempfehlungen und tatsächlicher Behandlung, vor allem bei Hochrisikopatientinnen. Verschiedene Barrieren tragen wesentlich dazu bei: Dazu gehören die Unterschätzung des Risikos bei Frauen durch behandelnde Ärzte, ein zurückhaltenderes Ordnungsverhalten, ein eingeschränktes Bewusstsein für die Notwendigkeit einer Therapie bei Patientinnen sowie eine verminderte Medikamentenadhärenz. Letztere wird unter anderem durch eine stärkere Wahrnehmung von Nebenwirkungen und eine höhere Prävalenz von Statintoleranz beeinflusst.

Die Betreuung in spezialisierten Lipidzentren zeigt, dass viele schwer einstellbare Patienten, wie z. B. Patienten mit Statintoleranz oder hohen LDL-C-Ausgangswerten, mit gezielter Nachsorge erfolgreich behandelt werden können. Neue pharmakologische Ansätze und Kombinationstherapien ermöglichen es, die Therapieziele zu erreichen. Dennoch erreichen Frauen trotz solcher Maßnahmen seltener ihre LDL-Zielwerte, was auf die Notwendigkeit intensiverer Betreuung und geschlechtersensibler Strategien hinweist.

Eine wirksame Lipidtherapie erfordert verstärkt den Einsatz von Kombinationstherapien, regelmäßige Kontrollen und eine enge Zusammenarbeit zwischen Patient und Arzt. Besonders bei Frauen ist es entscheidend, die Therapieadhärenz zu verbessern und mögliche Barrieren konsequent anzugehen, um das kardiovaskuläre Risiko effektiv zu senken.

Schlüsselwörter

Kardiovaskuläre Erkrankung · Lipidstoffwechsel · LDL-Zielwerterreichung · Statintoleranz · Kombinationstherapie



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Physiologische Unterschiede im Lipidstoffwechsel

Bei Männern wie bei Frauen ist die Schlüsselrolle der Cholesterinpartikel in den Phasen des Atheroskroseentstehung hinlänglich bekannt. Eine effektive Reduktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) führt zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären (CV) Mortalität und Ereignisraten, was in zahlreichen Endpunktstudien gezeigt wurde [1–4]. Non-HDL-Cholesterin, welches LDL-C und Remnant-Lipoproteine

duktion des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C) führt zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären (CV) Mortalität und Ereignisraten, was in zahlreichen Endpunktstudien gezeigt wurde [1–4]. Non-HDL-Cholesterin, welches LDL-C und Remnant-Lipoproteine

umfasst und als Maß für die Gesamtlast atherogener Lipoproteine betrachtet werden kann, steht in nahezu linearem Zusammenhang mit dem Risiko für CV-Ereignisse. Diese Beziehung lässt sich sowohl bei Männern als auch bei Frauen gleichermaßen beobachten [5].

Geschlechterspezifische Unterschiede hinsichtlich des Lipidstoffwechsels sind überwiegend auf hormonelle Unterschiede zurückzuführen. Prämenopausal weisen Frauen, v. a. durch Östrogene bedingt, ein günstigeres Lipidprofil auf als Männer gleichen Alters: höhere Konzentrationen von High-Density-Lipoprotein-Cholesterin (HDL-C), niedrigere Konzentrationen von Triglyceriden (TG), niedrigere Spiegel an Apolipoprotein B (ApoB) sowie LDL-C. Zudem haben Frauen eher größere LDL-Partikel mit niedrigeren LDL-C-Konzentrationen, wohin gegen Männer eher kleine und dichte LDL-Partikel aufweisen, welche sich ungünstiger auf das CV-Risiko auswirken [6–8].

Mit der menopausalen Transition steigt das CV-Risiko bei Frauen jedoch an. Hormonell betrachtet ist dieser Übergang durch einen Anstieg des FSH-Spiegels (Follikelstimulierendes Hormon) gekennzeichnet, der eng mit dem Eintritt in die Menopause assoziiert ist. Gleichzeitig sinken die Östrogenkonzentrationen, was eine Reihe metabolischer Veränderungen auslöst. In der Leber führt dies zu einer reduzierten Dichte der LDL-Rezeptoren und einem Anstieg der Proprotein-Konvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK-9). Diese Veränderungen begünstigen eine Erhöhung der LDL-C- und ApoB-Spiegel, was wiederum zu einer weiteren Steigerung des CV-Risikos beiträgt [9].

Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) (Lp(a)) ist ein hauptsächlich genetisch determinierter, unabhängiger und kausaler Risikofaktor für CV-Erkrankungen. Lp(a) weist neben dem Apolipoprotein B-100 auch das Apolipoprotein (a) auf. Letzteres zeigt eine strukturelle Ähnlichkeit zu Plasminogen und könnte damit auch prothrombotische Eigenschaften besitzen [10]. Neben diesen strukturellen Charakteristika transportiert Lp(a) oxidierte Phospholipide, die sowohl inflam-

matorische Prozesse fördern als auch eine endotheliale Dysfunktion [11, 12].

