

Positionspapier zur Statintherapie

Im Namen des Vorstandes und der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung

Prof. Dr. Michael Böhm
 Priv.-Doz. Dr. Ulrich Laufs
 Prof. Dr. Christian Hamm
 Prof. Dr. Dietrich Andresen
 Prof. Dr. Hans-Jürgen Becker
 Prof. Dr. Martin Borggrefe
 Prof. Dr. Johannes Brachmann
 Prof. Dr. Rainer Dietz
 Prof. Dr. Georg Ertl
 Prof. Dr. Eckart Fleck
 Prof. Dr. Martin G. Gottwik
 Dr. Fokko de Haan
 Prof. Dr. Hans Martin Hoffmeister
 Prof. Dr. Dr. h.c. Gerd Heusch
 Prof. Dr. Thomas Meinertz
 Priv.-Doz. Dr. Ady Osterspey
 Prof. Dr. Sigmund Silber
 Prof. Dr. Hans-Joachim Trappe

Hintergrund

Die Hypercholesterinämie ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen [1]. Durch Senkung des Cholesterins mittels HMG-CoA-Reduktasehemmer („Statine“) ist das Risiko positiv durch eine Absenkung der Herzinfarkttrate, der Schlaganfallshäufigkeit sowie der Sterblichkeit beeinflussbar [2]. Statine gehören weltweit zu den meist verordneten Medikamenten. In Deutschland wurden im Jahr 2004 ca. 1355 Mio. definierte Tagesdosen entsprechend einer täglichen Behandlung von ca. 3,7 Mio. Menschen verschrieben. Durch den Ablauf des Patentschutzes für Simvastatin und Pravastatin im Jahr 2004 sowie durch die Festbetragsregelung des Jahres 2005 ist es zu großen Preisunterschieden bei den

einzelnen Statinen gekommen. Dies hat erhebliche Umwälzungen in der Verordnungshäufigkeit einzelner Präparate nach sich gezogen. Eine Preissenkung für Statine kann zu einer besseren Versorgung beitragen. Die Diskussionen der letzten Monate haben jedoch zu einer Verunsicherung von Ärzten und Patienten geführt. Daher werden hier folgende Fragen besprochen:

1. Welche Patienten profitieren von einem Statin?
2. Welche LDL-Zielwerte sollen im Rahmen einer Statintherapie bei koronarer Herzerkrankung angestrebt werden?
3. Gibt es eine Differenzialindikation zwischen verschiedenen Statinen?

Die Darstellung erfolgt vor dem Hintergrund aller den Autoren bekannten randomisierten Studien mit Statinen, systematischen Übersichtsarbeiten und der Expertenmeinung der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie und basiert auf einer aktuellen Diskussion im Deutschen Ärzteblatt [3] [4].

1. Welche Patienten profitieren von einem Statin?

Die absolute Risikoreduktion durch eine Statintherapie hängt von dem globalen vaskulären Risiko eines Patienten ab. Je größer das absolute vaskuläre Risiko einer Patientengruppe, desto mehr vaskuläre Ereignisse können pro behandeltem Patienten verhindert werden. Da nur etwa 30% der vaskulären Ereignisse durch Statine verhindert werden können, muss eine Statintherapie immer in ein Konzept der Re-

duktion aller Risikofaktoren eingebunden werden. Das globale vaskuläre Risiko kann z. B. mit Hilfe des HeartScore Germany berechnet werden (<http://www.escardio.org>). Um einen Herzinfarkt oder kardiovaskulären Tod in 15 Jahren zu verhindern, beträgt z. B. bei einem 10-Jahres-Herzinfarktrisiko von 10% die NNT 21 (Zahl der zu behandelnden Patienten, um ein Ereignis zu verhindern) – im Vergleich zu einer NNT von 7 bei einem Globalrisiko von 30% ([5]; **Abb. 1**). Weiterhin hängt die absolute Risikoreduktion von der Höhe des LDL-Cholesterins vor Therapie und der erzielten absoluten LDL-Cholesterinsenkung ab. Dieser Tatsache wird durch die nach Risiko abgestuften Zielwerte der aktuellen Leitlinien Rechnung getragen (**Abb. 2**; [5] [6] [7] [8] [9]):

- Patienten ohne zusätzliche Risikofaktoren (10-Jahres Herzinfarktrisiko <10%):
 LDL-Ziel <160 mg/dl (4,1 mmol/l)
- Patienten mit weiteren Risikofaktoren (10-Jahres Herzinfarktrisiko 10–20%):
 LDL-Ziel <130 mg/dl (3,4 mmol/l)
- Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder äquivalentem Risiko (Diabetes mellitus, Bauchaortenaneurysma):
 LDL-Ziel <100 mg/dl (2,6 mmol/l).

