GBA
Gemeinsamer
Bundesausschuss

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

und

Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2026-B-194-z Obicetrapib

Stand: September 2026

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Obicetrapib zur Behandlung der primären familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	LDL-Apherese
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	<u>LDL-Apherese:</u> Richtlinie des G-BA zu Untersuchungs- und Behandlungsmethoden der vertragsärztlichen Versorgung - Ambulante Durchführung der Apheresen als extrakorporales Hämotherapieverfahren <u>Ezetimib</u>: – Therapiehinweis zu Ezetimib vom 17. Dezember 2009 mit Beschluss vom 22. November 2018 aufgehoben – IQWiG-Rapid Report zu Ezetimib <u>AM-RL Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach §35 a SGB V</u> • Evolocumab vom 2. September 2018 und 9. März 2016 • Alirocumab vom 2. Mai 2019 und 4. Mai 2016 • Bempedoinsäure/Ezetimib vom 15. April 2021 • Bempedoinsäure vom 15. April 2021 • Inclisiran vom 15. Juli 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Obicetrapib zur Behandlung der primären familiären Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
	AM-RL Anlage III: Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung 35. Lipidsenker 35a. Evolocumab 35b. Alirocumab 35c. Inclisiran
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	**Anwendungsgebiet** (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Obicetrapib C10AX22 Ubeslo	Ubeslo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: – in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist.
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (Statine), wie z.B.:	
Pravastatin C10AA03 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> Behandlung von primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie, zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht-pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliche Betätigung, Gewichtsabnahme) nicht ausreichend ist <u>Primäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität zusätzlich zu einer Diät bei Patienten mit mittlerer oder schwerer Hypercholesterinämie, und mit einem hohen Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses (siehe Abschnitt 5.1). <u>Sekundäre Prävention</u> Verringerung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität bei Patienten mit einem Myokardinfarkt (MI) oder instabiler Angina pectoris in der Anamnese, und entweder normalen oder erhöhten Cholesterinwerten zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). […] (FI Prava-Teva 2024-02)
Atorvastatin C10AA05	<u>Hypercholesterinämie</u>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
generisch	Die Anwendung von Atorvastatin Hennig ist zusätzlich zu einer Diät angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin-, LDL-Cholesterin-, Apo-Lipoprotein-B- und Triglyzeridspiegel bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab zehn Jahren mit Primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Familiärer Hypercholesterinämie (heterozygote Variante) oder Kombinierter (gemischter) Hyperlipidämie (entsprechend Typ IIa und IIb nach Fredrickson), wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen keine ausreichende Wirkung erbringen. Atorvastatin Hennig ist auch zur Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin bei Erwachsenen mit Homozygoter Familiärer Hypercholesterinämie angezeigt – entweder zusätzlich zu anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder falls solche Behandlungsmöglichkeiten nicht verfügbar sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, deren Risiko für ein erstes kardiovaskuläres Ereignis als hoch eingestuft wird, zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 5.1). (FI Atorvastatin Hennig 2024-08)
Fluvastatin C10AA04 generisch	Dyslipidämie Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu Diät, wenn die Diät und andere nicht-pharmakologische Behandlungen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) unzureichend sind. Sekundarprävention bei koronarer Herzkrankheit Sekundarprävention schwerwiegender unerwünschter kardialer Ereignisse bei Erwachsenen mit koronarer Herzkrankheit nach perkutaner Koronarintervention (siehe Abschnitt 5.1). (FI Fluvastatin ratiopharm 2021-11)
Rosuvastatin C10AA07 Rosuvastatin ratiopharm	Behandlung von Hypercholesterinämie Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie (Typ IIa einschließlich heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie) oder gemischter Dyslipidämie (Typ IIb), zusätzlich zu einer Diät, wenn das Ansprechen auf eine Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. Bewegung, Gewichtsreduktion) nicht ausreichend ist. Erwachsene, Jugendliche und Kinder ab 6 Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu einer Diät und anderen lipidsenkenden Maßnahmen (z. B. LDL-Apherese) oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	Vorbeugung schwerwiegender kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit erwartet hohem Risiko für erstmalige kardiovaskuläre Ereignisse (siehe Abschnitt 5.1), in Ergänzung der Korrektur anderer Risikofaktoren. (FI Rosuvastatin ratiopharm 2023-10)
Simvastatin C10AA01 generisch	<u>Hypercholesterinämie</u> Zur Behandlung der primären oder gemischten Hyperlipidämie begleitend zu Diät, wenn Diät und andere nicht pharmakologische Maßnahmen (z. B. körperliches Training und Gewichtsabnahme) allein nicht ausreichen. Zur Behandlung der homozygoten familiären Hypercholesterinämie (HoFH). Simva-Hennig wird begleitend zu Diät und anderen lipid-senkenden Maßnahmen (z. B. LDL [low density lipoprotein]-Apherese) angewandt oder wenn solche Maßnahmen nicht geeignet sind. <u>Kardiovaskuläre Prävention</u> Zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität bei Patienten mit manifester atherosklerotischer Herzerkrankung oder Diabetes mellitus, deren Cholesterinwerte normal oder erhöht sind. Begleitend zur Korrektur anderer Risikofaktoren und kardioprotektiver Therapie (siehe Abschnitt 5.1). (FI Simva-Hennig 2023-02)
Pitavastatin C10AA08 LIVAZO	Livazo ist angezeigt zur Senkung erhöhter Gesamtcholesterin (TC)- und LDL-C-Werte bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit primärer Hypercholesterinämie – einschließlich der heterozygoten familiären Hypercholesterinämie – und kombinierter (gemischter) Dyslipidämie, wenn sich mit diätetischen und sonstigen nicht-medikamentösen Maßnahmen kein ausreichendes Ansprechen erzielen lässt. (FI Livazo 2025-01)
Lovastatin C10AA02 generisch	1. Zur Senkung erhöhter Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Serum bei primärer Hypercholesterinämie in Verbindung mit diätetischen Maßnahmen, wenn Ernährungsumstellung oder andere nichtpharmakologische Maßnahmen alleine eine ungenügende Wirkung zeigten. 2. Zur Senkung erhöhter Plasmacholesterinspiegel bei kombinierter Hypercholesterinämie und Hypertriglyzeridämie, wenn die Behandlung des Plasmacholesterinspiegels im Vordergrund steht. 3. Zur Verhinderung des Fortschreitens einer Koronararteriensklerose bei Patienten mit erhöhten Plasmacholesterinspiegeln in Verbindung mit einer Diät. (FI Lovabeta, Lauer Taxe 2026-07)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Fibrate	
Fenofibrat C10AB05 generisch	Lipidil 200 mg ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerten, – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird, – bei gemischter Hyperlipidämie bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko zusätzlich zu einem Statin, wenn Triglycerid- und HDL-Cholesterinwerte nicht ausreichend kontrolliert werden können. (FI Lipidil 2022-04)
Bezafibrat C10AB02 generisch	Bezafibrat-ratiopharm® 200 mg Filmtabletten sind angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht-medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterinwerte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden. (FI Bezafibrat-ratiopharm 2014-04)
Gemfibrozil C10AB04 generisch	Gevilon ist angezeigt als unterstützende Behandlung neben einer Diät oder anderen nicht medikamentösen Therapien (z. B. sportlicher Betätigung, Gewichtsabnahme) für folgende Erkrankungen: – schwere Hypertriglyceridämie mit oder ohne niedrige HDL-Cholesterin-Werte – gemischte Hyperlipidämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird – primäre Hypercholesterinämie, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Primäre Prävention Reduktion der kardiovaskulären Morbidität bei Männern mit erhöhtem Nicht-HDL-Cholesterin, bei denen ein hohes Risiko eines ersten kardiovaskulären Ereignisses besteht, wenn ein Statin kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1).

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	(FI Gevilon 2024-07)
Anionenaustauscherharze (Gallensäurebinder)	
Colesevelam C10AC04 Cholestagel	Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A- (HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). (FI Cholestagel 2024-06)
Colestyramin C10AC01 Generisch	– Die gleichzeitige Anwendung von Colestyramin mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist. – Colestyramin als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird. – […] (FI Colestyramin-ratiopharm 2021-02)
PCSK9-Inhibitoren	
Evolocumab C10AX13 Repatha	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie oder und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDLC-Ziele nicht erreichen, oder – allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. <u>Bekannte atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung</u> Repatha wird bei Erwachsenen mit bekannter atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder periphere arterielle Verschlusskrankheit) zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren angewendet: – in Kombination mit einer maximal tolerierbaren Statin-Dosis mit oder ohne anderen lipidsenkenden Therapien, oder – allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist Zu Studienergebnissen bzgl. der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. […] (FI Repatha, 2025-12)
Alirocumab C10AX14 Praluent	<u>Primäre Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie:</u> Praluent ist, begleitend zu einer Diät, angezeigt zur Behandlung bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygote familiäre und nicht familiäre) oder gemischter Dyslipidämie und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 8 Jahren und älter mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH): – in Kombination mit einem Statin oder mit einem Statin und anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit einer maximal verträglichen Statintherapie die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen, oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. <u>Bestehende atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung:</u> Praluent ist angezeigt bei Erwachsenen mit bestehender atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankung zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos durch Verringerung der LDL-C-Werte zusätzlich zur Korrektur anderer Risikofaktoren: – in Kombination mit einer maximal verträglichen Statin-Therapie mit oder ohne andere lipidsenkenden Therapieprinzipien oder

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	– als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapieprinzipien bei Patienten mit einer Statin-Unverträglichkeit oder wenn Statine kontraindiziert sind. Zu Studienergebnissen bezüglich der Wirksamkeit auf LDL-C, kardiovaskuläre Ereignisse und die untersuchten Populationen siehe Abschnitt 5.1. (FI Praluent, 2025-10)
Inclisiran C10AX16 Leqvio	Leqvio wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie und bei Kindern und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie (HeFH) angewendet: - in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die Low Density Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Ziele nicht erreichen, oder - allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten mit Statin-Intoleranz oder für welche ein Statin kontraindiziert ist. (FI Leqvio, 2026-08)
Andere Lipidsenker	
Ezetimib C10AX09 Ezetrol	<u>Primäre Hypercholesterinämie</u> Ezetrol ist zusammen mit einem HMGCoA-Reduktase-Hemmer (Statin) eingenommen begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen die Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht. Eine Monotherapie mit Ezetrol ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie, bei denen ein Statin als ungeeignet erachtet oder nicht vertragen wird. <u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Ezetrol ist zusätzlich zu einer bestehenden Statintherapie oder initial in Kombination mit einem Statin angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte. […] (FI Ezetrol 2024-03)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
Ezetimib/ Simvastatin C10BA02 Inegy	<u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Inegy ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin. <u>Hypercholesterinämie</u> Inegy ist begleitend zu Diät angezeigt zur Anwendung bei Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: – Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht – Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden […] (FI Inegy 2024-03)
Ezetimib/ Atorvastatin C10BA05 Atozet	<u>Prävention kardiovaskulärer Ereignisse</u> Atozet ist angezeigt zur Risikoreduktion von kardiovaskulären Ereignissen (siehe Abschnitt 5.1) bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und akutem Koronarsyndrom in der Vorgeschichte, unabhängig von einer Vorbehandlung mit einem Statin. <u>Hypercholesterinämie</u> Atozet ist begleitend zu einer Diät angezeigt zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit primärer (heterozygoter familiärer und nicht familiärer) Hypercholesterinämie oder gemischter Hyperlipidämie, für die eine Therapie mit einem Kombinationspräparat geeignet ist: – Patienten, bei denen eine Therapie mit einem Statin allein nicht ausreicht – Patienten, die bereits mit einem Statin und Ezetimib behandelt werden […] (FI Atozet 2024-03)
ACL-Hemmer	
Bempedoinsäure C10AX15 Nilemdo	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Nilemdo wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet	
	– in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4) oder – als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist. (FI Nilemdo, 2025-05)
Bempedoinsäure/ Ezetimib C10BA10 Nustendi	<u>Hypercholesterinämie und gemischte Dyslipidämie</u> Nustendi wird angewendet bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: – in Kombination mit einem Statin bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib die Low-Density-Lipoprotein-Cholesterin (LDL-C)-Zielwerte nicht erreichen (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4), – als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können, – bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus Bempedoinsäure und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden. (FI Nustendi, 2025-05)

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Gemeinsamer Bundesausschuss

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2026-B-194z Obicetrapib (Beratung nach § 35a SGB V)

Auftrag von:	Abt. AM
Bearbeitet von:	Abt. FB Med
Datum:	4. September 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis 3
1 Indikation 4
2 Systematische Recherche 4
3 Ergebnisse 5
3.1 Cochrane Reviews 5
3.2 Systematische Reviews 5
3.3 Leitlinien 6
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie 23
Referenzen 26

Abkürzungsverzeichnis

AACE	American Association of Clinical Endocrinology
ACS	Akutes Koronarsyndrom
ASCVD	Atherosklerotisch kardiovaskuläre Erkrankungen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CV	Cardiovascular
CVD	Cardiovascular disease
ECRI	Emergency Care Research Institute
GBA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HDL	High-density lipoprotein
HDL-C	High density lipoprotein cholesterol
HeFH	Heterozygote familiäre Hypercholesterinämie
HoFH	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LDL	Low Density Lipoprotein
LDL-C	Low Density Lipoprotein cholesterol
Lp(a)	Lipoprotein (a)
LoE	Level of Evidence
MACE	Major cardiovascular events
MI	Myocardial Infarction
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PCSK	Proprotein convertasen subtilisin/kexin-9 inhibitors
PVD	Peripheral Vascular Disease (periphere arterielle Verschlusskrankheit)
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Primäre Hypercholesterinämie (heterozygot familiär oder nicht familiär) oder gemischte Dyslipidämie bei Erwachsenen.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hypercholesterinämie oder gemischte Dyslipidämie* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed*. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (*https://www.google.com*) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 05.08.2026 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 3.212 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten CR identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten SR identifiziert.

