

Stellungnahme
der
**Deutschen Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und
ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e. V.**

zur

**Beschlussbegründung des Gemeinsamen Bundesausschusses
zur Änderung der Anlage 2 der Arzneimittel-Richtlinien
„HMG-CoA-Reduktasehemmer“ (Statine)**

Vorbereitet von Univ.-Prof. Dr. med. Winfried März,
Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik
Medizinische Universität Graz

Für den Vorstand der DGFF (Lipid-Liga) e.V.
Prof. Dr. med. Achim Weizel, Prof. Dr. med. Jörg Kreuzer,
Prof. Dr. med. Hans-Ulrich Klör, Prof. Dr. med. Detlef Kunze,
Prof. Dr. med. Winfried März, Prof. Dr. med. Aloys Berg,
Dr. med. Hartmut Stöckle, Dr. med. Gerd Zimmermann

Korrespondenz:

Prof. Dr. Achim Weizel

Vorsitzender

DGFF Lipid-Liga e. V.

Waldklausenweg 20

81377 München

Inhalt

	Seite
1. Hintergrund	2
2. Berechnung der Vergleichsgrößen	3
3. Zur „Auseinandersetzung mit den Argumenten der Stellungnehmenden“	3
3.1 Atorvastatin	3
3.2 Fluvastatin	11
3.3 Lovastatin und Simvastatin	12
3.4 Pravastatin	12
4. Zur „Abschließenden Bewertung“	12
4.1 Indirekte Vergleichsstudien	13
4.2 Direkte Vergleichsstudien	19
4.3 Nebenwirkungsspektrum	24
5. Zusammenfassung	24
6. Referenzen	25

1. Hintergrund

Die Cholesterinsenkung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) ist ein gesichertes Prinzip in der Vorbeugung und Behandlung atherosklerotischer Gefäßleiden.¹⁻³ Am 20. Juli 2004 wurde vom gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 5 SGB V am die Bildung einer Festbetragsgruppe für alle am deutschen Markt verfügbaren Statine beschlossen. Diese Stellungnahme setzt sich mit der Begründung dieses Beschlusses auseinander. Insbesondere wird geprüft, inwieweit diese a) mit „dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse“ (Seite 4 der Beschlussbegründung) vereinbar und b) sie konsistent mit den vom Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) selbst formulierten Entscheidungsgrundlagen ist. Das Dokument wurde im Auftrag des Vorstands der

DGFF (Lipid-Liga) vorbereitet und nach ausführlicher Beratung am 22. Oktober 2004 von diesem Gremium verabschiedet.

2. Berechnung der Vergleichsgrößen (6.1.1. der Beschlussbegründung)

Weder die Validität des Verfahrens noch die nach diesem Verfahren vorgenommenen Berechnungen zur Ermittlung der vorläufigen Vergleichsgrößen sind anhand der Angaben in der Beschlussbegründung nachprüfbar. Letztere genügt damit bereits nicht dem Anspruch des GBA, wonach „die Gruppenbildung und die Ermittlung der Vergleichsgröße (...) nach einem transparenten, nachvollziehbaren Verfahren“ zu erfolgen habe.

3. Zur „Auseinandersetzung mit den Argumenten der Stellungnehmenden“

3.1 Atorvastatin (6.4.1. der Beschlussbegründung)

Punkt 1. Der GBA räumt ein, dass Atorvastatin das Statin mit der „größten Wirkstärke“ ist, das es erlaube, „auch ausgeprägte LDL-Senkungen herbeizuführen“. Dies begründe aber keinesfalls eine klinische Überlegenheit, denn Patienten, bei „denen keine so ausgeprägte LDL-Senkung erforderlich“ sei, profitierten von Atorvastatin nicht mehr als von anderen Statinen.

Folgte man dieser Ansicht, so sollten Patienten, bei denen eine ausgeprägte Verminderung des LDL-Cholesterins (LDL-C) „erforderlich“ ist, mehr profitieren. Die Beschlussbegründung des GBA bleibt aber in zweierlei Hinsicht ungenau: Zum einen ist der Kreis der Patienten unbestimmt, der von einer „ausgeprägten“ Senkung des LDL-C profitieren bzw. nicht profitieren soll. Zum anderen ist nicht klar, was unter einer „erforderlichen“ Senkung des LDL-C verstanden wird. Aufgrund der wissenschaftlichen Unschärfe der Argumentation ist also der Versuch, klinische Vorteile von Atorvastatin nur für einen nicht näher definierten Kreis von Patienten einzuräumen, untauglich und wertlos.