Im Rahmen der Erstellung der Nationalen Versorgungsleitlinie für Patienten mit stabiler KHK vertrat die Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e. V. (DEGAM) im Unterschied zu allen anderen Fachgesellschaften das Prinzip einer festen Statindosierung [10]. Die Expertenempfehlung aller übrigen Fachgesellschaften und internationalen Leitlinien ist das Prinzip der Ausrichtung

| 10 Jahres Risiko | NNT Tod durch KHK | NNT Herzinfarkt Tod | NNT Vaskuläre Ereignisse |
|------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|
| 10% | 42 | 21 | 10 |
| 20% | 20 | 10 | 5 |
| 30% | 13 | 7 | 3 |
| 40% | 10 | 5 | 1–2 |

Abb. 1 ▲ Der absolute Behandlungseffekt der Statine hängt von dem vaskulären Risiko der behandelten Patienten ab. Die Abbildung zeigt die notwendige Behandlungszahl („number needed to treat“, NNT) für eine Therapie mit Statinen für 15 Jahre bei Beginn im Alter von 65 Jahren im Verhältnis zu den verhinderten Ereignissen im Alter von 80 Jahren in Abhängigkeit von dem 10-Jahres-Risiko. (Mod. nach NCEP ATP; NIH Publication No. 02-5215)

Hypercholesterinämie -Zielwerte

| ohne zusätzliche Risikofaktoren | mit Risikofaktoren (10-J. Risiko 10–20%) | Koronare Herzkrankheit oder Äquivalent | „therapeutische Option“ Hohes Risiko, z.B. Akutes Koronarsyndrom |
|---|---|--|--|
| | LDL-Cholesterin | LDL-Cholesterin | LDL-Cholesterin |
| < 160 mg/dl | < 130 mg/dl | < 100 mg/dl | < 70 mg/dl |
| Sekundäre Lipid-Ziele: HDL > 35 mg/dl; TG < 200 mg/dl | | | |

NCEP Report
Circulation 2004
110:227-39

Abb. 2 ▲ Hypercholesterinämie – Zielwerte

einer Statintherapie an Lipidzielwerten, da das Ausmaß der LDL-Senkung mit einer Abnahme patientenrelevanter Endpunkte korreliert [2]. Die absoluten Zahlenwerte der Empfehlungen (z. B. LDL-C <100 mg/dl) sind nur indirekt durch prospektive Studien belegt. Die Behandlung mit LDL-Zielwerten beruht auf der pathophysiologischen Rolle des LDL-Cholesterin in der Pathogenese der Arteriosklerose und betont eine individuelle und maximale Risikoreduktion sowie die große Bedeutung von Lebensstilmaßnahmen (Ernährung, körperliche Aktivität) für alle Patienten und auf jeder Stufe der Therapie [5, 8, 10, 11, 12]: Die LDL-Cholesterinsenkung ist bei KHK-Patienten mit einer Verlangsamung der Atherosklerose und Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen und Sterblichkeit verbunden. Anpassung der Ernährung, Gewichtsreduktion und regelmäßiges körperliches Training sollen die Basis jeder lipidmodifizierenden Therapie darstellen, sie sind aber in der Regel allein nicht ausreichend. Im Rahmen einer medikamentösen Lipidsenkung stellen Stati-

ne die Medikamente der ersten Wahl dar, da für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit belegt ist. Dies gilt für alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit unabhängig vom Ausgangswert des LDL-Cholesterins. Für andere Lipidsenker (Fibrate, Anionenaustauscher, Nikotinsäurederivate, Cholesterinaufnahmehemmer) liegen zur Sekundärprävention der KHK keine so konsistenten Daten wie für Statine vor, sie sind daher als Medikamente der zweiten Wahl anzusehen. Patienten mit Diabetes mellitus oder Bauchaortenaneurysma sollen aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikos wie Patienten mit manifester KHK behandelt werden.

2. Welche LDL-Zielwerte sollen im Rahmen einer Statintherapie bei koronarer Herzkrankung angestrebt werden? [5 – 7, 10, 13 – 15]

Aktuelle Studien werfen die Frage auf, ob eine aggressivere Lipidsenkung auf LDL-

Zielwerte <100 mg/dl zusätzliche günstige Wirkungen vermitteln kann. Diese Überlegungen beruhen auf folgenden Studienergebnissen:

2.1. In der *MIRACL-Studie* führte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (ACS) eine Behandlung mit Atorvastatin 80 mg (im Mittel Senkung auf LDL 72 mg/dl) im Vergleich zu Placebo zur Senkung des kombinierten Endpunktes¹ (absolute Risikoreduktion, ARR 2,6%, relative Risikoreduktion, RRR 16%; [16]).

2.2. In der *PROVE-IT-Studie* zeigte sich bei Patienten mit ACS eine Überlegenheit einer aggressiveren Lipidsenkung mit Atorvastatin 80 mg (im Mittel auf LDL 62 mg/dl) im Vergleich zu Pravastatin 40 mg (LDL-Senkung auf ~95 mg/dl) in Bezug auf einen kombinierten kardiovaskulären Endpunkt² (ARR 3,9%, RRR 16%; [17]). Entsprechend profitierten in Bezug auf den kombinierten Endpunkt durch die intensive im Vergleich zu der moderaten Lipidsenkung 2 von 100 Patienten mit ACS pro Jahr. Bemerkenswert ist, dass diese Studie angelegt war zu zeigen, dass die Behandlung mit Pravastatin äquivalent mit Atorvastatin ist. Die Effekte waren bald nach Therapiebeginn zu beobachten. Aufgrund von Nebenwirkungen (Lebertoxizität, Unverträglichkeit) wurde bei 1,9% der Atorvastatin- und 1,4% der Pravastatingruppe die Dosis reduziert (p=0,2). Die Alaninaminotransferase war bei 3,3% der Atorvastatin- und 1,1% der Pravastatingruppe mehr als 3-fach erhöht (p<0,001). Bei 3,3% der Atorvastatin- und 2,7% der Pravastatingruppe musste die Behandlung wegen Myalgien oder CK-Erhöhungen beendet werden (p=0,23). Eine Behandlung mit Arzneimitteln, die Substrate für das Zytochrom P450 3A4 sind, war ein Ausschlusskriterium der Studie. Das Zytochrom P450 3A4 spielt eine wichtige Rolle für den Abbau von Atorvastatin, daher ist ein Anstieg der Nebenwirkungsrate unter Praxisbedingungen möglich.