3.3 Leitlinien

Patel SB et al., 2025 [5].

American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline on Pharmacologic Management of Adults With Dyslipidemia.

Zielsetzung/Fragestellung

- This guideline focuses on critical aspects of risk assessment and the benefits and harms of newer pharmacologic treatment options for adults with dyslipidemia and their impact on individual patient-important atherosclerotic cardiovascular disease (ASCVD)-related outcomes.
- This 2025 clinical practice guideline serves as a focused update of the 2017 AACE Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft teilweise zu (keine Patientenvertretung).
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft nicht zu (keine Angaben).

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed (Medline), Cochrane Database of Systematic Reviews, and clinicaltrials.gov were searched for English-language studies published from database inception until November 7, 2023.
- An updated literature search was performed before review and approval by AACE leadership to identify any additional RCTs published before May 31, 2024.

LoE/GoR

Nach GRADE:

Table 1
American Association of Clinical Endocrinology Recommendation Grading System[a]

Recommendation type	Definition	Certainty of the evidence
Strong: AACE recommends for/against…	High confidence in the estimate of effect across outcomes. Most informed patients would choose the recommended option.	High ⊕⊕⊕⊕ Moderate ⊕⊕⊕◯
Conditional: AACE suggests for/against…	Lower confidence in the estimate of effect across outcomes. Patient choices may vary based on values and preferences.	Moderate ⊕⊕⊕◯ Low ⊕⊕◯◯
No recommendation		Very low ⊕◯◯◯ Insufficient
Good practice statement[b]	Ungraded guidance statements	None

[a] Adapted from GRADE system for assessing the certainty of evidence and developing evidence-based recommendations (Guyatt 2008, Balshem 2011, Alonso-Coello 2016)[25-27].
[b] Consistent with the GRADE methodology, good practice statements will be clear and actionable. Task forces will label good practice statements as ungraded, transparently report judgments that consider benefits and harms, and clearly document rationale of statement to indirect evidence.

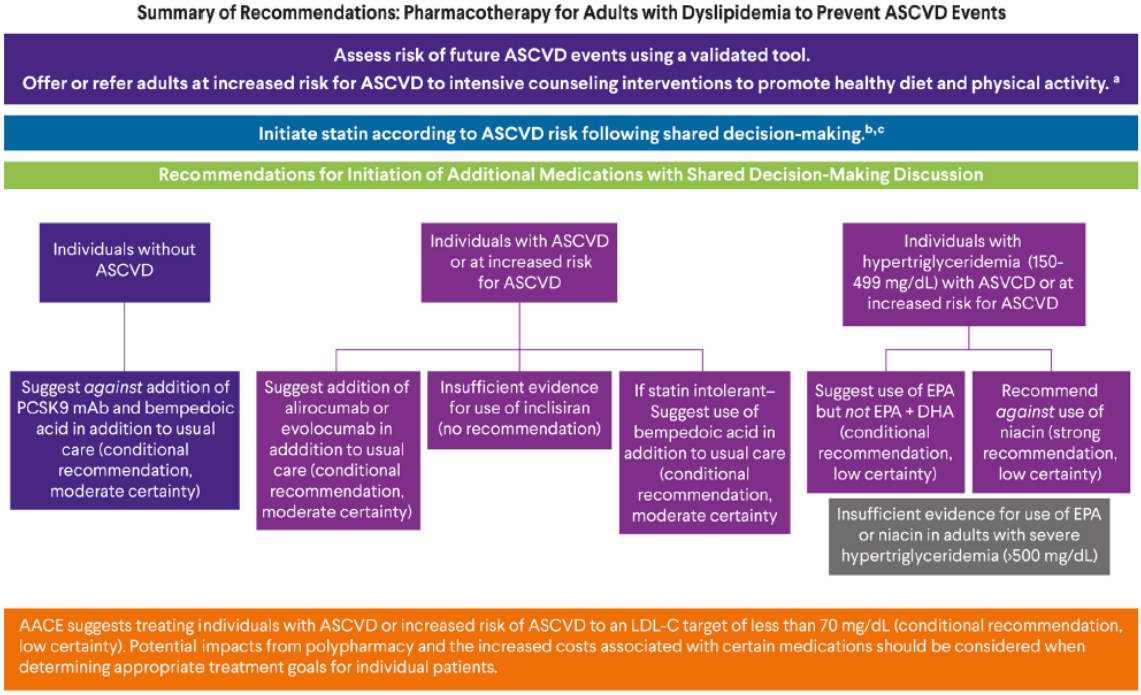
- The wording of the recommendations reflected the strength and direction of the recommendation, and the certainty of the evidence was listed parenthetically:

Example Language for GRADE Summary of Findings Tables

Example magnitude of effect	Wording used to describe the effect for an outcome	Certainty in the estimate of effect	Wording used to describe our certainty in the effect for an outcome
Absolute risk estimate is at or near MID	Trivial increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is… There is probably.. There may be..
Absolute risk estimate is larger than MID	Small to moderate increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is… There is probably.. There may be..
Absolute risk difference is substantially larger than MID	Large increase/decrease in the outcome	High Moderate Low	There is… There is probably.. There may be..

Abbreviation: MID = minimally important difference in absolute risk.
Adopted from GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions.[28]

Empfehlungen



The 2025 updated recommendations for additional medications were developed using the GRADE framework focused on patient-important outcomes including mortality, ASCVD events, and treatment discontinuations. Current evidence does not show meaningful improvement in prediction of ASCVD risk with the addition of non-traditional risk factors (i.e. CAC score, ApoB, or Lp(a)) to the risk model. Shared decision-making should include a discussion of the benefits and harms of individual medications, costs, resource utilization, and access to healthcare. For specific recommendations related to use of statins, refer to the 2022 AACE Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan and the 2022 USPSTF Recommendation Statement on Statin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease.[b,c]

[a] US Preventive Services Task Force. Behavioral Counseling Interventions to Promote a Healthy Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Cardiovascular Disease Risk Factors: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(4):367–374. doi:10.1001/jama.2022.10951
[b] Blonde L, Umpierrez GE, Reddy SS, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan—2022 Update. *Endocrine Practice*. 2022;doi:10.1016/j.eprac.2022.08.002
[c] US Preventive Services Task Force. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746–753: https://doi.org/10.1001/jama.2022.13044

Fig. Summary of Recommendations: Pharmacotherapy for Adults with Dyslipidemia to Prevent ASCVD Events.

PCSK9 Monoclonal Antibodies

Recommendation 2. In adults with dyslipidemia who are on maximally tolerated statins and have ASCVD or are at increased risk for ASCVD but who are not at goal (LDL-C <70 mg/dL), AACE suggests for the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Recommendation 3. In adults with dyslipidemia who do not have ASCVD and who may tolerate other lipid-lowering medications, AACE suggests against the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Table 5
Summary of Findings: Evolocumab Compared With Usual Care[a] for Adults With Dyslipidemia

Outcomes,[b] mean follow-up 1.7 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)[c]		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with evolocumab		
All-cause mortality	39 381 (17 RCTs)	RR 1.03 (0.90-1.17)	24 per 1000	1 more per 1000 (2 fewer to 4 more)	⨁⨁⨁⨁ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	38 413 (15 RCTs)	RR 1.04 (0.87-1.23)	14 per 1000	1 more per 1000 (2 fewer to 3 more)	⨁⨁⨁⨁ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	36 229 (10 RCTs)	RR 0.73 (0.66-0.82)	39 per 1000	11 fewer per 1000 (13 to 7 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High	Evolocumab results in a small reduction in myocardial infarction.
Stroke	35 575 (9 RCTs)	RR 0.79 (0.66-0.94)	16 per 1000	3 fewer per 1000 (5 to 1 fewer)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Evolocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	35 635 (10 RCTs)	RR 0.78 (0.71-0.85)	63 per 1000	14 fewer per 1000 (18 to 9 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful decrease in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	33 909 (14 RCTs)	RR 1.03 (0.90-1.17)	16 per 1000	0 fewer per 1000 (2 fewer to 4 more)	⨁⨁⨁⨁ High	Evolocumab does not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events, median follow-up 2.2 years	27 564 (1 RCT)	HR 0.58 (0.38-0.88)	4 per 1000	2 fewer per 1000 (3 to1 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High[e]	Evolocumab does not result in a clinically meaningful reduction in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; MID = minimally important difference; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.
[a] May include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.
[b] All outcomes were rated as critical except for PVD events, which were rated as important for clinical decision-making.
[c] The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
[d] The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference. An MID of 5 per 1000 participants was used for all outcomes except coronary revascularization, where an MID was set at 50 per 1000 participants.
[e] Prespecified post hoc analysis and reported in a separate publication.

Table 6
Summary of Findings: Alirocumab Compared With Usual Care[a] for Adults With Dyslipidemia

Outcomes,[b] mean follow-up 3.1 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)[c]		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with alirocumab		
All-cause mortality	27 147 (22 RCTs)	RR 0.83 (0.72-0.95)	33 per 1000	6 fewer per 1000 (9 to 2 fewer)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Alirocumab probably results in a trivial decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	26 294 (22 RCTs)	RR 0.86 (0.73-1.02)	23 per 1000	3 fewer per 1000 (6 to 0 fewer)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	25 326 (14 RCTs)	RR 0.76 (0.54-1.06)	74 per 1000	18 fewer per 1000 (34 fewer to 4 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Alirocumab probably results in a small reduction in myocardial infarction.
Stroke	24 753 (13 RCTs)	RR 0.75 (0.60-0.95)	13 per 1000	3 fewer per 1000 (5 to 1 fewer)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	24 753 (13 RCTs)	RR 0.90 (0.82-0.98)	74 per 1000	7 fewer per 1000 (13 to 1 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High	Alirocumab does not result in a clinically meaningful reduction in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	26 999 (19 RCTs)	RR 1.04 (0.93-1.17)	42 per 1000	2 more per 1000 (3 fewer to 7 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Alirocumab probably does not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events, median follow-up 2.8 years	18 924 (1 RCT)	HR 0.69 (0.54-0.89)	15 per 1000	5 fewer per 1000 (7 to 2 fewer)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d,e]	Alirocumab probably results in a trivial reduction in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; HR = hazard ratio; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.
[a] May include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.
[b] All outcomes were rated as critical except for PVD events, which were rated as important for clinical decision-making.
[c] The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
[d] The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference.
[e] Prespecified post hoc analysis and reported in a separate publication.

Hintergrund

Summary of the Evidence

The evidence informing the recommendations for evolocumab and alirocumab was derived from a published systematic review of moderate quality.51 For evolocumab, 17 RCTs were included in the review with 39 381 participants and a weighted mean follow-up of 1.7 years. For alirocumab, there were 22 trials with 27 097 partic ipants and a mean follow-up of 3.1 years. Not all trials contributed events for each outcome as some trials only reported on mortality or CV events as part of their safety analysis. Participants in the included trials comprised adults with LDL-C levels 70 mg/dL or as high as 160 mg/dL on statin or on no statin, with or without CVD, with or without heterozygous familial hypercholesterolemia (HeFH) and with or without DM.[51] A small trial (N 49) with evolocumab in patients with homozygous familial hypercholes terolemia (HoFH) was also included.[52] While all trials were pla- cebo-controlled, participants were continued on other lipid- lowering medications including statins (if tolerated) and ezetimibe as indicated by their CV risk status.

Most of the events used to build the evidence profile and to inform the judgments in the Evidence-to-Decision Framework came from 2 single large RCTs with prespecified CV outcomes: FOURIER (N 27 594)[53] for evolucumab with a median follow- up of 2.2 years, and ODYSSEY OUTCOMES (N 18 924)[54] for alirocumab with 2.8 years of median follow-up. Participants in these 2 secondary prevention trials had LDL-C of 70 mg/dL on statin with or without ezetimibe at the time of enrollment. In FOURIER, participants had stable CVD (>3 years since their last MI or ischemic stroke) and if randomized to evolocumab received either 140 mg every 2 weeks or 420 mg subcutane- ously every 4 weeks.[53] ODYSSEY OUTCOMES enrolled adults with a recent history of acute coronary syndrome (median of 2.6 months since their acute event).[54] Alirocumab was administered at a dose of 75 mg subcutaneously every 2 weeks with adjust- ments during follow-up to keep the LDL-C in the 25 to 50 mg/dL range. It is important to note that the effects of evolocumab and alirocumab on PVD outcomes were informed by prespecified post hoc analyses from the FOURIER trial for evolocumab and from ODYSSEY OUTCOMES for alirocumab.[55,56]

The summary of the certainty of evidence and magnitude of effects is shown in the Summary of Findings for evolocumab (Ta ble 5) and for alirocumab (Table 6). […]

Overall, there was moderate certainty of evidence for evolocumab based on the lowest level of certainty across the critical out- comes, which included stroke. Based on the summary estimates of effect from the included RCTs, the task force determined that evolocumab does not result in a clinically meaningful difference in the risk of all-cause mortality, CV-related mortality, stroke, coronary revascularization, PVD events, or discontinuation due to adverse events compared with usual care. The addition of evolocumab to usual care leads to a small decrease in risk of MI. For alirocumab, the certainty of evidence was moderate across all outcomes. The task force determined that it does not result in a clinically meaningful difference in the risk of CV-related mortality, stroke, coronary revascularization, or discontinuation due to adverse effects but does lead to a small decrease in the risk of MI and trivial reductions in PVD events and all-cause mortality when compared with usual care.

