

Klarheit über Medikamenten-Interaktionen: die Zukunft der Polypharmazie in der HIV-Therapie

Leonie Meemken, Apothekerin

Durch die Weiterentwicklung der antiretroviralen Therapie haben sich die Interaktionspotentiale der verschiedenen antiretroviralen Substanzen verändert. Aus meiner Sicht kann man die unterschiedlichen Interaktionspotentiale der verschiedenen antiretroviralen Substanzklassen in drei Zeitabschnitte unterteilen.

I. geboosterten PIs und der Erst-Generations NNRTIs – wichtige Interaktionen

Die erste Ära, in der Interaktionen in der HIV-Therapie eine große Rolle spielten, war stark geprägt durch die geboosterten antiretroviralen Regime. Die Boostierung erfolgt durch die Substanzen **Ritonavir** und **Cobicistat**. Die beiden Substanzen **hemmen das Isoenzym CYP3A4** in der Leber und somit den **Abbau von allen Medikamenten, die intensiv über die Leber abgebaut werden**. Die Hemmung erfolgt zeitnah und etwa 50 % aller Begleitmedikamente sind davon betroffen. Die Herausforderung im Management von Interaktionen war es, die geeigneten Begleitmedikamente der verschiedenen Substanzklassen zu finden, die nicht über dieses Enzym abgebaut werden und somit gut mit den geboosterten Regimen kombiniert werden können. Wurde diese Auswahl bei einem geboosterten antiretroviralen Regime nicht beachtet, tauchten z. B. in Kombination mit Triamcinolonacetonid Cushing Syndrome auf, stark verlängerte Schlafphase mit Triazolam, Blutungen unter Rivaroxaban, starke Magenbeschwerden mit Quetiapin und vereinzelt Myopathien mit Statinen. Bei einigen Begleitmedikamenten wie z. B. den Phosphodiesterase (PDE-5)-Hemmern wird in der Fachinformation eine Dosisreduktion der PDE-5-Hemmern mit den Boostern empfohlen.

Ritonavir übt zusätzlich über das Isoenzym **CYP1A1** und die **Uridin-Glucunoryltransferase (UGT)** einen **induzierenden Effekt** auf den Metabolismus von Medikamenten aus, d.h. diese Enzyme werden innerhalb von zwei Wochen so stark induziert, dass der gegenteilige Effekt eintritt: ein **Wirksamkeitsverlust** der Begleitmedikation wie es bei **den hormonellen Kontrazeptiva** zu sehen ist. Die kontrazeptive Wirkung kann in dieser Kombination nicht mehr gewährleistet werden.

Einen **induzierenden Effekt** lösen auch die Erst-Generations **NNRTIs** Efavirenz (EFV) und Nevirapin (NVP) an dem Isoenzym CYP3A4 aus. Auch hier ist es wichtig, die **geeignete Begleitmedikation zu wählen, um die Wirksamkeit der Begleitmedikation zu sichern**.

Die Begleitmedikamente, die unter den Booster Regimen einen Spiegelanstieg erfuhren, können bei den Erst-Generations-NNRTIs die Wirkspiegel nicht halten. Die blutdrucksenkende Wirkung der Calcium-Kanal-Blocker kann beispielsweise in der Standarddosierung teilweise nicht mehr ausreichend sein.

Neben den Interaktionen, die von den antiretroviralen Regimen ausgehen, ist auch das **Interaktionspotential der Begleitmedikamente** zu beachten, die z.B. wie die **NNRTIs** einen **induzierenden Effekt auf die Enzyme CYP3A4, UGT1A1** bzw. **die Transporterproteine** haben und damit die Wirkspiegel der ART beeinflussen. Es gibt nicht viele dieser Induktoren bei der Begleitmedikation. Es sind die **alten Antiepileptika wie z. B. Carbamazepin, Phenytoin, Primidin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Johanniskraut, Rifampicin** und **einige onkologische Substanzen**, die für Single Tablet Regime (STR) aus diesem Grund kontraindiziert sind. Eine Dosiserhöhung auf BID ist teilweise bei der modernen ART mit z.B. Dolutegravir, Doravi-

rin, Rilpivirin möglich. Ansonsten gibt es für diese Induktoren der Begleitmedikation Alternativen wie die neuen Antiepileptika beispielweise Gabapentin, Levetiracetam, Pregabalin. Safran und B-Vitamine empfehlen Apotheker anstelle von Johanniskraut. Rifabutin wird statt Rifampicin eingesetzt. Der Start einer Chemotherapie ist aufgrund der induktiven Effekte einiger Zytostatika mit den HIV-Behandlern zu besprechen.