Lp(a) und LDL-C bestehen jeweils aus einem ApoB-Partikel, jedoch übersteigt die Atherogenität eines Lp(a)-Partikels die eines LDL-C um ein Vielfaches [13]. Der Zusammenhang zwischen der Lp(a)-Konzentration und dem atherogenen Risiko ist kontinuierlich ohne wirklichen Grenzwert – je höher das Lp(a), desto höher das Risiko. Verglichen mit einer Lp(a)-Konzentration von 7 mg/dl, haben Personen mit 30, 50, 75, 100 und 150 mg/dl eine Erhöhung des CV-Risikos von 1,22, 1,40, 1,65, 1,95 bzw. 2,72 [14]. In der „Copenhagen General Population Study“, einer großangelegten prospektiven Kohortenstudie, zeigte sich selektiv bei Frauen ein Anstieg der Lp(a)-Konzentrationen im Alter von über fünfzig Jahren. Die Ergebnisse lassen vermuten, dass bei Frauen im Alter über fünfzig ein erhöhtes Lp(a) häufiger als Risikofaktor anzutreffen ist [15].

Die Leitlinie der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) zur Diagnostik und Therapie der Dyslipidämien empfiehlt, dass eine Bestimmung mindestens einmalig im Leben jedes Erwachsenen erwogen werden sollte (IIa) [16].

Klinische Studien – unterschiedliche Partizipation

Die unterrepräsentierte Teilnahme von Frauen an klinischen Studien ist ein zunehmend diskutiertes Thema.

Auch in den meisten klinischen Studien zur Wirksamkeit von Lipidsenkern sind Frauen unterrepräsentiert. Ein systematischer Review von sechzig Lipidsenker-Studien (1990–2018) zeigte im zeitlichen Verlauf zwar einen Anstieg des Frauenanteils von 19 % (1990–1994) auf 33 % (2015–2018), allerdings fand sich auch bei aktuelleren Studien noch keine ausgeglichene Geschlechterverteilung. Auch in Endpunktstudien mit lipidsenkenden Interventionen zu CV-Erkrankungen und zum Diabetes mellitus sind Frauen unterrepräsentiert. Darüber hinaus wurden auch nur in der Hälfte der randomisiert kontrollierten Studien überhaupt geschlechtergetrennte Analysen vorgenommen [17]. Erfreulicherweise scheint sich der Trend zur ausgeglichenen Geschlech-

terpartizipation jedoch fortzusetzen. In den gepoolten Daten der ORION-Studien (Inclisiran) und in der CLEAR-Outcomes-Studie (Bempedoinsäure), wurden mit 33 bzw. 49 % zunehmend ein ausgeglichener Anteil von Frauen und Männern eingeschlossen [18, 19].

Therapiealgorithmus nach ESC/EAS

Wenn basierend auf dem LDL-C-Wert und der CV-Risikokategorie eine medikamentöse lipidsenkende Therapie indiziert ist, sollte zunächst ein individueller Zielwert festgelegt werden. Die Behandlung sollte mit einem hochpotenten Statin (Atorvastatin oder Rosuvastatin) begonnen werden und nach ca. zwei bis drei Monaten eine Kontrolle des LDL-C-Wertes erfolgen. Wird der angestrebte LDL-C-Zielwert erreicht, sind jährliche Kontrollen ausreichend. Andernfalls sollte nach maximal verträglicher Statindosis die Hinzunahme von Ezetimib erfolgen. Bleibt auch dann die Zielwerterreichung aus, stehen neben Bempedoinsäure auch PCSK9-Antikörper (Alirocumab/Evolocumab) oder siRNA-basierte PCSK9-Inhibitoren (Inclisiran) als weitere Therapieoptionen zur Verfügung. Unabhängig davon wird zur Optimierung der Präventionsmaßnahmen zu jedem Zeitpunkt eine Lebensstilmodifikation empfohlen, welche unter anderem eine mediterrane Ernährung, regelmäßige körperliche Betätigung sowie Rauchverzicht umfasst. Die ESC-Guidelines empfehlen einheitliche Behandlungsstrategien unabhängig vom Geschlecht [16].

In dem kürzlich erschienenen Positionspapier der ILEP (International Lipid Expert Panel) wird die Bedeutung eines frühzeitigen und intensiven Einsatzes lipidsenkender Therapien (LLTs) hervorgehoben, insbesondere bei Patienten mit CV-Erkrankungen. Bei Patienten mit (sehr) hohem CV-Risiko sollte bereits initial eine Kombinationstherapie in Betracht gezogen werden. Nicht-Statins-LLTs sollten verstärkt zum Einsatz kommen und ein personalisierter Ansatz zur Anpassung der Therapie an individuelle Bedürfnisse angestrebt werden. Zusätzlich sollte die Therapieadhärenz gefördert werden, durch Aufklärung und Maßnahmen zur Vermeidung von Nocebo-Effekten [20].

