

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2023
Seite S81–S480
18. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
K. Müssig
im Auftrag der DDG*

▪ **Aktualisierte Version 2023**

 **Thieme**

Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus

Eine gemeinsame Stellungnahme der Kommission Fettstoffwechsel sowie der AG Herz und Diabetes der Deutschen Diabetes Gesellschaft (DDG), der Sektion Diabetes, Adipositas und Stoffwechsel der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (DGE), der AG Herz und Diabetes der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und der gemeinsamen AG Herz – Hormone – Diabetes der DGK, DGE und DDG

Autorinnen/Autoren

Klaus G. Parhofer¹, Andreas L. Birkenfeld^{2,3}, Wilhelm Krone⁴, Michael Lehrke⁵, Nikolaus Marx⁵, Martin Merkel⁶, Katharina S. Schütt⁵, Andreas Zirlik⁷, Dirk Müller-Wieland⁵

Institute

- 1 Medizinische Klinik IV – Großhadern, LMU Klinikum, München, Deutschland
- 2 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
- 3 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.), Deutschland
- 4 Poliklinik für Endokrinologie, Diabetologie und Präventivmedizin, Uniklinik Köln, Köln, Deutschland
- 5 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum RWTH Aachen, Aachen, Deutschland
- 6 Endokrinologikum Hamburg, Hamburg, Deutschland
- 7 Klinik für Innere Medizin – Abteilung für Kardiologie, LKHUniversitätsklinikum Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

Bibliografie

Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S330–S336

DOI 10.1055/a-2076-0160

ISSN 1861-9002

© 2023. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetol Stoffwechs 2023; 18 (Suppl 2): S316–S322. doi:10.1055/a-2076–0160

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Parhofer KG, Birkenfeld AL, Krone W, et al. Positionspapier zur Lipidtherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus. Diabetol Stoffwechs 2022; 17 (Suppl 2): S316–S322. doi:10.1055/a-1886-3713

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Klaus G. Parhofer
Medizinische Klinik und Poliklinik IV – Großhadern,
LMU Klinikum, Marchioninistraße 15, 81377 München,
Deutschland
Klaus.Parhofer@med.uni-muenchen.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE NEUERUNGEN GEGENÜBER DER VOR-JAHRESFASSUNG

Neuerung 1: Einsatz von Bempedoinsäure zur LDL-Cholesterinsenkung bei Statintoleranz oder wenn LDL-Cholesterinzielwerte unter Statinen in Kombination mit Ezetimib nicht erreicht werden

Begründung: Positive Endpunktstudie mit Bempedoinsäure bei Statin-intoleranten Patienten

Neuerung 2: Sehr zurückhaltender Einsatz von Fibraten zur kardio-vaskulären Risikoreduktion; möglicher Einsatz bei hohen Triglyceridwerten zur Pankreatitisprävention

Begründung: keine positiven Endpunktstudien zum kombinierten Einsatz von Fibraten mit Statinen

Neuerung 3: Bei sehr hohem Risiko (Sekundärprävention) und deutlicher Distanz zum LDL-Cholesterinzielwert primären Einsatz einer Kombinationstherapie (Statin mit Ezetimib) erwägen

Begründung: Stufenschema wird oft nicht konsequent umgesetzt und führt zur Unterversorgung von Patienten mit sehr hohem Risiko

Präambel

Patienten mit Diabetes mellitus haben in aller Regel ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Deswegen ist eine Lipidtherapie mit Senkung des LDL-Cholesterins bzw. des Non-HDL-Cholesterins basierend auf einer Risikostratifizierung ein integraler Bestandteil der Diabetestherapie. Dieses Positionspapier stellt eine themenbezogene Ergänzung der jährlich aktualisierten Empfehlung zur Therapie des Typ-2-Diabetes dar und wird jährlich zusammen mit den Praxisempfehlungen der DDG aktualisiert.

Die Positionierung basiert auf den diesbezüglich erschienenen Leitlinien und Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC), der Europäischen Gesellschaft für Atherosklerose (EAS), der Amerikanischen Gesellschaft Klinischer Endokrinologen (AAACE), der Amerikanischen Diabetesgesellschaft (ADA) und der amerikanischen Nationalen Lipid-Gesellschaft (NLA) [1–5].

Daher ist dieses Positionspapier als eine kurze, aktuelle, klinisch orientierte Handlungsempfehlung bei Patienten mit Diabetes zu verstehen; für vertiefende Erläuterungen zu Fettstoffwechselstörungen bei Diabetes wird auf die angegebene Literatur verwiesen.