Interaktionen geprägt durch NW der Begleitmedikation

<u>Säureblocker</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART	<u>Glucocorticoide</u> Cushing Syndrom mit Triamcinolonacteonid	<u>Psychopharmaka</u> Verstärkte Übelkeit/ Schläfrigkeit
<u>Antiarrhythmika</u> QT-Prolongation	<u>Hormone</u> Verlust hormonelle Kontrazeption	<u>Antikoagulantien</u> Verstärkte Blutungsgefahr
<u>Neuroleptika</u> verstärkte Übelkeit	<u>Antihypertensiva</u> Verstärkte Blutdrucksenkung Calcium-Kanal-Blocker	<u>Antituberkulostatika</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART
<u>Statine</u> Gefahr Myopathien	<u>OTC-Präparate</u> z. B. Johanniskraut, Kationen Risiko Wirksamkeitsverlust ART	
<u>Antiepileptika</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART		

Abb. 1 Anmerkungen: **rot:** Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Spiegel der Begleitmedikation
gelb: Risiko eines Wirksamkeitsverlustes der ART

II. Zweit-Generations-NNRTI und INSTI – wichtige Interaktionen

Durch das Ablösen der geboosterten Regime durch die Integrasehemmer und modernen NNRTIs wie Rilpivirin und Doravirin fallen Interaktionen weg, die die Nebenwirkungen der Begleitmedikamente ausgelöst haben.

Interaktionen, die mit der modernen ART wegfallen

<u>Säureblocker</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART	<u>Glucocorticoide</u> Cushing Syndrom mit Triamcinolonacteonid	<u>Psychopharmaka</u> Verstärkte Übelkeit/ Schläfrigkeit
<u>Antiarrhythmika</u> QT-Prolongation	<u>Hormone</u> Verlust hormonelle Kontrazeption	<u>Antikoagulantien</u> Verstärkte Blutungsgefahr
<u>Neuroleptika</u> verstärkte Übelkeit	<u>Antihypertensiva</u> Verstärkte Blutdrucksenkung Calcium-Kanal-Blocker	<u>Antituberkulostatika</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART
<u>Statine</u> Gefahr Myopathien	<u>OTC-Präparate</u> z. B. Johanniskraut, Kationen Risiko Wirksamkeitsverlust ART	
<u>Antiepileptika</u> Risiko Wirksamkeitsverlust ART		

Abb. 2 Anmerkungen: **rot:** Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen aufgrund erhöhter Spiegel der Begleitmedikation
gelb: Risiko eines Wirksamkeitsverlustes der ART

Es bleibt das Interaktionspotential der **verminderten Löslichkeit von Rilpivirin** bei einer pH-Wert-Verschiebung in den basischen Bereich im Magen. Deshalb ist die Kombination mit Protonenpumpenhemmern (PPI) kontraindiziert. Aufgrund des ungünstigen Einflusses einer langfristigen PPI-Therapie auch auf Mikronährstoffe im Körper wie z.B. die Abnahme der lebenswichtigen Vitamin B12-Spiegel, sind für PPI – wenn möglich – Alternativen zu überlegen.

Außerdem nimmt **das Risiko einer QT-Verlängerung bei erhöhten Rilpivirin-Spiegeln** mit Begleitmedikamenten wie z. B. Antiarrhythmika, Azol-Antimykotika, Azithromycin, Oxiplatin zu.

Weiterhin bleiben die Interaktionen mit den **Medikamenteninduktoren**, die die Enzym- und Transportermolekülproduktion aktivieren und damit die Wirksamkeit der antiretroviralen Therapie gefährden können.