Weiter ist festzuhalten, dass der GBA implizit bestätigt, dass die Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse durch Statine eine Funktion der Absenkung des LDL-C darstellt. Die Beziehung zwischen LDL-Cholesterin und kardiovaskulären Ereignissen ist kontinuierlich; ein Schwellenwert, dessen Unterschreiten keine weitere Risikoabsenkung verursacht, kann nicht angegeben werden. Bei einem klinisch stabilen Koronarpatienten bewirkt eine Absenkung des LDL-Cholesterins von 140 auf 100 mg/dl eine relative Risikoreduktion um etwa 26 % (Zahl zu behandelnder Personen: 32 in 5 Jahren), eine Absenkung von 140 auf 70 mg/dl eine relative Risikoreduktion um etwa 40 % (Zahl zu behandelnder Personen: 21 in 5 Jahren) (Abbildung 1). Als zwangsläufige Folge dieser augenfälligen Zusammenhänge hat das Adult Treatment Panel des National Cholesterol Education Program ein LDL-Cholesterin von 70 mg/dl als durch empirische Evidenz gestützte therapeutische Option für Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit definiert.⁴ Nach den inzwischen bekannt gewordenen Ergebnissen von CARDS⁵ ist ein solches Therapieziel auch für Patienten mit Typ-2-Diabetes zu fordern.

Es stellt sich damit die Frage, ob es Koronarpatienten oder Typ-2-Diabetiker gibt, bei denen nach aktueller Datenlage „keine so ausgeprägte LDL-Senkung erforderlich ist“. Wenn bei Koronarpatienten oder Typ-2-Diabetikern durch eine Halbierung des LDL-C die Inzidenzrate koronarer Ereignisse um 40 % vermindert wird, sollte es ethisch nicht vertretbar sein, sich mit einer Verminderung des Risikos um 26 % zu begnügen. Anders ausgedrückt: Das maximal Mögliche ist dann auch das Erforderliche. Die mit der höchsten zugelassenen Dosis von Atorvastatin erreichbare Senkung des LDL-C ist größer als mit jedem anderen in Deutschland angebotenen Statin.¹ Die neuerdings geforderten Therapieziele sind selbst bei seither noch als „normal“ geltenden Ausgangswerten mit anderen Statinen kaum zu erreichen. Eine Sonderstellung von Atorvastatin ist damit zwanglos begründbar.

Punkt 2. Der GBA räumt ein, dass „die Beobachtung von unterschiedlichen Dauern bis zum Eintreten signifikanter Endpunkte per se richtig ist“, es liege aber keine schlüssige Erklärung oder Begründung vor. Wie vom GBA zutreffend dargelegt, zeigt ein Arzneimittel mit einem patentgeschützten Wirkstoff im Vergleich zu anderen

Arzneimitteln eine therapeutische Verbesserung, wenn in dem (den) gemeinsamen Anwendungsgebiet(en) ein Zusatznutzen mit einem therapeutisch relevanten Ausmaß besteht. Eine Erklärung für das Zustandekommen des Zusatznutzens wird nicht verlangt und ist auch nicht erforderlich; mit deren Fehlen kann die Ablehnung der Sonderstellung von Wirkstoffen, für die ein Zusatznutzen empirisch

