

**Arzneimittelkommission  
der deutschen Ärzteschaft**

Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der  
deutschen Ärzteschaft zur  
Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III  
(Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) –  
Nummer 35 (Lipidsenker) (Beschluss: 25.06.2024)**

Berlin, den 29.07.2024

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)  
Bundesärztekammer  
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik  
Herbert-Lewin-Platz 1  
10623 Berlin

## **1. Grundlegende Bewertung der Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker)**

Nach Anlage III Nummer 35 der Arzneimittelrichtlinie (AMR) sind Lipidsenker zurzeit von der Verordnung ausgeschlossen,

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

Der G-BA begründet diese Verordnungseinschränkung damit, dass bei Hyperlipidämie, ausgenommen zur Sekundärprävention, Maßnahmen zu Änderung der Lebensweise (z. B. Gewichtsreduktion und entsprechende diätetische Maßnahmen) die erste Option in der Therapie sind.

Im Rahmen seiner Beratungen zu Fettstoffwechselstörungen hat sich der G-BA einen Überblick über die aktuellen Empfehlungen seiner Auffassung nach methodisch adäquat erstellter Leitlinien zum Einsatz von Lipidsenkern bei hohem kardiovaskulärem Risiko verschafft. Hierbei hat sich für den G-BA gezeigt, dass in Leitlinien Empfehlungen ausgesprochen werden, bereits ab einem Risiko von unter 20 % Ereignisrate/10 Jahre den Einsatz von Lipidsenkern in Erwägung zu ziehen.

Der G-BA legt daher zu der geplanten Änderung der Verordnungseinschränkungen bzw. -ausschlüsse zur Bewertung durch die Stellungnahme berechtigten Organisationen die Positionen A und B vor (1).

Position A schlägt auf der Basis der Empfehlungen US-amerikanischer Leitlinien (2, 3) eine Absenkung der Risikoschwelle auf 7,5 % ohne Altersbeschränkung vor.

In der Position B ist in Anlehnung an die Leitlinie des National Institute for Health and Excellence (NICE) (4) eine Absenkung der Risikoschwelle auf 10 % vorgesehen.

Mit dem Absenken der Risikoschwelle soll keine generelle Empfehlung für den Einsatz von Statinen ab diesem Schwellenwert einhergehen, sondern ermöglicht werden, dass nach einer ärztlichen Risikoabwägung für die jeweilige Patientin oder den jeweiligen Patienten Lipidsenker, auch über medizinisch begründeten Einzelfälle hinaus, ab dieser Risikoschwelle verordnungs-fähig sind.

Ebenfalls soll eine Ergänzung dahingehend vorgenommen werden, dass ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufgrund von Komorbiditäten auch unabhängig von einem mit einem Risikokalkulator erhobenen Risiko bestehen kann.

Das kardiovaskuläre Risiko ist auch bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie hoch. Unbehandelt besteht ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse teilweise auch schon im jüngeren Alter. Da mit den gängigen Risikorechnern das kardiovaskuläre Risiko für Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie nicht sicher abgeschätzt werden kann, sind nach Auffassung des G-BA individuelle Abschätzungen

erforderlich. Insofern soll für diese Patientengruppe ein weiterer Ausnahmetatbestand in Nummer 35 aufgenommen werden.

## 2. Stellungnahme im Einzelnen

**Zu I: Die Anlage III Nummer 35 „Lipidsenker“ wird in der Spalte „Arzneimittel und sonstige Produkte“ wie folgt geändert:**

**Zu Nr. 1:**

### A) Beabsichtigte Neuregelung

Im zweiten Spiegelstrich werden die Angabe „20 %“ durch die Angabe

Position A	Position B
„7,5 %“	„10 %“

ersetzt und nach dem Wort „Risikokalkulatoren“ die Wörter „oder aufgrund von chronischer Nierenerkrankung oder Diabetes mellitus“ angefügt.

