

# Fettstoffwechselstörungen- konsentiierte Kriterien einer wirtschaftlichen medika- mentösen Therapie

---

*Arzneimitteltherapien, die den Vorgaben dieses Therapieleitfadens entsprechen und deren kostengünstige Präparateauswahl, Indikationsstellung, Kontrolle und notwendige Dauer patientenbezogen durch ausreichende Dokumentation nachgewiesen werden, gelten in der Regel als wirtschaftlich.*

---



Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit. Falls ein geschlechtsspezifischer Bezug hergestellt werden muss, wird in geeigneter Form an der entsprechenden Stelle darauf hingewiesen.

# INHALT

---

|           |  |          |
|-----------|--|----------|
| <b>1</b>  | <b>Hintergrund .....</b>   | <b>3</b> |
| <b>2</b>  | <b>Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie und Wirkstoffauswahl.....</b> | <b>4</b> |
| 2.1       | Statine.....   | 4        |
| 2.2       | Ezetimib .....   | 5        |
| 2.3       | Bempedoinsäure .....   | 6        |
| 2.4       | PCSK9-Inhibitoren Evolocumab / Alirocumab und Inclisiran.....                    | 7        |
| <b>3.</b> | <b>Fazit .....</b>   | <b>8</b> |
|           | <b>LITERATUR .....</b>   | <b>9</b> |

## 1 Hintergrund

Daten der von 2008- 2011 vom RKI durchgeführten (und bislang aktuellsten) Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS 1) zeigen, dass 56,6% der Männer und 60,5% der Frauen im Alter von 18 bis 79 Jahren ein erhöhtes Serum-Gesamtcholesterin oberhalb des aktuell empfohlenen Grenzwertes von 190 mg/dl (ca. 5,0 mmol/l) aufweisen [1] .

Die wichtigste Komplikation von Fettstoffwechselstörungen ist die Atherosklerose mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie Herzinfarkt oder Schlaganfall.

In den beiden letzten Dekaden wurden die Grenzwerte von Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin immer weiter nach unten verschoben und haben Eingang in nationale und internationale Leitlinien gefunden. Entsprechende Empfehlungen sind nach Einschätzung der Autoren des Arzneiverordnungsreport 2022 weder durch Daten aus Interventionsstudien noch aus systematischen Übersichtsarbeiten gestützt. Es mangle auch an Nachweisen, dass durch Erreichen sehr ambitionierter LDL- C- Serumkonzentrationen die kardiovaskuläre oder Gesamtmortalität günstig beeinflusst werden [2] .

Der Konflikt zwischen zielwertorientierter Therapiestrategie (Treat to Target) und einer Fixdosis- Statintherapie (Fire and Forget) ist auch in der aktuellen Nationalen Versorgungsleitlinie „Chronische KHK“ nicht aufgelöst [3] .

Innerhalb der letzten 10 Jahre haben sich die Verordnungen von Arzneimitteln zur Behandlung von Lipidstoffwechselstörungen zu Lasten der GKV nahezu verdoppelt. Rein rechnerisch ermöglicht das 2021 erreichte Verordnungsvolumen von Statinen die tägliche Behandlung von 8,4 Millionen Patientinnen und Patienten mit Statinen in Standarddosierungen [2] .

## 2 Indikationsstellung zur medikamentösen Therapie und Wirkstoffauswahl

Basis der kardiovaskulären Prävention und Behandlung von Fettstoffwechselstörungen sind geeignete Ernährungsumstellung, körperliche Aktivität und – sofern erforderlich – Einstellung des Rauchens und Blutdrucknormalisierung.

**Sekundärprävention** beinhaltet die stets indizierte lipidsenkende Therapie von Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis hatten und somit ein hohes Risiko für weitere kardiovaskuläre Komplikationen aufweisen.

Bei Patienten ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankungen (**Primärprävention**) ist eine strenge Indikationsstellung erforderlich. Unabhängig von in Leitlinien formulierten unterschiedlichen Interventionsschwellen für eine primärpräventive lipidsenkende Intervention gilt gemäß Arzneimittelrichtlinie, Anlage III eine **Verordnungseinschränkung** für verschreibungspflichtige Lipidsenker ausgenommen bei

- bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, cerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- hohem kardiovaskulären Risiko (über 20% Ereignisrate/10 Jahre auf Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren)
- Patienten mit genetisch bestätigtem Familiärem Chylomikronämie Syndrom und einem hohen Risiko für Pankreatitis [4].

Für die Risikokalkulation stehen verschiedene Risikoalgorithmen zur Verfügung, z.B. arriba, PROCAM oder SCORE 2 (-OP). Grundsätzlich gilt: Je höher das kardiovaskuläre Risiko ist, desto höher ist der zu erwartende Nutzen einer primärpräventiven lipidsenkenden Intervention [5].