Beispiele für CYP3A4, UGT1A1, P-Glycoprotein-Induktoren

- Carbamazepin
- Cenobamate
- Eslicarbazepin
- Oxcarbazepin
- Phenytoin
- Primidon
- Rifampicin
- Johanniskraut

Außerdem sind auch Interaktionen mit Tenofovirafenamid (TAF) zu beachten. TAF ist in zwei Dosierungen einsetzbar. Die niedrige TAF-Dosis von 10 mg wird mit P-gp-Inhibitoren wie z.B. Ritonavir und Cobicistat empfohlen. Die TAF-Dosis von 25 mg ist in dem STR TAF/Emtricitabin (FTC)/Bictegravir (BIC) enthalten. Trotz großer therapeutischer Breite ist eine reduzierte TAF-Dosis mit der Begleitmedikation in Einzelfällen wie z. B. Immunsuppressiva zu bedenken.

Für den Nephrologen ist es z. B. wichtig, dass mit Ciclosporin eine TAF-Dosis von 10 mg und verwendet werden sollte. Alternativ ist Tacrolimus mit dem STR möglich.

Beispiel von P-Glycoprotein-Inhibitoren

- Ketoconazol
- Itraconazol
- Amiodaron
- Dronedaron
- Quinidin
- Ciclosporin

Weiter ist bei dem Interaktions-Check mit Integrasehemmern zu beachten, dass sie nicht gleichzeitig mit **zweiwertigen Kationen** wie z.B. Magnesium, Calcium oder Eisen eingenommen werden dürfen, weil Integrasehemmer und zweiwertige Kationen als Chelatkomplexe im Magen ausfallen. Die Integrasehemmer können nicht mehr resorbiert werden und verlieren an Wirksamkeit.

Das Interaktionspotential über die **Transporterproteine OCT2, MATE2 in der Niere** ist eher theoretischer Natur. Der bekannteste Vertreter dieser Interaktion ist Metformin kombiniert mit Dolutegravir. Bei einer gesunden Niere korreliert der Anstieg der Metformin-Spiegel nicht mit den pharmakologischen Parametern. Vorsicht ist bei einer eingeschränkten Nierenfunktion geboten. Hier ist auf eine Laktatazidose zu achten.

III. Long Acting Substanzen – wichtige Interaktionen

Mit den Long-Acting Substanzen fallen alle Interaktionen weg, die im Magen-Darm-Trakt auftreten.

Mit Cabotegravir und Rilpivirin sind die folgenden Induktoren zu vermeiden, da Cabotegravir über UGT1A1 und UGT1A9 abgebaut wird bzw. Rilpivirin über CYP3A4.

Vorsicht vor UGT1A1, UGT1A9 und CYP3A4-Induktoren:

- Rifampicin, Rifabutin
- Johanniskraut
- alte Antiepileptika
- Chemotherapie Induktoren
- Giseofulvin
- Schlafmittel: Clobazam
- Thioridazin
- Dexamethason > 16 mg (Rilpivirin)

Die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin-Injektionen mit Arzneimitteln, die das Risiko für Torsade-de-Pointes-Tachykardien erhöhen, sollten mit Vorsicht erfolgen.

Beispiele von Medikamenten, die das Risiko einer QT-Verlängerung erhöhen:

- Azol-Antimykotika
- Chemotherapie: Oxiplatin
- Azithromycin
- Antiarrhythmika

Lenacapavir hat einen hemmenden Effekt auf das Isoenzym CYP3A4. Der Abbau der Begleitmedikamente kann damit verlangsamt sein. Interaktionen sind mit Begleitmedikamenten, die eine geringe therapeutische Breite besitzen wie z. B. die NOAKS, zu beachten. Weiter wird beispielsweise in der Fachinformation die Dosisreduktion der PDE-5-Hemmer beschrieben.

Zusammenfassung: Interaktionspotentiale und -mechanismen der einzelnen Substanzklassen

Interaktionspotential mit NRTIs

Keine Interaktionen

Ausnahme TDF: Vorsicht bei Kombination von TDF mit nephrotoxischen Substanzen

Beispiele für nephrotoxische Substanzen

- Aminoglycoside
- Amphotericin B
- Foscarnet
- Ganciclovir
- Pentamidin
- Vancomycin
- Cidofovir
- Oxaliplatin

Weiter ist Ibuprofen Diclofenac vorzuziehen. Die Frankfurter Arbeitsgruppe Bickel et al. stellte fest, dass in der Kombination von TDF und Diclofenac im Vergleich zur Einnahme der Einzelsubstanzen vermehrt nephrotoxische Komplikationen auftraten. Dieser Interaktionsmechanismus ist theoretisch mit den Standarddosierungen von Ibuprofen nicht zu erwarten.