### B) Stellungnahme der AkdÄ

**Risikobewertungsmodelle:** Für die hausärztliche Versorgungsebene wird von der DEGAM (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)-Leitlinie (5) arriba (absolute und relative Risikoreduktion: individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis) (6) empfohlen, während die DGK (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie) in Anlehnung an die Leitlinie der europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) (7) SCORE2 (Systematic Coronary Risk Estimation 2) bzw. SCORE2-OP (SCORE2-Older Persons, für Patientinnen und Patienten > 70 Jahre) (8) präferiert. Arriba schätzt unter Berücksichtigung von insgesamt neun kardiovaskulären Risikofaktoren das individuelle Risiko ein, innerhalb von zehn Jahren einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden. SCORE2 berücksichtigt fünf Risikofaktoren und bezieht im Unterschied zu arriba auch die kardiovaskuläre Mortalität in die Risikoprognose ein. Es gibt keine belastbaren Daten für die Überlegenheit eines der beiden Risikobewertungsmodelle. In einer deutschen Validierungsstudie war die Prädiktivität beider Instrumente vergleichbar. (6) SCORE2 ist bei Diabetes mellitus nicht anwendbar. Das kardiovaskuläre Risiko von Personen mit Diabetes mellitus wird von der DGK bzw. ESC unabhängig von der Höhe des HbA<sub>1c</sub> immer als mindestens „moderat“ eingestuft. Bei arriba fließt dagegen die Blutzucker-Einstellung – operationalisiert als mittlerer HbA<sub>1c</sub> der vergangenen zwölf Monate – in die Risikokalkulation von Personen mit Diabetes mellitus mit ein.

**Ausmaß der relativen Risikoreduktion (RRR) durch niedrig bis moderat dosierte Statine:** Der Review der U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) von 2022 (9) stellt aktuell die umfassendste systematische Übersichtsarbeit zu Statinen in der kardiovaskulären Primärprävention dar (22 randomisierte kontrollierte Studien [RCT], n = 90.624, durchschnittliche Dauer 3,3 Jahre). Laut USPSTF reduzieren Statine in der Primärprävention bei Erwachsenen ab 40 Jahren das relative Risiko (RR) für Myokardinfarkte signifikant um 33 % und für Schlaganfälle signifikant um 22 %. Die kardiovaskuläre Mortalität wurde im USPSTF-Report von 2022 lediglich numerisch um 9 % gesenkt. Der nicht signifikante Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität beruht am ehesten auf dem hohen Cross-over der Studie ALLHAT-LLT

(10) und der älteren Studienpopulation der Studie PROSPER (11). Der USPSTF-Report von 2016, der die Studien ALLHAT-LLT und PROSPER nicht berücksichtigte, fand eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Mortalität um 18 %.

Es gibt keine belastbaren Studiendaten zum Ausmaß der RRR durch Statine für die kombinierten Endpunkte Myokardinfarkte/Schlaganfälle (entsprechend arriba) oder Myokardinfarkte/ Schlaganfälle/kardiovaskuläre Mortalität (entsprechend SCORE2). Näherungsweise wird im Folgenden davon ausgegangen, dass der kombinierte Endpunkt Myokardinfarkte/Schlaganfälle durch Statine relativ um 30 % gesenkt wird. Aufgrund der geringeren Beeinflussung der kardiovaskulären Mortalität ist für den kombinierten Endpunkt Myokardinfarkte/Schlaganfälle/kardiovaskuläre Mortalität eine niedrigere RRR zu erwarten.

**Vorrang von Lebensstilinterventionen:** Gemäß Arzneimittelrichtlinie (12) ist vor dem Einsatz von Arzneimitteln zu prüfen, ob das angestrebte Behandlungsziel mit nicht medikamentösen Maßnahmen medizinisch zweckmäßiger zu erreichen ist. Insbesondere durch einen Rauchstopp lässt sich das relative und absolute Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse deutlich stärker senken als durch eine medikamentöse Cholesterinsenkung. In der Framingham Heart Study (13) sank innerhalb von fünf Jahren nach Rauchstopp das relative Risiko für schwere kardiovaskuläre Ereignisse um 41 % (95 % Konfidenzintervall [CI] 0,49–0,76) und das absolute Risiko pro 1000 Personenjahre von 12 % auf 7 %. In der Primärprävention von kardiovaskulären Ereignissen haben Lebensstilinterventionen deshalb Vorrang vor einer medikamentösen Therapie. Aus Sicht der AkdÄ sollten Patientinnen und Patienten vor Beginn einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie bezüglich möglicher Lebensstilintervention beraten werden, inklusive der zu erwartenden relativen und absoluten Effekte. Dies entspricht den Empfehlungen der DEGAM-Leitlinie (5) zur kardiovaskulären Prävention. Erfolgt ein Behandlungsversuch mittels Lebensstiländerung, sollte das kardiovaskuläre Risiko nach 3–6 Monaten erneut abgeschätzt werden und die Indikation für eine Statintherapie neu evaluiert werden.

