

Behandlungsleitfaden

Lipidmanagement

Ein Projekt von Diabetologen Hessen eG

Autoren:

- Prof. Dr. med. Andreas Hamann, FA Innere Medizin / Endokrinologie, Diabetologe, Hypertensiologe, Ernährungsmediziner, Mitglied Diabetologen Hessen eG
- Dr. med. Christian Klepzig, FA Allgemeinmedizin, Diabetologe, Hypertensiologe, Mitglied Diabetologen Hessen eG
- Prof. Dr. med. Roland Klingenberg, FA Innere Medizin & Kardiologie, Zusatzbezeichnung Interventionelle Kardiologie, Lipidologe DGFF®

Status: 17.07.2024

Inhalt

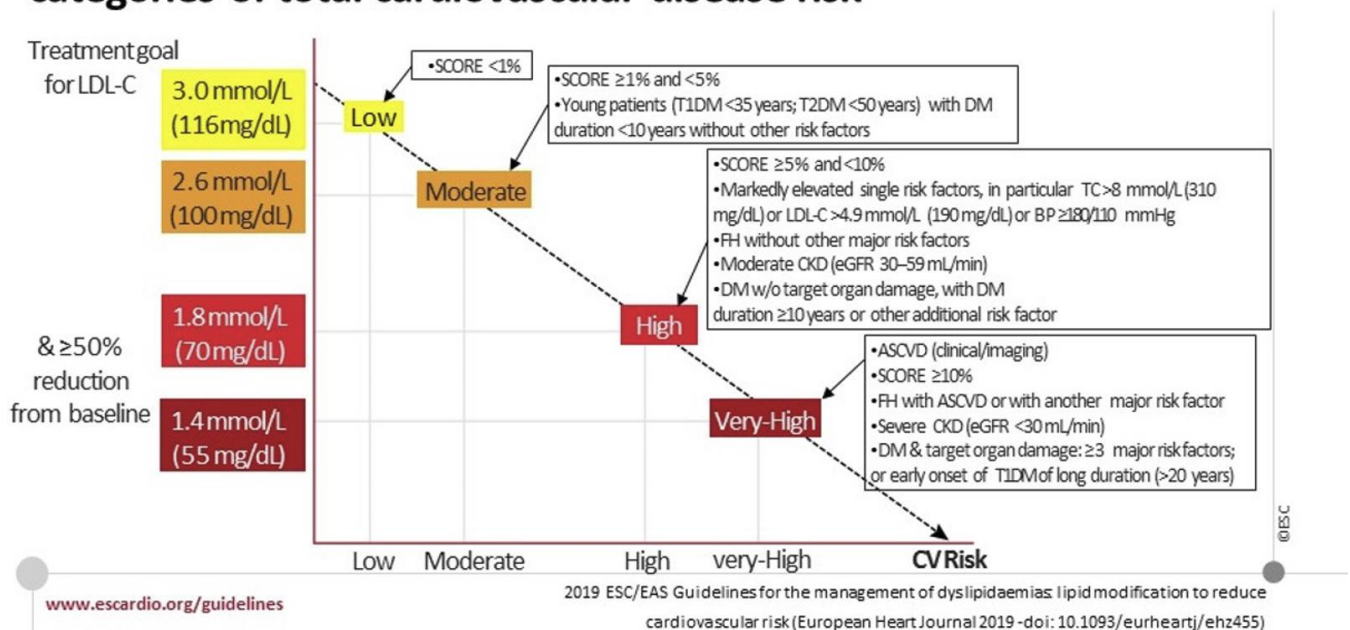
1	Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung.....	3
2	Der kardiovaskuläre Risikopatient mit Diabetes mellitus & Hyperlipidämie.....	4
3	Diagnostik & Screening.....	7
4	Pharmakotherapie & Therapiealgorithmus	8
5	Verordnungsrahmen	13
6	Wirtschaftliche Verordnung.....	15
7	Kodierung.....	17
8	Patienten-Awareness	18
9	Anhang.....	19
9.1	Patienteninformationen.....	19
9.2	Haftungsausschluss	19
9.3	Quellenverzeichnis	20

1 Einleitung, Hintergrund und Zielsetzung

Ausgehend von empirischen, genetischen und aus Interventionsstudien abgeleiteten Daten ist eine log-lineare und kausale Beziehung zwischen steigenden LDL-Cholesterin (LDL-C) - Konzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen zu konstatieren (1). Aus Interventionsstudien abgeleitet, lässt sich hierbei ein um 22% geringeres relatives Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse pro erreichter LDL-C Senkung um 38.7 mg/dL (1 mmol/L) ableiten (1).

Am Beispiel der Erbkrankheit Familiäre Hypercholesterinämie (FH) lässt sich das Konzept der Cholesterinjahre aufzeigen. So kommt es beim homozygoten Genotyp (die häufigste Mutation hierbei befindet sich in für den LDL-Rezeptor kodierenden Genen) ausgehend von bereits nach der Geburt sehr hohen LDL-C Konzentrationen schon im jungen Erwachsenenalter zur Manifestation kardiovaskulärer Ereignisse, beim heterozygoten Genotyp treten diese hingegen erst im mittleren Erwachsenenalter auf. Individuen ohne die für die FH typischen Mutationen weisen in jungen Jahren deutlich niedrigere LDL-C Konzentrationen auf und kardiovaskuläre Ereignisse werden erst im späten Erwachsenenalter beobachtet (2).

Central Illustration Upper panel Treatment goals for low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) across categories of total cardiovascular disease risk



Die aktuellen Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerosegesellschaft (EAS) (3) geben ambitionierte Zielwerte für das LDL-Cholesterin ausgehend vom kardiovaskulären Risikoprofil der Patienten vor. Es wurden vier Kategorien definiert mit entsprechenden Zielwerten, die es zu unterschreiten gilt (niedriges Risiko SCORE <1%: LDL-C <116 mg/dL, mittleres Risiko SCORE ≥1% und <5%: LDL-C <100 mg/dL, hohes Risiko SCORE ≥5% und <10%: LDL-C <70 mg/dL und sehr hohes kardiovaskuläres Risiko SCORE ≥10%: LDL-C <55 mg/dL). Inzwischen liegt mit dem SCORE2 und dem SCORE2-Diabetes ein überarbeiteter Risiko-Kalkulator vor (s. Kapitel 2).

Bei Patienten mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko soll zudem eine Senkung vom Ausgangswert des LDL-C um mindestens 50% erzielt werden.

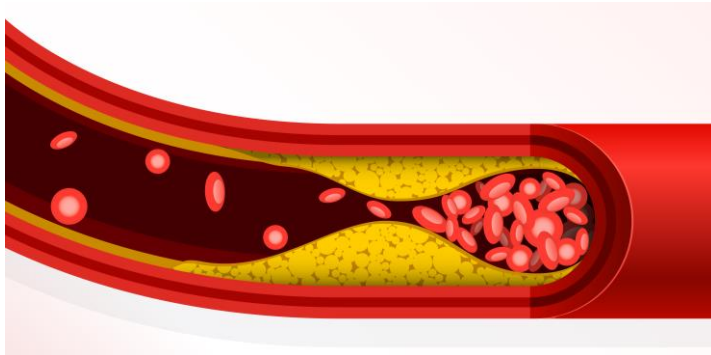


Abbildung: Thrombose der Arterie – Anhäufung von Cholesterin, Arteriosklerose

Quelle: <https://www.istockphoto.com/de/vektor/thrombose-der-arterie-anhaufung-von-cholesterin-arteriosklerose-gm858247842-141673817>