I. Interaktionspotentiale mit Zweit-Generations-NNRTIs Rilpivirin, Doravirin

1. Im Vergleich zu den früheren NNRTIs, die den Abbau der Begleitmedikation induziert haben, beeinflussen Rilpivirin und Doravirin die Spiegel der Begleitmedikation nicht mehr. Sie können aber andersherum von den beschriebenen CYP3A4-Induktoren der Begleitmedikation durch einen Spiegelabfall

in Ihrer Wirksamkeit vermindert werden. Für einige Induktoren der Begleitmedikation gibt es in der Fachinformation die Empfehlung einer Dosiserhöhung von Rilpivirin auf 2 x 25 mg QD und Doravirin 2 x 100 mg BID.

Anbei einige Beispiele: Rilpivirin 1 x 50 mg QD: Rifabutin
Doravirin 100 mg BID: Rifabutin, Bosentan, Thioridazin, Nafcilin, Dabrafenib, Modafenil.

2. Aufgrund der **Löslichkeit von Rilpivirin** bei saurem pH-Wert im Magen werden folgende Dosierungen und Einnahmefrequenzen für Säureblockern mit Rilpivirin empfohlen.

Säureblocker	Empfehlung	Möglichkeit
Antazida	Abstand 2h vor RPV, 4h nach RPV	
H2-Blocker	Abstand	z.B. morgens Rilpivirin, abends H2-Blocker
Protonenpumpenhemmer	Kontra-Indikation	Alginat

II. Interaktionspotential mit Integrasehemmern

1. Integrasehemmer werden über die Glucunoryltransferase UGT1A1 abgebaut und nur zu einem geringen Anteil über CYP3A4. Sie haben keinen Einfluss auf den Abbau der Begleitmedikation.

2. Die in den Datenbanken beschriebenen Interaktionen der Hemmung der Nierentransportern OCT2/MATE2 mittels der Integrasehemmer sind überwiegend theoretisch. Die klinische Relevanz ist in Studien noch nicht belegt. Metformin ist z.B. dieser Interaktion ausgesetzt, denn es wird über diese Proteine transportiert. Die Metformin-Spiegel steigen zwar an, korrelieren bei einer gesunden Nierenfunktion aber nicht mit pharmakologischen Parametern wie reduzierten Glucose Spiegel, erhöhtem aktiven GLP-1 oder Plasma Laktat.

3. Ein deutlicher Abstand bei der Einnahme der zweiwertigen Kationen und den Integrasehemmern ist aufgrund des Risikos der Chelatbildung der beiden Substanzen notwendig, um den Wirkungsverlust der Integrasehemmer zu vermeiden.

4. UGT1A1-Induktoren (wie z. B. Rifampicin, Johanniskraut, alte Antiepileptika) sind identisch mit den CYP3A4- und P-gp-Induktoren und sollten aufgrund des potentiellen Wirkungsverlustes der Integrasehemmer vermieden werden.

III. Interaktionspotentiale mit den Long Acting Substanzen Cabotegravir und Rilpivirin

1. **UGT1A1-Induktoren** sind identisch mit den CYP3A4- und P-gp-Induktoren und sollte aufgrund des **potentiellen Wirkungsverlustes von Cabotegravir und Rilpivirin** vermieden werden. Erniedrigte Spiegel, die beim Therapeutischen Drug Monitoring (TDM) auftreten, könnten u.a. auch auf diese Interaktionsmechanismen zurück zu führen sein.

2. Medikamente mit einem **erhöhten Risiko einer QT-Prolongation** sind mit Rilpivirin mit Vorsicht zu kombinieren und mit einem EKG zu monitorieren, besonders wenn CYP3A4-Inhibitoren wie die Makrolid-Antibiotika und Azol-Antimykotika, die Rilpivirin-Spiegel anheben und somit das Risiko einer QT-Prolongation verstärken können.