Benefits and Harms

CV events with evolocumab and alirocumab were slightly lower than events observed with usual care alone, with the greatest difference of 14 fewerper 1000 participants (95% confidence interval [CI] 18 to 9

fewer) reported for coronary revascularizations in the case of evolocumab and 18 fewer per 1000 participants (95% CI 34 fewer to 4 more) forMIwith alirocumab.However, thesedecreasesdidnot reach the clinicallymeaningful threshold set by the task force. The absolute risk difference when adding evolocumab to treatment with or without statin for MIwas 11 fewer per 1000 participants (95% CI 13 to 7 fewer) and,when adding alirocumab for coronary revascularization, 7 fewer (95% CI 13 to 1 fewer) per 1000 participants. For stroke prevention, the risk difference for evolocumab and alirocumab was similarwith3 fewerevents (95%CI5to1 fewer)per1000 participants.

The risk difference for PVD events was 2 fewer events per 1000 participants (95% CI 3 to 1 fewer)with evolocumab and 5 fewer per 1000 participants (95% CI 7 to 2 fewer) with alirocumab. While the addition of alirocumab to usual care led to 6 fewer all-cause deaths per 1000 participants (95% CI 9 to 2 fewer), evolocumab did not result in a clinically meaningful decrease in risk of all-cause or CV mortality rates, ranging from 2 fewer to 4 more deaths. The increase in the number of participants discontinuing treatment due to adverse events was not clinically meaningful for the addition of evolocumab (range from2 fewer to 4more) or alirocumab (range from3 fewer to 7 more) when compared with usual care alone. It is important to note that the rates of events per 1000 participants are not comparable across the 2 PCSK9 inhibitors because the studies providing the evidence for each agent differed in terms of population and duration of follow-up.

The task force judged there to be small desirable effects based on the small decrease observed for MI with the addition of evolocumab and alirocumab compared with placebo. The undesirable effectswere based on the number of participants who discontinued treatment due to adverse events, which were judged to be trivial and consisted mainly of local injection site reactions. Overall, the balance of benefits and harms was judged to be small and slightly favored the use of evolocumab or alirocumab in addition to usual care.

Referenzen

51. Guedeney P, Giustino G, Sorrentino S, et al. Efficacy and safety of alirocumab and evolocumab: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Eur Heart J. 2019;43(7):e17ee25. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz430

52. Raal FJ, Honarpour N, Blom DJ, et al. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolaemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2015;385(9965):341e350. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61374-x

53. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017;376(18): 1713e1722. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615664

54. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. N Engl J Med. 2018;379(22): 2097e2107. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801174

55. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al. Peripheral artery disease and venous thromboembolic events after acute coronary syndrome: role of lipoprotein(a) and modification by alirocumab: prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. Circulation. 2020;141(20):1608e1617. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046524

56. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, et al. Low-density lipoprotein cholesterol lowering with evolocumab and outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the FOURIER trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 2018;137(4):338e350. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.032235

Inclisiran

Recommendation 4. There is insufficient evidence to make a recommendation for or against the use of inclisiran.

(No recommendation, insufficient evidence)

Table 7
Summary of Findings: Inclisiran Compared With Usual Care[a] for Adults With Dyslipidemia

Outcomes,[b] follow-up 30-77 weeks	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)[c]		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with inclisiran		
All-cause mortality	3739 (4 RCTs)	OR 1.01 (0.59-1.71)	15 per 1000	0 fewer per 1000 (6 fewer to 10 more)	⨁⨁◯◯ Low[d,e]	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	3655 (3 RCTs)	OR 1.11 (0.56-2.23)	8 per 1000	1 more per 1000 (4 fewer to 10 more)	⨁⨁◯◯ Low[d,e]	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Stroke	3174 (2 RCTs)	OR 0.69 (0.11-4.21)	9 per 1000	3 fewer per 1000 (8 fewer to 29 more)	⨁⨁◯◯ Low[d,e,f]	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Myocardial infarction	3655 (3 RCTs)	OR 0.85 (0.36-1.98)	23 per 1000	3 fewer per 1000 (14 fewer to 21 more)	⨁⨁◯◯ Low[d,e]	Inclisiran may not result in a clinically meaningful decrease in myocardial infarction.
Discontinuation due to adverse events	3737 (4 RCTs)	OR 1.21 (0.77-1.88)	20 per 1000	4 more per 1000 (4 fewer to 17 more)	⨁⨁◯◯ Low[d,e]	Inclisiran may not result in a clinically meaningful increase in discontinuation due to adverse events.
Coronary revascularization	Not measured					
PVD events	Not measured					

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; OR = odds ratio; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.
[a] Usual care may include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.
[b] All outcomes were rated as critical except for peripheral vascular disease events, which were rated as important for clinical decision-making.
[c] The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
[d] The systematic review authors rated the trials as high risk of bias for incomplete reporting and selective reporting of lipid outcomes. The task force judged that these concerns did not apply to this outcome so chose not to rate down for risk of bias.
[e] Rated down 2 levels as there were relatively few events and the CI includes appreciable benefit and harm.
[f] There were few events and 2 studies included for this outcome, leading to the potential for the I^2 value to be overestimated so the task force did not rate down for inconsistency.

Hintergrund

Summary of the Evidence

The evidence informing the recommendations for inclisiranwas derived from a published systematic review of moderate quality.69 The systematic review included 4 RCTs, reported in 3 publications, with LDL-C reduction endpoints that also reported CV events or mortality as part of the safety analyses.70-72 The trials included 4226 participants, with a time of follow-up ranging from 8 to 77 weeks. ORION 1, 9, 10, and 11 were the major trials that contributed to the evidence profile. The latter 3 were phase 3 clinical trials that tested inclisiran at the currently approved dose of 284 mg for a period of 18 months.70,72 Participants in the trials included adults at increased risk for CV events who were taking maximally tolerated statin doses, or on no statin due to intolerance, and who had elevated LDL-C levels (_70 mg/dL if with ASCVD; _100 mg/dL if with an ASCVD risk equivalent). Individuals with ASCVD equivalent included those with HeFH, T2D, or a predicted 10-year risk of >20% using FRS for CVD or equivalent. While all trials were placebo-controlled, participants were allowed to continue use of other lipid-lowering medications such as statins (if tolerated) and ezetimibe.

The phase 3 clinical trials contributed to all but 2 of the CV and mortality outcomes of interest (all-cause mortality, CV mortality, stroke, and MI) that were reported as part of their safety analysis. Moreover, the event rates of the reported outcomes of interest were low. None of the trials in the meta-analysis reported incidence of PVD events or coronary revascularization, so these outcomes were not included in the evidence profile.

Overall, there were few trials and events and the CIs included appreciable potential benefit and harm, which led the task force to rate the certainty of evidence as low. Given the uncertainty and limited evidence base, the task force determined there was insufficient evidence at this time to make a recommendation for or against the use of inclisiran. Moreover, the task force awaits the completion of longer-term studies to better understand the impact of inclisiran on CV events and mortality. The summary of the certainty of evidence and magnitude of desirable and undesirable effects are shown in the Summary of Findings table (Table 7 and Appendix G).

Benefits and Harms

The summary of evidence shows no clinically important differences in mortality and CV events with the addition of inclisiran to usual care compared with usual care alone. As shown below, the greatest difference in absolute risk was 3 fewer strokes per 1000 participants (95% CI 8 fewer to 29 more) and 3 fewer MIs per 1000 participants (95% CI 14 fewer to 21 more); however, these decreases are not clinically meaningful. Similarly, the addition of inclisiran made no clinically meaningful difference in all-cause mortality and CV-related mortality with absolute risk rates ranging from 6 fewer but up to 10 more deaths per 1000 individuals. The task force judged the desirable effects to be trivial based on the current data.

The estimate of undesirable effects was derived from the number of participants who discontinued treatment with inclisiran due to adverse events. Adverse events reported in trials included injection site

reactions and bronchitis. The task force judged the undesirable effects to be trivial (range from 4 fewer to 17 more treatment discontinuations per 1000 individuals).

Referenzen

69. Cicero AFG, Fogacci F, Zambon A, Toth PP, Borghi C. Efficacy and safety of inclisiran a newly approved FDA drug: a systematic review and pooled analysis of available clinical studies. Am Heart J Plus. 2022;13:100127. https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2022.100127

70. Raal FJ, Kallend D, Ray KK, et al. Inclisiran for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. N Engl J Med. 2020;382(16):1520e1530. https://doi.org/10.1056/nejmoa1913805

71. Ray KK, Landmesser U, Leiter LA, et al. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2017;376(15): 1430e1440. https://doi.org/10.1056/nejmoa1615758

72. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. N Engl J Med. 2020;382(16):1507e1519. https://doi.org/10.1056/nejmoa1912387

Bempedoic Acid

Recommendation 5. In adults with dyslipidemia who are statinintolerant and have ASCVD or are at increased risk for ASCVD, AACE suggests for the use of bempedoic acid in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Recommendation 6. In adults with dyslipidemia who do not have ASCVD and can tolerate other lipid-lowering medications, AACE suggests against the use of bempedoic acid in addition to usual care.

(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

Table 8
Summary of Findings: Bempedoic Acid Compared With Usual Care[a] for Adults With Dyslipidemia

Outcomes,[b] follow-up 12 weeks to 3.4 years	No. of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)[c]		Certainty of the evidence (GRADE)	What happens
			Risk with usual care	Risk with bempedoic acid		
All-cause mortality	17 865 (6 RCTs)	RR 1.19 (0.73-1.93)	52 per 1000	10 more per 1000 (14 fewer to 48 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Bempedoic acid probably does not result in a clinically meaningful decrease in all-cause mortality.
CV-related mortality	17 323 (4 RCTs)	RR 1.05 (0.89-1.24)	32 per 1000	2 more per 1000 (4 fewer to 8 more)	⨁⨁⨁⨁ High	Bempedoic acid does not result in a clinically meaningful decrease in CV-related mortality.
Myocardial infarction	17 383 (5 RCTs)	RR 0.76 (0.65-0.89)	44 per 1000	11 fewer per 1000 (15 to 5 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High	Bempedoic acid results in a small reduction in myocardial infarction
Stroke	17 323 (4 RCTs)	RR 0.87 (0.69-1.08)	20 per 1000	3 fewer per 1000 (6 fewer to 2 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Bempedoic acid probably does not result in a clinically meaningful decrease in stroke.
Coronary revascularization	17 924 (7 RCTs)	RR 0.82 (0.73-0.92)	70 per 1000	13 fewer per 1000 (19 to 6 fewer)	⨁⨁⨁⨁ High	Bempedoic acid does not result in a clinically meaningful reduction in coronary revascularization.
Discontinuation due to adverse events	17 323 (4 RCTs)	RR 1.21 (1.01-1.45)	99 per 1000	21 more per 1000 (1 to 45 more)	⨁⨁⨁◯ Moderate[d]	Bempedoic acid probably results in a moderate increase in discontinuation due to adverse events.
PVD events	3353 (3 RCTs)	RR 0.41 (0.18-0.96)	11 per 1000	6 fewer per 1000 (9 fewer to 0 fewer)	⨁⨁◯◯ Low[e]	Bempedoic acid may result in a trivial decrease in PVD events.

Abbreviations: CI = confidence interval; CV = cardiovascular; PVD = peripheral vascular disease; RCT = randomized controlled trial; RR = risk ratio.
[a] Usual care may include nutrition and physical activity interventions, statins, ezetimibe, or other medications.
[b] All outcomes were rated as critical except for peripheral vascular disease events, which were rated as important for clinical decision-making.
[c] The risk in the intervention group (and its 95% CI) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
[d] The CI for the pooled effect estimate crossed the threshold for a clinically important difference.
[e] Rated down 2 levels as there were relatively few events and the CI includes appreciable benefit and harm.