2.3. In der *A-to-Z-Studie* wurden ebenfalls Patienten mit ACS eingeschlossen,

¹ Tod, Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation, Notaufnahme mit objektiver Myokardischämie.

² Tod, Herzinfarkt, Krankenhausaufnahme mit instabiler Angina, Revaskularisierung innerhalb 30 Tage, Schlaganfall.

M. Böhm · U. Laufs · C. Hamm · D. Andresen · H.-J. Becker · M. Borggrefe · J. Brachmann · R. Dietz · G. Ertl · E. Fleck · M.G. Gottwik · F. de Haan · H.M. Hoffmeister · G. Heusch · T. Meinertz · A. Osterspey · S. Silber · H.-J. Trappe

Positionspapier zur Statintherapie

Zusammenfassung

Durch Senkung des kardiovaskulären Risikofaktors Cholesterins mittels HMG-CoA-Reduktasehemmer („Statine“) können das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko sowie die Sterblichkeit reduziert werden. Die absolute Risikoreduktion hängt von dem individuellen Risiko des Patienten, von der Höhe des LDL-Cholesterins vor Therapie und der erzielten absoluten LDL-Cholesterinsenkung ab. Dieser Tatsache wird durch die nach Risiko abgestuften Zielwerte der aktuellen Leitlinien Rechnung getragen. Das Prinzip der Ausrichtung einer Statintherapie an Lipidzielwerten betont die Bedeutung von Lebensstilmaßnahmen (Ernährung, körperliche Aktivität) für alle Patienten und auf jeder Stufe der Therapie. Statine sind für die große Mehrheit der Patienten

nebenwirkungs- und risikoarm. Aktuell gibt es keinen eindeutigen klinischen Beleg für differenzielle „pleiotrope“ Effekte zwischen verschiedenen Statinen. In Zusammenschau der vorliegenden Studien gibt es bei Einsatz von Dosierungen mit gleicher LDL-Senkung bislang keinen Beleg für eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Statine in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte. Für alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung wird eine Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl durch ein Statin empfohlen.

Schlüsselwörter

Statine · Cholesterin · Kardiovaskuläres Risiko · Koronare Herzkrankheit

Position paper on statin therapy

Abstract

Hypercholesterolemia is an important risk factor for cardiovascular disease. Lowering cholesterol with statin therapy reduces the risk of myocardial infarction, stroke and death. The absolute risk reduction depends on the individual risk of the patient, the cholesterol level and the extent of cholesterol lowering. This is the basis for the differential treatment goals of the current guidelines. Treatment to targeted lipid levels emphasizes the importance of life style (diet, physical exercise) for all patients and at all levels of therapy. For the vast majority of patients, statins are safe and well tolerated drugs. At present,

there is no clinical evidence for differential “pleiotropic” effects between different members of the statin family. In addition, there is no evidence from statin trials that different statins at concentrations with equal cholesterol lowering differentially reduce cardiovascular events. All patients with coronary artery disease benefit from a lowering of LDL-cholesterol to <100 mg/dl by statin therapy.

Keywords

Statins · Cholesterol · Cardiovascular risk · Coronary artery disease

hier zeigte sich, dass eine schnelle Lipidsenkung (Simvastatin 40 mg für 1 Monat, danach Simvastatin 80 mg) im Vergleich zu einer verzögerten Lipidsenkung (4 Monate Placebo, anschließend Simvastatin 20 mg) in Bezug auf den primären kombinierten Endpunkt³ nicht signifikant überlegen war [18]. Verschiedene Subgruppenanalysen demonstrierten jedoch einen Trend zugunsten der früheren und intensiveren Behandlung.

2.4. Unterstützt werden die oben genannten Ergebnisse durch die *TNT-Studie*, die im Unterschied zu *PROVE-IT* Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit untersuchte [19]. Verglichen wurden Atorvastatin 10 mg (LDL-Senkung auf 101 mg/dl) mit Atorvastatin 80 mg (LDL-Senkung auf 77 mg/dl). Beide Strategien waren wirksam, der kombinierte Endpunkt⁴ wurde in der Atorvastatin-10-mg-Gruppe nur in 10,9% erreicht. Im Vergleich zu 10 mg reduzierte 80 mg Atorvastatin das Auftreten eines kardiovaskulären Ereignisses um 2,2% auf 8,7% (RRR 22%, NNT 80 mg vs. 10 mg: ca. 1/200/Jahr). Ähnlich war auch das Ergebnis der *ALLIANCE-Studie* [20] sowie einer Studie mit ähnlichem Design und koronar-morphologischem Endpunkt (*REVERSAL*; [21]).