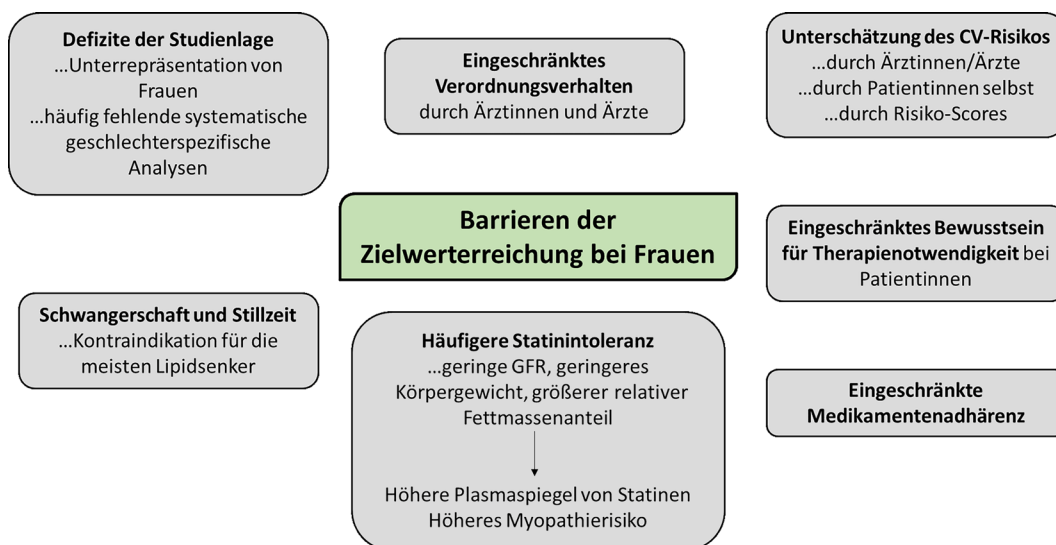


Abb. 1 ◀ Barrieren der Zielwerterreichung bei Frauen. CV = kardiovaskulär, GFR = glomeruläre Filtrationsrate

Effektivität der Medikamente bei Männern und Frauen

Trotz geschlechtsspezifischer physiologischer Unterschiede im Fettstoffwechsel zeigen die bisher verfügbaren lipidsenkenden pharmakologischen Therapien bei Frauen und Männern eine vergleichbare Wirksamkeit. Beispielsweise gibt es keine relevanten geschlechterspezifischen Unterschiede in Hinsicht auf die Effektivität von Statinen auf Lipidparameter und auf die CV-Risikoreduktion [21–23], auch wenn in der Vergangenheit die Effektivität von Statinen bei Frauen in der Primärprävention angezweifelt wurde. Analog ergaben sich auch für Ezetimib, Bempedoesäure und PCSK-9-Antikörper vergleichbare Daten zur Wirksamkeit [18, 24–28].

Unterschiede in der Zielwerterreichung

Obwohl der Benefit einer adäquaten LDL-C-Senkung in der Primär- und Sekundärprävention von CV-Erkrankungen hinreichend belegt ist, konnte in zahlreichen (auch EU-weiten) Querschnitts- und Beobachtungsstudien sowie Registerdaten eine unzureichende Zielwerterreichung dokumentiert werden [29–33]. Daher besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen den Leitlinienempfehlungen und deren Umsetzung in der klinischen Praxis. Insbesondere bei Frauen wird eine leitliniengerechte Zielwerterreichung

häufig nicht realisiert, wie die Analysen aus EUROASPIRE, dem GOULD-Register und Lipidsnapshot eindeutig belegen [30–32]. Trotz des bekannten Geschlechtereffekts und intensiver Bemühungen, einschließlich wiederholter Follow-up-Untersuchungen und Therapiemodifikationen, erreichten auch Patientinnen in unserer Lipidambulanz, insbesondere statintolerante, signifikant seltener das LDL-C-Ziel im Vergleich zu gleichaltrigen Männern [33].

Diese Ergebnisse verdeutlichen die Notwendigkeit, die Lipidtherapie zu optimieren, beispielsweise durch den gezielten Einsatz von Kombinationstherapien. Eine solche Kombination aus verschiedenen lipidsenkenden Medikamenten verbessert nachweislich die Zielwerterreichung bei Männern und bei Frauen und zeigte sich in mehreren Studien einer Monotherapie überlegen [26, 27, 34, 35]. Aktuelle Konsensuspapiere und Expertenmeinungen haben dieses Thema in ihren Empfehlungen aufgegriffen und sprechen sich für einen frühzeitigeren Einsatz von Kombinationstherapien aus [16, 20, 36].