Stratifizierung des kardiovaskulären Risikos

Patienten mit Diabetes mellitus haben in aller Regel ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [6]. Dennoch wird empfohlen, dieses auch weiter zu differenzieren. Dabei kommen dieselben Risikofaktoren wie bei Patienten ohne Diabetes zum Tragen (► **Tab. 1**). Zu beachten ist, dass sich das Vorliegen mehrerer Risikofaktoren überadditiv auf das Gesamtrisiko auswirkt [7]. Das geschätzte Gesamtrisiko ist eine wesentliche Determinante, ob und gegebenenfalls wie intensiv eine lipidsenkende Therapie durchgeführt werden soll. Dabei ist zu beachten, dass neben Lipiden die konsequente und individuelle Einstellung aller anderer traditionellen und nicht traditionellen Risikofaktoren anzustreben ist inklusive der Adressierung des residualen inflammatorischen und/oder thrombotischen Risikos im Sinne einer personalisierten Risikostratifizierung und Therapie.

Lipiddiagnostik

Als Basis werden die Bestimmung von Gesamtcholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL)-Cholesterin, High-Density-Lipoprotein (HDL)-Cholesterin und Triglyzeriden sowie die Berechnung der Non-HDL-Cholesterin-Konzentration empfohlen. Falls nicht bekannt, sollte einmalig die Bestimmung des Lipoprotein(a)-Werts erfolgen. Besteht keine Hypertriglyzeridämie und wird das LDL-Cholesterin direkt bestimmt, kann die Bestimmung im nicht nüchternen Zustand erfolgen [8]. Wird das LDL-Cholesterin durch die Friedewald-Formel rechnerisch ermittelt, sollte der Patient nüchtern sein, da der Triglyzeridspiegel in die Kalkulation mit eingeht. Eine genetische Diagnostik ist für die klinische Praxis bei hohem Verdacht auf familiäre Hypercholesterinämie oder schwere monogene Hypertriglyzeridämie (familiäres Chylomikronämiesyndrom) gerechtfertigt, wenn dies Folgen für die Indikation und Therapiestrategie hat.

Lipid-Phänotyp

Es wird zwischen Hypercholesterinämie, Hypertriglyzeridämie und kombinierter Hyperlipidämie unterschieden. Für die klinische Praxis müssen sekundäre Ursachen ausgeschlossen bzw. behandelt und es muss an wichtige primäre Störungen, z. B. familiäre Hypercholesterinämie oder familiäres Chylomikronämiesyndrom, gedacht werden (► **Tab. 2**).

Behandlung von Fettstoffwechselstörungen bei Patienten mit Diabetes mellitus

Im Vordergrund steht die Reduktion des erhöhten kardiovaskulären Risikos von Patienten mit Diabetes mellitus. Wichtigste Maßnahme ist dabei die Absenkung des LDL-Cholesterins bzw. des Non-HDL-Cholesterins. Weiter kann durch die Absenkung exzessiv erhöhter Triglyzeridwerte das Risiko für akute Pankreatitiden reduziert werden. Eine Normalisierung erhöhter Triglyzeridwerte kann gleichzeitig die Blutzuckereinstellung verbessern (► **Tab. 3**).

Therapiestrategien mit dem Ziel, LDL-Cholesterin-Werte abzusenken

Entsprechend den Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften erfolgt die Senkung der LDL-Cholesterin-Spiegel „zielwertorientiert“ unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Risikos [1]. Dabei werden 3 Kategorien unterschieden, die für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2 gleichermaßen gelten (► **Tab. 4**):

- nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung und/oder zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren und/oder Endorganschäden oder früh manifestierter Typ-1-Diabetes mit langer Diabetesdauer (> 20 Jahre)
- ohne nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung, ohne Endorganschaden mit Diabetesdauer > 10 Jahre oder weiteren Risikofaktoren
- junge Patienten mit Typ-1-Diabetes (< 35 Jahre) und Typ-2-Diabetes (< 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre und keinen weiteren Risikofaktoren