2.5. Die *IDEAL-Studie* verglich Simvastatin 20 mg (LDL-Senkung auf 104 mg/dl) mit Atorvastatin 80 mg (LDL-Senkung auf 81 mg/dl) in der Sekundärprävention bei 8888 Patienten mit einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte über 4,8 Jahre [22]. Beide Strategien waren wirksam, der kombinierte primäre Endpunkt⁵ wurde unter Simvastatin nur in 10,4% der Patienten erreicht (zum Vergleich: der Endpunkt „major coronary event“ in der 4S-Placebogruppe betrug 28% vs. 4S-Simvastatin 19%; [23]). Das Auftreten des primären Endpunktes der *IDEAL-Studie* war unter der Behandlung mit Atorvastatin 80 mg mit 9,3% nicht signifikant unterschiedlich (ARR 0,9%, RRR 11%, $p=0,07$). In Bezug auf die sekundären Endpunkte nicht-tödlicher Myokardinfarkt (ARR 1,2%, RRR 17%) und koronare

³ Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Krankenhausaufnahme mit akutem Koronarsyndrom, Schlaganfall.

⁴ Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation, Schlaganfall.

⁵ Kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt, Herzstillstand mit Reanimation.

Revaskularisierung (ARR 3,7%, RRR 13%) war Atorvastatin überlegen. Die NNT für Atorvastatin 80 mg vs. Simvastatin 20 mg für den kombinierten Endpunkt „kardiovaskuläres Ereignis“ wird von den Autoren mit ca. 2,6/200/Jahr berechnet, d. h. von 200 mit Atorvastatin 80 mg behandelten Patienten profitieren pro Jahr ca. 2,6 im Vergleich zu 200 mit Simvastatin 20 mg behandelten.

Zusammengefasst bestätigen diese Studien, dass alle Patienten mit koronarer Herzkrankheit mit einem Statin behandelt werden sollten. Einzelne Patienten mit hohem vaskulärem Risiko, insbesondere unter den Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom, profitieren von einer früheren und aggressiveren LDL-Senkung <70 mg/dl. Für die große Gruppe der Patienten mit stabiler KHK ist der absolute Vorteil einer aggressiveren Therapie im Vergleich zu einer „moderaten“ LDL-Senkung geringer ausgeprägt und bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Für individuell zu identifizierende Patienten stellt ein LDL <70 mg/dl jedoch ein sinnvolles therapeutisches Ziel dar (■ **Abb. 2**; [11]). Die letztlich noch ungelöste Herausforderung für die klinische Umsetzung besteht darin, diese Patienten zu identifizieren, d. h. die Frage nach validierten Instrumenten oder Markern zur Risikostratifizierung von Patienten mit bereits manifesten atherosklerotischen Gefäßerkrankungen. Bei der Identifizierung von einzelnen Hochrisikopatienten besteht ein ärztlicher Ermessensspielraum. Infrage kommen zum Beispiel Patienten mit rascher Progression einer symptomatischen Koronarsklerose und Patienten mit multiplen oder unzureichend kontrollierten Risikofaktoren. Weitere ungeklärte Punkte für die Praxis sind die notwendige Dauer einer aggressiven Statindosierung nach einem akuten Koronarsyndrom und der Stellenwert der Kombination von Statinen mit anderen lipidsenkenden Pharmaka.

3. Gibt es eine Differenzialindikation zwischen verschiedenen Statinen?

3.1 Pharmakologie

Statine hemmen den geschwindigkeitsbestimmenden Schritt der endogenen Cho-

lesterinsynthese, die Deacylierung von HMG-CoA zu Mevalonsäure durch die HMG-CoA-Reduktase [24]. Alle Statine besitzen denselben Wirkmechanismus: die kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase durch Blockade der Bindungsstelle für HMG-CoA [25]. Die Hemmung der Cholesterinsynthese in der Leber führt zu einer Hochregulation der hepatischen LDL-Rezeptoren und dadurch zu einer vermehrten Aufnahme von LDL-Cholesterin aus dem Blut [26]. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind die unerwünschten Wirkungen ebenfalls durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase vermittelt. Die neueren, synthetischen Statine (z. B. Atorvastatin, Rosuvastatin) sind im Vergleich zu den älteren Präparaten (z. B. Lovastatin) durch eine bessere Bindung innerhalb der HMG-Bindungs tasche gekennzeichnet und sind daher potentere Hemmer der HMG-CoA-Bindung [25]. Statine unterscheiden sich somit in ihrer auf die Substanzmenge bezogenen relativen Wirkungsstärke, nicht jedoch in ihrem Wirkmechanismus. Weiterhin unterscheiden sich die Statine in Bezug auf ihre Wasserlöslichkeit und Pharmakokinetik. Da Statine vorwiegend in der Leber wirken, ist die systemische Plasmakonzentration für die lipidsenkende Wirkung nach derzeitigem Kenntnisstand klinisch von untergeordneter Bedeutung.