Barrieren der Zielwerterreichung bei Frauen

Die Barrieren bei der Zielwerterreichung bei Frauen sind vielschichtig und resultieren aus einem komplexen Zusammenspiel sozialer, biologischer und struktureller Faktoren (▣ Abb. 1).

Unterschätzung des CV-Risikos

Herkömmliche Risikoprädictionsmodelle unterschätzen das CV-Risiko bei Frauen. Diese Modelle basieren auf Studien, in denen Frauen unterrepräsentiert sind, was zu einer geringeren Berücksichtigung geschlechterspezifischer Unterschiede führt. Frauenspezifische Risikofaktoren wie eine vor- oder frühzeitige Menopause, Schwangerschaftsassozierte Komplikationen (z. B. Präeklampsie, Gestationsdiabetes) oder Autoimmunerkrankungen, die bei Frauen häufiger vorkommen und ihr CV-Risiko erhöhen, werden nicht ausreichend berücksichtigt. Der Schutz durch Östrogene während der reproduktiven Phase kann das Risiko für CV-Erkrankungen (CVD) bei jüngeren Frauen vorübergehend senken, wodurch die Risikomodelle das tatsächliche Risiko nach der Menopause oder bei Hormonungleichgewichten (z. B. polyzystisches Ovarialsyndrom – PCOS) nicht adäquat erfassen. CVD werden bei Frauen oft später diagnostiziert, da die Symptome bei Frauen häufig atypischer verlaufen können, was insbesondere auch für Brustschmerzen gilt. Historische Datensätze, die zur Entwicklung vieler Risikomodelle verwendet wurden (z. B. Framingham-Score), stammen aus Populationen mit unzureichender Repräsentation jüngerer Frauen. Beispielsweise werden Hochrisikofrauen unter 40 Jahren häufig nicht gut erkannt, da vorhandene Tools für Frauen über fünfzig entwickelt und validiert wurden. Zudem entwickeln Frauen CV-Ereignisse

i.d.R. deutlich später als Männer, was dazu führen kann, dass ihr Risiko in jüngeren Jahren systematisch unterschätzt wird [37, 38]. Auch werden die Risikoprädictionsmodelle nicht dynamisch an Veränderungen im Lebenslauf angepasst, wie z.B. die Risikofaktorentwicklung nach der Menopause oder Lebensstilveränderungen. Ärztinnen und Ärzte tendieren auch in der Praxis dazu, dass CV-Risiko bei Frauen zu unterschätzen. Dies zeigt sich unter anderem darin, dass bei Frauen seltener eine Statinverordnung erfolgt als bei Männern, selbst bei gleicher CV-Risikokonstellation [39–41].

Unterschiede Statinverordnung und Statinadhärenz

Nach einem Herzinfarkt erhalten Frauen – unabhängig von der Vorbehandlung – seltener Statine als männliche Patienten [41, 42]. In einer Studie von Nanna et al., welche weit über 5000 Patienten mit Indikation für eine Statintherapie betrachtete, wurden Frauen ebenfalls seltener mit einem Statin behandelt. Dabei wurde Frauen einerseits seltener eine Statintherapie empfohlen, andererseits lehnten sie diese häufiger ab und beendeten eine bereits begonnene Therapie häufiger als Männer [40]. Hinsichtlich psychologischer Hintergründe wurde in der Studie von Nanna et al. festgehalten, dass Männer eher Vorteile einer Statintherapie anerkennen, während Frauen eher Bedenken und Ängste hinsichtlich Nebenwirkungen der Therapie in den Vordergrund stellen [40].

Allerdings beklagen Frauen unter einer Statintherapie tatsächlich auch häufiger Nebenwirkungen. In zahlreichen Untersuchungen ist das weibliche Geschlecht prädiktiv für eine Statin-assoziierte Myopathie [43].

Statinintoleranz

Eine 176 Studien umfassende Metaanalyse zur Prävalenz einer Statinintoleranz konnte das weibliche Geschlecht als relevantesten Risikofaktor für eine Statinintoleranz identifizieren [44]. Die USAGE-Studie (Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education) zeigte, dass neue oder sich verschlechternde Muskelsymptome bei Frauen eine Hauptursache

für eine reduzierte Medikamentenadhärenz waren [45].

Das häufigere Auftreten einer Statinintoleranz könnte z.B. auf ein geringeres Körpervolumen oder einen höheren Fettmasseanteil zurückzuführen sein, der die Verteilung lipophiler Medikamente wie Statine beeinflusst. Zudem weisen Frauen durchschnittlich eine geringe glomeruläre Filtrationsrate (GFR) auf und variable Steroidhormonspiegel durch Zyklus und Menopause beeinflussen Körperwasser, renalen Blutfluss und GFR [46].