Als sekundäre Zielwerte gelten die Konzentrationen von Non-HDL-Cholesterin und Apolipoprotein B. Dies spiegelt die Tatsache wider, dass vermutlich alle Apolipoprotein-B-haltigen Lipoproteine atherogen sind [9]. Der Non-HDL-Cholesterin-Wert (= Gesamtcholesterin minus HDL-Cholesterin) reflektiert dies ebenfalls näherungsweise und erfasst neben LDL-Cholesterin auch Very-Low-Density-Lipoprotein (VLDL)-Cholesterin und Remnant-Cholesterin. Der Non-HDL-Cholesterin-Zielwert ist deshalb bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie oder gemischter Hyperlipidämie (also typischerweise bei Patienten mit Diabetes mellitus) relevant. Bei Normotriglyzeridämie liegt die VLDL-/Remnant-Cholesterin-Konzentration bei < 30 mg/dl (0,8 mmol/l) (entsprechend einem Triglyzeridwert von ca. 150 mg/dl; 1,7 mmol/l), weshalb Non-HDL-Cholesterin-Zielwerte jeweils um 30 mg/dl (0,8 mmol/l) über dem LDL-Cholesterin-Zielwert liegen (► **Tab. 4**). Bei Patienten, die zwar den LDL-Cholesterin-Zielwert, nicht aber den Non-HDL-Cholesterin-Zielwert errei-

► **Tab. 1** Weiter zu berücksichtigende Risikofaktoren.

Risikofaktor	Kommentar
Positive Familienanamnese für vorzeitige Atheroskleroseereignisse	Eigentlich nur bei Atherosklerose vor dem 55. bzw. 65. Lebensjahr bei Männern bzw. Frauen; diese Altersgrenze ist derzeit nicht evidenzbasiert und sollte in Zukunft angesichts der zunehmenden Lebenserwartung evtl. nach oben verschoben werden.
Nikotinabusus	Zahl der „Packyears“ ist relevant.
Eingeschränkte Nierenfunktion	Die Einschränkung der Nierenfunktion führt stadienabhängig zu einer Steigerung des Atheroskleroserisikos.
Hypertriglyzeridämie	Unabhängiger Risikofaktor; wahrscheinlich auch als Indikator für erhöhtes Non-HDL-Cholesterin mit atherogenen Remnant-Partikeln
HDL-Cholesterin-Erniedrigung	Inverser Risikofaktor in Populationsstudien; insbesondere niedriges HDL-C erhöht das CV-Risiko; häufig bei hohen Triglyzeriden
Lipoprotein(a) Erhöhung	unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen und Aortenklappenstenose
Erhöhte Blutdruckwerte	> 130/85 mmHg oder unter antihypertensiver Medikation

► **Tab. 2** Klassifikation der Lipidstoffwechselstörungen.

Lipidstoffwechselstörung	Cholesterin	Triglyzeride	LDL-Chol	HDL-Chol	Non-HDL-Chol
LDL-Hypercholesterinämie	↑	n	↑	n	↑
Hypertriglyzeridämie	↑	↑	n	↓	↑
Kombinierte Hyperlipoproteinämie	↑	↑	↑	↓	↑
Isolierte HDL-Cholesterin-Erniedrigung	n	n	n	↓	n oder ↑
Lipoprotein(a)-Erhöhung	Kann isoliert oder in Kombination mit jeder Fettstoffwechselstörung auftreten.				

LDL: Low-Density-Lipoprotein; Chol: Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein; n: nicht verändert.

► **Tab. 3** Behandlungsziele von Fettstoffwechselstörungen.

Behandlung	Klinischer Effekt	Evidenz
Absenkung LDL-Cholesterin	Reduktion Atheroskleroseereignisse	gesichert
Absenkung Non-HDL-Cholesterin	Reduktion Atheroskleroseereignisse	gesichert
Absenkung Lipoprotein(a)	Reduktion Atheroskleroseereignisse	vermutet
Absenkung Triglyzeride	Reduktion Atheroskleroseereignisse	vermutet
Absenkung stark erhöhter Triglyzeride	Reduktion Häufigkeit akuter Pankreatitiden	gesichert

LDL: Low-Density-Lipoprotein; Chol: Cholesterin; HDL: High-Density-Lipoprotein.

chen, kann der Non-HDL-Cholesterin-Wert erreicht werden, indem entweder der Triglyzeridspiegel abgesenkt (Reduktion von VLDL-/Remnant-Cholesterin) oder das LDL-Cholesterin weiter reduziert wird.