2 Der kardiovaskuläre Risikopatient mit Diabetes mellitus & Hyperlipidämie

Diabetes mellitus Typ 2

Menschen mit Typ-2-Diabetes mellitus (T2DM) haben im Laufe ihres Lebens ein signifikant höheres Risiko, kardiovaskuläre Erkrankungen zu entwickeln, mit einem zwei- bis vierfach erhöhten Risiko im Vergleich zu Personen ohne Diabetes. Darüber hinaus können viele Personen mit CVD unentdeckten T2DM haben. Da das gleichzeitige Vorhandensein von Diabetes und CVD, insbesondere in jüngerem Alter, signifikante Auswirkungen auf die Prognose hat, ist es von größter Bedeutung, das kardiovaskuläre Risiko bei Personen mit Diabetes zu bewerten, während sie auch auf kardiovaskuläre und Nierenerkrankungen untersucht werden. Bei der Bewertung des kardiovaskulären Risikos wird das Vorhandensein einer ASCVD sowie von schweren Schäden an Zielorganen berücksichtigt (4). Diese sind definiert als:

- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) <45 mL/min/1,73 m² unabhängig von der Albuminurie,
- eGFR 45–59 mL/min/1,73 m² mit Mikroalbuminurie (Albumin/Kreatinin-Ratio im Urin [UACR] 30–300 mg/g; Stadium A2),
- Proteinurie (UACR >300 mg/g; Stadium A3) oder
- Vorhandensein einer Mikroangiopathie an mindestens drei verschiedenen Lokalisationen (z. B. Mikroalbuminurie (Stadium A2) plus Retinopathie plus Neuropathie).

Menschen mit T2DM sollten gemäß der aktuellen ESC-Leitlinie von 2023 nach den folgenden Kriterien in verschiedene Risikokategorien eingeordnet werden:

Cardiovascular risk categories in type 2 diabetes



Very high CV risk	Patients with T2DM with: <ul style="list-style-type: none"> Clinically established ASCVD or Severe TOD or 10-year CVD risk $\geq 20\%$ using SCORE2-Diabetes
High CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> 10-year CVD risk 10 to $<20\%$ using SCORE2-Diabetes
Moderate CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> 10-year CVD risk 5 to $<10\%$ using SCORE2-Diabetes
Low CV risk	Patients with T2DM not fulfilling the very high risk criteria and a: <ul style="list-style-type: none"> 10-year CVD risk $<5\%$ using SCORE2-Diabetes

www.escardio.org/guidelines

2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes (European Heart Journal; 2023 – doi:10.1093/eurheartj/ehad192)

Bei Patienten mit T2DM ohne ASCVD oder schweren Endorganschaden wird eine Abschätzung des 10-Jahresrisikos mit dem neuen Algorithmus SCORE2-Diabetes empfohlen (5). In diesen Risikokalkulator gehen, neben den konventionellen Risikofaktoren Alter, Geschlecht, Raucherstatus, systolischer Blutdruck, gesamtes sowie HDL-Cholesterin, auch das Alter bei der Diabetesdiagnose, HbA1c und eGFR ein. Der Rechner wurde für vier europäische Risikoregionen (niedriges, moderates, hohes und sehr hohes) CV-Risiko evaluiert, wobei Deutschland dem moderaten Risiko zugeordnet ist.

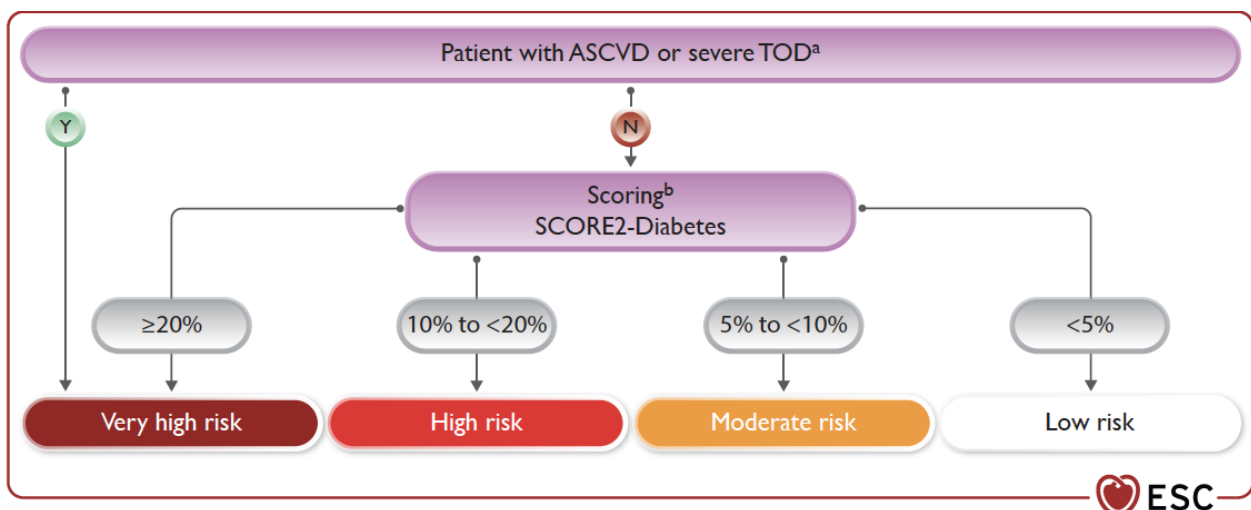


Figure 3 Cardiovascular risk categories in patients with type 2 diabetes. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CVD, cardiovascular disease risk; eGFR, estimated glomerular filtration rate; TOD, target-organ damage; UACR, urinary albumin-to-creatinine ratio. ^aSevere TOD defined as eGFR <45 mL/min/1.73 m² irrespective of albuminuria; or eGFR 45–59 mL/min/1.73 m² and microalbuminuria (UACR 30–300 mg/g; stage A2); or proteinuria (UACR >300 mg/g; stage A3), or presence of microvascular disease in at least three different sites [e.g. microalbuminuria (stage A2) plus retinopathy plus neuropathy]. ^{43–45} ^bThe thresholds (10-year CVD risk) suggested are not definitive but rather designed to prompt joint decision-making conversations with patients about intensity of treatment, as well as additional interventions. SCORE2-Diabetes refers to patients aged ≥ 40 years.

Diabetes mellitus Typ 1

Der Diabetes mellitus Typ 1 als kardiovaskuläre Risikokonstellation wird auch weiterhin oftmals unterschätzt. Beispielsweise zeigen Daten des schwedischen nationalen Diabetesregisters, dass die Lebenserwartung von Menschen mit Typ-1-Diabetes nicht nur gegenüber Personen ohne Diabetes deutlich reduziert ist, sondern dieses insbesondere jenseits des 50. Lebensjahres auf eine erhebliche kardiovaskuläre Übersterblichkeit zurückzuführen ist (6). Die Reduzierung der statistischen Lebenserwartung bei Typ-1-Diabetes fällt umso größer aus, je jünger das Alter der Betroffenen bei Erstdiagnose war (7). Die Dauer eines Typ-1-Diabetes ist gemäß epidemiologischen Daten somit als Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse etabliert und findet folglich auch Eingang in die Risikostratifizierung neuer Leitlinien. Auch das Vorhandensein mikrovaskulärer Endorganschäden, wie einer diabetischen Nephropathie oder Retinopathie, hat bei Menschen mit Typ-1-Diabetes prädiktive Bedeutung für das kardiovaskuläre Risiko und somit Relevanz für Risikostratifizierung und folglich auch Zielwerte in der Lipidtherapie (4,8).