Zur medikamentösen Lipidsenkung i. R. einer Sekundärprävention stehen HMG-CoA-Reduktasehemmer (Statine), Cholesterinresorptionshemmer (Ezetimib), ACL-Hemmer (Bempedoin-säure), Fibrate, Anionenaustauscher, PCSK9-Inhibitoren, und Inclisiran zur Verfügung. Der seit 01.09.2023 zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie zur Verfügung stehende ANGPTL3- Inhibitor Evinacumab hat das Verfahren der Frühen Nutzenbewertung noch nicht durchlaufen, da der Hersteller eine Indikationserweiterung anstrebt.

### 2.1 Statine

Mit der initialen Statindosis wird bereits ein Großteil des insgesamt zu erwartenden therapeutischen Effektes erreicht. Für jede weitere Erhöhung der Statindosis sind geringere absolute Risikoreduktionen zu erwarten. Daher ist die Indikation für eine hohe Statindosierung kritisch zu stellen und lediglich für Patienten mit besonders hohem kardiovaskulärem Risiko gegeben. So reduziert in der Sekundärprävention eine Hochdosistherapie mit Statinen gegenüber einer niedrig- bzw. moderat dosierten Statineinnahme die Häufigkeit nichttödlicher Myokardinfarkte um

1% (NNT 100 bei 5 Jahren Behandlungsdauer), nicht jedoch die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität.

Zu bedenken sind das erhöhte Risiko für das Neuauftreten eines Diabetes mellitus Typ 2, Leberfunktionsstörungen und muskuläre Beschwerden [5] .

| Intensität | Statin und Dosierung   | Relative LDL-Reduktion |
|------------|--|------------------------|
| Niedrig    | Lovastatin 20 mg<br>Pravastatin 10-20 mg<br>Simvastatin 10 mg  | < 30%                  |
| Moderat    | Atorvastatin 10-20 mg*<br>Rosuvastatin 5-10 mg<br>Simvastatin 20-40 mg*<br>Pravastatin 40-80 mg*<br>Lovastatin 40 mg | 30-49%                 |
| Hoch       | Atorvastatin 40-80 mg*<br>Rosuvastatin 20-40 mg**  | ≥ 50%                  |

\* in Placebo-kontrollierten Studien an Patienten mit KHK untersucht [243]  
\*\* in der Sekundärprävention nur bei Patienten mit KHK und Herzinsuffizienz untersucht, siehe unten

Tab.1: Übersicht Statindosierungen und Ausmaß der erzielbaren relativen LDL- Reduktion [3]

Eine häufige Ursache für ein vorzeitiges Absetzen und eine geringe Therapieadhärenz und einer daraus resultierenden eingeschränkten Prävention kardiovaskulärer Komplikationen ist die sog. Statinintoleranz (SI). Am häufigsten sind statinassoziierte muskuläre Schmerzen (SAMS). Sind andere Ursachen (z.B. Polymyalgia rheumatica), Wechselwirkungen (z.B. Makrolidantibiotika) sowie möglicher Noceboeffekte ausgeschlossen soll zunächst durch Reduzierung der Dosis oder Umsetzung auf ein anderes Statinpräparat die Weiterführung der Behandlung versucht werden. Bei einer Erhöhung des CK- Wertes auf > als das 5- fache des oberen Normalwertes soll laut FI die Statinbehandlung pausiert werden.

Vor einer Fortsetzung der Statintherapie soll eine Abschätzung des Nutzen- Risiko- Verhältnisses gemeinsam mit der Patientin/ dem Patienten erfolgen [5, 6].

## 2.2 Ezetimib

In der 2015 publizierten Studie IMPROVE-IT wurde untersucht ob Patientinnen und Patienten mit einem maximal 10 Tage zurückliegenden akuten Koronarsyndrom (ACS) von einer zusätzlichen Gabe von 10 mg des Cholesterinresorptionshemmer Ezetimib zu einer Basistherapie mit 40 mg Simvastatin profitieren. Als einzige Endpunktkomponente wurde die Rate nicht-tödlicher Myokardinfarkte gesenkt. Dieser Effekt war mit einer absoluten Risikoreduktion von 1,6% gering [7] . Daraus errechnet sich, dass 63 Patienten sieben Jahre zusätzlich mit Ezetimib behandelt werden müssen, um einen nichttödlichen Myokardinfarkt zu verhindern. Subgruppenanalysen zeigten, dass lediglich Patienten im Alter von 75 oder mehr Jahren sowie Patientinnen und Patienten mit Diabetes von der zusätzlichen Ezetimibtherapie profitierten. Eine Reduktion der

kardiovaskulären Mortalität und Gesamtmortalität wurde für Ezetimib bislang nicht nachgewiesen. Zum Nutzen von Ezetimib bei Monotherapie bzw. bei zusätzlicher Gabe zu einer Statin-hochdosis fehlen aussagefähige Daten [5] .