Ergänzend soll erwähnt werden, dass die Amerikanische Diabetesgesellschaft (ADA) inzwischen ein ähnliches Vorgehen empfiehlt [5]. So sollen alle Patienten mit Atheroskleroseerkrankung eine hohe Dosis eines Statins (Atorvastatin 40–80 mg/d oder Rosuvastatin 20–40 mg/d) erhalten und können zusätzlich mit

Ezetimib und Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 (PCSK9)-Inhibitoren behandelt werden, um eine LDL-Cholesterinsenkung von > 50 % zu induzieren und den Zielwert von < 55 mg/dl zu erreichen. Patienten ohne Atheroskleroseerkrankung wird in Abhängigkeit vom Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren eine Statintherapie mit hoher oder moderater Dosis empfohlen, wobei ebenfalls eine Absenkung um > 50 % vom Ausgangswert und ein Zielwert von < 70 mg/dl angestrebt werden soll.

► **Tab. 4** Lipidzielwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus.

Risikogruppe	Definition	Primäres Ziel	Sekundäre Ziele	
		LDL-Chol	Non-HDL-Chol	ApoB
Sehr hohes Risiko	Nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung und/oder zusätzliche schwerwiegende Risikofaktoren ¹ und/oder Endorganschaden ² oder früh manifestierter Typ-1-Diabetes mit langer Diabetesdauer (> 20 Jahre)	≥ 50 % Absenkung und Ziel < 55 mg/dl (1,4 mmol/l)* „idealer“ Zielwert und klinisch „gut“ bei < 70 mg/dl (1,8 mmol/l) ³	< 85 mg/dl (2,2 mmol/l)	< 65 mg/dl
Hohes Risiko	Ohne nachgewiesene Atheroskleroseerkrankung, ohne Endorganschaden ² mit Diabetesdauer > 10 Jahre oder weiteren Risikofaktoren ¹	< 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und ≥ 50 % Absenkung vom Ausgangswert	< 100 mg/dl	< 80 mg/dl
Moderat erhöhtes Risiko	Junge Patienten mit Typ-1-Diabetes (< 35 Jahre) und Typ-2-Diabetes (< 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre und keinen weiteren Risikofaktoren	< 100 mg/dl (2,6 mmol/l)	< 130 mg/dl (3,4 mmol/l)	nicht definiert

Bei Patienten im Alter ≤ 30 Jahren und ohne Hinweise für Gefäßschaden oder Mikroalbuminurie erscheint es vernünftig, mit einer Statintherapie bis zum Lebensalter von 30 Jahren abzuwarten.

¹ Hypertonus, Nikotinabusus, schwere Dyslipoproteinämie.

² z. B. Mikroalbuminurie, Retinopathie oder Neuropathie.

³ Für Patienten mit nachgewiesener Atheroskleroseerkrankung, die trotz maximaler Statintherapie innerhalb von 2 Jahren ein erneutes Ereignis erleiden, kann ein LDL-Cholesterinziel von < 40 mg/dl (< 1,0 mmol/l) erwogen werden.

* Diese Ergänzung einer klinischen Beurteilung durch die Autorengruppe dieser Praxisempfehlung basiert darauf, dass die Evidenz für eine weitere effektive absolute Risikoreduktion bei Vergleich von LDL-C-Werten unter Behandlung zwischen < 70 mg/dl und < 55 mg/dl noch gering ist und sehr vom individuellen Risiko des Patienten abhängt.

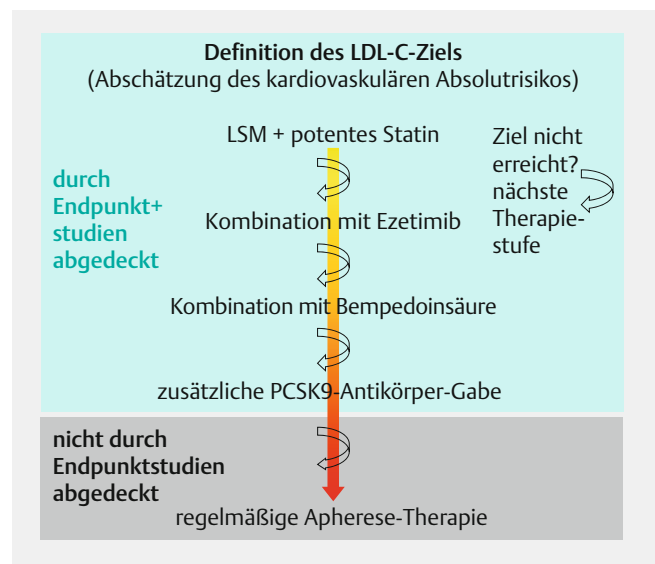
LDL-Chol: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; Non-HDL-Chol: High Density Lipoprotein-Cholesterin; ApoB: Apolipoprotein B.