Im Kontrast zu diesen epidemiologischen Daten darf an dieser Stelle nicht verschwiegen werden, dass die Interventionsdaten zur Lipidtherapie bei Typ-1-Diabetes nur in sehr geringem Umfang vorhanden sind. In den meisten großen Endpunktstudien zur Statintherapie waren Teilnehmer mit Typ-1-Diabetes gar nicht oder nur in geringer Zahl vertreten. Auch bilden die üblichen Risikokalkulatoren die besondere Risikokonstellation eines langjährigen Typ-1-Diabetes nicht hinreichend ab. Insofern folgen die niedrigen Zielwerte für das LDL-Cholesterin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes und > 20 Jahren Diabetesdauer oder Endorganschäden (jeweils < 55 mg/dl) oder Menschen mit Typ-1-Diabetes und > 10 Jahren Diabetesdauer ohne Endorganschäden (< 70 mg/dl) oder jungen Patienten unter 35 Jahren mit Typ-1-Diabetes und einer Diabetesdauer < 10 Jahren (< 100 mg/dl) vornehmlich einer aus epidemiologischen Daten abgeleiteten Strategie, für die es jedoch keine harte Evidenz aus Endpunktstudien gibt. Ein unlängst entwickeltes Programm, das auf dem Schottisch/Schwedischen Diabetesregister basiert und im Schwedischen Nationalen Diabetesregister validiert wurde, kann individualisierte Risikovorhersagen liefern (9). Diese Risikovorhersage kann Risikoabschätzung und Gespräche mit Patienten mit Typ-1-Diabetes erleichtern. Es ist im Internet unter <https://steno.shinyapps.io/T1RiskEngine/> zugänglich.

Das 10-Jahres-Risiko insbesondere der jüngeren Menschen mit Typ-1-Diabetes für ein schweres kardiovaskuläres Ereignis liegt selbst bei langer Diabetesdauer zumeist bei unter 10%. Das sollte jedoch nicht als Argument gegen eine konsequente Behandlung insbesondere des Risikofaktors LDL-Cholesterin bei Menschen mit Typ-1-Diabetes gemäß aktuellen Leitlinien (4,8) benutzt werden, denn das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patientengruppe erfordert ebenso eine multifaktorielle Intervention, wie sie beim Typ-2-Diabetes seit längerem fest etabliert ist. Wichtig ist insbesondere eine sorgfältige Kommunikation des komplexen Sachverhalts an die Betroffenen.

3 Diagnostik & Screening

Basisdiagnostik ist die Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL-Cholesterin, Triglyzeriden und LDL-Cholesterin. Wird das LDL-Cholesterin im Labor direkt gemessen, so ist die Bestimmung auch im nicht-nüchternen Zustand zuverlässig, sofern keine relevante Hypertriglyzeridämie besteht.

Wird das LDL-Cholesterin durch die Friedewald-Formel berechnet

(LDL-Cholesterin = Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin – (Triglyzeride/5)),

so wird weiterhin der Messung des Lipidstatus im nüchternen Zustand der Vorzug gegeben, da die Höhe der Triglyzeride in die Berechnung einfließt und diese insbesondere bei Menschen mit Typ-2-Diabetes oftmals im Rahmen einer diabetischen Dyslipidämie erhöht sind. Die Friedewald-Formel kann nur angewandt werden bei Triglyzeriden ≤ 400 mg/dl, darüber hinaus ist die Kalkulation nicht valide.

Für die Risikostratifizierung und als zusätzlicher Zielwert für die Therapie insbesondere bei Personen mit niedrigem HDL-Cholesterin ist die Berechnung des non-HDL-Cholesterins sinnvoll (Gesamtcholesterin – HDL-Cholesterin). Der Wert des non-HDL-Cholesterins ist ein für die tägliche Praxis hinreichend gutes Abbild aller ApoB-haltigen Lipoproteine, die nach gängiger Vorstellung sämtlich atherogen sind.

Die einmalige Bestimmung von Lipoprotein(a) als zusätzlicher Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen, so dass diese Messung bei Menschen mit Diabetes als sinnvoll erscheint.

Bestimmungen weiterer Parameter des Lipidstoffwechsels (z. B. direkte Messung von Apolipoprotein B) sind in der Routinediagnostik verzichtbar.

Die Werbung medizinischer Labore für die Durchführung einer hochpreisigen genetischen Diagnostik bei Patienten mit stark erhöhtem LDL-Cholesterin (z. B. bei Verdacht auf eine heterozygote familiäre Hypercholesterinämie) sollte sehr kritisch gesehen werden. Der dabei stets enthaltene Hinweis, dass eine genetische Diagnostik das Laborbudget des niedergelassenen Arztes nicht belastet, kann nicht als Begründung für die leichtfertige Veranlassung dieser Leistung genommen werden. Es sollte stets bedacht werden, ob sich aus der genetischen Diagnostik eine Konsequenz oder ein Nutzen ergibt. Für die Einleitung und Anpassung einer lipidsenkenden Therapie gemäß üblichen Algorithmen (s. u.) ist das Ergebnis in der Regel nicht relevant. Eine seltene Aussage hiervon stellt das seltene familiäre Hyperchylomikronämiesyndrom dar.

Ebenso ist eine gerne beworbene genetische Diagnostik im Hinblick auf die Verträglichkeit von Statinen nicht sinnvoll und verursacht unnötige Kosten. Eine Statinunverträglichkeit (zur besonderen Problematik dieser Diagnose siehe Kapitel Statintherapie) ergibt sich aus den subjektiven Beschwerden des Patienten und/oder veränderten Laborparametern unter der Statintherapie, z. B. einer CK-Erhöhung.

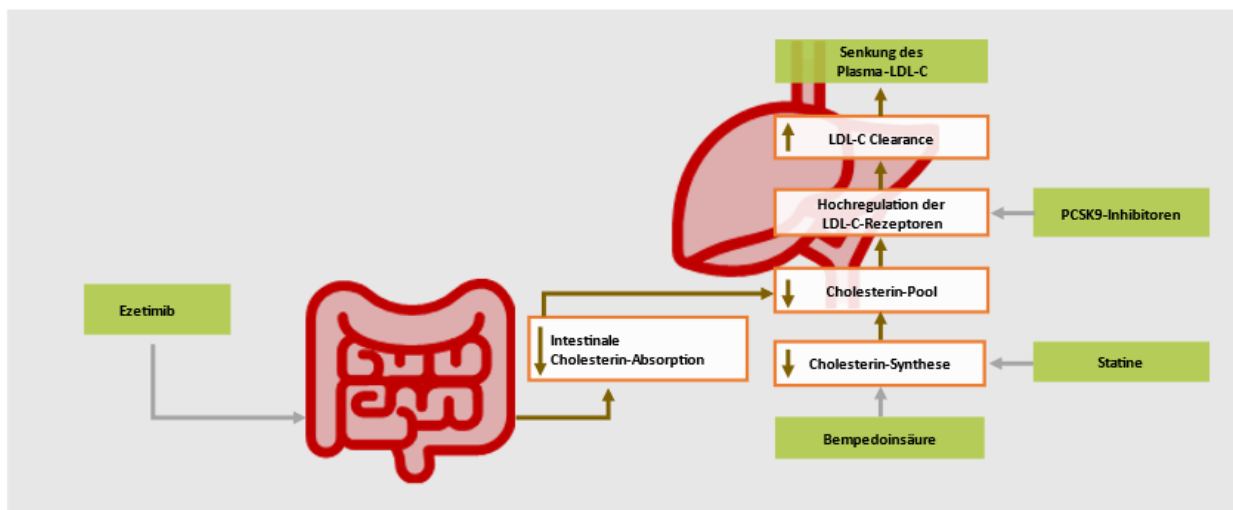
Labordiagnostik unter laufender lipidsenkender Therapie

Folgt man dem Konzept der Zielwert-orientierten Lipidtherapie („treat to target“), so sollte spätestens 3 Monate nach Einleitung einer medikamentösen Therapie eine Kontrolle des Lipidstatus erfolgen. Nach erstmaliger Verordnung eines Statins ist auch bei Abwesenheit subjektiver Beschwerden die Messung von CK, GOT/AST und GPT/ALT sinnvoll, insbesondere bei muskulären Symptomen ggf. früher. In Statin-Studien wird die Medikation üblicherweise bei CK-Werten > 10fach ULN gestoppt, die Autoren dieses Leitfadens empfehlen ein Absetzen bei CK-Werten > 1.000.