3.2 Unerwünschte Wirkungen

Leichtere gastrointestinale Störungen und Kopfschmerzen kommen in je ca.10% sowohl bei Statinen als auch unter Plazebo vor. Bei 20–30% der Patienten werden Anstiege der Kreatinkinaseaktivität und der Serumtransaminasen berichtet. Sie sind in der Regel nach Absetzen der Therapie reversibel und erfordern oft keinen Therapieabbruch, wenn sie nicht das 10-fache bzw. das 3-fache der Norm überschreiten. In seltenen Fällen kann es zu schweren Myopathien bis hin zur Rhabdomyolyse kommen [2] [5] [7] [27]. Weitere seltene unerwünschte Wirkungen sind schwere Leberschäden. Daher sind Statine bei aktiven Lebererkrankungen, Cholestase und Myopathien sowie – aufgrund mangelnder Erfahrungen – in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert. Die Wirkstoffe Atorvastatin, Lo-

vastatin und Simvastatin werden über das Zytochrom P450 Isoenzym 3A4 abgebaut. Fluvastatin wird vor allem über das Isoenzym CYP 2C9 verstoffwechselt, Pravastatin wird unabhängig von 3A4 und 2C9 über OATP bzw. über MRP2-Transportproteine eliminiert. Eine Hemmung des Zytochrom P450 z. B. durch andere Pharmaka erhöht die Konzentration von 3A4-abhängigen Statinen. Besondere Vorsicht ist daher in der Kombination von 3A4-abhängigen Statinen z. B. mit Makrolidantibiotika, Azolantimykotika, HIV-Poteaseinhibitoren, Cyclosporin oder auch Pampelmusensaft geboten. Eine Kombination von Statinen mit Gemfibrozil führt zu einer erheblichen Steigerung der Plasmaspiegel (Hemmung von Transportproteinen) und ist daher kontraindiziert. In den ersten Behandlungsmonaten, bei Dosiserhöhung und potenziellen Interaktionen sind Kontrollen der Kreatinkinaseaktivität und der Serumtransaminasen indiziert. In schwierigen Therapiesituationen sollte die Vorstellung in einer Spezialambulanz für Fettstoffwechselstörungen erwogen werden.

Fazit: Statine haben sich bisher auch in hohen Dosierungen unter den Bedingungen der referierten Studien für die große Mehrheit der Patienten als nebenwirkungsarm gezeigt. Klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den eingeführten Substanzen bestehen bei äquipotenter Dosierung nicht.

3.3 Unterschiedliche „pleiotrope“ Effekte von Statinen?

Präklinische Studien haben gezeigt, dass Statine zusätzlich zu der Lipidsenkung günstige Cholesterin-unabhängige, sog. „pleiotrope“ Effekte besitzen [24]. Hierzu zählen insbesondere die Verbesserung der NO-abhängigen Endothelfunktion, antioxidative und antiinflammatorische Effekte sowie die Steigerung von gefäßprotektiven Progenitorzellen. Mechanistisch können diese Beobachtungen u. a. dadurch erklärt werden, dass die Hemmung der Mevalonatsynthese durch Statine nicht nur die Cholesterinsynthese, sondern auch die Formation der Intermediärprodukte des Syntheseweges, die Isoprenoide, vermindert. Die Isoprenoide besitzen z. B. eine

wichtige Funktion im Rahmen der post-translationalen Modifikation von Signaltransduktionsproteinen der Rho-Familie [24]. Auch bei Menschen scheint es direkte Statineffekte zu geben, Hinweise gibt es aus Subgruppenanalysen klinischer Studien, Beobachtung schneller Effekte zu Beginn und nach Absetzen einer Statintherapie, der Modulation von Rho-Proteinen bei Patienten unter Statinbehandlung und durch differenzielle vaskuläre Effekte im Vergleich zur LDL-Senkung mit Ezetimib [24] [28]. Die Untersuchung Cholesterin-unabhängiger Effekte bei Menschen ist jedoch durch die Tatsache erschwert, dass Statine auch bei niedrigen LDL-Ausgangswerten das Cholesterin weiter senken. Die „pleiotropen“ Effekte der Statine im Tierversuch sind dosisabhängig. Da sie genau wie die Hemmung der Cholesterinbildung durch die Hemmung der Mevalonat-Synthese vermittelt werden, ist eine stärkere Lipidsenkung auch mit einer vermehrten „pleiotropen“ Wirkung assoziiert. Die wichtige Frage nach der quantitativen Bedeutung dieser Mechanismen bei Menschen zusätzlich zu der Lipidsenkung ist aktuell noch offen. Die beobachteten „pleiotropen“ Effekte unterstützen die Empfehlung, Statine als Lipidsenker der ersten Wahl einzusetzen. Sie unterstreichen weiterhin das Konzept des globalen vaskulären Risikos als Basis für eine Statinbehandlung.

Fazit: Aktuell gibt es jedoch keinen eindeutigen klinischen Beleg für differenzielle „pleiotrope“ Effekte zwischen verschiedenen Statinen.