Lenacapavir

1. Lenacapavir ist ein CYP3A4-Inhibitor und hemmt CYP3A4-Substrate mit einer geringen therapeutischen Breite wie z.B. die neuen oralen Antikoagulantien (NOAKs). Für die NOAKs, die Statine oder die Phosphodiesterasehemmer wird eine Dosisreduktion empfohlen.

HCV-Therapie

Auch bei den Interaktionen der HCV-Therapie ist ein Wandel bemerkbar. Nachdem die geboosterten HCV-Regime auch im HCV-Bereich der Vergangenheit angehören, hat sich das Interaktionspotential der DAAs (Sofosbuvir, Ledipasvir, Velpatasvir, Voxilaprevir, Elbasvir, Grazoprevir, Glecaprevir, Pibrentasvir) auch stark reduziert. Schulte et al. beschreibt wie stark das Interaktionspotential in dem Zeitraum von 2014-18 gesunken ist. Dafür ist die Anzahl von Begleitmedikamenten bei älteren Patienten gestiegen und somit das Wissen über Interaktionen immer noch essentiell. Häufig detektierte Interaktionen sind u.a. PPIs und Statinen.

Alle DAAs interagieren mit **P-Glycoprotein-Induktoren** wie z. B. den alten Antiepileptika (Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Phenobarbital), Rifampicin, und Johanniskraut. Sie können den Abbau der DDAs beschleunigen. Die Empfehlungen reichen von Kontraindikationen bis hin zu potentiellen Interaktionen.

Selbst können die DDAs auch Interaktionen über das P-Glycoprotein auslösen, weil sie den **Transport über das P-Glycoprotein hemmen**. Das ist für **Begleitmedikamente mit einer geringen therapeutischen Breite** wie z. B. Dabigatran

zu beachten. Dies ist aufgrund des Risikos erhöhter Dabigatran-Spiegel und damit einer verstärkten Blutung z. B. mit Glecaprevir/Pibrentasvir kontraindiziert. Auch der Abbau von Ciclosporin und Tacrolimus wird gehemmt, sodass ein **TDM der Immunsuppressiva** in der Kombination unbedingt notwendig ist. Elbasvir/Grazoprevir ist mit Ciclosporin kontraindiziert.

Substanzspezifisch ist bei **Ledipasvir und Velpatasvir** das Interaktionspotential mit den **Säureblockern** zu beachten. Aufgrund der pH-Wert abhängigen Löslichkeit wird mit Antazida ein Abstand von 4 Stunden empfohlen, H2-Blocker dürfen in einer vergleichbaren Dosis bis 40 mg Famotidin BID und PPIs nur im Notfall in einer vergleichbaren Dosis von 20 mg Omeprazol eingenommen werden.

Unter **Glecaprevir/Pibrentasvir** sind die Interaktionen über die Transporter OATP1B1/3 mit den Statinen zu beachten. Die hemmende Wirkung von Glecaprevir/Pibrentasvir auf OATP1B1/3 **kann Statin-Spiegel erhöhen**. Um das Risiko einer Myopathie zu verringern, sind die Dosisempfehlungen der Statine in der Fachinformation zu beachten. Apotheker*innen diskutieren über den potentiellen Nutzen des Vitaminoid Q10, wenn bei der Statin-Behandlung Muskelschmerzen auftreten. Weiter sind bei Glecaprevir/Pibrentasvir die **Progestagene** wie Levonorgestrel, Norethidron und Norgestimat zu bevorzugen, weil ethinylestradiolhaltige Arzneimittel aufgrund der ALT-Erhöhung kontraindiziert sind.

Zusammenfassend ist zu sagen, dass sich die Interaktionen auf eine übersichtliche Anzahl reduziert haben.

Bei weiteren Fragen können Sie sich gerne an unser Expertenforum www.inxfo.de wenden. Wir freuen uns auch über interessante Interaktionsphänomene, die Sie in Ihrer Praxis sehen. Es besteht die Möglichkeit, diese als Kasuistik über Falletter für unserer Leserschaft zu veröffentlichen. Bei Interesse an einer online Veranstaltung zu mehr Klarheit über Interaktionsphänomene melden Sie sich bitte auch gerne bei uns.