Folgt man dem Konzept „fire and forget“ (nur anwendbar unter Statin-Monotherapie, Kenntnis der Wirkstärke des eingesetzten Statins und Plausibilität der ausreichenden Absenkung des LDL-Cholesterins, z. B. bei nicht allzu hohen Ausgangswerten), so wäre formal eine Kontrolle des Lipidstatus nicht erforderlich. Nach erstmaliger Verordnung eines Statins ist auch hier bei Abwesenheit subjektiver Beschwerden die Messung von CK, GOT/AST und GPT/ALT nach 3 Monaten sinnvoll.

4 Pharmakotherapie & Therapiealgorithmus

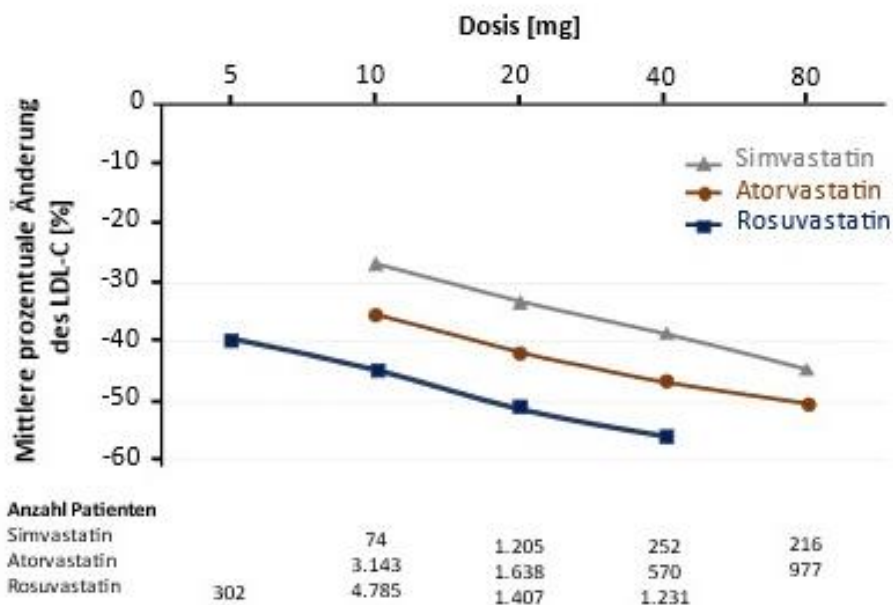
Therapieansätze zur Senkung der LDL -C-Werte



• LDL-C = LowDensityLipoproteinCholesterin, PCSK9 = ProproteinconvertaseSubtilisin/KexinTyp 9
 • Mod. nach: Ference BA et al., 2016 *N Engl J Med* 375:229-238

Als initiale Medikation zur LDL-C Senkung wird eine Statintherapie empfohlen. Hierbei gilt es zu berücksichtigen, in welchem Umfang eine LDL-C Senkung von den unterschiedlichen verfügbaren Statinen zu erwarten ist. Daten aus der Voyager Meta-Analyse unterstreichen die unterschiedliche Potenz von drei häufig eingesetzten Statinen: Simvastatin, Atorvastatin und Rosuvastatin (10). Während mit der niedrigsten Dosierung mit Simvastatin (10 mg/Tag) lediglich eine Senkung von circa <30% erreicht werden kann, so ist mit Atorvastatin (10 mg/Tag) eine Reduktion von knapp 35% und mit Rosuvastatin (5 mg/Tag) eine Senkung von knapp 40% zu erzielen. Um die von der ESC/EAS Leitlinie postulierte Senkung des LDL-C um mindestens 50% vom Ausgangswert in allen vier Risikokategorien zu erzielen ist Simvastatin 80 mg/Tag mit knapp 45% nicht ausreichend; hingegen ist mit Atorvastatin 80

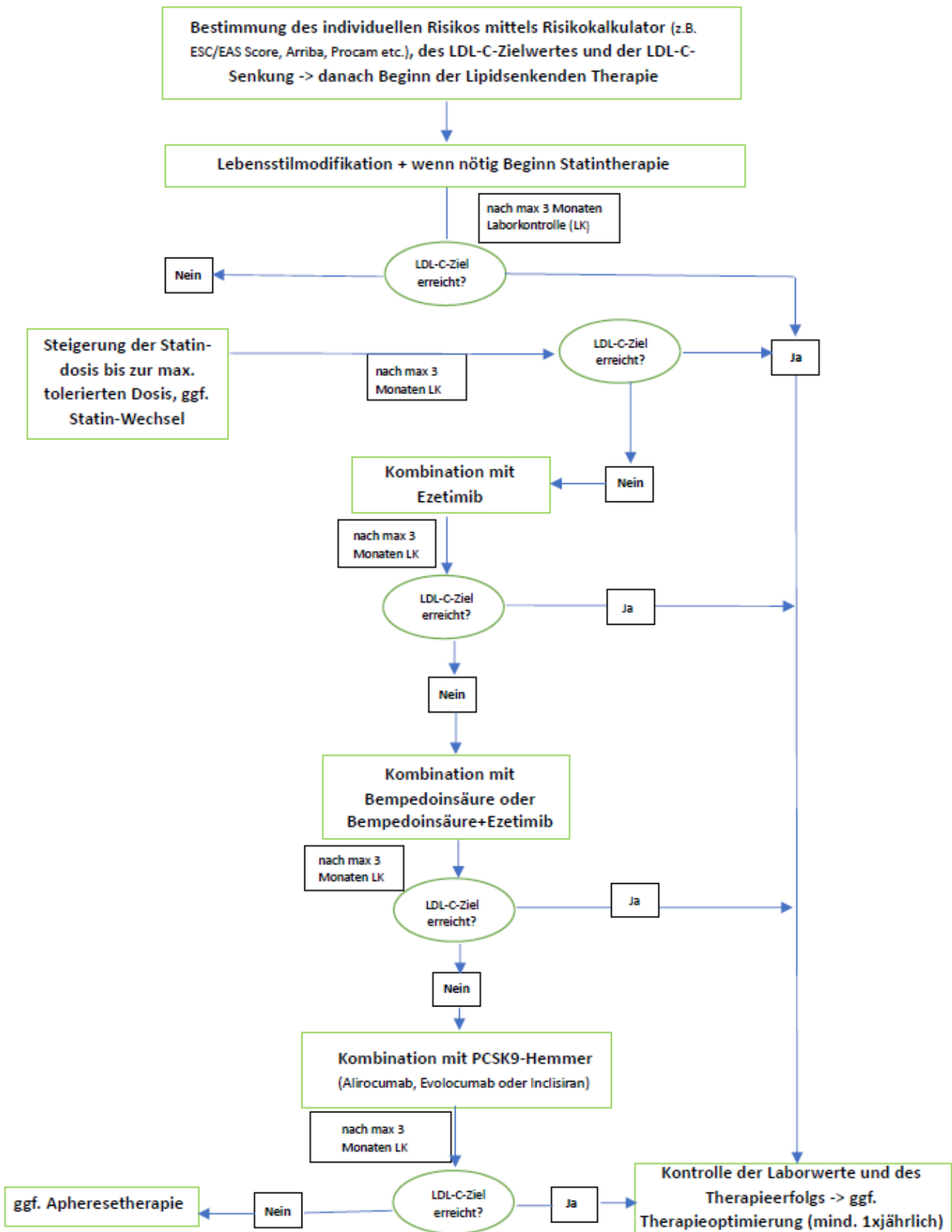
mg/Tag eine Senkung um circa 50% und mit Rosuvastatin 40 mg/Tag eine Reduktion um circa 55% zu erzielen. Eine Verdopplung der Statindosis geht hierbei nur mit einer weiteren LDL-C Senkung von 5-6% einher. Hierbei ist zugleich die Dosisabhängigkeit von Nebenwirkungen bei Statinen zu berücksichtigen (11).