3.4 Gibt es Evidenz aus klinischen Studien für einen differenziellen Einsatz von Statinen?

Statine gehören zu den bestuntersuchten Arzneimitteln in der Geschichte der Medizin. Für relevante Patientengruppen und verschiedene Präparate (4S, HPS: Simvastatin, LIPID: Pravastatin) liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Sterblichkeit vor. Für andere Statine (Atorvastatin, Lovastatin, Fluvastatin) und andere Patientengruppen stehen randomisierte kontrollierte Studien mit sinnvollen kardiovaskulären Endpunkten zur Verfügung (WOSCOP, CARE, AF-

CAPS/TexCAPS, PROSPER, ALLHAT-LLT, ASCOT-LLA, MIRACLE, PROVE-IT, A to Z, TNT, LIPS, CARDS, 4D, IDEAL). Die Durchführung von Studien mit dem alleinigen Endpunkt Sterblichkeit ist wünschenswert, jedoch für alle denkbaren Patientengruppen mit allen Statinen praktisch nicht durchführbar. Die Verbesserung der Lebensqualität und Reduktion der Morbidität stellen neben der Senkung der Sterblichkeit relevante Therapieziele dar. Da klinische Studien immer eine Subgruppe aller Patienten abbilden, ist eine Extrapolation für jede individuelle ärztliche Handlung erforderlich. Aktuell liegen keine klinischen Studien vor, die 2 unterschiedliche Statine in einer Dosierung mit gleicher LDL-senkender Wirkung vergleichen.

Fazit: In Zusammenschau der vorliegenden Studien gibt es bei Einsatz von Dosierungen mit gleicher LDL-Senkung bislang keinen Beleg für eine unterschiedliche Wirksamkeit verschiedener Statine in Bezug auf kardiovaskuläre Endpunkte. Das Ausmaß der LDL-Senkung korreliert mit einer Abnahme patientenrelevanter Endpunkte.

Stellungnahme zur „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Durch Veränderungen auf dem Arzneimittelmarkt ist es zum Teil zu inhaltlich konträren und auch sachlich anzweifelbaren Stellungnahmen verschiedener Institutionen und Hersteller zu der Indikation und Effektivität einer Statintherapie gekommen, welche zu einer Verunsicherung der verordnenden Ärzte und insbesondere der betroffenen Patienten geführt haben. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat kürzlich im Internet ein Papier mit dem Titel „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ vorgelegt (<http://www.iqwig.de>). Die Stellungnahme stellt die wissenschaftlich begründete Praxis der Versorgung von kardiovaskulären Ri-

sikopatienten in Deutschland infrage. Die Stellungnahme des IQWiG bedient sich einer wissenschaftlichen Sprache. Daher ist es angebracht, unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten und deren kritisch wissenschaftlicher Abwägung auf dem Boden der vorliegenden nationalen und internationalen Leitlinien [5] [7] [8] [9] [10] [11] [13] [15] diese kritische Stellungnahme zur Statintherapie vorzulegen.

Das IQWiG beansprucht, durch eine systematische Literaturrecherche des aktuellen medizinischen Wissensstandes eine Bewertung der Statine vorzunehmen, die den Stand des aktuellen medizinischen Wissens wiedergibt. In der Untersuchung legt das Institut eine ihm eigene und wissenschaftliche Objektivität beanspruchende Methode der Literaturrecherche zugrunde. Die Analyse ist nach Aussage des Instituts auf Patienten mit stabiler koronarer Herzerkrankung, also Patienten in der Sekundärprävention beschränkt. Die Schlussfolgerungen sind, dass nur für Simvastatin und Pravastatin belegt sei, einen lebensverlängernden Effekt zu erzielen. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom lägen aus Sicht des IQWiG zum patientenrelevanten Nutzen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Angesichts der großen Aufmerksamkeit, die die Analyse des IQWiG erlangt hat, erscheint es wichtig, auf Einzelheiten der Analyse einzugehen, deren Schlussfolgerungen zum Teil im Gegensatz zur vorherrschenden internationalen Lehrmeinung sowie den Leitlinien aller nationalen und internationalen Fachgesellschaften stehen.

1.) Leitlinien und Empfehlungen der deutschen und internationalen Fachgesellschaften müssen sich heutzutage vor Veröffentlichung einer kritischen wissenschaftlichen Prüfung durch unabhängige und nicht selbst ausgewählte Gutachter unterziehen. Außerdem müssen die Autoren mögliche Interessenkonflikte und finanzielle Unterstützung offenlegen. Diese Qualitätsstandards sind bei der Stellungnahme des IQWiG nicht erfüllt.

2.) In der IQWiG-Analyse wird nicht erwähnt, warum die Nutzenbewertung der Statine auf eine Einzelsubstanz (Atorvastatin) fokussiert wurde, deren Anteil an der Statinverordnung <20% liegt. Darüber hinaus existieren keine direkten

Vergleichstudien einzelner Statine für patientenrelevante Endpunkte bei gleicher LDL-Cholesterinsenkung. Dementsprechend kann sich eine sinnvolle Nutzenbewertung auf dem Boden der vorliegenden Daten nur indikationsspezifisch auf eine Wirkstoffgruppe und nicht auf Einzelsubstanzen beziehen.