Die Umsetzung der ADA- wie auch der ESC Empfehlungen führt dazu, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten mit Diabetes mellitus mit Statinen behandelt werden sollte.

Zum Erreichen der oben genannten ESC-Zielwerte stehen Statine, Ezetimib, Bempedoinsäure und PCSK9-Inhibitoren zur Verfügung (► **Abb. 1**) [10]. Nach Ausschluss oder ggf. Behandlung sekundärer Ursachen einer Hyperlipidämie werden als Therapie der Wahl Statine eingesetzt. Wenn dies trotz ausreichender Dosis nicht genügt, um den individuellen Zielwert zu erreichen, erfolgt in einem nächsten Schritt eine Kombination mit Ezetimib und gegebenenfalls Bempedoinsäure. Eine weitere Therapieoption besteht, insbesondere bei klinischer Progression einer Atheroskleroseerkrankung, in der Kombination mit PCSK9-Inhibitoren.

Da bei vielen Patienten diese Stufentherapie nicht konsequent umgesetzt wird, wird diskutiert, ob bei Patienten mit sehr hohem Risiko primär eine Kombinationstherapie (Statin mit Ezetimib) zum Einsatz kommen soll.

Als weitere lipidsenkende Medikamente stehen seit November 2020 Bempedoinsäure und seit Februar 2021 Inclisiran zur Verfügung. Bempedoinsäure kommt insbesondere bei Patienten mit Statinintoleranz zum Einsatz (in Kombination mit Ezetimib und/oder Statinen), kann aber auch zusätzlich zu hochdosierten Statinen und Ezetimib eingesetzt werden. Inzwischen wurde i.R. einer Endpunktstudie gezeigt, dass sich die Therapie mit Bempedoinsäure bei statinintoleranten Patienten in eine kardio-vaskuläre Risikoreduktion überträgt [11]. Inclisiran stellt eine Alternative zu PCSK9-Antikörpern dar, wobei für Inclisiran bisher keine Endpunktstudie vorliegt. Laut Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) müssen PCSK9-Inhibitoren und Inclisiran



► **Abb. 1** Therapiealgorithmus zu Erreichung der LDL-Cholesterinzielwerte. Seit 11/2020, bzw. 2/2021 stehen Bempedoinsäure und Inclisiran zur Verfügung. Bempedoinsäure kann alleine oder in Kombination mit anderen Lipidsenkern eingesetzt werden; Inclisiran stellt eine Alternative zu PCSK9-Antikörpern dar. LDL-C: Low Density Lipoprotein-Cholesterin; LSM: Lifestyle modification; PCSK9: Proprotein-Conwertase-Subtilisin/Kexin Typ 9.

► **Tab. 5** Therapiestrategien bei erhöhten Triglyzeriden. Daten nach [13].

Maßnahme	Kommentar
LDL-Cholesterin Zielwerterreichung	Immer; dazu ist normalerweise Statingabe notwendig.
Non-HDL-Zielwerterreichung	Wenn möglich; dazu entweder weitere LDL-Cholesterin-Absenkung oder Absenkung von VLDL-/Remnant-Cholesterin (und damit Triglyzeridabsenkung).
Lebensstilmaßnahmen	Immer, da dadurch meist die Hypertriglyzeridämie deutlich verbessert werden kann.
Blutzuckereinstellung	Immer, da dadurch meist die Hypertriglyzeridämie deutlich verbessert werden kann.
Fibrate	Einzelabwägung, evtl. nach Erreichung der LDL-Cholesterin-Zielwerte bei sehr hohem Risiko und weiter bestehender Hypertriglyzeridämie; ¹ zurückhaltender Einsatz, da keine positiven Endpunktstudien in Kombination mit Statinen; cave: erhöhte Myopathiegefahr bei Kombination mit Statinen. Dies betrifft insbesondere Kombinationen mit Gemfibrozil, wohingegen bei Kombinationen mit Fenofibrat keine erhöhte Myopathiehäufigkeit beobachtet wird.
Hochdosierte Eicosapentaensäure	In Deutschland nicht verfügbar. Einzelabwägung, nach Erreichung der LDL-Cholesterin-Zielwerte bei sehr hohem Risiko und weiter bestehender Hypertriglyzeridämie. In einer Studie wurde eine Risikoreduktion unabhängig vom Ausgangstriglyceridwert und unabhängig von dem unter EPA Therapie erreichten Triglyceridwert gezeigt.
MCT-Fette	Als diätetischer Fettersatz bei sehr hohen Triglyzeridwerten.