Modifiziert nach Karlson BW, et al. Eur J Prev Cardiol 2016; 23:744-747

Kombinationstherapien stellen eine weitere Option zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte dar, wenn dies allein mit Statinen nicht gelingt.

Therapiealgorithmus Hypercholesterinämie (Stufenschema)



Zugelassene Pharmaka, die in Kombination mit Statinen eingesetzt werden können, lassen sich in drei Hauptkategorien unterteilen.

1) Hemmung der Cholesterinresorption im Darm

In diese erste Kategorie fällt Ezetimib. Es vermittelt über eine Bindung an das Niemann-Pick-Like Protein (NPC1L1) eine Hemmung der Resorption von Cholesterin aus dem Darm. In der IMPROVE-IT Studie konnte in Patienten nach einem ACS (27% Diabetiker) für den Vergleich Simvastatin 40 mg/Tag gegenüber Simvastatin 40 mg/Tag + Ezetimib 10 mg/Tag eine knapp 23-%ige Senkung des LDL-C (Median über die gesamte Studiendauer gemittelt) für die Kombinationstherapie dokumentiert werden, was bei guter Verträglichkeit mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um rund 6% einherging (12). Zum Vergleich, aus Daten von Mendelian Randomisierungs-Studien lässt sich für NPC1L1 eine 16% Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse pro Senkung des LDL-C um 10 mg/dl ableiten (13).

2) Hemmung der Cholesterinbiosynthese in der Leber

Ein zentraler Schritt in der Cholesterinbiosynthese in der Leber ist die Bildung von Acetyl-CoA vermittelt durch das Enzym ATP-Citrat-Lyase (ACLY). Der aktive Metabolit von Bempedoinsäure hemmt dieses Enzym. Dieser Syntheseschritt geht der durch die HMG-CoA Reduktase vermittelten Synthese von Cholesterin voraus. Letzteres stellt den Ansatzpunkt der Statine dar, die die HMG-CoA Reduktase hemmen.

Die CLEAR-HARMONY Studie zeigte bei Patienten mit atherosklerotischer Grunderkrankung und/oder heterozygoter FH, die bereits ein Statin erhielten mit LDL-C Ausgangswerten ≥ 70 mg/dL eine Senkung des LDL-C um rund 18%. Hierbei war eine signifikante Häufung von Gicht in der Verum-Gruppe beobachtet worden (14), sodass für diese Patienten regelmäßige Harnsäure-Kontrollen empfohlen werden. Eine kleine Beobachtungsstudie zeigte bei Patienten mit Hypercholesterinämie und hohem kardiovaskulären Risiko mit maximal tolerierter Statindosis eine zusätzliche Senkung des LDL-C um 23% für den Zusatz von Ezetimib, 17% für den Zusatz von Bempedoinsäure und für die Kombination von Bempedoinsäure und Ezetimib eine Senkung um 36% (15). Daten aus Mendelian Randomisierungs-Studien für ACLY lassen eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 18% pro Senkung des LDL-C um 10 mg/dL ableiten (13).

Outcome-Daten liegen anhand der CLEAR Outcomes Studie (16) vor, in der eine Reduktion des primären Endpunktes (4-Komponenten-MACE) um 13% gegenüber Placebo erzielt wurde bei einer über die Studiendauer gemittelten LDL-C Senkung von 22 mg/dL. Eine Besonderheit ergibt sich aus dem Studiendesign, das lediglich den Einschluss Statin-intoleranter Patienten erlaubte (inklusive in sehr niedriger Dosierung tolerierter Statine). Dies mag die paritätische Geschlechterverteilung erklären bei zugleich einem hohen Anteil von Diabetikern (ca. 46%). In präspezifizierten Subgruppenanalysen konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten in der Primärprävention profitierten (17) und Patienten mit einem Diabetes mellitus (16). Interessant ist zudem, dass sich im Hinblick auf die Inzidenz von *de novo* Diabetes mellitus keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zeigten (18). Bempedoinsäure reduzierte LDL-C, nicht-HDL-C und hs-CRP gegenüber Placebo (18). Inflammation wurde zudem als residuelles Risiko (LDL-C < 130 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/L sowie LDL-C ≥ 130 mg/dL, hsCRP ≥ 2 mg/L) herausgearbeitet, wobei davon unabhängig in allen Subgruppen eine konsistente Risikoreduktion im Hinblick auf MACE für Bempedoinsäure gegenüber Placebo dokumentiert werden konnte (19).

3) Hemmung des Abbaus des LDL-Rezeptors in der Leber

Die Aufnahme des LDL-Cholesterins erfolgt als Partikel nach Bindung an den LDL-Rezeptor und wird dann als Komplex in ein Endosom überführt. Hierbei löst sich der LDL-Rezeptor und wird an die Zelloberfläche recycelt wohingegen das LDL-C Partikel abgebaut wird. PCSK9 vermittelt eine irreversible Bindung des LDL-Partikels mit dem LDL-Rezeptor und führt zum Abbau beider Komponenten, sodass der LDL-Rezeptor nicht mehr an die Zelloberfläche des Hepatozyten recycelt werden kann und somit nicht mehr für die Aufnahme weiterer LDL-C Partikel in die Leberzelle zur Verfügung steht (20). Anhand von Mendelian Randomisierungs-Studien lässt sich für PCSK9 eine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 17% pro Senkung des LDL-C um 10 mg/dL ableiten (13).

Es liegen zwei Outcome-Studien für monoklonale Antikörper gegen PCSK9 vor. In der FOURIER-Studie wurde in Patienten mit einer atherosklerotischen Grunderkrankung und Ausgangswerten von ≥ 70 mg/dL LDL-C unter bereits etablierter Statintherapie (überwiegend nach einem länger zurückliegenden Myokardinfarkt, darunter rund 37% Diabetiker) eine Senkung des LDL-C um 59% für Evolocumab gegenüber Placebo gezeigt, was mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 15% einherging (21). Die Open-Label Extension Studie FOURIER-OLE (22) erbrachte den Nachweis, dass sich der während der Studiendauer von FOURIER erworbene Nutzen im Hinblick auf die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse fortsetzt (Legacy-Effekt) bei zugleich guter Verträglichkeit.

In ODYSSEY Outcomes wurden Patienten mit einem nicht lange (< 1 Jahr) zurückliegenden ACS (29% Diabetiker) und einem LDL-C ≥ 70 mg/dL unter etablierter Statintherapie eingeschlossen. Die beobachtete Reduktion des LDL-C in der Verumgruppe (Alirocumab) gegenüber Placebo zeigte in der on-treatment Analyse in Abhängigkeit von der Zeit nach dem Studieneinschluss eine Reduktion um rund 63% nach vier Monaten und knapp 55% nach 48 Monaten. Dies war mit einer Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse um 15% vergesellschaftet (23). In einer präspezifizierten Subgruppenanalyse konnte gezeigt werden, dass insbesondere Patienten mit Diabetes mellitus von Alirocumab gegenüber Placebo profitierten, hingegen war die Inzidenz von *de novo* Diabetes in beiden Gruppen vergleichbar (24). In PACMAN-AMI konnte bei Patienten mit einem STEMI unter Statintherapie mit Alirocumab gegenüber Placebo innerhalb eines Jahres eine Plaquestabilisierung und -regression anhand von intravaskulär bestimmten Imaging-Surrogatparametern unter der drastischen LDL-C Senkung dokumentiert werden (25). Interessant ist hierbei, dass sich dies trotz der kleinen Patientengruppe in eine MACE-Reduktion bei denjenigen übersetzte, bei denen alle drei Imaging-Parameter günstig beeinflusst wurden (26).