Hintergrund
Summary of the Evidence
The evidence informing the recommendations for bempedoic acid (BA) was derived from a meta-analysis of 7 RCTs involving 17 924 participants and a length of follow-up ranging from 4 weeks to 3.4 years.74-80 Populations included in all trials were adults with elevated LDL-C, with or without HeFH, with or without CVD, on maximally tolerated statins. The CLEAR trials assessed the effects of the currently approved bempedoic dose of 180 mg a day.74,76,78,79 Statin use varied across these trials, ranging from 8%79 to 99%.80 The CLEAR Outcomes trial,79,81 with 13 970 participants, 70% of them with established ASCVD and only 22% on statin therapy, contributed the majority of the events. The following outcomes were assessed: all-cause mortality, CV-related mortality, any MI, any stroke, coronary revascularization, and discontinuation due to adverse events. The outcome of PVD was reported in all trials except one79 as noncoronary revascularization.
The summary of the certainty of evidence and magnitude of effects is shown in the Summary of Findings table (Table 8). The full GRADE evidence profile can be found in Appendix H.
Overall, there was moderate certainty of evidence based on the critical outcomes of all-cause mortality, stroke, and treatment discontinuation. The outcome of PVD events was rated as low certainty of evidence; however, it was judged as important but not critical for decision-making by the task force.
Benefits and Harms

The Summary of Findings show that there is likely no clinically relevant reduction in all-cause mortality, CVD-related mortality, stroke, or coronary revascularization with use of BA. However, BA results in a small reduction in MI. Absolute risk rates with BA per 1000 participants ranged from 14 fewer to 48 more for all-cause deaths, 4 fewer to 8 more for CV deaths, and 6 fewer to 2 more for strokes. BA resulted in 11 fewer MIs (95% CI 15 to 5 fewer) and 6 fewer PVD events (9 to 0 fewer) per 1000 participants. The estimate of undesirable effects was derived from the number of participants who discontinued treatment with BA due to adverse events. Examples of adverse events reported in the trials included occurrences of gout, cholelithiasis, and tendon rupture.

The absolute risk rate for treatment discontinuation with BA was deemed moderate with 21 more discontinuations due to adverse events per 1000 participants (95% CI 1 to 45 more). When evaluating the overall evidence, task force members placed more value on the potential decrease in MI and PVD events than on the potential harm from adverse events. The task force judged the balance to favor the use of BA in addition to usual care for adults with elevated LDL-C levels on maximally tolerated statin who have ASCVD or are at high-risk for ASCVD and recommended that those individuals be informed of the potential adverse events.

Referenzen

74. Ballantyne CM, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid added to ezetimibe in statin-intolerant patients with hypercholesterolemia: a randomized, placebo-controlled study. Atherosclerosis. 2018;277: 195e203. https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.002

75. Ballantyne CM, Laufs U, Ray KK, et al. Bempedoic acid plus ezetimibe fixeddose combination in patients with hypercholesterolemia and high CVD risk treated with maximally tolerated statin therapy. Eur J Prev Cardiol. 2020;27(6):593e603. https://doi.org/10.1177/2047487319864671

76. Goldberg AC, Leiter LA, Stroes ESG, et al. Effect of bempedoic acid vs placebo added to maximally tolerated statins on low-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk for cardiovascular disease: the CLEAR Wisdom randomized clinical trial. JAMA. 2019;322(18):1780e1788. https://doi.org/10.1001/jama.2019.16585

77. Gutierrez MJ, Rosenberg NL, Macdougall DE, et al. Efficacy and safety of ETC-1002, a novel investigational low-density lipoprotein-cholesterol-lowering therapy for the treatment of patients with hypercholesterolemia and type 2 diabetes mellitus. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34(3):676e683. https://doi.org/10.1161/atvbaha.113.302677

78. Laufs U, Banach M, Mancini GBJ, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia and statin intolerance. J Am Heart Assoc. 2019;8(7):e011662. https://doi.org/10.1161/JAHA.118.011662

79. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. N Engl J Med. 2023;388:1353e1364. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2215024

80. Ray KK, Bays HE, Catapano AL, et al. Safety and efficacy of bempedoic acid to reduce LDL cholesterol. N Engl J Med. 2019;380(11):1022e1032. https://doi.org/10.1056/nejmoa1803917

81. Bays HE, Bloedon LT, Lin G, et al. Safety of bempedoic acid in patients at high cardiovascular risk and with statin intolerance. J Clin Lipidol. 2024;18(1): e59ee69. https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.10.011

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 2025 [1, 2, 3, 4].

Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention. S3-Leitlinie, Langfassung, Vers. 2.3.

Zielsetzung/Fragestellung

- Primäres Ziel der Leitlinie ist die Optimierung von Beratung und Entscheidungsfindung: Patient*innen und Ärzt*innen sollen darin unterstützt werden, gemeinsam und auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz zu verschiedenen Handlungsoptionen zu entscheiden und dabei die individuellen und subjektiven, behandlungsrelevanten Bedürfnisse und Präferenzen der Patient*innen zu berücksichtigen.
- Weitere Zielsetzungen lauten:
    - Überdiagnostik und Überversorgung bei geringem kardiovaskulärem Risiko vermeiden;
    - Personen mit einem deutlich erhöhten kardiovaskulären Risiko identifizieren und gemeinsam mit ihnen Schritte zu dessen Senkung erarbeiten; die Erkrankungs- und
    - Sterberate an kardiovaskulären Erkrankungen senken.
- Zielgruppe der Leitlinie sind erwachsene Personen, die im Rahmen der **kardiovaskulären Primärprävention (d.h. ohne bereits manifeste kardiovaskuläre Erkrankung)** auf hausärztlicher Versorgungsebene beraten bzw. behandelt werden. Die besonderen Belange von Menschen mit Diabetes mellitus, Menschen unterschiedlicher Altersgruppen, Menschen mit Migrationshintergrund und Menschen mit zwei oder mehr chronischen Erkrankungen wurden, soweit möglich, herausgearbeitet und berücksichtigt.

Methodik

<u>Grundlage der Leitlinie</u>

- Repräsentatives Gremium; trifft zu.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft teilweise zu.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert; trifft zu.

<u>Recherche/Suchzeitraum:</u>

- Initial erfolgte ein systematischer Review von Leitlinien. Wurden im Rahmen des LL-Reviews hochwertige, d.h. mit niedrigen Verzerrungsrisiko basierend auf der Einschätzung mit dem ROBIS-Tool behaftete Übersichtsarbeiten und Evidenzsynthesen identifiziert, wurden diese als Ausgangspunkt für weitere Recherchen bzw. zur Beantwortung der Schlüsselfragen genutzt. Die Autor*innen entschieden in enger Abstimmung mit den Mitgliedern der Leitliniengruppe, ob Aktualisierungen der vorliegenden Recherchen oder De-Novo-Recherchen notwendig waren.
- Zu dem relevanten Kapitel 9.1 der Leitlinie (Cholesterinsenkung) wurden neben dem Leitlinienreview auch de novo Recherchen in Medline über PubMed und Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL), 09/10 2023, durchgeführt.

LoE/GoR

GRADE:

- Sehr gering: Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.
- Gering: Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Moderat: Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass weitere Forschung einen wichtigen Einfluss auf unser Vertrauen in den Effektschätzer hat und diesen wahrscheinlich ändert.
- Hoch: Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass weitere Forschung unser Vertrauen in den Effektschätzer verändert.

Kodierung der Empfehlungsstärke

Kode	Empfehlungsstärke
A	hohe Empfehlungsstärke – soll / soll nicht
B	mittlere Empfehlungsstärke – sollte / sollte nicht
0	niedrige Empfehlungsstärke - kann

Empfehlungen

9.1-5 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024

Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko ≥20%/10 Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden.

Empfehlungsgrad: 0

Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.

9.1-5 Empfehlung evidenzbasiert neu 2024		
Wenn der Abbruch einer Statintherapie wegen Unverträglichkeit oder Nebenwirkungen indiziert ist, kann bei einem kardiovaskulären Risiko ≥20%/10 Jahre eine alternative Medikation mit Ezetimib oder Bempedoinsäure oder Fibraten empfohlen werden. Zur Wirksamkeit der PCSK9-Hemmer* im Hinblick auf kardiovaskuläre Endpunkte kann bei Menschen in der Primärprävention keine evidenzbasierte Aussage gemacht werden. * Verordnung zu Lasten der GKV nur zulässig bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer Lipid-Apherese.	Empfehlungsgrad 0	Dissens: Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen dieser Empfehlung nicht zu. Die Begründung findet sich unter dem Empfehlungskasten.
Qualität der Evidenz nach Endpunkten (272–276)		
Für den Vergleich Ezetimib als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06])[1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI: 0,87; 1,09]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Krebserkrankungen (RR 1,01 [95% KI: 95% 0,92; 1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Frakturen (RR 1,01 ([95% KI: 0,92-1,11])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,48 [95% KI: 0,58; 3,81])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,88 ([95% KI: 0,61; 1,20])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Für den Vergleich Bempedoinsäure als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90; 1,18])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse[3] (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Herzinfarkt (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 0,91])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Letaler und nicht letaler Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Schwere unerwünschte Nebenwirkungen (25,2% versus 24,9%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Nebenwirkung mit der Folge des Studienabbruchs (10,8% versus 10,4%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Renale Ereignisse (11,5% versus 8,6%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Gicht (3.1% versus 2.1%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Cholelithiasis (2,2 versus 1,2%)	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Muskelbeschwerden (5,6% versus 6,8%)	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Für den Vergleich Fibrate als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Kardiovaskuläre Ereignisse[3] (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Therapieabbruch wegen Nebenwirkungen (RR 1,38 [95% KI: 0,71; 2,68])	Sehr gering (⊕⊖⊖⊖)	
Für den Vergleich PCSK9-Hemmer als Monotherapie versus Placebo/keine lipidsenkende Medikation		
Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 0,1,03])[1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,85; 1,07]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]) [1]	moderat (⊕⊕⊕⊖)[2]	
Nicht-tödlicher Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI: 0,64; 0,85]) [1]	gering (⊕⊕⊖⊖)[2]	
Therapieabbruch infolge Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19])	gering (⊕⊕⊖⊖)	
Therapieabbruch infolge Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74])	moderat (⊕⊕⊕⊖)	
Neurokognitive Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Inzidenter Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93; 1,07])	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen: 0,26% [95% KI: 0,19; 0,35%]	hoch (⊕⊕⊕⊕)	
[1] Ergebnisse einer Netzwerkanalyse, Angaben zu PCSK9-Hemmer beruhen ausschließlich und Angaben zu Ezetimib überwiegend auf Daten aus der Sekundärprävention; [2] Einschätzung der Qualität der Evidenz bezieht auf Personen mit einem kardiovaskulärem Risiko 5-15% über 5 Jahre bzw. mit 3-4 Risikofaktoren; [3] Tod infolge kardiovaskulärer Ursache, nicht-tödlicher Herzinfarkt oder Schlaganfall; [4] Tod infolge koronarer Ursache oder nicht-tödlicher Herzinfarkt		
Ergebnis Konsensverfahren: Konsens		

Begründung der Empfehlung:

Für keine der genannten Substanzen gibt es bei einer nach Einschätzung der DEGAM-Autor*innengruppe geringen bis moderaten Aussagesicherheit der Evidenz Belege, dass die kardiovaskuläre oder die Gesamtmortalität reduziert wird. Für Ezetemib und PCSK9-Hemmer schätzt die Leitliniengruppe die Aussagesicherheit der Evidenz als gering bis moderat ein, dass das Risiko für nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert wird. Für Fibrate und Bempedoinsäure schätzt die Leitliniengruppe die Aussagekraft als moderat ein, dass die Risiken für tödliche und nichttödliche Herzinfarkte bzw. Schlaganfälle reduziert werden. Im Einzelfall- insbesondere bei sehr hohem individuellem Risiko- kann ein Therapieversuch damit gerechtfertigt sein. Dabei sollte die in der Empfehlung genannte Reihenfolge berücksichtigt werden.

Neben der dargelegten Evidenz waren für die Leitliniengruppe folgende Aspekte maßgeblich für die Empfehlung(-sstärke):

- Mit Ezetimib und Fibraten gibt es die meisten klinischen Erfahrungen.
- Die Effektschätzer für Ezetimib und PCSK9-Hemmer beruhen im Wesentlichen auf Daten aus der Sekundärprävention bzw. auf den Daten von Studien, in denen beide Medikamente nicht statt, sondern in Kombination mit einem Statin gegebenen wurden.
- Nur für Bempedoinsäure gibt es direkte Evidenz für die Gruppe der Personen mit Statinunverträglichkeit oder Ablehnung einer Statintherapie. Diese Evidenz beruht allerdings auf einer einzigen Studie, in die sowohl Personen mit und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen worden waren. Zudem gab es Hinweise auf relevante unerwünschte Wirkungen, insbesondere renale Ereignisse, Gicht und Cholelithiasis.
- PCSK9-Hemmer dürfen laut der Arzneimittelrichtlinie zu Lasten der GKV nur bei Personen mit heterozygot familiärer oder nicht-familiärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie und Indikation zu einer LDL-Apherese verordnet werden (277).
- Die Therapiekosten für PCSK9-Hemmer und Bempedoinsäure sind deutlich höher als die für Ezetimib und Fibrate.
- Fibrate wirken vornehmlich über die Senkung erhöhter Triglycerid- und die Erhöhung niedriger HDL-Werte. Die Senkung des LDL-C ist im Vergleich zu anderen Lipidsenkern geringer ausgeprägt.

Dissensdarstellung der DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR:

Die Fachgesellschaften DGK, DGIM, DDG, DHL, DGSP und DGPR stimmen der oben genannten Empfehlung 9.1-5 nicht zu und begründen dies wie folgt (Der anschließende Text im Kasten wurden unter den Mandatstragenden der sechs Fachgesellschaften abgestimmt):

Analog zu den Dissenserläuterungen zu Empfehlung 9.2-2 plädieren die genannten Fachgesellschaften auch hier für eine kardiovaskuläre Risikoschwelle von 10%/10 Jahre.