3.) Das Prinzip der Transparenz der Arbeit des IQWiG wird verletzt. Die Analyse wurde nicht angekündigt. Weder die Literatursauswahl noch die Literaturbewertung wurden vor Fertigstellung veröffentlicht. Eine Stellungnahme der betroffenen medizinischen Fachgesellschaften, von Fachleuten oder von Patienten war nicht möglich. Dagegen legt die publizierte Methodik des IQWiG eindeutig fest: „Zur Absicherung der Qualität von Institutsberichten und anderen Produkten des Instituts werden je nach Fragestellung und Produkt Stellungnahmen von Sachverständigen sowie von Bürgern und Patienten und deren Angehörigen eingeholt.“ (http://www.iqwig.de/media/_ber_uns/institut/files/2005_03_01_IQWiG_Methoden.pdf, S. 30) Das reale methodische Vorgehen des IQWiG steht offenbar in Widerspruch zu seinen eigenen Vorgaben und insbesondere zu seinen Anforderungen an Fachgesellschaften und deren Leitlinien.

4.) Seine Satzung erlaubt dem Institut die Bearbeitung wissenschaftlicher Fragestellungen. Primär gesundheitspolitische Stellungnahmen zu einem laufenden Gerichtsverfahren sind laut Satzung jedoch nicht der Auftrag des mit öffentlichen Geldern finanzierten IQWiG. Mit Interesse ist daher zur Kenntnis zu nehmen, dass die Publikation des offenbar wissenschaftlich motivierten Textes des IQWiG nicht in einer Fachzeitschrift erfolgt. Eine externe wissenschaftliche Begutachtung stellt ein basales Qualitätsmerkmal wissenschaftlicher Arbeit dar.

5.) Die LDL-Senkung und das Ausmaß der absoluten LDL-Senkung sind eindeutig mit der Abnahme des koronaren Morbiditäts- und Sterblichkeitsrisikos korreliert [5]. Dies wurde in einer kürzlich publizierten Metaanalyse noch einmal eindeutig belegt [2]. Die absolute Risikoreduktion durch Statine hängt von 3 Faktoren ab:

1. dem individuellen Risiko des Patienten,
2. dem LDL-Cholesterin vor der Therapie und
3. der erzielten absoluten LDL-Senkung.

Die Darstellung der Gesamtsterblichkeit gegen die Differenz der relativen Senkung des LDL im IQWiG-Papier ist irreführend, da das Gesamtrisiko von der absoluten LDL-Konzentration abhängt und auch nur die absolute Senkung des LDL-Cholesterins mit der Gesamtsterblichkeit in Beziehung gesetzt werden kann.

6.) Die Fokussierung der Analyse auf den Endpunkt Sterblichkeit wird der Realität nicht gerecht. Später zugelassene Statine haben aus ethischen Gründen keine Möglichkeit mehr, diesbezüglich ihren Vorteil gegenüber Placebo nachzuweisen. Die Verwendung von Surrogatmarkern ist akzeptiert und die einzige Möglichkeit, weitere Therapiefortschritte ohne Gefährdung von Patienten nachzuweisen oder abzulehnen. Insofern ist die Schlussfolgerung, dass bei akuten Koronarsyndromen keine lebensverlängernden Effekte durch Gabe von Statinen auftreten, problematisch. Auch die Abnahme der Herzinsuffizienz- und Schlaganfallraten, Reanimationen und Notfall-Krankenhausaufnahmen mit objektivierter Myokardischämie sind patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und werden nicht berücksichtigt.

7.) Die eingesetzten statistischen Methoden sind wissenschaftlich unzureichend fundiert und praktisch nicht zielführend zur Beantwortung klinisch relevanter Fragen. In der Analyse finden sich Ungereimtheiten: Insgesamt wurden 400 Studien gesichtet, wobei die Schlussfolgerung sich auf die Auswertung von 23 ausgewählten Studien begründet. Es fehlen im Text die Angaben der Gründe zum Ausschluss einzelner Studien sowie eine detaillierte Beschreibung der systematischen Suchstrategie. Weiterhin stützt sich die Analyse des IQWiG nur auf die Sekundärprävention, d. h. auf Analysen bei Patienten mit bekannter stabiler koronarer Herzerkrankung. Da sich in der HPS-Studie, die in die Metaanalyse einbezogen wurde, auch Patienten ohne koronare Herzerkrankung, d. h. primär präventiv behandelte Patienten, befanden,

folgt die Analyse nicht den eigenen Vorgaben. Sie ist somit auch unvollständig. Hier hätten ebenfalls die Patienten der ASCOT- und AFCAPS/TEXCAPS-Studien einbezogen werden müssen. Weiterhin sind einzelne Endpunktstudien, die kardiovaskuläre Todesfälle und Herzinfarkttraten dokumentieren, nicht berücksichtigt (z. B. GREACE). Eine detaillierte Methodenkritik am Vorgehen des IQWiG wurde kürzlich publiziert [29]. Das IQWiG wertet zentrale Informationsquellen ärztlichen Handelns wie Pathophysiologie, Register, Versorgung, Epidemiologie, Lebensqualität u. v. a. m. in nicht nachvollziehbarer Weise ab. Nur ein Bruchteil der Medizin ist in prospektiven Studien mit dem Endpunkt Sterblichkeit abgebildet. Die Methodik erklärt auch die fehlerhafte Abwertung von Lebensstilfaktoren in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen durch das IQWiG.