Das neuartige Wirkprinzip von Inclisiran als „small interfering RNA“ mit langanhaltender Wirkdauer durch eine dauerhafte Inaktivierung der Translation der PCSK9-mRNA in das zugehörige Protein ist vielversprechend mit einer Senkung um rund 50% des LDL-C bei Patienten mit atherosklerotischer Grunderkrankung und/oder heterozygoter FH bei zugleich sehr guter Verträglichkeit (ORION-10, ORION-11) (27). Bis zum Vorliegen der Daten aus der ORION-4 Studie, voraussichtlich Ende 2026, und VICTORION-2 PREVENT, voraussichtliches Studienende 2027, gibt es aktuell keine Outcome-Daten zu Inclisiran. Eine gepoolte Analyse der Vorläuferstudien (ORION-9, ORION-10, ORION-11) anhand individueller Patientendaten deutet jedoch bereits auf eine MACE-Reduktion hin (28).

Unabhängig von der Art der lipidsenkenden Therapie (Statin vs. nicht-Statin) konnte eine aktuelle Meta-Analyse unter Einbezug von IMPROVE-IT, FOURIER und ODYSSEY-OUTCOMES eine MACE-Reduktion für die LDL-C Senkung auch bei Älteren (≥ 70 Jahre) zeigen und unterstreicht, dass es keine Altersabhängigkeit gibt (29).

5 Verordnungsrahmen

Einleitung

Die ärztliche Behandlung unterliegt einer Vielzahl von Normierungen und gesetzlichen Grundlagen. Es ist grundsätzlich wichtig, sich über diese formalen Gegebenheiten klar zu werden, damit das Verständnis für die eine oder andere Empfehlung aber auch für die gelegentliche Zwiespältigkeit ärztlichen Tuns geweckt wird.

Zu Beginn schließt ein Patient/eine Patientin einen Behandlungsvertrag mit seiner/seinem Ärztin/Arzt ab. Dieser Vertragsschluss bedarf nicht der Schriftform. Die Rechte und Pflichten der Vertragsparteien sind in den §§ 630a – 630h des Bürgerlichen Gesetzbuches (BGB) geregelt.

Für die Qualität der Behandlung gilt dabei:

„Die Behandlung hat nach den zum Zeitpunkt der Behandlung bestehenden, allgemein anerkannten fachlichen Standards zu erfolgen, soweit nicht etwas anderes vereinbart ist.“ § 630a (2) Bürgerliches Gesetzbuch.

Zentral für alle Behandelnden ist, dass dieser Grundsatz **immer** gilt. Und zwar unabhängig vom Versichertenstatus (GKV/PKV/SZ).

Formale Grundlagen der Verordnung in der GKV

Für Versicherte der gesetzlichen Krankenversicherung in Deutschland sind die „Spielregeln“ im Sozialgesetzbuch V (SGB V) niedergeschrieben.

Folgende Grundsätze zur (Arzneimittel)Therapie sind dabei festgelegt:

§ 1 SGB V: *„...Die Versicherten sind für ihre Gesundheit mitverantwortlich; sie sollen durch eine **gesundheitsbewußte Lebensführung**, durch frühzeitige Beteiligung an gesundheitlichen Vorsorgemaßnahmen sowie **durch aktive Mitwirkung an Krankenbehandlung** und Rehabilitation dazu beitragen, den Eintritt von Krankheit und Behinderung zu vermeiden oder ihre Folgen zu überwinden.“*

§ 2 (1) SGB V: *„...Qualität und Wirksamkeit der Leistungen haben dem **allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse** zu entsprechen **und den medizinischen Fortschritt** zu berücksichtigen.“*

§ 12 (1) SGB V: *„Die Leistungen müssen ausreichend, zweckmäßig und wirtschaftlich sein; sie dürfen das Maß des Notwendigen nicht überschreiten. Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“*

§ 31 (1) SGB V: *„Versicherte haben Anspruch auf Versorgung mit apothekenpflichtigen Arzneimitteln, **soweit die Arzneimittel nicht nach § 34 oder durch Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 ausgeschlossen sind**, ...Der Vertragsarzt kann Arzneimittel, die auf Grund der Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 von der Versorgung ausgeschlossen sind, ausnahmsweise in medizinisch begründeten Einzelfällen mit Begründung verordnen...“*

§ 92 (1) SGB V: *„Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt die zur Sicherung der ärztlichen Versorgung erforderlichen Richtlinien über die Gewähr für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten; ...“ er kann die **Verordnung von Arzneimitteln einschränken oder ausschließen**, wenn die Unzweckmäßigkeit erwiesen oder eine andere, wirtschaftlichere Behandlungsmöglichkeit mit vergleichbarem diagnostischem oder therapeutischem*

Nutzen verfügbar ist. Er soll insbesondere Richtlinien beschließen über die... **6. Verordnung von Arznei-, Verband-, Heil- und Hilfsmitteln ...**

Damit ist dem Gemeinsamen Bundesausschuss (GBA) eine erhebliche Machtfülle über den Verordnungsausschluss und die ggf. zu verordnenden Arzneimittel zugeteilt. Für die Lipidtherapie hat der GBA in der Anlage III zur Arzneimittelrichtlinie festgelegt, dass folgende Arzneimittel von der Verordnung zu Lasten der GKV ausgeschlossen sind:

„35. Lipidsenker,

- *ausgenommen bei bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)*
- *ausgenommen bei hohem kardiovaskulärem Risiko (über 20% Ereignisrate/ 10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)*
- *ausgenommen bei Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis.“*

Unter 35a, 35b und 35c findet sich für Evolocumab, Alirocumab und Inclisiran eine identische Verordnungseinschränkung mit folgendem Wortlaut:

„Dieser Wirkstoff ist nicht verordnungsfähig, solange er mit Mehrkosten im Vergleich zu einer Therapie mit anderen Lipidsenkern (Statine, Anionenaustauscher, Cholesterinresorptionshemmer) verbunden ist. Das angestrebte Behandlungsziel bei der Behandlung der Hypercholesterinämie oder gemischten Dyslipidämie ist mit anderen Lipidsenkern ebenso zweckmäßig, aber kostengünstiger zu erreichen. Für die Bestimmung der Mehrkosten sind die der zuständigen Krankenkasse tatsächlich entstehenden Kosten maßgeblich.

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von zwölf Monaten dokumentierten maximalen diätetischen und medikamentösen lipidsenkenden Therapie (Statine und/oder andere Lipidsenker bei Statin-Kontraindikation) der LDL-C-Wert nicht ausreichend gesenkt werden kann und daher davon ausgegangen wird, dass die Indikation zur Durchführung einer LDL-Apherese besteht. Es kommen nur Patienten mit gesicherter vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK) sowie regelhaft weiteren Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Diabetes mellitus, Nierenfunktion GFR unter 60 ml/min) infrage sowie Patienten mit gesicherter familiärer heterozygoter Hypercholesterinämie unter Berücksichtigung des Gesamtrisikos familiärer Belastung.

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit ... (PCSK-9-Hemmern / Inclisiran) muss durch Fachärzte für Innere Medizin und Kardiologie, Fachärzte für Innere Medizin und Nephrologie, Fachärzte für Innere Medizin und Endokrinologie und Diabetologie, Fachärzte für Innere Medizin und Angiologie, oder durch an Ambulanzen für Lipidstoffwechselstörungen tätige Fachärzte erfolgen.“

6 Wirtschaftliche Verordnung

Der zentrale Grundgedanke des SGB V hinsichtlich der Versorgung ist, die jeweils preiswerteste Versorgungsoption für ein Therapieziel auszuwählen. Dies ist im § 12 (1) SGB V explizit ausformuliert:

„...Leistungen, die nicht notwendig oder unwirtschaftlich sind, können Versicherte nicht beanspruchen, dürfen die Leistungserbringer nicht bewirken und die Krankenkassen nicht bewilligen.“

Verordnet ein Leistungserbringer unwirtschaftlich, ist er regresspflichtig.