Unsere Experten

Allgemeinmedizin/STI: Dr. med. Sven Schellberg **Chemsex-Beratung:** Dr. med. Martin Viehweger **Datenmanagement:** Dr. med. Stefan Preis
Dermatologie: Prof. Dr. med. Stefan Esser, Dr. med. Robert Jablonka **Diabetologie/Endokrinologie:** PD Dr. med. Sebastian Noe
Genetik: Dr. rer. nat. Dipl. Biol. Eckart Schnakenberg **Hepatology:** Prof. Dr. med. Markus Cornberg, PD Dr. med. Christian Wasmuth
Infektiologie: Dr. med. Daniel Beer, Dr. med. Silke Heldwein, Dr. med. Anja Meurer, Prof. Dr. med. Jürgen Rockstroh, Prof. Dr. med. Christoph D. Spinner
Kardiologie: Prof. Dr. med. Marcel Halbach, Dr. med. Jost Stalke **Klinische Forschung:** Dr. Eva Wolf, MPH **Nephrologie:** Dr. med. Ansgar Rieke
Neurologie: Prof. Dr. med. Gabriele Arendt **Onkologie:** Prof. Dr. med. Christian Hoffmann, Dr. med. Jan Siehl
Pädiatrie: Dr. med. Cornelia Feiterna-Sperling **Pharmazie:** Nikola Hanhoff – Pharm., Leonie Meemken – Pharm.
Pneumologie: Dr. med. Meike Probst **Psychiatrie:** Dr. med. Christian Perro **Suchtmedizin:** Dr. med. Uwe Naumann, Dr. med. Nazifa Qurishi
Virologie: Patrick Braun – Dipl. biol., Prof. Dr. Carsten Tiemann **Arzt- und Medizinrecht:** Christoph Klein – Rechtsanwalt

Mit freundlicher Unterstützung von

abbvie

GILEAD

ViiV
Healthcare

MSD

Die Inhalte dieses Newsletters wurden unabhängig erstellt und unterliegen keiner Beeinflussung von Seiten der Sponsoren. Durch die fortschreitende Forschung auf dem Gebiet HIV/Hepatitis kann keine Verantwortung und Haftung für die Vollständigkeit oder Richtigkeit der Newsletter-Inhalte von Seiten InXfo übernommen werden. Das gesamte Literaturverzeichnis finden sie auf www.inxfo.de

Herausgeber: InXfo GmbH, Lutterothstraße 73, 20255 Hamburg
Logistik-Team: Patrick Braun, Leonie Meemken, Eva Wolf
Technischer Support: Clinovate
Foto: David Karner



Literatur

1. Liverpool HIV Interaction Datenbank (www.HIV-druginteractions.org)
2. Fachinformationen der antiretroviralen Medikamente
3. Bastida C, Grau A, Márquez M. Polypharmacy and potential drug-drug interactions in an HIV-infected elderly population. *Pharm Hosp.* 2017;41:618-24.
4. Sinxadi PZ, Khoo SH, Boffito M. Pharmacokinetic interactions of modern antiretroviral therapy. 2021 15;35:S145-S51.
5. Hodge D, Back DJ, Gibbons S et al, Pharmacokinetics and Drug-Drug Interactions of Long-Acting Intramuscular Cabotegravir and Rilpivirine. *Clin Pharmacokinet.* 2021;60:835-53.
6. Bickel M, Khaykin P, Stephan C et al. Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration. *V Med.* 2013;14:633-8.
7. Song IA, Zong J, Borland J et al. The effect of Dolutegravir on the pharmacokinetic of Metformin in healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2016;72:400-7.
8. Masich AM, Thompson L, Fulco PP. Bicitegravir and Metformin Drug Drug Interaction in People with HIV. *Infect Dis Rep* 2023;15:231-7.
9. Liverpool HCV Interaction Datenbank (www.hep-druginteractions.org/)
10. Schulte B, Wübbolding M, Marra F et al. Frequency of Potential Drug-Drug Interactions in the Changing Field of HCV Therapy. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa040.
11. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-022006/sinnvoll-oder-notwendig-bei-einer-statin-therapie/>