**Nutzen-Risiko-Abwägung bei Personen zwischen 40 und 70 Jahren für Statine in niedriger bis moderater Dosis:** Bei einem individuellen Risiko für Myokardinfarkte/Schlaganfälle von 10 % in den nächsten zehn Jahren und einer angenommenen RRR von 30 % senkt eine zehnjährige Statintherapie das absolute Risiko für diese Ereignisse um 3 % (Risiko ohne Statintherapie: 10 %; Risiko mit Statintherapie: 7 %). Es müssen also 34 Patientinnen oder Patienten über zehn Jahre Statine erhalten, um einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall zu verhindern. Unter niedrig bis moderat dosierten Statinen traten subjektive Muskelbeschwerden in RCT signifikant häufiger auf als unter Placebo (ein zusätzlicher Fall pro 100 Personen im ersten Behandlungsjahr) (14). Außerdem waren Leberfunktionsstörungen signifikant häufiger als unter Placebo (drei zusätzliche Fälle pro 1000 Personen über eine Behandlungsdauer von vier Jahren). Die Leberwerterhöhungen waren überwiegend asymptomatisch (15). Laut einer aktuellen Analyse der CTT (Cholesterol Treatment Trialists') (16) wurden auch signifikant häufiger neue Fälle von Diabetes mellitus diagnostiziert als unter Placebo (ein zusätzlicher Fall pro 1000 Personen pro Behandlungsjahr). Nach Einschätzung der AkdÄ ist davon auszugehen, dass bei einer Interventionsschwelle von 10 % moderat dosierte Statine für die meisten Menschen zwischen 40 und 70 Jahren ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweisen. Eine Ausnahme davon sind Personen mit Herzinsuffizienz (17) oder mit terminaler Niereninsuffizienz (18).

**Unzureichende Daten für Personen unter 40 Jahren:** In den durch die USPSTF (9) eingeschlossenen RCT lag das Durchschnittsalter überwiegend zwischen 51 und 66 Jahren (in der Studie PROSPER (11) bei 75 Jahren). Für junge Erwachsene, Jugendliche und Kinder liegen nahezu keine Daten aus RCT vor. Zudem lassen sich die Risiken einer jahrzehntelangen Statintherapie nur unzureichend aus den vorliegenden Studiendaten abschätzen (mittlere Beobachtungsdauer der in den USPSTF-Report eingeschlossenen RCT: 3,3 Jahre). Die amerikanischen Leitlinien (2, 3, 19) beschränken ihre Empfehlungen zur medikamentösen Cholesterinsenkung deshalb auf Erwachsene über 40 Jahren. Der Einsatz von Statinen bei Personen unter 40 Jahren sollte aus Sicht der AkdÄ aufgrund unzureichender Daten auf medizinisch begründete Einzelfälle beschränkt bleiben.

**Fehlender Nutznachweis bei Personen über 70 Jahren:** Eine Metaanalyse der CTT (20) ermittelte auf Basis von Individualdaten (23 RCT, n = 82.730) die jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse (nichttödlicher Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, koronare Revaskularisation, Schlaganfall) unter Statin bzw. Placebo. In der Primärprävention reduzierten Statine bei Patientinnen und Patienten über 75 Jahren die jährliche Ereignisrate nur um 0,1 % (2,7 % vs. 2,8 %). Die RRR pro 1 mmol/l (39 mg/dl) LDL-C-Senkung war nicht signifikant (RR 0,92; 95 CI 0,73–1,16). Auch für Personen über 70 Jahre ist ein Nutzen der primärpräventiven Statintherapie nicht gesichert (jährliche Rate schwerer vaskulärer Ereignisse: 2,1 % vs. 2,4 %; RR 0,84; 95 % CI 0,70–1,01). Subgruppenanalysen von RCT zeigten außerdem, dass bereits bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren kein – auch kein numerischer – Effekt auf die kardiovaskuläre Mortalität besteht (RR 1,01; 95 % CI 0,83–1,24) (21). Der Einsatz von Statinen bei Personen über 70 Jahren sollte nach Einschätzung der AkdÄ aufgrund eines fehlenden Nutznachweises auf medizinisch begründete Einzelfälle beschränkt bleiben.