### 2.3 Bempedoinsäure

Der ATP- Citrat- Lyase (ACL) Inhibitor **Bempedoinsäure** ist seit 2020 als Monosubstanz und seit 2021 als Fixkombination mit Ezetimib adjuvant zu einer Diät für Erwachsene mit primärer Hypercholesterinämie zugelassen. Die Zulassung umfasst Statintoleranz oder die Eskalation einer bestehenden Statin-Therapie.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Simvastatin ist deren Dosis auf maximal 40mg/ Tag zu begrenzen.

In der randomisierten, doppelblinden Studie CLEAR- Outcomes wurde bei fast 14 000 Teilnehmern mit hohem kardiovaskulären Risiko oder manifester kardiovaskulärer Vorerkrankung untersucht, in welchem Ausmaß Bempedoinsäure kardiovaskuläre Ereignisse verhindert, wenn Statine nicht oder nur in sehr niedriger Dosis eingenommen wurden. Wesentliche Ergebnisse sind in der Tab. 2 dargestellt.

| Kardiovaskuläre Endpunkte    | HR (95 % CI); p-Wert          | ARR (Bempedoinsäure vs. Placebo) |
|------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|
| Gesamtmortalität             | HR 1,03 (0,90–1,18)           | + 0,2 % (6,2 % vs. 6,0 %)        |
| Kardiovaskuläre Mortalität   | HR 1,04 (0,88–1,24)           | + 0,1 % (3,8 % vs. 3,7 %)        |
| Myokardinfarkte*             | HR 0,77 (0,66–0,91); p < 0,01 | -1,1 % (3,7 % vs. 4,8 %)         |
| Schlaganfälle*               | HR 0,85 (0,67–1,07); p = 0,16 | -0,4 % (1,9 % vs. 2,3 %)         |
| Kardiovaskuläre Ereignisse** | HR 0,87 (0,79–0,96); p < 0,01 | -1,6 % (11,7 % vs. 13,3 %)       |

\* tödlich und nichttödlich

\*\* kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall, koronare Revaskularisation

ARR: absolute Risikoreduktion, HR: Hazard Ratio

Tab 2: Ausgewählte Ergebnisse CLEAR Outcomes Studie [5]

Das Auftreten von Myokardinfarkten wurde durch Bempedoinsäure signifikant gesenkt. Bei einer ARR von 1,1% müssen 91 Patienten insgesamt 3,4 Jahre behandelt werden, um einen Herzinfarkt zu verhindern. Der zusammengesetzte Endpunkt Kardiovaskuläre Ereignisse wurde ebenfalls signifikant reduziert (ARR 1,6%). Nicht beeinflusst wurden tödliche und nichttödliche Schlaganfälle sowie die Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität.

Nebenwirkungen unter Bempedoinsäure (vs. Placebo) in der CLEAR Outcomes Studie waren ein erhöhtes Risiko für Gicht (3,1% vs. 2,1%), Cholelithiasis (2,2% vs.1,2%) und renale Ereignisse (11,5% vs. 8,6%) [8] .

Es lässt sich aktuell auch mit den Ergebnissen der CLEAR Outcomes Studie nicht beurteilen, ob eine Kombination von Bempedoinsäure mit moderat- oder hochdosierter Statintherapie oder zusätzlich zu Ezetimib kardiovaskuläre Komplikationen verhindert [5] .

Bempedoinsäure ist zugelassen bei Statinintoleranz. Die Diagnose einer Statinintoleranz setzt voraus, dass mindestens zwei verschiedene Statine auch in niedriger Dosierung nicht vertragen wurden (nach AkdÄ).

Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35 SGB V wurde vom GBA weder für Bempedoinsäure noch für die Fixkombination mit Ezetimib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie das Vorliegen eines Zusatznutzens beschlossen [[https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure\\_D-601\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4785/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure_D-601_BAnz.pdf) [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15\\_AM-RL-XII\\_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib\\_D-602\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4786/2021-04-15_AM-RL-XII_Bempedoins%C3%A4ure-Ezetimib_D-602_BAnz.pdf)].

## 2.4 PCSK9-Inhibitoren Evolocumab / Alirocumab und Inclisiran

Im Rahmen der Frühen Nutzenbewertung durch den G-BA konnte für keinen der PCSK9-Inhibitoren oder Inclisiran ein Zusatznutzen in Bezug auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nachgewiesen werden.