Die genannten Fachgesellschaften teilen die Auffassung, dass Ezetimib oder Bempedoinsäure bei Menschen mit Statinintoleranz eine sinnvolle medikamentöse Behandlungsalternative darstellen.

Fibrate sind jedoch vor allem vor dem Hintergrund anderer Behandlungsoptionen nicht als sinnvoller Ersatz von Statinen anzusehen. Daher werden Fibrate aufgrund der sehr geringen Evidenz in einigen Leitlinien nicht mehr routinemäßig in der Primärprävention empfohlen (77,80,275,278).

Ezetimib und Bempedoinsäure können als Ersatz für Statine z.B. bei Unverträglichkeit auch in der Primärprävention eingesetzt werden. Beide Substanzen werden aber auch als sinnvolle Kombinationspartner für Statine im Rahmen einer zielgerichteten LDL-Cholesterin-Senkung gesehen (279,280).

Zudem wird die fehlende Aussage zu PCSK9-Hemmer methodisch nicht unterstützt. Zu großen Subgruppen aus RCTs zu Personen ohne Myokardinfarkt und mit hohem kardiovaskulärem Risiko allerdings mit erwiesener Arteriosklerose liegen so positive Studienergebnisse für diese Substanzen vor, dass die Gabe von PCSK9-Hemmern bei klinischer Indikation auch im Präventivbereich nicht ausgeschlossen werden sollte (281).

Hintergrund
Ezetimib

Zur Beantwortung der Frage zu Nutzen und Schaden von Ezetimib als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (273,274).

Die Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von Ezetimib (und PCSK9-Hemmern) für Erwachsene in der Primär- und Sekundärprävention und unterscheidet zwei

Interventionsszenarien: die Gabe von Ezetimib zusätzlich zu Statinen und die Gabe von Ezetimib als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit.
Die Datengrundlage bildeten insgesamt 14 RCTs (83.660 Studienteilnehmende), die unterschiedliche Kombinationen untersuchten: PCSK9-Henmmer versus Kontrolle, Ezetimib versus Kontrolle oder PCSK9-Hemmer versus Ezetimib, wobei unterschiedliche Hintergrundtherapien, die in beiden Studienarmen zum Einsatz kamen, erlaubt waren. Fünf Studien untersuchten als primären Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse, die übrigen hatten als primären Endpunkt einen Surrogatendpunkt (bei 7 Studien den LDL-C-Wert). Das Durchschnittsalter in den Studien betrug 61 Jahre (Interquartilbereich (IQR) 60–65 Jahre) und die mittlere Nachbeobachtungsdauer war zwei Jahre (IQR 1–3 Jahre).
Insgesamt verglich eine Studie (720 Studienteilnehmende) einen PCSK9-Hemmer mit Ezetimib, 10 Studien (62.664 Studienteilnehmende) verglichen einen PCSK9-Hemmer mit einer Kontrolle und 3 Studien (23.276 Studienteilnehmende) untersuchten die Wirksamkeit von Ezetimib im Vergleich zu einer Kontrolle. Nur in 2 Studien (EWTOPIA 75 und ODYSSEY CHOICE I) wurden ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung eingeschlossen. In den übrigen Studien lag der Anteil der Personen mit kardiovaskulärer Vorerkrankung zwischen 15 und 100%. In 8 Studien war der Anteil > 50%. In allen 14 Studien erhielten die Personen in beiden Studienarmen teilweise ein Statin. Nur in einer Studie (EWTOPIA 75) lag dieser Anteilswert <5%. Keine Studie schloss explizit Personen mit einer Statinunverträglichkeit ein.
Die genannten Effektschätzer für Personen in der Primärprävention beruhen damit fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention. Eine Annahme der Autoren ist hierbei, dass die relativen Effekte für verschiedene Präventionstypen und Bereiche des kardiovaskulären Ausgangsrisikos konstant sind. Auf Personen mit Statinunverträglichkeit kann ebenfalls nur indirekt geschlossen werden. Dies wurde von den Autoren bei der Bewertung der Qualität der Evidenz nach GRADE grundsätzlich berücksichtigt.
Weitere Einschränkungen der Aussagekraft ergeben sich durch die begrenzte Nachbeobachtungsdauer der Studien. Nur ein Teil der Studien hatte als primären Endpunkt ein kardiovaskuläres Ereignis. Allerdings zeigten Subgruppenanalyse keine signifikante Wechselwirkung zwischen Studien mit und ohne primäre kardiovaskuläre Endpunkte.
Die Netzwerkanalyse legt nahe, dass die Gabe von Ezetimib als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,87 [95% KI: 0,80; 0,94]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,82 [95% KI: 0,71; 0,96], moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) reduziert, jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,99 [95% KI: 0,92; 1,06]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,97 [95% KI:, 0,87; 1,09]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]).
Zum Schaden von Ezetimib wurde eine systematische Literaturübersicht berücksichtigt, die insgesamt 48 RCTs (28.444 Studienteilnehmende), davon 12 Studien aus der Primärprävention in die Analyse einschloss (274). In diesen Studien lag die Nachbeobachtungsdauer zwischen 24 und 312 Wochen (Median 34 Wochen). Das Durchschnittsalter der Teilnehmenden betrug 62,6 Jahre, 71,9 % waren männlich, der mittlere LDL-C-Ausgangswert betrug 112,1 mg/dl (2,9 mmol/l). In 25 Studien umfassten die Behandlungsschemata Ezetimib als Monotherapie (663 Teilnehmer in 11 Studien), Ezetimib plus Statin (13.230 Teilnehmer in 36 Studien) und Ezetimib plus Fibrat (340 Teilnehmende in einer Studie). Insgesamt 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) wurden in der Primärprävention durchgeführt, 25 Studien in der Sekundärprävention und für 12 Studien war dies nicht spezifiziert.
Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass Ezetimib nicht im Zusammenhang steht mit dem Auftreten von Krebs (RR 1,01 [95% KI: 0,92; 1,11]; 10 RCTs; 22.363 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,88 [95% KI: 0,61; 1,28]; 8 RCTs; 20.319 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder einer Fraktur (RR 0,90 [95% KI: 0,74; 1,03]; 8 RCT; 20.291 Teilnehmende). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 0,87 [95% KI: 0,74; 1,03]; 40 RCTs; 27.362 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), gastrointestinalen Symptomen (RR 1,34; [95% CI 0,58-3,08]; 20 RCTs; 2.432 Studienteilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 0,82 [95% KI: 0,51; 1,33]; 25 RCTs; 2.438 Studienteilnehmende; hohe Qualität der Evidenz).
Insgesamt lagen Daten aus 12 RCTs (1.486 Teilnehmende) zur Primärprävention vor. Die Ergebnisse zeigen vergleichbare Ergebnisse wie alle RCTs zusammengefasst, aber mit deutlich unpräziseren Schätzern aufgrund der kleineren Stichprobe. Die Subgruppenanalysen ergaben keine Hinweise, dass das Risiko für die jeweiligen Endpunkte über verschiedene Präventionstypen (Sekundär- und Primärprävention) variiert.

Fibrate

Zur Fragestellung nach dem Nutzen und Schaden von Fibraten im Vergleich zu Placebo wurde eine systematische Übersichtsarbeit berücksichtigt (275).
Jakob et al. berücksichtigten die Daten aus insgesamt 6 RCTS (16.135 Teilnehmende) ohne klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (275). Die Anzahl der Studienteilnehmenden variierte zwischen 164 und 7664. Drei Studien umfassten überwiegend Männer. Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmenden variierte in Studien zur Primärprävention zwischen 47,3 und 62,3 Jahren. Vier

Studien umfassten nur Personen mit Typ-2-Diabetes; in den beiden anderen Studien lag der Anteil der Personen mit Typ-2-Diabetes mellitus bei 47,5 % bzw. 2,6 %. Insgesamt 4 Studien waren in gemischten Präventionspopulationen durchgeführt worden, es war allerdings möglich die Daten für Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen zu extrahieren.
Betrachtet man nur Studien, in denen Fibrate als Monotherapie mit einem Placebo verglichen wurde, legen die Ergebnisse nahe, dass Fibrate das Risiko für einen kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, nicht-tödlichem Herzinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall reduzieren (RR 0,79 [95% KI: 0,68; 0,92]; 4 RCTS, 12.152 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) aber nicht die Gesamtmortalität (RR 1,02 [95% KI: 0,68; 1,52]; 3 RCTS, 4.489 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Risiko für Bias]) senken.

Bempedoinsäure

Zur Frage nach dem Nutzen und Schaden von Bempedoinsäure als Monotherapie gegenüber Placebo bei Personen mit möglicher Statinintoleranz wurde eine einzelne RCT identifiziert (276). In die CLEAR Outcomes (13.970 Studienteilnehmende, Dauer 3,4 Jahre) wurden Personen im Alter von 18 bis 85 Jahren eingeschlossen, wenn sie ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten oder ein sehr hohes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis hatten. Sie mussten zudem angeben, dass sie aufgrund einer Nebenwirkung, die während der Statin-Therapie begonnen oder sich verstärkt hatte und nach Absetzen der Statin-Therapie verschwand oder sich besserte (Statinintoleranz), nicht in der Lage oder nicht bereit waren, Statine zu erhalten. Es konnten auch Personen eingeschlossen werden, die Statine in einer niedrigen Dosierung einnahmen. Zudem waren Komedikationen mit anderen lipidsenkenden Medikamenten (Ezetimib, PCSK9_Hemmer, Fibrate) erlaubt. Personen in der Interventionsgruppe (IG) erhielten täglich 180mg Bempedoinsäure, die Kontrollgruppe(KG) erhielt Placebo.
Insgesamt wurden 13.970 Personen randomisiert (IG: 6.992; KG: 6.978). Das Durchschnittsalter (± SD) betrug 65,5 ± 9,0 Jahre, 48,2 % waren weiblich, 45,6 % hatten einen Diabetes und 69,9 % hatten eine kardiovaskuläre Vorerkrankung. Über beide Gruppen nahmen 22,7 % ein Statin und 11,5 % Ezetimib ein. Der mittlere LDL-C-Spiegel betrug 139,0 mg/dl, der mittlere HDL-Spiegel 49,5 mg/dl, der mittlere Triglyceridspiegel 159,0 mg/dl. Die Nachbeobachtungsdauer betrug durchschnittlich 41 Monate lang. Bei 29,1 % in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 31,7 % in der Placebo-Gruppe kam es zu einem vorzeitigen Abbruch der Studientherapie.
In der Interventionsgruppe zeigten sich Vorteile im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt (Kardiovaskulärer Tod, nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödliche Schlaganfall, Revaskularisation) (HR 0,87 [95% KI: 0,79; 0,96], 1 RCT, 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), einen komponierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, nichttödlichem Herzinfarkt und nichttödlichem Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,76; 0,96]; 1 RCT; 13.984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]), tödlicher und nichttödlicher Herzinfarkte (HR 0,77 [95% KI: 0,66; 91], 1 RCT, 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]). Keine Vorteile zeigten sich im Hinblick auf einen tödlichen und nichttödlichen Schlaganfall (HR 0,85 [95% KI: 0,67; 1,07], 1 RCT; 13984 Teilnehmende; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]), die kardiovaskuläre Mortalität (HR 1,04 [95% KI: 0,88; 1,24], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende) geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]) und die Gesamtmortalität (HR 1,03 [95% KI: 0,90-1,18], 1 RCT, 13.984 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen fehlender Präzision und Indirektheit]). In beiden Gruppen traten schwere unerwünschte Ereignisse ähnlich häufig auf (IG: 25,2%; KG: 24,9%) und es kam ähnlich häufig zu einem Abbruch der Studientherapie (IG: 10,8%; KG: 10,4%). Unterschiede fanden sich im Hinblick auf die Erhöhungen des Leberenzymspiegels (IG: 4,5 % ; KG: 3,0 %) und renale Ereignissen (IG: 11,5 %; KG: 8,6 %). Myalgien wurden bei 5,6 % der Patienten in der Bempedoinsäure-Gruppe und bei 6,8 % der Patienten in der Placebo-Gruppe berichtet. Die Autoren berichteten über Rhabdomyolyse bei acht Personen (0,06 %), von denen zwei (einer in jeder Studiengruppe) die diagnostischen Kriterien für Rhabdomyolyse erfüllten. Erhöhungen der Leber-Aminotransferase-Werte um mehr als das Dreifache der Obergrenze des Normalbereichs traten in der Bempedoinsäure-Gruppe häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, und die mittleren Veränderungen des Kreatinin- und Harnsäurespiegels gegenüber dem Ausgangswert waren in der Bempedoinsäure-Gruppe ebenfalls größer. Die Inzidenz von Hyperurikämie war in der Bempedoinsäure-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe (10,9 % vs. 5,6 %), ebenso wie die Inzidenz von Gicht (3,1 % vs. 2,1 %) und Cholelithiasis (2,2 % vs. 1,2 %).