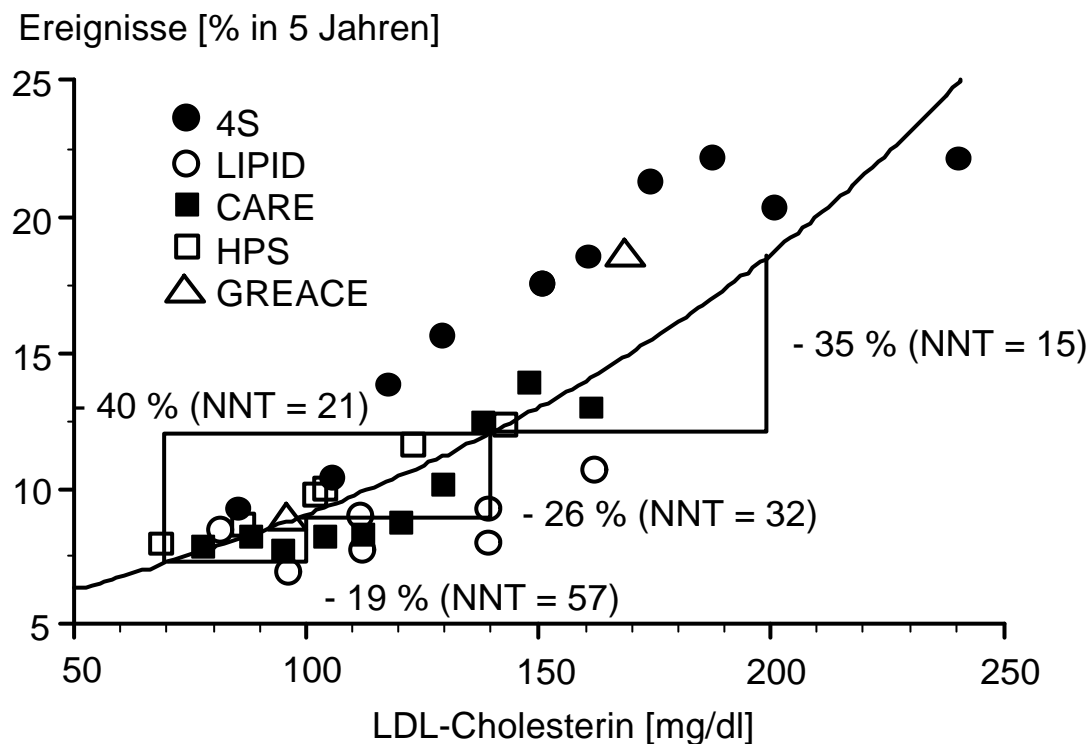


Abbildung 1. LDL-C und Ereignisse in der Sekundärprävention. Die Daten sind Veröffentlichungen zu den jeweiligen Studien entnommen, in denen spezifisch die Frage des Zusammenhangs zwischen LDL-C und koronaren Ereignissen in Untergruppen untersucht wurde.⁶⁻⁹ Die Ereignisraten sind auf eine Beobachtungsdauer von 5 Jahren bezogen. Die aus Daten der Studien 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study), CARE (Cholesterol and Recurrent Events), LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease) und HPS (Heart Protection Study) abgeleitete exponentielle Funktion lautet: Ereignisrate [%] = $4,4 \cdot \exp(0,00721 \cdot \text{LDL-C [mg/dl]})$; $r = 0,667$. NNT = number needed to treat, Zahl zu behandelnder Personen, um ein schwerwiegendes koronares Ereignis zu verhindern, hier bezogen auf eine Behandlungsdauer von 5 Jahren.

nachgewiesen ist, nicht begründet werden. Mit der Feststellung, dass die „Stärke der Intervention“ eine wesentliche „Determinante für die Geschwindigkeit des Eintretens einer Signifikanz“ ist, liefert aber der GBA selbst bereits eine „schlüssige Erklärung“ (siehe oben) für den frühen Nutzen der Therapie mit Atorvastatin und begründet damit auch die Sonderstellung dieses Pharmakons.

Höhe des Ausgangsrisikos und Stärke der Intervention erklären aber offenbar nur unvollständig die in klinischen Studien beobachteten Unterschiede in der Zeit bis zum Eintreten einer Endpunktreduktion: In der 4S-Studie mit Simvastatin {Group, 1994 #5404} war das Risiko für schwerwiegende koronare Ereignisse in der Placebogruppe deutlich höher als in den Studien ASCOT¹⁰ und CARDS⁵ (beide mit Atorvastatin). In allen drei Studien war die Absenkung des LDL-Cholesterins etwa gleich. Nicht aber 4S, sondern ASCOT und CARDS mussten aufgrund der Überlegenheit der Statinbehandlung vorzeitig abgebrochen werden. Damit ist trotz eines deutlich niedrigeren Ausgangsrisikos in den Studien ASCOT und CARDS ein schnellerer Wirkungseintritt zu verzeichnen gewesen als in 4S. Der Versuch, die frühe klinische Wirkung von Atorvastatin auf ein höheres Ausgangsrisiko zurückzuführen, ist mit den Studienergebnissen nicht vereinbar und damit fruchtlos.