**Diabetes mellitus:** In Metaanalysen wurde das Ausmaß der RRR nicht durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus beeinflusst (22, 23). Die kardiovaskuläre Ereignisrate lag in einer Analyse der CTT bei Patientinnen und Patienten mit Diabetes mellitus höher als bei Patientinnen und Patienten ohne Diabetes mellitus (11,8 % vs. 8,3 % bei einer medianen Studiendauer von 4,3 Jahren). Entsprechend war die absolute Risikoreduktion (ARR) durch Statine bei Personen mit Diabetes mellitus etwas größer als bei Personen ohne Diabetes mellitus (2,6 % vs. 1,6 %). Der Diabetes mellitus ist jedoch kein „KHK-Äquivalent“. Die kardiovaskuläre Ereignisrate war bei Patientinnen und Patienten der Primärprävention mit Diabetes mellitus nur halb so hoch wie bei Patientinnen und Patienten der Sekundärprävention ohne Diabetes mellitus (11,8 % vs. 23,5 %) (22). In die kardiovaskuläre Ereignisrate der CTT-Analyse flossen nicht-tödliche Myokardinfarkte, Schlaganfälle, kardiovaskuläre Todesfälle und koronare Revaskularisationen ein. Es liegen keine Ereignisraten zu den kombinierten Endpunkte Myokardinfarkte/Schlaganfälle (entsprechend arriba) oder Myokardinfarkte/Schlaganfälle/kardiovaskuläre Mortalität (entsprechend SCORE2) vor.

Die Übertragbarkeit der ermittelten kardiovaskuläre Ereignisrate auf die heutige Zielgruppe in der Versorgung ist fraglich. Insbesondere lag der mittlere Blutdruck der weiblichen und männlichen Studienteilnehmer mit Diabetes mellitus bei 149/84 mmHg (22). Die Studienteilnehmer erhielten somit keine dem heutigen Standard entsprechende Begleittherapie. Es ist deshalb davon auszugehen, dass die kardiovaskuläre Ereignisrate der Studienteilnehmer höher lag als in der Zielgruppe der Versorgung. Auch bezüglich des Geschlechterverhältnisses

(deutliche Unterrepräsentation von Frauen) erscheint die Studienpopulation nicht repräsentativ. Zudem entsprach die Diagnostik des Diabetes mellitus zumindest teilweise nicht den aktuellen Kriterien (Schwellenwert für den Nüchtern-Blutzuckerwert  $\geq 7,8$  mmol/l entsprechend der WHO-Definition von 1985). Aus Sicht der AkdÄ sollte der Risikofaktor Diabetes mellitus gemeinsam mit anderen etablierten Risikofaktoren in die Gesamtbewertung des kardiovaskulären Risikos miteinbezogen werden. Das Risikobewertungsmodell arriba ermöglicht dies unter Berücksichtigung der durchschnittlichen HbA<sub>1c</sub>-Einstellung des vergangenen Jahres.