PCSK9-Hemmer

Zur Beantwortung der Frage nach Nutzen und Schaden von PCSK9-Hemmern als lipidsenkende Therapie bei Personen ohne manifeste kardiovaskuläre Vorerkrankung wurden zwei systematische Übersichtsarbeiten berücksichtigt (272,273). Die bereits oben zu Ezetimib beschriebene Netzwerk-Metaanalyse von Khan et al. (273) berichtet Effektschätzer für die Wirksamkeit von PCSK9-Hemmern u.a. für Erwachsene in der Primärprävention und unterscheidet zwei Interventionsszenarien: die Gabe von PCSk9-Hemmern zusätzlich zu Statinen und die Gabe von PCSk9-Hemmern als alleinige medikamentöse lipidsenkende Therapie bei Personen mit Statinunverträglichkeit. Zur Beschreibung der Datengrundlage, methodischer Vorgehensweise und Limitationen der Studie von Khan et al. siehe oben in der Beschreibung

zu Ezetimib. Keine der berücksichtigten Studien, die ausschließlich Personen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung einschlossen, berichten Daten zu klinischen Endpunkten. Damit beruhen die genannten Effektschätzer für klinische Endpunkte fast ausschließlich auf Daten aus der Sekundärprävention beruhen. Die Ergebnisse der Netzwerk-Metaanalyse legen nahe, dass die Gabe eines PCSK9-Hemmers als Monotherapie bei Personen mit einem hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse das Risiko für einen nichttödlichen Herzinfarkt (RR 0,81 [95% KI: 0,76; 0,87]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und einen nichttödlichen Schlaganfall (RR 0,74 [95% KI:, 0,64; 0,85]; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), jedoch nicht die Gesamtmortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) und die kardiovaskuläre Mortalität (RR 0,95 [95% KI: 0,87; 1,03]; moderate Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit]) senkt.

Zu der Frage nach dem möglichen Schaden einer Therapie mit PCSK9-Hemmern analysierten Li et al (2022) die Daten aus 32 RCTs (65.861) ein (272). Darunter waren 5 RCTs, an denen Personen in der primären Prävention teilnahmen, und 11 RCTs, an denen Personen in der primären und sekundären Prävention teilnahmen. Es wurde keine Subgruppenanalyse basierend auf dem Präventionstyp durchgeführt. Die meisten Studien bezogen sich auf Alirocumab (19 Studien), Evolocumab (8 Studien) und Inclisiran (4 Studien). Die Nachbeobachtungsdauer lag zwischen 24 und 146 Wochen (Median 40 Wochen).

Die Meta-Analyse aller RCTs (Primär- und Sekundärprävention) legt nahe, dass PCSK9-Hemmer nicht im Zusammenhang stehen mit dem Auftreten eines Kataraktes (RR 0,93 [95% KI: 0,80; 1,07]; 8 RCTs; 51.427 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), eines Diabetes mellitus (RR 0,99 [95% KI: 0,93-1,07]; 14 RCTs; 37.187 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz), gastrointestinaler Blutungen (RR 0,60 [95% KI: 0,26; 1,41]; 10 RCT; 33.541 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz) oder neurokognitiver Ereignisse (RR 1,00 [95% KI: 0,87; 1,15]; 19 RCT; 5.9334 Teilnehmende; hohe Qualität der Evidenz). Es ergaben sich keine Hinweise auf eine erhöhte Abbruchrate infolge von Nebenwirkungen (RR 1,08 [95% KI: 0,99; 1,19]; 40 RCTs; 27.362 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]), grippeähnlicher Symptome (RR 1,50 [95% KI: 0,06; 36,58]; 5 RCTs; 995 Teilnehmende Studienteilnehmende; sehr geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]) oder Myalgien/Muskelschmerzen (RR 1,02 [95% KI: 0,22; 4,74]; 19 RCTs; 1.900 Teilnehmende; geringe Qualität der Evidenz [Herabstufung wegen Indirektheit und fehlender Präzision]). Es kam in 0,26% [95% KI: 0,19; 0,35%]; hohe Qualität der Evidenz) der Fälle zu einem Behandlungsabbruch infolge von lokalen Injektionsreaktionen.

Referenzen

77. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease: a national clinical guideline. SIGN publication no. 149 [Internet]. Edinburgh: SIGN; 2017. Verfügbar unter: https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/risk-estimation-and-the-prevention-of-cardiovascular-disease/

80. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification - Clinical guideline [CG181] [Internet]. 2023. Verfügbar unter: https://www.nice.org.uk/guidance/cg181

272. Li J, Du H, Wang Y, Aertgeerts B, Guyatt G, Hao Q, u. a. Safety of proprotein convertase subtilisin/kexin 9 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Heart. August 2022;108(16):1296–302.

273. Khan SU, Yedlapati SH, Lone AN, Hao Q, Guyatt G, Delvaux N, u. a. PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 4. Mai 2022;e069116.

274. Wang Y, Zhan S, Du H, Li J, Khan SU, Aertgeerts B, u. a. Safety of ezetimibe in lipid-lowering treatment: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and cohort studies. bmjmed. Mai 2022;1(1):e000134.

275. Jakob T, Nordmann AJ, Schandelmaier S, Ferreira-González I, Briel M. Fibrates for primary prevention of cardiovascular disease events. Cochrane Heart Group, Herausgeber. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. 16. November 2016 [zitiert 26. Juni 2023];2017(3). Verfügbar unter: http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009753.pub2

276. Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP, u. a. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med. 13. April 2023;388(15):1353–64.

278. Bredehorst M, González-González AI, Schürmann L, Firmansyah D, Muth C, Haasenritter J, u. a. Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care: a systematic guideline review. Front Med (Lausanne). 2024;11:1494234.

279. Sydhom P, Al-Quraishi B, El-Shawaf M, Osman MT, Naji N, Awwad N, u. a. The clinical effectiveness and safety of low/moderate-intensity statins & ezetimibe combination therapy vs. high-intensity statin monotherapy: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 20. November 2024;24(1):660.

280. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, u. a. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. Eur Heart J. 22. Februar 2022;43(8):830–3.

281. Bonaca MP, Nault P, Giugliano RP, Keech AC, Pineda AL, Kanevsky E, u. a. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering With Evolocumab and Outcomes in Patients With Peripheral Artery Disease: Insights From the FOURIER Trial (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk). Circulation. 23. Januar 2018;137(4):338–50.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2026) am 04.08.2026

#	Suchschritt
1	[mh ^Dyslipidemias] OR [mh ^Hyperlipidemias] OR [mh ^Hyperlipoproteinemias] OR [mh ^"Lipid Metabolism, Inborn Errors"]
2	[mh Hypercholesterolemia]
3	[mh "Hyperlipidemia, Familial Combined"]
4	[mh "Hyperlipoproteinemia Type II"]
5	[mh "Hyperlipoproteinemia Type III"]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(hyperlip* OR dyslip*):ti
8	(hypercholester*):ti
9	(hyperbetalipoprotein* OR hyper-beta-lipoprotein* OR dysbetalipoprotein* OR "broad beta disease"):ti
10	(lipid* OR cholesterol* OR lipoprotein* OR ldl OR apolipoprotein*):ti
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	#12 with Cochrane Library publication date from Aug 2021 to present, in Cochrane Reviews
14	#13 with Cochrane Library publication date from Aug 2024 to present
15	#13 NOT #14

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 04.08.2026

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 20.03.2026.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:
Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Dyslipidemias[majr:noexp] OR Hyperlipidemias[majr:noexp] OR Hyperlipoproteinemias[majr:noexp] OR Lipid Metabolism, Inborn Errors[majr:noexp]
2	Hypercholesterolemia[majr]
3	Hyperlipidemia, Familial Combined[majr]
4	Hyperlipoproteinemia Type II[majr]
5	Hyperlipoproteinemia Type III[majr]

#	Suchschritt
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	hyperlip*[ti] OR dyslip*[ti]
8	hypercholester*[ti]
9	hyperbetalipoprotein*[ti] OR hyper-beta-lipoprotein*[ti] OR dysbetalipoprotein*[ti] OR "broad beta disease"[ti]
10	lipid*[ti] OR cholesterol*[ti] OR lipoprotein*[ti] OR ldl[ti] OR apolipoprotein*[ti]
11	#7 OR #8 OR #9 OR #10
12	#6 OR #11
13	(#12) AND (Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Consensus Statement [pt] OR Consensus Development Conference, NIH[pt] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti] OR ((consensus[ti] OR position[ti]) AND (expert[ti] OR delphi[ti] OR statement*[ti] OR paper*[ti] OR document*[ti] OR report*[ti])))
14	(#13) AND ("2021/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
15	(#14) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
16	(#12) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR ((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
17	(#16) AND ("2021/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
18	(#17) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
19	(#18) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
20	(#19) NOT (#15)
21	(#20) AND ("2024/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
22	#20 NOT #21

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 05.08.2026

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Langfassung, Version 2.3 [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 05.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024l_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-11.pdf.

2. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Version 2, Evidenzbericht 1: Recommendations for the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease in primary care - a systematic guideline review [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 05.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053_D_Ges_fuer_Allgemeinmedizin_und_Familienmedizin/053-024e1_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.

3. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie, Version 2, Evidenzbericht 2: Update und DeNovo-Recherchen [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 05.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053_D_Ges_fuer_Allgemeinmedizin_und_Familienmedizin/053-024e2_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.

4. **Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM).** Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie; Leitlinienreport, Version 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 053-024. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2025. [Zugriff: 05.08.2026]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024m_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-08.pdf.

5. **Patel SB, Wyne KL, Afreen S, Belalcazar LM, Bird MD, Coles S, et al.** American Association of Clinical Endocrinology clinical practice guideline on pharmacologic management of adults with dyslipidemia. Endocr Pract 2025;31(2):236-262. https://dx.doi.org/10.1016/j.eprac.2024.09.016.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. Syst Rev 2021;10(1):39. https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. J Clin Epidemiol 2016;75:40-46. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2026-B-193-z-2026-B-195-z

Verfasser	
Name der Institution	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)
Datum der Erstellung	11. August 2026

Vergleiche Antwort der DEGAM zu **2020-B-244, 2021-B-327, 2021-B-217, 2022-B-310 und 2026-B-032**

Indikation
bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht-familiär) oder gemischter Dyslipidämie, adjuvant zu einer Diät: • in Kombination mit einem Statin oder einem Statin zusammen mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die LDL-C-Ziele mit der maximal verträglichen Statin-Dosis nicht erreichen oder • als Monotherapie oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist – sowie bei Patienten, die mit der maximal verträglichen Statin-Dosis zusätzlich zu Ezetimib die LDL-C-Ziele nicht erreichen, • als Monotherapie bei Patienten, die entweder eine Statin-Intoleranz aufweisen oder bei denen ein Statin kontraindiziert ist und bei denen die LDL-C-Ziele mit Ezetimib allein nicht erreicht werden können, • bei Patienten, die bereits mit der Kombination aus dem Wirkstoff und Ezetimib als separate Tabletten mit oder ohne ein Statin behandelt werden Alle 3 Fragen werden hier in einer Stellungnahme beantwortet. Zwischen der ersten und der zweiten Frage konnten wir ohnehin keine Unterschiede registrieren. Und zu Ezetimib (3. Frage) haben wir bereits Stellung bezogen.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*
Der Behandlungsstandard repräsentiert nicht nur aktuelle wissenschaftliche Erkenntnis, sondern auch die Praktikabilität und die Umsetzung [1]. Er wird in der Regel primär dargestellt durch die in aktuellen für den jeweiligen Versorgungsbereich evidenzbasierten Leitlinien empfohlene Vorgehensweise [2]. Diese kann ggf. ergänzt werden durch aktuelle internationale Leitlinien, aktuelle Reviews bzw. neuere Studiengrundlagen, wenn diese in relevantem Ausmaß umgesetzt werden. I. Für die Sekundärprävention nach kardiovaskulären Ereignissen ist in Deutschland im Wesentlichen die Nationale VersorgungsLeitlinie „chronische KHK“ [3i] maßgeblich, die von allen relevanten deutschen Fachgesellschaften erarbeitet wurde. II. Für die Primärprävention ist neben den Arzneimittelrichtlinien (AMR) im hausärztlichen Bereich die S3-Leitlinie der DEGAM [4] zur „hausärztlichen Beratung zur kardiovaskulären Prävention“ maßgeblich. In der Primärprävention gibt es keine deutsche Leitlinie (und dementsprechend keine akzeptierte

Standardtherapie), die eine lipidsenkende Kombinationsbehandlung empfiehlt, bei Statinunverträglichkeit sind laut DEGAM-Leitlinie [4] und Arzneimittel-Richtlinie (AMR) Ezetimibe, Gemfibrozil und nachrangig Bempedoinsäure verordnungsfähig
In der Sekundärprävention wird vorrangig mit einem Statin in Fixdosis behandelt, laut NVL KHK bzw. nach DMP KHK ist ggf. auch eine LDL-Zielorientierung Kombinationstherapie mit Ezetimib möglich. In Real-Life-Studien wird aber real trotz fehlender Zielerreichung nur in etwa 20% eine Kombinationstherapie verwendet[5], so dass -wegen weitgehend fehlender Umsetzung- eine Kombinationstherapie nicht als "Therapiestandard" bezeichnet werden kann. PCSK-9-Hemmer sind auf wenige Spezial-Indikationen begrenzt (AMR), also auch kein Standard.

III. Bei speziellen Fragestellungen wie extrem erhöhten Lipidwerten können ggf. auch aus internationalen Leitlinien relevante Empfehlungen abgeleitet werden.