Eine Studie, in der sich die beiden Behandlungsgruppen nur durch die „Stärke der Intervention“ unterscheiden, ist die Studie „A to Z“.¹¹ In dieser Studie wurde eine frühe intensive Statintherapie mit einer verzögert beginnenden, weniger intensiven Therapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (Myokardinfarkte ohne und mit ST-Hebung) verglichen. In der intensiv therapierten Gruppe erhielten 2.265 Patienten einen Monat lang 40 mg, danach 80 mg Simvastatin. In der weniger intensiv behandelten Gruppe erhielten 2232 Patienten Placebo für vier Monate und danach 20 mg Simvastatin. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus kardiovaskulärem Tod, nicht tödlichem Herzinfarkt, Rehospitalisierung wegen akutem Koronarsyndrom oder Schlaganfall. Der Beobachtungszeitraum betrug wenigstens 6 und maximal 24 Monate. Der primäre Endpunkt wurde nicht signifikant beeinflusst, die stärkere Intervention brachte hier keinen weiteren Nutzen.

Diese Beispiele zeigen, dass es zumindest in bestimmten Patientengruppen auch die Eigenschaften einzelner Statine sein können, die den klinischen Erfolg der Therapie mitbestimmen. Die Argumentation des GBA zur Zeitdauer bis zum Eintreten klinischer Effekte der Statine ist in sich unschlüssig, ignoriert die aktuelle Studienlage und bricht mit den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin.

Mit PROVE-IT (klinische Endpunkte),¹² REVERSAL (intravaskulärer Ultraschall),¹³ ARBITER (Sonographie der Karotiden)¹⁴ und ASAP (Sonographie der Karotiden)¹⁵ existieren vier direkte Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin einerseits und Pravastatin oder Simvastatin andererseits. Atorvastatin war konsistent überlegen. Die Forderung nach direkten vergleichenden Endpunktstudien, in denen womöglich alle Statine in Populationen unterschiedlichster Ausgangsrisiken miteinander verglichen werden, ist grotesk, denn es müssten Hunderttausende von Patienten untersucht werden. Sie ist auch nach den vom GBA selbst aufgestellten Kriterien für den Nachweis einer therapeutischen Verbesserung nicht zwingend nötig. Punkt 2.2. der Beschlussbegründung lässt ausdrücklich auch die vergleichende Würdigung von placebokontrollierten Studien zum Nachweis einer therapeutischen Verbesserung zu.

Punkt 3. Der GBA ist der Auffassung, es bestehe „kein Anhalt dafür, dass sich die Raten der Myopathien oder Rhabdomyolysen zwischen den gegenwärtig verfügbaren Statinen signifikant voneinander unterscheiden“.

Table 1. Inzidenz mitgeteilter Rhabdomyolysen* mit tödlichem Ausgang im Verhältnis zur Zahl der Verschreibungen seit Zulassung in den Vereinigten Staaten nach Staffa et al.

	Atorva- statin	Fluva- statin	Lova- statin	Prava- statin	Simva- statin	Ceriva- statin
Zulassungsdatum	17.12.96	31.12.93	31.8.87	31.10.91	23.10.91	26.6.97
Tödliche Rhabdomyolysen*	6	0	19	3	14	31
Verschreibungen seit Zulassung (in 1000)†	140.360	37.392	99.197	81.364	116.145	9.815
Mitgeteilte Inzidenz (pro Million Verschreibungen)‡	0.04	0.0	0.19	0.04	0.12	3.16
<i>P</i> (chi ²) versus Atorvastatin		n.s.	0.004	n.s.	0.03	< 0.001

*Der FDA vor dem 26. Juni 2001 mitgeteilte Fälle, bei denen klinisch die Rhabdomyolyse mitgeteilt wurde, eine zeitliche Koinzidenz der Rhabdomyolyse mit der Einnahme eines Statins nachvollziehbar war und bei denen der Tod direkt oder indirekt als Folge der Rhabdomyolyse eintrat.

†Seit Beginn der Vermarktung bis Mai 2001.

‡Anzahl der mitgeteilten tödlichen Fälle geteilt durch die Zahl der Verschreibungen.