Eine Statinintoleranz sollte jedoch nicht vorschnell diagnostiziert werden. Die oben genannte umfassende Metaanalyse, die über 4 Mio. Patienten einbezog, zeigte, dass die tatsächliche Rate der Statinintoleranz lediglich bei 6–10 % liegt, und verdeutlicht, dass die Häufigkeit einer Statinintoleranz häufig überschätzt wird [44].

Dies bestätigen auch eigene Analysen aus einer spezialisierten Lipidambulanz. Viele initial mutmaßlich statinintolerante Patienten konnten häufig erfolgreich auf eine Statintherapie eingestellt werden. Zudem erlauben heutzutage alternative Wirkstoffe und kombinierte Behandlungssätze bei vielen Patienten eine Zielwerterreichung [33].

Schwangerschaft und Stillzeit

Physiologisch ist während einer Schwangerschaft ein Anstieg der Lipidwerte zu beobachten: LDL-C erhöht sich um 30–50 %, HDL-C um 20–40 % und die TG um 50–100 %. Für eine Dyslipidämie während der Schwangerschaft konnten Assoziationen mit maternalen Komplikationen (z.B. Präeklampsie, Gestationsdiabetes) und fetalen Komplikationen (z.B. Frühgeburtlichkeit, präatherosklerotische Veränderungen) nachgewiesen werden [47]. Gleichzeitig beeinträchtigen Schwangerschaft und Stillzeit die Zielwerterreichung aufgrund eingeschränkter Behandlungsmöglichkeiten während dieses Zeitraums. Statine, Ezetimib, Bempedoesäure und PCSK9-Hemmer sind in dieser Zeit kontraindiziert, sodass eine Therapie bei Schwangerschaftswunsch rechtzeitig unterbrochen werden sollte (1–2 Monate vor Konzeption). In den letzten Jahren hat sich die strikte Kontraindikation für

Statine jedoch etwas relativiert. So hat 2021 die FDA (US Food and Drug Administration) das bis dahin geltende strikte Anwendungsverbot für Statine während der Schwangerschaft abgemildert [48]. Dies geschah auf Grund neuer Studienerkenntnisse, die keine teratogenen Effekte oder relevanten Schwangerschaftskomplikationen zeigten [49–51]. Für Hochrisikopatientinnen kann eine individuelle Statintherapie unter Umständen erwogen werden [48]. In Deutschland gilt weiterhin, dass Statine während Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sind. In Ausnahmefällen kann jedoch nach strenger Aufklärung und sorgfältiger individueller Nutzen-Risiko-Abwägung die Medikation fortgeführt werden.

Fazit für die Praxis

Um die lipidsenkende Therapie zu optimieren und die Lücke zwischen Leitlinienempfehlungen und klinischer Praxis zu schließen, sollten einerseits lipidsenkende Therapien frühzeitiger eingeleitet und andererseits verstärkt Kombinationstherapien eingesetzt werden. Das frühzeitige Erkennen und die konsequente Behandlung von kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere eines erhöhten Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL-C), erfordern ein gesteigertes Bewusstsein sowohl bei Ärzten als auch bei Patienten. Bei der Erstverschreibung einer lipidsenkenden Therapie ist ein ausführliches Gespräch mit Patienten essenziell. In diesem sollten die Notwendigkeit und Zielsetzung der Therapie klar erläutert sowie mögliche Zweifel und Sorgen des Patienten besprochen werden. Zu Beginn der Behandlung empfiehlt sich eine zeitnahe Verlaufskontrolle (nach ca. 2 Monaten), um die LDL-Senkung zu überprüfen und die Therapie anzupassen. Auch im weiteren Verlauf sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen und eine langfristige Betreuung notwendig, um die Adhärenz zur Therapie sicherzustellen. Dies stärkt die Eigenverantwortung der Patienten und fördert nachhaltig die Lebensstilveränderungen. Insbesondere bei Frauen stellen Statinintoleranz und die Verbesserung der Therapieadhärenz größere Herausforderungen dar als bei Männern. Ein individuell abgestimmtes Vorgehen kann dazu beitragen, diese geschlechtsspezifischen Hürden zu überwinden und die Therapieergebnisse zu verbessern.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Andrea Baessler

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II,
Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regens-
burg, Deutschland
andrea.baessler@ukr.de

Funding. Open Access funding enabled and organi-
zed by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Prof. A. Baessler erhielt Vortrags-
honorare, Reisekosten- beziehungsweise Kongress-
gebührenübernahme von Sanofi Aventis, AMGEN,
Novartis, Daiichi Sankyo, Amarin, Pfizer, Bristol Myers
Squibb und Beraterhonorare von AMGEN, Sanofi, Dai-
ichi Sankyo, Novartis, Amarin und Pfizer. M. A. Muck
gibt keine Interessenkonflikte an.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen
keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.
Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort
angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative
Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz
veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung,
Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-
chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die
ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsge-
mäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz
beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenom-
men wurden. Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder
und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der
genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus
der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern
das betreffende Material nicht unter der genannten
Creative Commons Lizenz steht und die betreffende
Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt
ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendun-
gen des Materials die Einwilligung des jeweiligen
Rechteinhabers einzuholen. Weitere Details zur Lizenz
entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf [http://
creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de](http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de).