Im Bereich der Lipidtherapie bedeutet dies, dass zunächst die Substanz in adäquater Dosierung eingesetzt werden muss, die mit den geringsten Kosten den größtmöglichen Nutzen erreicht. Es müssen daher z.B. zunächst hochpotente Statine (Atorvastatin, Rosuvastatin) in adäquater Dosierung (Atorvastatin 40-80mg, Rosuvastatin 20-40 mg) eingesetzt werden, bevor Ezetimib wegen Nichterreichen des Therapieziels kombiniert werden darf.

Wichtiger Hinweis für die Praxis:

Die häufig geübte Praxis, niedrig dosiertes Simvastatin in Fixkombination mit Ezetimib zu verordnen, ist wegen Unwirtschaftlichkeit hochgradig regressgefährdet.

Die Fixkombinationspräparate Simvastatin /Ezetimib kosten im Regelfall mindestens doppelt so viel wie adäquat dosiertes Atorvastatin, oder Rosuvastatin.

Sollte die Verordnung im Einzelfall erforderlich sein (Verträglichkeit!), ist es wichtig, die Gründe ausführlich zu dokumentieren.

Darüber hinaus ist zu beachten, dass eine Fixkombination Statin/Ezetimib immer wesentlich teurer als die freie Kombination der Arzneimittel ist. Daher sollte nur eine patientenindividuell gut begründete Verordnung erfolgen (Dokumentation in der Karteikarte!).

Wenn das individuelle Therapieziel trotz adäquater Ausdosierung eines hochpotenten Statins und ggf. Hinzunahme von Ezetimib nicht erreicht werden kann, steht mit der Bempedoinsäure inzwischen ein weiteres oral verfügbares Präparat zur Verfügung, das einen gemäß AMNOG verhandelten Preis hat. Die dadurch erfolgende Tripeltherapie ist jedoch, wenn das Therapieziel damit erreicht werden kann, im Vergleich zu den PCSK-9-Hemmern die wirtschaftlichere Alternative.

Bei der Verordnung der Bempedoinsäure bestehen keine Verordnungseinschränkungen, sodass bei gegebener Indikation (=Nichterreichen des Ziel-LDL unter maximal verträglicher Statindosis + Ezetimib) alle in die Behandlung involvierten Fachgruppen die Verordnung tätigen können.

Erst wenn mit der Kombinationstherapie Statin + Ezetimib + Bempedoinsäure das Therapieziel nicht erreicht wird, kann eine injizierbare Therapie eingesetzt werden.

Außerdem ist auch bei dokumentierter Statinunverträglichkeit (vgl. nachfolgendes Kapitel 7 „Kodierung“) die Bempedoinsäure (+ Ezetimib) vor der Umstellung auf einen PCSK-9-Inhibitor oder Inclisiran die wirtschaftlichere Alternative.

Spannungsfeld Medizin – Formalitäten

Die Lipidtherapie steht insbesondere bei Menschen mit einer Diabeteserkrankung in einem Spannungsfeld zwischen dem behandlungsvertraglich geschuldeten „*allgemein anerkannten fachlichen Standard*“, dem im SGB V festgelegten „*allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse*“ und einer Regulation durch eine Arzneimittelrichtlinie, die im Jahr 2009 (!) in Kraft getreten ist und deren Bewertung einer Lipidtherapie seitdem in den Grundsätzen nicht mehr verändert wurde.

Darüber hinaus bleiben die Formulierungen in der Anlage III der Arzneimittel-Richtlinie unpräzise.

Es wird gefordert, dass eine über 20%ige Ereignisrate erwartet werden muss. Dabei bleibt unklar und unbestimmt, ob es sich um kardiovaskuläre Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfälle handeln muss, ob zu erwartende Interventionen aufgrund einer Krankheitsneumanifestation ohne Ereignis (z.B. pAVK) gemeint sind oder ob es sich um zu erwartende Sterbefälle handelt. Ebenso wenig präzise ist der Terminus „auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren“. Das Spektrum der Risikokalkulatoren ist groß, die jeweiligen Vor- und Nachteile sind unterschiedlich, Diabetes wird oftmals nur als Erkrankung pauschal abgefragt aber die Erkrankungsdauer nicht quantifiziert und eine Mikroalbuminurie wird oft auch nicht mit in die Berechnung einbezogen. Von besonderer Bedeutung ist auch, dass die Kalkulatoren oftmals bei jüngeren Patienten (<40 Jahren) nicht funktionieren oder die Dauer des schädigenden Lipideinflusses keinen Niederschlag findet. International tendiert das Lipidmanagement insbesondere bei Menschen mit Diabetes (und hier besonders auch bei einer längeren Diabetesdauer bei Typ-1-Diabetes!) zu einem aggressiveren Vorgehen, auch wenn noch kein Risiko über 20% „Eignisrate“/10 Jahre besteht.

Insbesondere vor dem Hintergrund der Bewertung des Typ-2-Diabetes in der Risikokalkulation sei an dieser Stelle auf den „**Score2-Diabetes**“ der europäischen Kardiologengesellschaft (ESC) hingewiesen, der explizit die bekannte Diabetesdauer, den Stoffwechselstatus sowie die Nierenfunktion mit in die Risikokalkulation mit einbezieht (App Store: esc cvd risk calculation app).

Fazit für die Praxis:

Die Gründe für die Entscheidung zum Beginn einer Statintherapie aber auch zum Einsatz von Ezetimib und/oder Bempedoinsäure zu Lasten der GKV sollte im PVS (Praxisverwaltungssystem) dokumentiert werden

Angesichts der für die Patienten/Patientinnen überschaubaren Kosten einer adäquaten Statintherapie sollte diese, wenn die 20%-Hürde nicht überschritten ist und keine kardiovaskuläre Erkrankung vorliegt, ggf. als Privatverordnung im Rahmen der behandlungsvertraglichen Pflichten angeboten und ein Verzicht seitens der Patientin/des Patienten dokumentiert werden.

AMV Hessen (Arzneimittelvereinbarung) – AM-Rahmenvereinbarungen Bund

(Arzneimittelrahmenvorgaben Bund gem. §84 Abs. 6 SGB V)

Erfreulicherweise taucht bei der AM-Rahmenvereinbarung auf Bundesebene für 2023 in der Gruppe der Statine stabil Atorvastatin als Leitsubstanz auf.

In der Arzneimittelvereinbarung für Hessen 2023 tauchen Statine mit Leitsubstanzvorgaben **nicht** mehr auf. Für ezetimibhaltige Präparate gibt es inzwischen auch keine Verordnungshöchstquote mehr. (28)

7 Kodierung

Eine differenzierte Kodierung der Erkrankungen mag oft als lästig erscheinen. Sie ist jedoch essenziell zur Darstellung des eigenen Leistungsspektrums und der Morbidität der betreuten Patienten. Außerdem ist sie die effektivste Prävention vor unberechtigten Regressanträgen der GKV.

Die Codierung der Fettstoffwechselstörungen in der hausärztlichen Praxis nach der ICD-10-GM Version 2024 ist wie folgt:

E78.0 Reine Hypercholesterinämie

E78.1 Reine Hypertriglyzeridämie

E78.2 Gemischte Hyperlipidämie

Die Dokumentation der Statinunverträglichkeit erfordert eine adäquate Dokumentation und Codierung:


T88.7 Nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge
Inkl.: Allergische Reaktion durch indikationsgerechtes Arzneimittel oder indikationsgerechte Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung

Unerwünschte Nebenwirkung durch indikationsgerechtes Arzneimittel oder indikationsgerechte Droge bei ordnungsgemäßer Verabreichung

G72.0 Arzneimittelinduzierte Myopathie

Info: Soll die Substanz angegeben werden, ist eine zusätzliche Schlüsselnummer (Kapitel XX) zu benutzen.