¹ Bei wiederholten Nüchtern-Triglyzeridwerten >500 mg/dl (5,7 mmol/l) sollte ein Therapieversuch mit Fibraten und/oder hochdosierten Omega-3-Fettsäuren unternommen werden, um das Risiko für eine akute Pankreatitis zu reduzieren. EPA: Eicosapentaensäure; MCT: Mittelkettige Triglyceride.

durch einen Internisten mit Schwerpunktbezeichnung für Kardiologie, Nephrologie, Endokrinologie, Angiologie oder eine spezielle Lipidambulanz indiziert werden und können dann durch den Hausarzt weiter verschrieben werden. Als Ultima-Ratio-Therapie kann die regelmäßige Lipoproteinapherese eingesetzt werden. Diese kommt erst nach Ausreizen aller diätetischer und medikamentöser Ansätze zum Einsatz und benötigt ein gesondertes Antragsverfahren. Wird klinisch die Indikation zur Lipoprotein-Apherese gestellt, dann ist laut Beschluss des G-BA alternativ die Gabe eines PCSK9-Inhibitors indiziert und wirtschaftlich. Bei Patienten, die sich bereits primär zur Senkung des LDL-Cholesterins in der Lipoprotein-Apherese befinden, sollte durch die Gabe eines PCSK9-Antikörpers die Apheresefrequenz reduziert und sogar die Beendigung dieses Therapiekonzepts angestrebt werden [12].

Therapiestrategien bei erhöhten Triglyzeriden

Bei Hypertriglyzeridämie sowie zur Senkung der Triglyzeride bei kombinierter Hyperlipidämie stehen Lebensstilmaßnahmen sowie die Blutzuckereinstellung im Vordergrund [1]. Der Einsatz von Fibraten zur weiteren Absenkung deutlich erhöhter Triglyzeridwerte muss individuell entschieden werden, da Endpunktstudien in Kombination mit Statinen keinen kardiovaskulären Nutzen gezeigt haben (► **Tab. 5**) [14].

Hinsichtlich der Gabe von Omega-3-Fettsäuren muss zwischen einer niedrig-dosierten Gabe (1 g/d) von Omega-3-Fettsäuren (keine Risikoreduktion), einer höher dosierten Gabe (2–4 g/d) von Eicosapentaensäure (EPA) in Kombination mit Docosahexaensäure (DHA) (Reduktion Triglyceride, aber keine Risikoreduktion) und einer hochdosierter Gabe von EPA (Risikoreduktion) unterschieden werden [15]. Durch die Gabe von hoch-dosierter EPA

wurde das Risiko für kardio-vaskuläre Ereignisse unabhängig von der Höhe der Ausgangstriglyceride und unabhängig vom erreichten Triglyceridspiegel unter Therapie reduziert. Allerdings ist das i.R. der Studie eingesetzte Präparat in Deutschland derzeit nicht verfügbar.

Therapiestrategien bei Sondersituationen

Erhöhte Lipoprotein(a)-Werte

Erhöhte Lipoprotein(a)-Werte (oder auch niedrige HDL-Cholesterin-Spiegel) können zurzeit nicht gezielt medikamentös beeinflusst werden, daher ist in diesen Fällen das übrige Risikoprofil zu optimieren. So sollte z. B. eine optimale Einstellung des LDL-Cholesterins angestrebt werden. Bei deutlich erhöhten Lipoprotein(a)-Werten (>60 mg/dl/ca 150 nmol/l) und Nachweis einer progredienten Atheroskleroseerkrankung trotz optimaler Kontrolle aller anderen Risikofaktoren über ein Jahr kann eine regelmäßige Lipoproteinapherese zur Absenkung erhöhter Lipoprotein(a)-Werte erwogen werden.