Die Orientierung am kardiovaskulären Risiko spiegelt sich in den gesetzlichen Vorgaben – in Deutschland bestehen im Bereich der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) Richtlinien für eine wirtschaftliche Verordnung. Der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat gemäß §92, §16 und §34 des SGB V in der Anlage III zu den Arzneimittelrichtlinien (AMR) [6] die Verordnung lipidsenkender Medikamente zu Lasten der GKV untersagt mit Ausnahmen bei:

- bestehender vaskulärer Erkrankung (KHK, zerebrovaskuläre Manifestation, pAVK)
- hohem kardiovaskularem Risiko (über 10 % Ereignisrate/10 Jahre auf der Basis der zur Verfügung stehenden Risikokalkulatoren und entsprechend Metaanalysen von Interventionsstudien bei Personen ohne vorherige Gefäßereignisse [7].
- **begründeten Einzelfallen mit besonders hohem Langzeitrisiko (z.B. bei familiärer Hypercholesterinämie)**

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind weiterhin, wenngleich mit deutlich sinkender Tendenz, die führende Todesursache in den industrialisierten Ländern [8]. Erhöhte Lipidwerte gehören dabei zu den wesentlichen modifizierbaren Risikofaktoren [9, 10].
Erhöhungen der Lipidwerte sind in Deutschland häufig, ja, gewissermaßen der Normalzustand mit einem deutlichen Anstieg mit dem Alter [11][i].
Die Bezeichnung als Lipidstoffwechselstörung ist mit Ausnahme familiärer Erkrankungen, die anhand der Dutch Lipid Clinic Network- bzw. der Simon-Broome-Kriterien identifiziert werden [4], problematisch: es gibt hier fließende Übergänge und keine klar abgrenzenden Kriterien. Insofern ist für die Mehrzahl der hier zu beachtenden Klientel der Begriff erhöhter Lipidwerte angemessener als eine Bezeichnung als Lipidstoffwechselstörung. Auch die Benennung von Zielwerten ist damit problematisch.
Entscheidend für die Manifestierung kardiovaskulärer Komplikationen ist jedoch keineswegs das Cholesterin allein, sondern die Gesamtsicht aller etablierter kardiovaskulärer Risikofaktoren, die daher mit einem anerkannten Verfahren zur Risikokalkulation (arriba, PROCAM, QRISK-3) ermittelt werden soll [12.
Nach Auffassung der DEGAM soll die Beratung der Patient*innen über ihr kardiovaskuläres Risiko ergebnisoffen durchgeführt, und es soll dabei eine gemeinsame Entscheidungsfindung herbeigeführt werden. Dabei sind die Präferenzen der Betroffenen unbedingt zu akzeptieren: ist für eine Person bereits ein Gespräch über ihren Nikotinkonsum inakzeptabel, möchte die andere eher mit dem Rauchen aufhören und sich mehr bewegen, um ihr kardiovaskuläres Risiko zu senken – und keine Tablette schlucken.
Ein Indiz dafür, dass die statistische Assoziation von LDL-Werten mit kardiovaskulären Ereignissen nicht zwangsläufig eine kausale Beziehung darstellt, gibt die Tatsache, dass etliche das LDL senkende Substanzen wegen klinischer Wirkungslosigkeit wieder aus der Versorgung verschwunden sind [13, 14].
Evidenz für den Nutzen einer medikamentösen Beeinflussung der Blutfette gibt es vorrangig für Statine – Nikotinsäure und Resorptionshemmer spielen zumindest im Zusammenhang mit einem Einsatz bei erhöhtem kardiovaskulären Risiko keine, Fibrate nur noch eine sekundäre Rolle.

Zum Nutzen von HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (kurz: Statine) wurde aktuell eine systematische Recherche durchgeführt [15][i]. Statin senken das kardiovaskuläre Risiko **relativ** weitgehend konstant um 25-30% [4, [16]]. Die Höhe der absoluten Risikoreduktion hängt von der Höhe des absoluten Ausgangs-Risikos ab.

Dem entsprechend hat der Gemeinsame Bundesausschuss einen Schwellenwert des kardiovaskulären Risikos für die Kostenübernahme einer entsprechenden Behandlung durch die gesetzliche Krankenversicherung von 10%/10 Jahre festgelegt [6]. Bei Menschen mit bereits manifester kardiovaskulärer Erkrankung wird dieser Schwellenwert regelhaft überschritten, so dass hier die Indikation für eine Statintherapie und weitere risikosenkende Maßnahmen wie Lebensstilinterventionen (insbesondere bezüglich Nikotinkarenz und Bewegung), Thrombozytenaggregationshemmung und adäquate Therapie weiterer Risikofaktoren indiziert ist [3]. Durch den Einsatz von Statinen kann in der Primärprävention die Gesamtmortalität **relativ** um 14%, die kardiovaskuläre Mortalität **relativ** um 17-18%, die Rate nicht tödlicher Myokardinfarkte **relativ** um ca. 36% und die der Rate nicht tödlicher Schlaganfälle **relativ** um 22-29% gesenkt werden.
Wesentlich in Abhängigkeit von der Statindosis steigt vor Allem das Risiko der Neuentwicklung eines Diabetes **relativ** um 18-25% [4,[17]]. Unter den Statinen ist Rosuvastatin mit dem höchsten Risiko der Neuentstehung eines Diabetes assoziiert.
Für Personen >75 Jahre liegen keine ausreichenden Nutzenbelege aus der Primärprävention vor, eine Statintherapie zu beginnen [4]. Ohnehin lässt mit zunehmendem Alter die Schutzwirkung von Statinen nach.

Es gibt dagegen nur Hinweise mit minderem Evidenzgrad (retrospektive Kohorte), dass, wenn eine bereits länger laufende Statin-Behandlung bei alten Menschen beendet wird, dies mit kardiovaskulären Komplikationen assoziiert ist [18] – nur wegen des Alters sollte darum eine laufende Statin-Behandlung nicht beendet werden.
Auch für Personen mit Diabetes kann und soll das kardiovaskuläre Risiko abgeschätzt werden, ein Diabetes stellt nicht automatisch eine Indikation für eine Statinbehandlung dar [4] [19].
Statine senken bei Menschen mit Diabetes das Risiko von nicht tödlichen Myokardinfarkten und Schlaganfällen signifikant um **relativ** gut 20%, kardiovaskuläre und Gesamtmortalität werden nicht signifikant beeinflusst [[20]].
Ein Cochrane-Review [[21]][i] fand für Personen mit asymptomatischer Carotis-Stenose (es musste tatsächlich eine Stenose sein, um in die Studien eingeschlossen zu werden – etwas Carotis-Kalk oder Verbreiterung der Intima-Media-Dicke reichten nicht aus!) keinen signifikanten Nutzen einer Lipid senkenden Behandlung. Dem entsprechend sollten Duplex-Untersuchungen der Carotiden überhaupt nicht bei asymptomatischen Personen erfolgen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? *(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)*

Der Vorteil einer Titration des LDL-Cholesterins durch unterschiedliche Dosierungen oder Wirkstärken von Statinen ist nicht belegt. Die Ableitung von Zielwerten erfolgte im Wesentlichen durch post-hoc-Analysen randomisierter Studien: Personen, bei denen unter der gleichen Medikation der LDL-Cholesterinwert stärker sinkt, haben einen besseren Outcome als solche mit geringerer Absenkung. Allerdings ist hier unklar, ob diese Effekte wesentlich durch andere Faktoren wie Adhärenz und Lebensstil getriggert werden und eben nicht durch eine Titrationsstrategie. Für die Primärprävention existieren überhaupt keine Studien zur Dosistitration oder direkte Vergleiche unterschiedlicher Dosierungen oder Wirkstärke von Statinen, für den Einsatz in der kardiovaskulären Sekundärprävention konnten in einer systematischen Suche vier Arbeiten identifiziert werden. Zwei Arbeiten [22],[23] widerlegten den Nutzen einer Titrationsstrategie (Treat to Target), zwei andere [24],[25] wiesen derart starke methodische Schwächen auf, dass auch mit ihnen eine Strategie der Dosistitration nicht belegt werden kann. Allen diesen Studien gemeinsam ist eine fehlende Verblindung. Zudem war in keiner Studie mit einer fixen Statin-Dosis verglichen worden. Bei der Studie Ez-PAVE [25] ist unklar, ob die an südkoreanischen Personen gefundenen Ergebnisse auf deutsche Patient*innen übertragen werden können – Menschen in Ostasien reagieren empfindlicher auf Statine [[26],[27]]. Zudem sind die Ergebnisse von Ez-PAVE nicht plausibel: die Patient*innen der Interventionsgruppe erhielten nur sehr wenig häufiger eine Intensivierung ihrer Therapie, dem entsprechend lag die LDL-Senkung in der Interventionsgruppe nur um 10 mg/dl (0,26 mmol/l) niedriger. Dazu passt nicht die angegebene relative Risikoreduktion des Sammelendpunktes um 33%. Nach der u.a. von der ESC propagierten Formel aus den Daten der britischen Cholesterol Trialists Collaboration [33] wäre eine relative Senkung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse in dieser Größenordnung erst ab einer LDL-Verringerung um mehr als 30 mg/dl (0,78 mmol/l) zu erwarten gewesen [[28]].

In der Studie LODESTAR [29] war im direkten Vergleich bei 4.400 Patientinnen und Patienten mit KHK eine Dosistitration einer fixen Statin-Hochdosis nicht überlegen.

Besteht also einmal eine Indikation zur Behandlung mit einem Statin, ist eine LDL-Zielwerttitration ohne eindeutig belegten Nutzen. Insofern ist bereits die Fragestellung „bei Patienten, die mit der maximal tolerierbaren Statin-Dosis die LDL-C-Zielwerte nicht erreichen“ zu hinterfragen – die „Nicht-Erreichung“ nicht evidenzbasierter LDL-Ziele stellt per se keine Indikation zu einer Behandlung dar.“

Es kommt noch hinzu: nach Daten des Zentralinstitutes der Kassenärztlichen Vereinigung (ZI)[30] wurden im Jahr 2021 bereits 94,82 Millionen Lipidmessungen zu Lasten der GKV durchgeführt – nicht einberechnet hierbei Messungen im Rahmen stationärer Klinikaufenthalte und bei Privatversicherten. Mangelndes Absinken von Non-HDL-Cholesterin ist vor allem ein Hinweis auf Adhärenzprobleme, die entsprechend adressiert werden sollten [31],[32],[33].

Von generellen Empfehlungen zum Einsatz von Statinen in fixen Hochdosen sind AKdÄ und DEGAM abgerückt.

Für die Primärprävention existieren hierfür keine Nutzenbelege. Zum Einsatz hoch dosierter Statine in der Sekundärprävention konnten in einer systematischen Recherche zwei methodisch hochwertige Metaanalysen [34],[35] identifiziert werden.

Nach beiden Metaanalysen senkt eine Statin-Hochdosis im Vergleich zu einer moderaten Dosis

- kardiovaskuläre und Gesamt-Sterblichkeit **nicht**,
- die Rate nicht tödlicher Herzinfarkte relativ um 15%(95%-CI 0,78-0,91) und **absolut** um 0,2% pro Jahr bzw. 1,0% und
- die Häufigkeit überlebter Schlaganfälle **relativ um 14%** (95%-CI 0,77-0,96) **und absolut** um 0,1% pro Jahr bzw. um 0,5%.

Dem steht ein möglicher **Schaden** einer Statin-Hochdosis im Vergleich zu einer moderaten Dosis gegenüber:
- Myalgien kommen bei **absolut** 2,2 vs. 1,2% vor
- die Neu-Diagnose eines Diabetes mellitus steigt **relativ** um 11% (RR 1,11; 95%-CI 1,03-1,19)
- Leberfunktionsstörungen treten **relativ** 5-fach häufiger auf (RR 5,15; 95%-CI 3,32-7,96)
- numerisch (nicht signifikant) häufiger kommt es zu Hirnblutungen (RR 1,21; 95%-CI 0,76-1,91).

Aus dieser Studienevidenz leitet sich die Empfehlung von AKdÄ und DEGAM in der NVL KHK ab, dass über die Dosis der in der Sekundärprävention eingesetzten Statine ergebnisoffen beraten und gemeinsam mit den Patientinnen und Patienten entschieden werden soll – eine generelle Empfehlung zur Statin-Hochdosis wird nicht mehr empfohlen. Es sollte allerdings mindestens eine moderat wirksame Dosis eingesetzt werden.
Dass eine reine Orientierung an der LDL-Senkung nicht per se sinnvoll ist, haben ansonsten die Nachweise der Wirkungslosigkeit und die konsequenten Marktrücknahmen von teils potenten LDL-Senkern wie Clofibrat, Nikotinsäure [36], Colestyramin, Lovastatin und zuletzt der Cholesterin-Ester-Transport-Protein-Hemmer Torcetrapib [12] und Evacetrapib [13] gezeigt.
Zum Einsatz von Ezetimib als Monosubstanz liegen keinerlei Nutzenbelege vor. Durch die Kombination eines Statins mit Ezetimib kann der übliche kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt zwar geringfügig beeinflusst werden, nicht aber kardiale oder kardiovaskuläre Sterblichkeit [37].
Für den Nutzen von Ezetimib allein ohne die Kombination mit einem Statin gibt es in der Primärprävention keine Nutzenbelege, in der Sekundärprävention ist der Zusatznutzen der kombinierten Gabe geringer als er nach der erreichten Cholesterinsenkung zu erwarten wäre, weshalb die entsprechende Studie (IMPROVE- IT /[37]) zunächst negativ ausging und erst nach ursprünglich icht geplanter Verlängerung und Fallzahlerhöhung ein signifikantes Ergebnis erbrachte..
Die DEGAM-S3-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention [4] empfiehlt bei der seltenen Statin-Intoleranz zunächst eine Dosisreduktion oder einen Wechsel des Statins und nur bei fortbestehendem nicht tolerablem Beschwerdebild zum Ersatz von Statinen in der Primärprävention abzuwägen zwischen
- Gemfibrocil – gute Verträglichkeit, eher schlechte Datenlage
- Ezetimib – gute Verträglichkeit, aber keine Daten zum Einsatz als Monosubstanz in der Primärprävention – und
- Bempedoinsäure – Daten zum Nutzen (s.u.) bei eher schlechter Verträglichkeit.