**Chronische Niereninsuffizienz (CKD):** Die geplante Änderung der AM-RL definiert nicht, für welche Stadien der CKD die Verordnungsfähigkeit von Statinen gegeben sein soll. Bei Personen mit terminaler Niereninsuffizienz ist ein Nutzen der Statintherapie nicht belegt. In der Studie AURORA (18) wurde Rosuvastatin 10 mg bei Personen mit Dialyse untersucht. Die kardiovaskuläre Ereignisrate unterschied sich nicht signifikant zwischen Rosuvastatin und Placebo (Rosuvastatin vs. Placebo: Gesamtpopulation 9,2 % vs. 9,5 %; ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung 6,9 % vs. 7,0 %). In einer Analyse der CTT (24) bestand bereits bei einer eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ein deutlich verminderter, nicht mehr signifikanter Effekt der Statintherapie auf kardiovaskuläre Endpunkte (eGFR  $< 30$  vs.  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>: RRR 13 % vs. 26 %). Bei dieser Patientenpopulation ist zudem von einer erhöhten Vulnerabilität für unerwünschte Wirkungen der Pharmakotherapie auszugehen. Aus Sicht der AkdÄ besteht deshalb in der Primärprävention bei einer eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> im Allgemeinen kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis der Statintherapie.

Die meisten Personen mit CKD weisen in Risikobewertungsmodellen ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf, da eine reduzierte Nierenfunktion häufig mit Hypertonie und Diabetes mellitus – das heißt mit etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren – assoziiert ist. Es liegen keine ausreichenden Studiendaten zu Personen mit CKD vor, die weder aufgrund ihrer Blutdruckeinstellung noch eines Diabetes mellitus ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Kohortenstudien weisen darauf hin, dass die Ätiologie der CKD die Höhe des kardiovaskulären Risikos wesentlich beeinflusst. So hatten Personen mit autoimmun bedingter Nephritis beispielsweise in einer großen US-amerikanischen Kohortenstudie ein deutlich geringeres kardiovaskuläres Risiko als Personen mit diabetischer Nephropathie (25). Zudem führen auch physiologische Alterungsprozesse zu einer Abnahme der eGFR. Würde die Abnahme der eGFR ohne Altersadjustierung als hinreichende Indikation für Statine gelten, fiel ein Großteil der älteren Bevölkerung in den Indikationsbereich für Statine (26). Gerade für diese Patientengruppe ist aber ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis in der Primärprävention nicht gesichert (siehe auch oben: fehlender Nutznachweis bei Personen über 70 Jahren).

Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ das alleinige Vorhandensein einer CKD ohne Differenzierung nach Stadium und Ätiologie ungeeignet, um die Indikation für eine Statintherapie in der Primärprävention zu stellen.

**Nutzen-Risiko-Abwägung für eine intensiviertere Statintherapie:** Eine Intensivierung der Statintherapie kann durch eine fixe Dosissteigerung oder eine Titration der Statindosis in Abhängigkeit von bestimmten LDL-C-Zielwerten erfolgen. Es gibt keine Daten aus RCT, die den Nutzen einer intensivierten Statintherapie in der Primärprävention belegen. Die Risiken einer

intensivierten Statintherapie können nur aus Daten zur Sekundärprävention abgeleitet werden. Im Vergleich zu einer niedrig bis moderat dosierten Statintherapie sind Muskelbeschwerden, Neudiagnosen eines Diabetes mellitus Typ 2 und Leberfunktionsstörungen unter einer Hochdosis-Therapie signifikant häufiger (27). Eine aktuelle Analyse der CTT-Collaboration bestätigt das dosisabhängig erhöhte Risiko für Neudiagnosen eines Diabetes mellitus (16). Aus Sicht der AkdÄ besteht in der Primärprävention kein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für den Einsatz hochdosierter Statine.

### **C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Bereits in der aktuellen Fassung der AM-RL ist eine Statin-Behandlung bei einem 10-Jahres-Risiko unter 20 % dann möglich, wenn das individuelle Risiko im Vergleich zur Altersgruppe erheblich erhöht ist. Die AkdÄ stimmt einer Absenkung der grundsätzlichen Interventionschwelle auf 10 % unter folgenden Einschränkungen zu:

1. Vor einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist eine dokumentierte Beratung zu Lebensstilinterventionen obligatorisch.
2. Die Verordnung ist auf Personen über 40 Jahre und unter 70 Jahren beschränkt.
3. Das Vorhandensein eines Diabetes mellitus oder einer Niereninsuffizienz stellt nicht per se eine Indikation zur Statintherapie dar.
4. Die Verordnung von Statinen ist in der Primärprävention auf Statine moderater Dosis beschränkt.
5. Es muss sichergestellt sein, dass strukturell eine ausreichende ärztliche Versorgung vorhanden ist, um die erhebliche Anzahl zusätzlicher mit Statinen behandelter Patientinnen und Patienten zu versorgen.