Literatur

1. Davignon J (2004) Beneficial cardiovascular pleio-
tropic effects of statins. *Circulation* 109:III39–III43
2. Glass CK, Witztum JL (2001) Atherosclerosis. the
road ahead. *Cell* 104:503–516
3. Libby P (2002) Inflammation in atherosclerosis.
Nature 420:868–874
4. Custodis F, Laufs U (2015) LDL-Cholesterol—Is
there an “LDL hypothesis”? *Dtsch Med Wochenschr*
140:761–764
5. Brunner FJ, Waldeyer C, Ojeda F, Salomaa V,
Kee F, Sans S et al (2019) Application of non-HDL
cholesterol for population-based cardiovascular
risk stratification: results from the Multina-
tional Cardiovascular Risk Consortium. *Lancet*
394:2173–2183
6. Freedman DS, Otvos JD, Jeyarajah EJ, Shalavera I,
Cupples LA, Parise H et al (2004) Sex and age
differences in lipoprotein subclasses measured
by nuclear magnetic resonance spectroscopy: the
Framingham Study. *Clin Chem* 50:1189–1200
7. Swiger KJ, Martin SS, Blaha MJ, Toth PP, Nasir K,
Michos ED et al (2014) Narrowing sex differences in
lipoprotein cholesterol subclasses following mid-
life: the very large database of lipids (VLDL-10B).
J Am Heart Assoc 3:e851
8. Lemieux I, Pascot A, Lamarche B, Prud'homme D,
Nadeau A, Bergeron J et al (2002) Is the gender
difference in LDL size explained by the metabolic
complications of visceral obesity? *Eur J Clin Invest*
32:909–917
9. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-
Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B et al (2009) Are
changes in cardiovascular disease risk factors in
midlife women due to chronological aging or
to the menopausal transition? *J Am Coll Cardiol*
54:2366–2373
10. Maranhão RC, Carvalho PO, Strunz CC, Pileggi F
(2014) Lipoprotein (a): Structure, Pathophysiology
and Clinical Implications. *Arq Bras Cardiol.* [https://
doi.org/10.5935/abc.20140101](https://doi.org/10.5935/abc.20140101)
11. Tsimikas S, Brilakis ES, Miller ER, McConnell JP,
Lennon RJ, Kornman KS et al (2005) Oxidized
Phospholipids, Lp(a) Lipoprotein, and Coronary
Artery Disease. *N Engl J Med* 353:46–57
12. Van Der Valk FM, Bekkering S, Kroon J, Yeang C, Van
Den Bossche J, Van Buul JD et al (2016) Oxidized
Phospholipids on Lipoprotein(a) Elicit Arterial Wall
Inflammation and an Inflammatory Monocyte
Response in Humans. *Circulation* 134:611–624
13. Björnson E, Adiels M, Taskinen M-R, Burgess S,
Chapman MJ, Packard CJ et al (2024) Lipoprotein(a)
Is Markedly More Atherogenic Than LDL. *J Am Coll
Cardiol* 83:385–395
14. Kronenberg F, Mora S, Stroes ESG, Ference BA, Arse-
nault BJ, Berglund L et al (2023) Frequent questions
and responses on the 2022 lipoprotein(a) con-
sensus statement of the European Atherosclerosis
Society. *Atherosclerosis* 374:107–120
15. Simony SB, Mortensen MB, Langsted A, Afzal S,
Kamstrup PR, Nordestgaard BG (2022) Sex diffe-
rences of lipoprotein(a) levels and associated risk
of morbidity and mortality by age: The Copen-
hagen General Population Study. *Atherosclerosis*
355:76–82
16. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC,
Casula M, Badimon L et al (2020) 2019 ESC/EAS
Guidelines for the management of dyslipidaemias:
lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur
Heart J* 41:111–188
17. Khan SU, Khan MZ, Raghu SC, Riaz H, Khan MU,
Lone AN et al (2020) Participation of Women and
Older Participants in Randomized Clinical Trials of
Lipid-Lowering Therapies: A Systematic Review.
JAMA Netw Open 3:e205202
18. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D,
Kastelein JJP et al (2023) Bempedoic Acid and
Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant
Patients. *N Engl J Med* 388:1353–1364
19. Ray KK, Troquay RPT, Visseren FLJ, Leiter LA,
Wright SR, Vikarunnessa S et al (2023) Long-
term efficacy and safety of inclisiran in patients
with high cardiovascular risk and elevated LDL