In den Zulassungs-Studien zu den Proproteinkonvertase-(PCSK9-)Hemmern [38],[39] konnte nur die Häufigkeit des primären kardiovaskulären Sammelendpunktes um 15% gesenkt werden, nicht aber die kardiale oder die kardiovaskuläre Mortalität. Außerdem beschränkten sich hier die nachgewiesenen Effekte auf Behandelte außerhalb Westeuropas, während in unserem Kulturkreis keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse beobachtet wurde [40].
Anfang 2026 wurde dann mit VESALIUS-CV [41] eine Studie zum Einsatz von Evolocumab veröffentlicht, in der behauptet wurde, damit einen Nutzenbeleg auch für den Einsatz eines PCSK-9-Hemmers in der Primärprävention vorlegen zu können.
Anders als im begleitenden Editorial zur Studie behauptet handelt es sich **nicht** um eine Studie aus der Primärprävention – zwei Drittel der eingeschlossenen Personen waren bereits kardiovaskulär krank.

Ein 3-Punkt-MACE (Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod am Herzinfarkt) ereignete sich unter Evolocumab in 1,8% seltener, ein 4-Punkt-MACE (zusätzlich noch Revaskularisation) in 2,8% seltener.
Auch die kardiovaskuläre und die Gesamt-Sterblichkeit sanken – Signifikanzberechnungen konnten aber nicht durchgeführt werden – es handelte sich nicht um konfirmatorische Endpunkte.
6 Spritzen Evolocumab kosten aktuell (lfAP-Liste) 1.305,85 € - die Jahrestherapiekosten betragen 5.659 €.
Es müssten, um einen 3-Punkt-MACE zu verhindern, jährliche Kosten von 316.886 € aufgewendet werden. Für den geringen Therapieeffekt stünden der Gesetzlichen Krankenversicherung die finanziellen Mittel nicht zur Verfügung.
In der Kohorte der VESALIUS-CV-Studie mit Patient*innen ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, aber mit Diabetes [42] lag die NNT zur Verhinderung eines 3-Punkt-events bei 47,62 über 4,8 Jahre – entsprechend würden jährlichen Kosten zur Verhinderung eines kardiovaskulären 3-Punkt-events bei knapp 270.000 € liegen.
Der Einsatz von PCSK-Antikörpern sollte im Wesentlichen Patient*innen mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie als Alternative zur Lipid-Apherese vorbehalten bleiben [43],[44].
Wenn bei sehr stark erhöhtem Risiko Statine überhaupt nicht vertragen werden – dies kommt nur sehr selten vor [45] - , wären PCSK-9-Antikörper wahrscheinlich am ehesten in der Lage, die Schutzwirkung von Statinen zu ersetzen.
Häufiger aber werden den Statinen unerwünschte Arzneiwirkungen zugeordnet, ohne dass ein kausaler Zusammenhang besteht [46].

Für Inclisiran [47] konnte kein klinischer Nutzen belegt werden.
Zur Bempedoinsäure wurde mit der Studie CLEAR Outcomes [48] ein Nutzennachweis vorgelegt. Die diskussionswürdigen Einschlusskriterien („patients… unwilling to take statins“), der fehlende Nachweis einer Senkung der kardiovaskulären bzw. der Gesamt-Mortalität sowie die schlechte Verträglichkeit der Substanz (jeweils 1% mehr Gichtanfälle und Gallensteine) sprechen gegen eine breitere Anwendung des Mittels.

Referenzliste:

[1] *„…Der Standard gibt Auskunft darüber, welches Verhalten von einem gewissenhaften und aufmerksamen Arzt in der konkreten Behandlungssituation aus der berufsfachlichen Sicht seines Fachbereichs im Zeitpunkt der Behandlung erwartet werden kann. Er repräsentiert den jeweiligen Stand der naturwissenschaftlichen Erkenntnisse und der ärztlichen Erfahrung, der zur Erreichung des ärztlichen Behandlungsziels erforderlich ist und sich in der Erprobung bewährt hat (…).“* (BGH Beschluss vom 22.12.2015 VI ZR 67/15)

[2] „(Einer) …*"Evidenz-basierten Konsensus- Leitlinie"* (wird) die höchste wissenschaftliche und gesundheitspolitische Legitimation zugesprochen …. Eine solche Leitlinie entspricht in der Regel dem medizinischen Standard und ist deshalb medizinisch verbindlich….“ Hart,D. https://www.arznei-telegramm.de/html/2000_11/0011093_01.html

[3] Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin. Nationale VersorgungsLeitlinie Chronische KHK AWMF-Register-Nr.: nvl-004 NVL chronische KHK (2022); https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_Chronische-KHK_2024-09.pdf (zuletzt besucht am 08.08.2026)

[4] DEGAM-Leitlinie Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-024l_S3_Hausaerztliche-Risikoberatung-zur-kardiovaskulaeren-Praevention_2025-11.pdf (besucht am 08.08.2026)

[5] Ray K, Haq I, Bilitou A et al. Treatment gaps in the implementation of LDL cholesterol control among high- and very high-risk patients in Europe between 2020 and 2021: the multinational observational SANTORINI study. Lancet Reg Health Eur 2023 Apr 5:29:100624.
doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100624.
[6] Gemeinsamer Bundesausschuss. Arzneimittel-Richtlinie/Anlage III: Nummer 35 Lipidsenker https://www.g-ba.de/beschluesse/6970/ (besucht am 08.08.2026)
[7] Cholesterol Treatment Trialists Collaborators (CTT), Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012; 380:581–90
[8] Saß A C, Lampert T, Prütz et al. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Gesund in Deutschland 2015, doi: 10.17886/rkipubl-2015-003
[9] Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
[10] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, Ward K, Ebrahim S. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane database of systematic reviews 2013; 1:CD004816.
[11] Scheidt-Nave C, Du Y, Knopf H et al. Verbreitung von Fettstoffwechselstörungen bei Erwachsenen in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). DOI 10.1007/s00103-013-1670-0
[12] Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N et al. Validierung der kardiovaskulären Risikoprädiktion des arriba-Instruments. Eine Analyse auf Basis von Daten der Study of Health in Pomerania. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 476–82. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0220
[13] Barter P, Caulfield M, Eriksson M et al. for the ILLUMINATE investigators. Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. N Engl J Med 2007;357:2109-22
[14] Lincoff A, Nicholls S, Riesmeyer J et al for the ACCELERATE investigators. Evacetrapib and Cardiovascular Outcomes in High-Risk Vascular DiseaseN Engl J Med 2017;376:1933-42
[15] Bundesärztekammer. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse, 1. Auflage, Version 2.0, Juli 2023. https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/leitfaden-cholesterinsenkung - letzter Zugriff 08.08.2026 – die Aktualisierung beginnt derzeit
[16] Mangione C et al. for the US Preventive Services Taskforce. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. JAMA. 2022;328:746-753. doi:10.1001/jama.2022.13044
[17] Navarese E, Buffon A, Andreotti F et al. Meta-analysis of impact of different types and doses of statins on new-onset diabetes mellitus. Am J Cardiol 2013. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.037
[18] Thompson W, Morin L, Jarbøl D et al. Statin Discontinuation and Cardiovascular Events Among Older People in Denmark. JAMA Network Open. 2021;4(12):e2136802. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.36802
[19] Bulugahapitiya U, Siyambalapitiya S, Sithole J, Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent?: Systematic review and meta-analysis. Diabetic medicine 2009. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02640.x.
[20] Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18 686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. The Lancet 2018. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X
[21] Clezar C, Flumignan C, Cassola N, Nakano L, Trevisani V, Flumignan R. Pharmacological interventions for asymptomatic carotid stenosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, Issue 8. Art. No.: CD013573. DOI: 10.1002/14651858.CD013573.pub2.
[22] Itoh H, Komuro I, Takeuchi M et al. Intensive Treat-to-Target Statin Therapy in High-Risk Japanese Patients With Hypercholesterolemia and Diabetic Retinopathy: Report of a Randomized Study. Diabetes Care 2018. https://doi.org/10.2337/dc17-2224
[23] Hagiwara N, Watanabe E, Koyanagi R et al. Low-density lipoprotein cholesterol targeting with pitavastatin 1 ezetimibe for patients with acute coronary syndrome and dyslipidaemia: the HIJ-PROPER study, a prospective, open-label, randomized trial. European Heart Journal 2017;38:2264–2275
[24] Amarenco P, Kim J, Labreuche J et al. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. New Engl J Med 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1910355
[25] Lee YJ, Lee SJ, Kim JW et al. Intensive LDL Cholesterol Targeting in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2026;394:
[26] Liao J. Safety and efficacy of statins in Asians. Am J Cardiol 2007;99:410-4.
doi: 10.1016/j.amjcard.2006.08.051
[27] Naito R, Miyauchi K, Daida H. Racial Differences in the Cholesterol-Lowering Effect of Statin. J Atheroscler Thromb . 2017;24:19–25. doi: 10.5551/jat.RV16004

[28] Lee YJ, Hong BK, Yun KH et al. Alternative LDL Cholesterol–Lowering Strategy vs High-Intensity Statins in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. JAMA Cardiol 2024;10:137–144. doi: 10.1001/jamacardio.2024.3911
[29] Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease. JAMA 2023;329:1078-1087
[30] Persönliche Auskunft aus dem Zentralinstitut für die Kassenärztliche Vereinigung (ZI); Häufigkeit der Abrechnung der GOP 32060,32061,32062 und 32882 aus den Jahren 2017-2021
[31] Chowdhury R, Khan H, Heydon E, et al. Adherence to cardiovascular therapy. A metaanalysis of prvalence and clinical consequences. Eur Heart J 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eht295
[32] Naderi S, Bestwick J, Wald D. Adherence to drugs that prevent cardiovascular disease: Meta-analysis on 376.162 patients. Am J Med 2012, doi: 10.1016/amjmed.2011.12.013
[33] Luo Y, Kawakami H, Funada S et al. Measuring Public Preferences for Statin Therapy. Using the Smallest Worthwhile Difference. JAMA Intern Med 2026; :e257958. doi: 10.1001/jamainternmed.2025.7958.
[34] Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al for the Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. Lancet. 2010;376:1670–1681.
[1]365-75modification. Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637 - letzter Zugriff am 09.08.2026
[36] Garg A, Sharma A, Krishnamoorty P et al. Role of Niacin in Current Clinical Practice: A Systematic Review. Am J Med. 2017 Feb;130:173-187
[37] Cannon C, Blazing M, Giugliano et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes N Engl J Med 2015;372:2387-97 doi: 10.1056/NEJMoa1410489
[38] Sabatine M, Giugliano R, Keech A et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. N Engl J Med 2017;376:1713-22 doi: 10.1056/NEJMoa1615664
[39] Schwartz G, Steg P, Szarek M. Et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med 2018;379:2097-2107
[40] Sabatine et al. Supplemental Appendix zu FOURIER. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1615664
[41] Bohula E, Marston N, Bhatia A et al. Evolocumab in Patients without a Previous Myocardial Infarction or Stroke. N Engl J Med 2026;394:117-127
[42] Marston N, Bohula E, Bhatia A et al. Evolocumab to Reduce First Major Cardiovascular Events in Patients Without Known Significant Atherosclerosis and With Diabetes. Results From the VESALIUS-CV Trial. JAMA 2026;335:1400-1407. doi: 10.1001/jama.2026.3277.
[43] https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Alirocumab/index.html - letzter Zugriff am 9.8.2022
[44] https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Evolocumab/index.html) - letzter Zugriff am 9.8.2026
[45] Herrett E, Williamson E, Brack K et al for the StatinWISE Trial Group. Statin treatment and muscle symptoms: series of randomised, placebo controlled n-of-1 trials. BMJ 2021;372:n135 | doi: 10.1136/bmj.n135
[46] Reith C, Blackwell L, Emberson J et al. for the Cholesterol Treatment Trialists‘ (CTT) Collaboration. Assessment of adverse effects attributed to statin therapy in product labels: a meta-analysis of double-blind randomised controlled trials. Lancet 2026;407:689-703
[47] https://www.akdae.de/Stellungnahmen/AMNOG/A-Z/Inclisiran/index.html - letzter Zugriff am 9.8.2026
[48] Nissen S, Lincoff A, Brennan D et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. N Engl J Med 2023;388:1353-1364