Der G-BA hat daher die Verordnung von PCSK9-Inhibitoren sowie Inclisiran zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung laut **Anlage III, Arzneimittel-Richtlinie** eingeschränkt:

So sind diese Wirkstoffe „nicht“ verordnungsfähig

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

Dies gilt nicht für Patienten

- mit heterozygot familiärer oder nichtfamiliärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie bei therapierefraktären Verläufen, bei denen grundsätzlich trotz einer über einen Zeitraum von 12 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.
- Für Evolocumab zusätzlich nicht für Patienten mit familiärer, homozygoter Hypercholesterinämie, bei denen medikamentöse und diätetische Optionen zur Lipidsenkung ausgeschöpft worden sind.

In Bezug auf die **Wirtschaftlichkeit** einer lipidsenkenden Therapie ist festzuhalten, dass Bem-pedoinsäure nach Statinen und Ezetimib in Frage kommen kann und vorrangig gegenüber den deutlich teureren PCSK9-Hemmern bzw. Inclisiran oder Evinacumab in Erwägung zu ziehen ist [9] .

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Evolocumab, Alirocumab und 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 Fach-ärzte erfolgen. Bei Evolocumab zusätzlich durch Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit Zusatz-Weiterbildung Kinder-Endokrinologie und - Diabetologie, Kinder-Nephrologie oder Schwerpunkt Kinderkardiologie [4] .

### 3. Fazit

Auf Grund der überzeugenden Studienlage sind **Statine als die Mittel der ersten Wahl** einzu-ordnen. Für weitere Lipidsenker wie Anionenaustauscher, Ezetimib, Inclisiran, Evinacumab und PCSK9-Inhibitoren fehlen eindeutige und konsistente Belege zur Reduktion der kardiovaskulären und Gesamtmortalität wie sie für Statine vorliegen. Diese Wirkstoffe können daher nicht für den Ersteinsatz im Rahmen der kardiovaskulären Prävention empfohlen werden. Ihre Gabe kann erwogen werden in Kombination mit Statinen, oder als Alternative, wenn Statine kontrain-diziert oder unverträglich sind.

**Hinweis:** Die PCSK9-Inhibitoren Evolocumab, Alirocumab sowie Inclisiran werden im Rahmen der Richtwertprüfung nicht bei der Ermittlung der Richtwerte der betroffenen Fachgruppen be-rücksichtigt. Ihre Anwendung führt daher nicht zu einer statistischen Auffälligkeit, die Indikati-onsstellung kann jedoch in Form von Stichproben oder auf Einzelantrag von Krankenkassen überprüft werden. Es empfiehlt sich daher bei Verordnung zu Lasten der gesetzlichen Kranken-versicherung sowohl die Kriterien der Zulassung als auch die einschränkenden Kriterien der Verordnungsfähigkeit zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung in vollem Umfang zu beachten und die Indikationsstellung entsprechend dem Berufsrecht exakt zu dokumentieren.

Beachten Sie darüber hinaus die in der Anlage zur aktuellen Arzneimittelvereinbarung aufge-führten **Zielvereinbarungen zwischen der KVBW und den Krankenkassenverbänden** des Landes [10] .



## LITERATUR

---

[1] Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H, Schienkiewitz A, Ziese T, Nowossadeck E, Gößwald A, Busch MA. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Bundesgesundheitsbl. 2013; 56:661–7

[2] Schirmer B, Schuler J: Lipidstoffwechselstörungen. In: Ludwig W D, Mühlbauer B, Seifert R (Hrsg.): Arzneiverordnungs- Report 2022. Springer- Verlag 2023

[3] Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Hrsg.): NVL Chronische KHK Langfassung Version 6.0 (2022) <https://www.leitlinien.de/themen/khk/version-6>

[4] [https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen\\_2023-05-12.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/83-691-795/AM-RL-III-Verordnungsbeschränkungen_2023-05-12.pdf)

[5] Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft/ AkdÄ: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 2023 Version 2.0 <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung>

[6] Stürzebecher PE, Schumann F, Kassner U, Laufs U: Statinintoleranz und statinassoziierte Muskelschmerzen. Herz 3 (2022); 47: 204-211

[7] Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP et al.: Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2015; 372: 2387-2397.

[8] Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D et al.: Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med 2023; 388: 1353-1364.

[9] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg (Juli 2023) Verordnungsforum 66 <https://www.kvbawue.de/presse/publikationen/verordnungsforum>

[10] Kassenärztliche Vereinigung Baden-Württemberg - Zielvereinbarungen zur Arzneimittelvereinbarung 2023 Lipidsenker (S. 18: Bempedoinsäure, Inclisiran) <https://www.kvbawue.de/praxis/vertraege-recht/vertraege-von-a-z/arzneimittel/>