cholesterol (ORION-3): results from the 4-year
open-label extension of the ORION-1 trial. *Lancet
Diabetes Endocrinol* 11:109–119
20. Banach M, Reiner Ž, Surma S, Bajraktari G,
Bielecka-Dabrowa A, Bunc M et al (2024) 2024
Recommendations on the Optimal Use of Lipid-
Lowering Therapy in Established Atherosclerotic
Cardiovascular Disease and Following Acute
Coronary Syndromes: A Position Paper of the
International Lipid Expert Panel (ILEP). *Drugs*
84:1541–1577
21. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborati-
on, Fulcher J, O'Connell R, Voysey M, Emberson J,
Blackwell L et al (2015) Efficacy and safety of
LDL-lowering therapy among men and women:
meta-analysis of individual data from 174,000
participants in 27 randomised trials. *Lancet*
385:1397–1405
22. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM,
Burke M, Smith DG et al (2013) Statins for the
primary prevention of cardiovascular disease.
Cochrane Database Syst Rev 2013:CD4816
23. Kostis WJ, Cheng JQ, Dobrzynski JM, Cabrera J,
Kostis JB (2012) Meta-analysis of statin effects in
women versus men. *J Am Coll Cardiol* 59:572–582
24. Sever P, Gouni-Berthold I, Keech A, Giugliano R,
Pedersen TR, Im K et al (2021) LDL-cholesterol
lowering with evolocumab, and outcomes
according to age and sex in patients in the
FOURIER Trial. *Eur J Prev Cardiol* 28:805–812
25. Robinson JG, Farnier M, Krempf M, Bergeron J,
Luc G, Averna M et al (2015) Efficacy and safety of
alirocumab in reducing lipids and cardiovascular
events. *N Engl J Med* 372:1489–1499
26. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, Leiter LA, Bays HE,
Goldberg AC et al (2020) Bempedoic acid plus
ezetimibe fixed-dose combination in patients with
hypercholesterolemia and high CVD risk treated
with maximally tolerated statin therapy. *Eur J Prev
Cardiol* 27:593–603
27. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A,
White JA, Theroux P et al (2015) Ezetimibe Added
to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes.
N Engl J Med 372:2387–2397
28. Goldberg AC, Banach M, Catapano AL, Duell PB,
Leiter LA, Hanselman JC et al (2023) Evaluation
of the efficacy and safety of bempedoic acid
in women and men: Pooled analyses from
phase 3 trials. *Atherosclerosis* 117192:
29. De Backer G, Jankowski P, Kotseva K, Mirakhimov E,
Reiner Ž, Rydén L et al (2019) Management of dysli-
pidaemia in patients with coronary heart disease:
Results from the ESC-EORP EUROASPIRE V survey
in 27 countries. *Atherosclerosis* 285:135–146
30. Ray KK, Molemans B, Schoonen WM, Giovias P,
Bray S, Kiru G et al (2021) EU-Wide Cross-Sectional
Observational Study of Lipid-Modifying Therapy
Use in Secondary and Primary Care: the DA VINCI
study. *Eur J Prev Cardiol* 28:1279–1289
31. Cannon CP, De Lemos JA, Rosenson RS, Ballan-
tine CM, Liu Y, Gao Q et al (2021) Use of Lipid-
Lowering Therapies Over 2 Years in GOULD, a Regis-
try of Patients With Atherosclerotic Cardiovascular
Disease in the US. *JAMA Cardiol* 6:1060
32. - (2024) 90 Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft
für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
e.V. (German Cardiac Society): 03.–06. April 2024
Congress Center Rosengarten Mannheim. *Clin Res
Cardiol* 113:1285–1285
33. Muck MA, Fischer M, Hamerle M, Strack C,
Holzhaeuer M, Pfeffer D et al (2024) Sex specific
analysis of patients with and without reported
statin intolerance referred to a specialized
outpatient lipid clinic. *Biol Sex Differ* 15:67
34. Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, Hong SJ, Yun KH,
Hong B-K et al (2022) Long-term efficacy
and safety of moderate-intensity statin with
ezetimibe combination therapy versus high-
intensity statin monotherapy in patients with
atherosclerotic cardiovascular disease (RACING):
a randomised, open-label, non-inferiority trial.
Lancet 400:380–390