Statinintoleranz

Bei Patienten mit Diabetes mellitus und Statinintoleranz sollte ähnlich vorgegangen werden wie bei Patienten ohne Diabetes und Statinintoleranz. Es sollten mindestens 2 verschiedene Statine eingesetzt werden, bevor eine Statinintoleranz diagnostiziert wird (Ausnahme: Rhabdomyolyse auf ein Statin – dann sollte ein zweites Statin nur sehr zurückhaltend eingesetzt werden). Bei vielen Patienten ist es möglich, eine niedrige Statindosis in Kombination mit Ezetimib einzusetzen und so den LDL-Cholesterin-Wert signifikant zu reduzieren. Als weitere Therapieoption steht inzwischen Bempedoinsäure zur Verfügung, welches ähnlich wie Statine die Choleste-

rinbiosynthese hemmt, allerdings nur in der Leber wirkt, weshalb Myopathien deutlich seltener sind. PCSK9-Inhibitoren werden von Patienten mit Statintoleranz in hohem Prozentsatz vertragen und können bei Patienten mit sehr hohem Risiko und deutlicher Distanz zum Zielwert eingesetzt werden. Versorgungsdaten aus Deutschland zeigen, dass PCSK9-Inhibitoren zu 70–80 % bei Patienten mit Statintoleranz eingesetzt werden.

Schwere Hypertriglyceridämie

Bei Triglyceridwerten über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) ist das Risiko für eine akute Pankreatitis deutlich erhöht [13]. Mit einer konsequenten Umsetzung von Lebensstilmaßnahmen (Alkoholkarenz, weitgehender Verzicht auf schnell verstoffwechselbare Kohlenhydrate) und einer strengen Blutzuckereinstellung gelingt es meist, die Werte deutlich abzusenken. Um das Pankreatitisrisiko bei schweren Hypertriglyceridämien zu minimieren, können Fibrate und/oder hochdosiert Omega-3-Fettsäuren eingesetzt werden, die die Triglyceridwerte deutlich reduzieren. Statine in hoher Dosierung können Triglyceridkonzentrationen etwas absenken, dies reicht jedoch meist nicht aus um eine schwere Hypertriglyceridämie zu behandeln. Kommt es bei Triglyceridkonzentrationen über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) zu einer akuten Pankreatitis, stellt die Plasmapherese eine Behandlungsoption dar, um die Triglyceridkonzentration rasch abzusenken [16]. Weitere Behandlungsoptionen stellen die Gabe von Heparin und/oder Insulin (Aktivierung der Lipoproteinlipase) und Nahrungskarenz dar. Im Intervall kann, insbesondere bei sehr hohen Triglyceridwerten ein diätetischer Ersatz von Nahrungsfetten durch MCT-Fette versucht werden. Bei sehr schweren Hypertriglyceridämien im Rahmen eines Familiären Chylomikronämiesyndroms (genetischer Nachweis notwendig) kann das die Synthese von Apolipoprotein-CIII hemmende Antisense-Oligonucleotid Volanesorsen eingesetzt werden.

Fazit

Kardiovaskuläre Ereignisse sind ein wesentlicher Grund für verfrühte Sterblichkeit und Multimorbidität der von Diabetes betroffenen Menschen. Die risikostratifizierte patientenbezogene LDL-Cholesterin-Senkung ist ein evidenzbasierter wichtiger integraler Bestandteil einer Diabetestherapie und kann die klinische Prognose unserer Patienten verbessern. Dabei stellt die hochdosierte Statintherapie ggf. in Kombination mit Ezetimib die wichtigste medikamentöse Maßnahme dar. Bei moderater Hypertriglyceridämie stehen Lebensstilmaßnahmen und Blutzuckereinstellung im Vordergrund, da Fibrate und die zur Verfügung stehenden Omega-3-Fettsäure Präparate keine Risikoreduktion für kardiovaskuläre Ereignisse zeigen konnten. Als sekundäres Ziel sollte auf die Non-HDL-Cholesterin Konzentration geachtet werden. Bei schwerer Hypertriglyceridämie mit Werten über 1000 mg/dl (ca. 11 mmol/l) senken Lebensstilmaßnahmen (Alkoholkarenz, weitgehender Verzicht auf schnell verstoffwechselbare Kohlenhydrate), Blutzuckereinstellung und eventuell zusätzlich Fibrate und/oder hochdosiert Omega-3-Fettsäuren die Triglyceridkonzentration und damit das Pankreatitisrisiko deutlich.

Gesellschaftsvertreter

K.G. Parhofer und D. Müller-Wieland vertreten die DDG.
A.L. Birkenfeld vertritt die AG Diabetes und Herz.
W. Krone und M. Merkel vertreten die DGE.
M. Lehrke, N. Marx, K.S. Schütt und A. Zirlik vertreten die AG Herz und Diabetes der DGK.
N. Marx, W. Krone, D. Müller-Wieland vertreten die AG Herz-Hormone-Diabetes der DGK-DGE-DDG.