8.) Die Analyse des „worst case-best case“-Szenario in der IQWiG-Studie beinhaltet, dass man die Patienten, die nicht weiter verfolgt werden konnten, in der Placebogruppe als aufgetretenes Ereignis und in der Verumgruppe als nicht aufgetretenes Ereignis („best-case“-Szenario) oder als aufgetretenes Ereignis in der Verumgruppe und nicht aufgetretenes Ereignis in der Placebogruppe („worst-case“-Szenario) zurechnet. Diese Analyse reduziert die geschätzten Effekte in den Studien, die eine hohe Dropout-Rate haben, und erleichtert ein signifikantes Ergebnis in Studien, die eine niedrige Dropout-Rate haben, allerdings nicht das statistisch eindeutigste Ergebnis aufweisen.

9.) In der Analyse bleibt unberücksichtigt, dass Statine nach allen zur Verfügung stehenden Untersuchungen gut verträgliche Substanzen sind [2]. Dementsprechend müssen im Rahmen einer echten Nutzenbewertung die qualitätskorrigierten Lebensjahre (QALYs) einer Substanzklasse (nicht einer Einzelsubstanz) angegeben werden.

Zusammengefasst handelt es sich bei der Analyse des IQWiG um eine inadäquate Nutzenbewertung von Statinen. Die Beschränkung auf die Bewertung einer Einzelsubstanz ist bei fehlenden Direktvergleichen in großen Studien weder im positiven noch im negativen Sinn sinnvoll. Die Schlussfolgerungen des IQWiG stehen im

Widerspruch zu nahezu allen großen wissenschaftlichen Untersuchungen und den Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften. Sie stellen die Effizienz der LDL-Senkung als wichtigsten Parameter zur Beurteilung der Wirksamkeit von Statinen in Frage.

Verantwortliches ärztliches Handeln sollte sich hinter die nationalen und internationalen Leitlinien zu dieser Thematik, die nach Kriterien der Evidence Based Medicine verfasst wurden, stellen. Die Umsetzung dieser Leitlinien ist noch immer unzureichend in Deutschland und wird deshalb weiter uneingeschränkt gefordert.

Korrespondierender Autor

Prof. Dr. M. Böhm

Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes Kirrberger Straße, 66421 Homburg/Saar boehm@med-in.uni-saarland.de

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Stamler J, Wentworth D, Neaton J, for the MRFIT Research Group (1986) Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256: 2823–2828
2. Baigent C, Keech A, Kearney PM et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 366: 1267–1278
3. Böhm M, Laufs U, Hamm CW et al. (2006) Stellungnahme zu Nutzenbewertung der Statine des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. *Dtsch Arztebl* 103: B1951–1952
4. Laufs U, Hamm CW, Böhm M (2006) Statintherapie bei koronarer Herzkrankheit. *Dtsch Arztebl* 103: B2356–2360
5. National Cholesterol Education Program Expert Panel (2002) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, Publication No 02-5215. 3143–3421
6. Gohlke H, Kübler W, Mathes P et al. (2003) Positionspapier zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. *Z Kardiol* 92: 522–524
7. Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (<http://www.akdae.de>) (2002) Therapieempfehlung Fettstoffwechselstörungen. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln, S 169–189
8. Dietz R, Rauch B (2003) Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der chronischen koronaren Herzkrankung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung (DGK). *Z Kardiol* 92: 501–521
9. de Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K et al. (2003) European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: third joint task force of European and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of eight societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 10: S1–S10
10. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2006) Nationale Versorgungs-Leitlinie „Chronische KHK“. <http://www.versorgungsleitlinien.de/>
11. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. (2004) Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110: 227–239
12. Donner-Banzhoff N, Popert U, Laufs U (2004) Lipid-senkung mit Statinen – Titration oder feste Dosis. *Dtsch Arztebl* 101: 1649–1651
13. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (2006) Koronare Herzkrankheit. Arzneiverordnungen, 21. Aufl. Deutscher Ärzte-Verlag, Köln
14. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina – summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 41: 159–168
15. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ et al. (2004) Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. American Heart Association scientific statement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24: e29–e50
16. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD et al. (2001) Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 285: 1711–1718
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH et al. (2004) Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 350: 1495–1504
18. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD et al. (2004) Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA* 292: 1307–1316
19. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD et al. (2005) Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 352: 1425–1435
20. Koren MJ, Hunninghake DB (2004) Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the alliance study. *J Am Coll Cardiol* 44: 1772–1779
21. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P et al. (2004) Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 291: 1071–1080
22. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. (2005) High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 294: 2437–2445
23. Scandinavian Simvastatin Study Group (1994) Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344: 1383–1389
24. Liao JK, Laufs U (2005) Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 89–118
25. Istvan ES, Deisenhofer J (2001) Structural mechanism for statin inhibition of HMG-CoA reductase. *Science* 292: 1160–1164
26. Goldstein JL, Brown MS (1990) Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 343: 425–430
27. Pasternak RC, Smith SC Jr, Bairey-Merz CN et al. (2002) ACC/AHA/NHLBI Clinical Advisory on the Use and Safety of Statins. *Circulation* 106: 1024–1028
28. Landmesser U, Bahlmann F, Mueller M et al. Simvastatin versus ezetimibe: pleiotropic and lipid-lowering effects on endothelial function in humans. *Circulation* 111: 2356–2363
29. Kulp W, Greiner W, Graf von der Schulenburg JM (2005) Nutzenbewertung von Arzneimitteln durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am Beispiel der Statine. *Perfusion* 18: 316–320