8 Patienten-Awareness

Hinweise zur Förderung der Adhärenz	
1	<p>Patienten müssen das Problem verstehen (Sensibilisierung)</p> <p><u>Visualisierung</u> : </p> <p><u>Risikofaktoren</u> : <i>Rauchen , bauchbetonte Adipositas , familiäre Disposition, arterielle Hypertonie</i></p>
2	<p>Einhaltung (Compliance)</p> <p><u>Basisdiagnostik</u> - <i>Gesamtcholesterin, HDL- Cholesterin, Triglyceriden und LDL -Cholesterin</i> . Wird das LDL Cholesterin im Labor direkt gemessen, so ist die Bestimmung auch im nicht - nüchternen Zustand zuverlässig , sofern keine relevante Hypertriglyceridämie besteht. Wird das LDL Cholesterin durch die Friedewald Formel berechnet, so wird weiterhin der Messung des Lipidstatus im nüchternen Zustand der Vorzug gegeben. Die Friedewald -Formel kann nur angewandt werden bei Triglyceriden ≤ 400 mg/dl, darüber hinaus ist die Kalkulation nicht valide.</p> <p><u>Lipidstatus</u> – <i>Cholesterin , Triglyceride , HDL-Cholesterin, LDL -Cholesterin, Lipoprotein(a), Lipoproteinelektrophorese</i> Die einmalige Bestimmung von Lipoprotein(a) als zusätzlicher Risikofaktor für CV Erkrankungen wird bei Patienten mit erhöhtem Risiko empfohlen.</p> <p><u>Aufklärung des Patienten - zuverlässige Einnahme der Medikation</u> : Gerade dadurch, dass die Fettstoffwechselstörung nicht gespürt wird, besteht auf Patientenseite oft Unverständnis darüber, warum die zusätzliche Medikation notwendig sein soll. Hier hilft nur eine sorgsame, den Patienten/die Patientin einbeziehende, sorgsame Aufklärung, die über die Indikation informiert und die die Wichtigkeit der Therapie betont. Wichtig ist immer, die Wertschätzung des Patienten/der Patientin im Auge zu behalten – diese Wertschätzung und der Gedanke der Partizipation erhöht die patientenseitige Motivation ganz erheblich.</p> <p><u>Organkomplikationen</u>: Eine Aufklärung über etwaige (typische) Nebenwirkungen kann die Einnahmetreue der Patienten/Patientinnen enorm steigern. Im Rahmen der Statingabe können z.B. myalgische Beschwerden evtl. so schwerwiegend sein, dass die Patienten/Patientinnen die Therapie nicht tolerieren. Es ist aber nicht selten auch so, dass geringfügige Nebenwirkungen von Patienten/Patientinnen toleriert werden, wenn diese wissen, worauf sie sich einlassen. Nebenwirkungen spürt nur der Patient/die Patientin – nicht der verordnende Arzt/die verordnende Ärztin, so dass ein vertrauensvoller Umgang hier sehr wichtig ist.</p>
3	<p><u>Kontrolle</u> :</p> <p>LP a ; Harnsäure; Albumin nach erstmaliger Verordung eines Statins ist auch bei Abwesenheit subjektiver Beschwerden die Messung von CK GOT /AST ; GPT / ALT sinnvoll, insbesondere bei muskulären Symptomen ggf. früher.</p> <p>Max. 3 Monate nach Einleitung der medikamentösen Therapie sollten die Kontrollen stattfinden</p>

9 Anhang

9.1 Patienteninformationen

Mein Leben mit
hohem Cholesterin: www.mein-leben-mit.info/herz



Diabetes: <https://diabetes.sanofi.de/>

9.2 Haftungsausschluss

Alle Angaben richten sich ausschließlich an Ärzte und Zahnärzte und sind anhand der zitierten Quellen erstellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit, Aktualität und Vollständigkeit der Angaben kann nicht übernommen werden. Für die zu treffende Therapieentscheidung sind außerdem die individuelle Situation des Patienten sowie die jeweils aktuelle Fachinformation des einzusetzenden Arzneimittels zu berücksichtigen. Haftungsansprüche, welche sich auf Schäden materieller oder ideeller Art beziehen, die durch die Nutzung oder Nichtnutzung der dargebotenen Informationen bzw. durch die Nutzung fehlerhafter und unvollständiger Informationen verursacht wurden, sind grundsätzlich ausgeschlossen, sofern kein nachweislich vorsätzliches oder grob fahrlässiges Verschulden vorliegt.

Die Erstellung erfolgte mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.



9.3 Quellenverzeichnis

- 1 Ference BA, et al. *Eur Heart J* 2017;38:2459–2472
- 2 Raal FJ and Santos RD. *Atherosclerosis* 2012; 223: 262-268
- 3 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, *Eur Heart J*. 2019-doi: 10.1093/eurheartj/ ehz 455
- 4 Marx N, et al., *Eur Heart J* 2023; 44: 4043-4140
- 5 SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration, *Eur Heart J* 2023; 44: 2544-2556
- 6 Rawshani A, et al., *N Engl J Med* 2017; 376: 1407-1418
- 7 Rawshani A, et al., *Lancet* 2018; 392: 477-486
- 8 Cosentino F, et al., *Eur Heart J* 2020; 21: 255-323
- 9 McGurnaghan SJ, et al., *Diabetologia* 2021; 64: 2001-2011
- 10 Karlson BW, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:744–747
- 11 Mach F, et al. *Eur Heart J* 2018; 39:2526–2539
- 12 Cannon CP, et al. *N Engl J Med*. 2015;372:2387–97
- 13 Ference BA, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1033-1042
- 14 Ray KK, et al. *N Engl J Med*. 2019;380:1022-1032
- 15 Ballantyne CM, et al. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27:593-603
- 16 Nissen SE et al. *N Engl J Med*. 2023;388:1353-1364
- 17 Nissen SE, et al. *JAMA*. 2023;330:131-140
- 18 Ray KK, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12:19-28
- 19 Ridker PM, et al. *Circulation*. 2024;149:28-35
- 20 Chemello K, et al. *J Lipid Res*. 2021;62:100062
- 21 Sabatine MS, et al. *N Engl J Med*. 2017;376:1713–22
- 22 O’Donoghue ML, et al. *Circulation*. 2022;146:1109-1119
- 23 Schwartz GG, et al. *N Engl J Med*. 2018;379:2097–107
- 24 Ray KK, et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:618–28
- 25 Räber L, et al. *JAMA*. 2022;327:1771-1781
- 26 Biccirè FG, et al. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82:1737-1747
- 27 Ray KK et al. *N Engl J Med* 2020;382:1507-1519
- 28 Ray KK, et al. *Eur Heart J*. 2023;44:129-138
- 29 Gencer BS, et al. *Lancet*. 2020;396:1637-1643
- 30 Internet, letzte Zugriffe: Stand 11.04.2024
 - <https://www.gesetze-im-internet.de/bgb/index.html#BJNR001950896BJNE271400377>
 - https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/index.html#BJNR024820988BJNE017549126
 - <https://www.g-ba.de/richtlinien/3/>
 - <https://www.g-ba.de/richtlinien/anlage/16/>
 - https://diabetesjournals.org/care/article/45/Supplement_1/S144/138910/10-Cardiovascular-Disease-and-Risk-Management
 - <https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/rahmenvertraege/rahmenvertraege.jsp>
 - <https://www.kvhessen.de/recht-vertrag/>
 - <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlqm2022/>
 - <https://www.medizinfuchs.de/preisvergleich/>
 - https://www.kvhessen.de/fileadmin/user_upload/kvhessen/Mitglieder/Recht_Vertrag/VERTRAG_Arzneimittel-Vereinbarung-2023.pdf
 - Thrombose der Arterie: <https://www.istockphoto.com/de/vektor/thrombose-der-arterie-anh%C3%A4ufung-von-cholesterin-arteriosklerose-gm858247842-141673817>