#### **Zu Nr. 2:**

##### **A) Beabsichtigte Neuregelung**

Nach dem zweiten Spiegelstrich wird folgender Spiegelstrich eingefügt:

„- ausgenommen bei Patientinnen und Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie“

##### **B) Stellungnahme der AkdÄ**

In der RCT WOSCOPS (28) hatte die Subgruppe der Studienteilnehmer mit LDL-C > 190 mg/dl eine mindestens doppelt so hohe kardiovaskuläre Ereignisrate (kombinierter Endpunkt aus Myokardinfarkten, Schlaganfällen und kardiovaskulären Todesfällen) als zuvor mittels Scores abgeschätzt (7,5 % kardiovaskuläre Ereignisse über eine mediane Studiendauer von 5 Jahren). Die etablierten Scores erscheinen somit für diese Patientengruppe nicht anwendbar. Entsprechend den Empfehlungen der NICE-Leitlinie (29) sollte eine genetische Diagnostik erfolgen, wenn Patientinnen und Patienten die Simon-Broome-Kriterien für eine mögliche oder gesicherte FH erfüllen oder sie einen Punktwert > 5 nach den Dutch Lipid Clinic Network (DLCN) Kriterien aufweisen. Zuvor sind sekundäre Formen der Hypercholesterinämie auszuschließen.

### **Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Keiner.

**Zu Nr. 3:**

**A) Beabsichtigte Neuregelung**

Im vierten Spiegelstrich werden nach dem Wort „bei“ die Wörter „Patientinnen und“ eingefügt.

**B) Stellungnahme der AkdÄ**

Die AkdÄ ist mit der formellen Anpassung und Ergänzung des Wortes „Patientinnen“ im Rahmen der gendergerechten Sprache einverstanden.

**C) Änderungsvorschlag der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Keiner.

**Literatur**

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Anlage III (Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse) – Nummer 35 (Lipidsenker). Berlin; 25.6.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10605/2024-06-25\\_AM-RL-III\\_SN\\_Nr-35\\_Lipidsenker\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10605/2024-06-25_AM-RL-III_SN_Nr-35_Lipidsenker_TrG.pdf).
2. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2019; 73(24):e285-e350. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.003.
3. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation 2019; 140(11):e596-e646. doi: 10.1161/CIR.0000000000000678.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification; NICE guideline NG238. London; 14.12.2023. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng238/resources/cardiovascular-disease-risk-assessment-and-reduction-including-lipid-modification-pdf-66143902851781>.
5. Ludt S, Angelow A, Baum E, Chenot J-F, Donner-Banzhoff N, Egidi G. Hausärztliche Risikoberatung zur kardiovaskulären Prävention; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr. 053-024; DEGAM-Leitlinie Nr. 19. Berlin; 2017. Verfügbar unter: [https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024\\_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/oeffentlich/053-024l\\_Haus%3%A4rztliche\\_Risikoberatung\\_kardivaskul%3%A4re\\_Praevention\\_29-08-2018.pdf](https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-024_Risikoberatung%20kardiovaskul.%20Praevention/oeffentlich/053-024l_Haus%3%A4rztliche_Risikoberatung_kardivaskul%3%A4re_Praevention_29-08-2018.pdf).