35. Rubino J, MacDougall DE, Sterling LR, Hanselman JC, Nicholls SJ (2021) Combination of bempedoic acid, ezetimibe, and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: A randomized clinical trial. *Atherosclerosis* 320:122–128
36. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgozoglu LS et al (2021) Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*
37. Sedlak T, Herscovici R, Cook-Wiens G, Handberg E, Wei J, Shufelt C et al (2020) Predicted Versus Observed Major Adverse Cardiac Event Risk in Women With Evidence of Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: A Report From WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *J Am Heart Assoc* 9:e13234
38. Michos ED, Nasir K, Braunstein JB, Rumberger JA, Budoff MJ, Post WS et al (2006) Framingham risk equation underestimates subclinical atherosclerosis risk in asymptomatic women. *Atherosclerosis* 184:201–206
39. Aggarwal NR, Patel HN, Mehta LS, Sanghani RM, Lundberg GP, Lewis SJ et al (2018) Sex Differences in Ischemic Heart Disease: Advances, Obstacles, and Next Steps. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 11:e4437
40. Nanna MG, Wang TY, Xiang Q, Goldberg AC, Robinson JG, Roger VL et al (2019) Sex Differences in the Use of Statins in Community Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 12:e5562
41. Peters SAE, Colantonio LD, Zhao H, Bittner V, Dai Y, Farkouh ME et al (2018) Sex Differences in High-Intensity Statin Use Following Myocardial Infarction in the United States. *J Am Coll Cardiol* 71:1729–1737
42. Smolina K, Ball L, Humphries KH, Khan N, Morgan SG (2015) Sex Disparities in Post-Acute Myocardial Infarction Pharmacologic Treatment Initiation and Adherence: Problem for Young Women. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 8:586–592
43. Bair TL, May HT, Knowlton KU, Anderson JL, Lappe DL, Muhlestein JB (2020) Predictors of Statin Intolerance in Patients With a New Diagnosis of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Within a Large Integrated Health Care Institution: The IMPRES Study. *J Cardiovasc Pharmacol* 75:426–431
44. Bytçi I, Penson PE, Mikhailidis DP, Wong ND, Hernandez AV, Sahebkar A et al (2022) Prevalence of statin intolerance: a meta-analysis. *Eur Heart J* 43:3213–3223
45. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA (2012) Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol* 6:208–215
46. Soldin OP, Mattison DR (2009) Sex Differences in Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 48:143–157
47. Mulder JWCM, Kusters DM, Roeters Van Lennep JE, Hutten BA (2024) Lipid metabolism during pregnancy: consequences for mother and child. *Curr Opin Lipidol* 35:133–140
48. Poornima IG, Pulipati VP, Brinton EA, Wild RA (2023) Update on Statin Use in Pregnancy. *Am J Med* 136:12–14
49. Vahedian-Azimi A, Bianconi V, Makvandi S, Banach M, Mohammadi SM, Pirro M et al (2021) A systematic review and meta-analysis on the effects of statins on pregnancy outcomes. *Atherosclerosis* 336:1–11
50. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen L, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B et al (2013) Pregnancy outcome following maternal

Do women's hearts beat differently? Sex differences in lipid management

Sex-specific variations in lipid metabolism are largely influenced by hormonal factors. Compared to men, premenopausal women generally exhibit more favourable lipid profiles, such as higher levels of high density lipoprotein (HDL) and lower levels of low density lipoprotein (LDL). With the onset of menopause, these advantages diminish due to hormonal changes, leading to a significant increase in cardiovascular disease risk.

While lipid-lowering therapies are equally effective for both genders, studies indicate that women are less likely to achieve recommended LDL-cholesterol (LDL-C) targets. This gap is particularly pronounced in clinical practice, where there is often a significant disparity between guideline-based recommendations and actual treatment, especially for high-risk female patients. Factors contributing to this include an underestimation of cardiovascular risk in women and a lower prescription rate for statins. Moreover, women tend to discontinue therapies more frequently, partly due to a heightened perception of side effects and a greater prevalence of statin intolerance.

With treatment by specialists, many patients previously considered statin-intolerant can achieve successful treatment outcomes with targeted care. New lipid-lowering therapies and combination treatments offer alternatives to achieve therapeutic goals without relying solely on statins. However, even with these advancements, women often fail to meet LDL targets, underscoring the need for intensified care and gender-sensitive approaches.

Effective lipid therapy relies on the use of combination regimens, regular monitoring, and close collaboration between patients and healthcare providers. Improving therapy adherence and addressing potential barriers are particularly crucial for women to reduce cardiovascular risks more effectively.

Keywords

Cardiovascular disease · Lipid metabolism · LDL target achievement · Statin intolerance · Combination therapy

exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG* 120:463–471

51. Chang J-C, Chen Y-J, Chen I-C, Lin W-S, Chen Y-M, Lin C-H (2021) Perinatal Outcomes After Statin Exposure During Pregnancy. *JAMA Netw Open* 4:e2141321

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.