Interessenkonflikt

K.G.P. erhielt Vortragshonorare, Honorare für Advisory Board Tätigkeit, Honorare für DMC-Tätigkeit und/oder Forschungsunterstützung von folgenden Unternehmen: Akcea, Amarin, Amgen, Boehringer-Ingelheim, Dr. Schär, Daiichi-Sankyo, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi, SOBI und Ultragenyx.
A.L.B. erhielt Vortragshonorare von Amgen, MSD und Sanofi.
W.K. hat keinen Interessenkonflikt.
M.L. hat Forschungsgelder für experimentelle und klinische Studien von Boehringer Ingelheim und MSD erhalten; er fungierte als Berater für Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk, Amgen und Bayer sowie als Redner für Boehringer Ingelheim Sanofi-Aventis, MSD, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk and Bayer.
N.M. hat Vorträge gehalten für Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk fungiert. Sämtliche Honorare /sind an die Uniklinik Aachen gegangen und NM hat für seine Tätigkeit keine persönlichen Honorare erhalten. Darüber hinaus hat die Uniklinik Aachen Honorare für die Leitung klinischer Studien von Boehringer Ingelheim und NovoNordisk erhalten.
M.M. erhielt Honorare für Vorträge oder Beratung von Sanofi; Amgen; Lilly; MSD; Berlin-Chemie; Novartis; Astra; Biomarin; Akcea; Sobi; Daiichi-Sankyo; Gilead; Novo; Pfizer; Amarin, Recordati; Ultragenyx.
K.S. hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, OmniaMed, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater für AstraZeneca, Amgen, Bayer, Böhrringer Ingelheim und Lilly fungiert. KS hat ferner ein Forschungsprojekt durchgeführt, das von Boehringer Ingelheim unterstützt wurde.
A.Z. erhielt Honorare für Vorträge von Bayer Health Care, Astra Zeneca, Medtronic, ResMed, Boehringer Ingelheim, Rigel, Sanofi Aventis, Pfizer, Janssen-Cilag, Novartis, Bristol Myers Squibb, Thoratec, Abiomed, Daiichi Sankyo, Abbott, Cardiac Dimensions; er fungierte als Berater bei Bayer Health Care, Boehringer Ingelheim, Rigel, Cardioentis, Medscape, Stealth Peptides, Sanofi Aventis, Medtronic, Novartis.
D.M.W. erhielt Honorare für Vorträge und Beratungen der Firmen Amarin, Amgen, AstraZeneca, Böhrringer Ingelheim, Dichii-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Novo Nordisk und Sanofi.

Literatur

- [1] Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J 2020; 41: 111–188
- [2] Jacobson TA, Ito MK, Maki KC et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1 – full report. J Clin Lipidol 2015; 9: 129–169
- [3] Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE et al. National Lipid Association Recommendations for Patient-Centered Management of Dyslipidemia: Part 2. J Clin Lipidol 2015; 9: S1–S122.e1
- [4] Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines

- for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease – Executive Summary. Complete Appendix to Guidelines available at <http://journals.aace.com>. *Endocr Pract* 2017; 23: 479–497
- [5] American Diabetes Association. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023; 46 (Suppl 1): S158–S190
- [6] Gregg EW, Li Y, Wang J et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990–2010. *N Engl J Med* 2014; 370: 1514–1523
- [7] Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the Interheart study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–952
- [8] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points – a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. *Eur Heart J* 2016; 37: 1944–1958
- [9] Sniderman AD, De Graaf J, Couture P et al. Regulation of plasma LDL: the apoB paradigm. *Clin Sci (Lond)* 2010; 118: 333–339
- [10] Parhofer KG. The Treatment of Disorders of Lipid Metabolism. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 261–268
- [11] Nissen SE et al. Bempedoic Acid and Cardiovascular Outcomes in Statin-Intolerant Patients. *N Engl J Med* 2023; 388: 1353–1364
- [12] Moriarty PM, Parhofer KG, Babirak SP et al. Alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia undergoing lipoprotein apheresis: the ODYSSEY ESCAPE trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3588–3595
- [13] Parhofer KG, Laufs U. The Diagnosis and Treatment of Hypertriglyceridemia. *Dtsch Arztebl Int* 2019; 116: 825–832
- [14] Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart CC et al. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. *N Engl J Med* 2022; 387: 1923–1934
- [15] Bhatt DL, Steg PG, Miller M et al. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11–22
- [16] Ewald N, Kloer HU. Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 2012; 7 (Suppl 1): 31–35