6. Angelow A, Klötzer C, Donner-Banzhoff N, Haasenritter J, Schmidt CO, Dörr M et al. Validation of Cardiovascular Risk Prediction by the Arriba Instrument. *Dtsch Arztebl Int* 2022; 119(27-28):476–82. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0220.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021; 42(34):3227–337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484.
8. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 2021; 42(25):2439–54. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309.
9. Chou R, Cantor A, Dana T, Wagner J, Ahmed A, Fu R et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2022.
10. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002; 288(23):2998–3007. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.
11. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen ELEM, Buckley BM, Cobbe SM et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623–30. doi: 10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL); in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 49a (Beilage) vom 31. März 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert am 11. Juni 2024; veröffentlicht im Bundesanzeiger (BAnz AT 01.07.2024 B3); in Kraft getreten am 2. Juli 2024. Berlin; 2.7.2024. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3480/AM-RL-2024-06-11\\_iK-2024-07-02\\_AT-01-07-2024-B3.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3480/AM-RL-2024-06-11_iK-2024-07-02_AT-01-07-2024-B3.pdf).
13. Duncan MS, Freiberg MS, Greevy RA, Kundu S, Vasan RS, Tindle HA. Association of Smoking Cessation With Subsequent Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA* 2019; 322(7):642–50. doi: 10.1001/jama.2019.10298.
14. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *Lancet* 2022; 400(10355):832–45. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01545-8.
15. Cai T, Abel L, Langford O, Monaghan G, Aronson JK, Stevens RJ et al. Associations between statins and adverse events in primary prevention of cardiovascular disease: systematic review with pairwise, network, and dose-response meta-analyses. *BMJ* 2021; 374:n1537. doi: 10.1136/bmj.n1537.
16. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Effects of statin therapy on diagnoses of new-onset diabetes and worsening glycaemia in large-scale randomised blinded

- statin trials: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2024; 12(5):306–19. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00040-8.
17. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R et al. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9645):1231–9. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61240-4.
  18. Fellström BC, Jardine AG, Schmieder RE, Holdaas H, Bannister K, Beutler J et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2009; 360(14):1395–407. doi: 10.1056/NEJMoa0810177.
  19. The Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Risk Reduction Work Group. VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction - Version 4.0. Washington/DC: Department of Veterans Affairs; Department of Defense; Juni 2020. Verfügbar unter: <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG5087212020.pdf>.
  20. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019; 393(10170):407–15. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
  21. Ponce OJ, Larrea-Mantilla L, Hemmingsen B, Serrano V, Rodriguez-Gutierrez R, Spencer-Bonilla G et al. Lipid-Lowering Agents in Older Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2019; 104(5):1585–94. doi: 10.1210/jc.2019-00195.
  22. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, Keech A, Simes J, Peto R et al. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008; 371(9607):117–25. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60104-X.
  23. Vries FM de, Denig P, Pouwels KB, Postma MJ, Hak E. Primary prevention of major cardiovascular and cerebrovascular events with statins in diabetic patients: a meta-analysis. *Drugs* 2012; 72(18):2365–73. doi: 10.2165/11638240-000000000-00000.
  24. Herrington W, Emberson J, Mihaylova B, Blackwell L, Reith C, Solbu M et al. Impact of renal function on the effects of LDL cholesterol lowering with statin-based regimens: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised trials [Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration]. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4(10):829–39. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30156-5.
  25. O'Shaughnessy MM, Liu S, Montez-Rath ME, Lafayette RA, Winkelmayr WC. Cause of kidney disease and cardiovascular events in a national cohort of US patients with end-stage renal disease on dialysis: a retrospective analysis. *Eur Heart J* 2019; 40(11):887–98. doi: 10.1093/eurheartj/ehy422.
  26. Weckmann G, Chenot J-F, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht-dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis; S3-Leitlinie; AWMF-Register-Nr.

- 053-048; DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Berlin; 2019. Verfügbar unter: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l\\_S3\\_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz\\_2021-01.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2021-01.pdf).
27. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden: Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse. 1. Auflage, Version 2.0 (Juli 2023). Berlin: AkdÄ; 2023. Verfügbar unter: [https://www.akdae.de/fileadmin/user\\_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf](https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/LF/PDF/Cholesterinsenkung.pdf).
28. Vallejo-Vaz AJ, Robertson M, Catapano AL, Watts GF, Kastelein JJ, Packard CJ et al. Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease Among Men With Primary Elevations of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels of 190 mg/dL or Above: Analyses From the WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study) 5-Year Randomized Trial and 20-Year Observational Follow-Up. *Circulation* 2017; 136(20):1878–91. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.027966.
29. National Institute for Health and Care Excellence. Familial hypercholesterolaemia: identification and management; NICE guideline CG71. London; 4.10.2019. Verfügbar unter: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg71/resources/familial-hypercholesterolaemia-identification-and-management-pdf-975623384005>.