Eine Analyse des Adverse Event Reporting System der Food and Drug Administration der Vereinigten Staaten¹⁶ liefert Anhaltspunkte für die Existenz solcher Unterschiede (Tabelle 1). Unter Gabe von Fluvastatin, Pravastatin und Atorvastatin wurden die wenigsten tödlichen Rhabdomyolysen gemeldet. Unter Lovastatin und Simvastatin lagen

die Inzidenzraten tödlicher Rhabdomyolysen drei- bis fünffach höher. Eine deutliche Häufung von Rhabdomyolysen wurde unter Behandlung mit Cerivastatin gesehen. Es besteht sogar konkreter Anhalt dafür, dass diese Unterschiede statistisch signifikant sein könnten. Vergleicht man die Rate der unter Atorvastatin aufgetretenen tödlichen Rhabdomyolysen mittels chi²-Test, so ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede gegenüber Lovastatin, Simvastatin und Cerivastatin. Gegenüber den drei letztgenannten Statinen liegt damit eine signifikante und erhebliche Verringerung der Häufigkeit einer tödlichen und somit auch schwerwiegenden Nebenwirkung vor.

In der bereits erwähnte Studie A to Z¹¹ gab es in der Gruppe mit intensiver Therapie unter Einnahme von 80 mg Simvastatin neun Myopathien (Kreatinkinase > 10faches der oberen Referenzbereichsgrenze und Muskelschmerzen), während in der Gruppe mit weniger intensiver Therapie nur eine Myopathie während der Placebophase auftrat (p=0,02). Drei der neun Patienten mit Myopathien hatten CK-Erhöhungen über 10.000 U/L und waren damit als Rhabdomyolyse-Fälle einzustufen.

Die mit 0,4 % recht hohe Rate an Myopathien in A to Z wird von Nissen¹⁷ als alarmierend bezeichnet. Sie deckt sich aber mit den Ergebnissen einer Metaanalyse zur Sicherheit von Simvastatin 80 mg, nach der von einer Inzidenzrate von 0,6 % auszugehen ist.¹⁸ Da in A to Z unter 80 mg Simvastatin neun Myopathien auftraten und absolut gesehen 32 primäre Endpunkte verhindert wurden, lässt sich abschätzen, dass bei Anhebung der Dosierung von Simvastatin von 20 auf 80 mg mit einem Fall von Myopathie bei drei zusätzlich verhinderten Ereignissen zu rechnen ist. Demgegenüber ist in sechs Studien mit 10.000 randomisierten Patienten unter der höchsten Dosierung von Atorvastatin (80 mg) keine einzige Myopathie aufgetreten.^{12-15, 19, 20}

Es sei auch bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass sich die Statine bezüglich ihres Interaktionspotentials deutlich unterscheiden. Ein großer Teil der unter Einnahme von Cerivastatin aufgetretenen tödlichen Rhabdomyolysen trat unter gleichzeitiger Einnahme von Gemfibrozil auf. Wechselwirkungen anderer Pharmaka mit Statinen sind daher nicht lapidar zu verharmlosen. Glücklicherweise sind, wie der GBA zutreffend feststellt, viele solcher potentiellen Interaktionen bekannt. Sie unterscheiden

sich deutlich zwischen einzelnen Statinen. Gerade wenn also behandelnde Ärzte der Empfehlung des GBA folgen und potentielle Wechselwirkungen sorgfältig beachten, können sie Statine nicht beliebig gegeneinander austauschen, womit sich eine Zusammenfassung der Statine in einer Festbetragsgruppe verbietet.

Punkt 4. Der GBA räumt ein, dass „die stärkste Wirksamkeit von Atorvastatin in der Gruppe der Statine durch seine besondere Pharmakokinetik bedingt ist“. Andere Statine als Atorvastatin mehrmals am Tag einzunehmen, wie vom GBA vorgeschlagen, gleicht dies höchstens teilweise aus, denn aktive Metabolite entstehen in nennenswertem Umfang nur bei Gabe von Atorvastatin. Schließlich verschlechtert die mehrmals tägliche Einnahme die Compliance, woraus ein praktisch relevanter Vorteil für Atorvastatin entsteht.

Es trifft zu, dass die Wirkung von Statinen mit kurzer Halbwertszeit (vermutlich) überhaupt erst dadurch zustande kommt, dass der LDL-Rezeptor eine längere Halbwertszeit (18 Std.) besitzt als das Statin selbst. Dennoch ist (ebenfalls vermutlich) zu erwarten, dass nach Wegfall der Hemmung der HMG-CoA-Reduktase LDL-Rezeptoren nicht mehr in nennenswertem Umfang nachgebildet werden, wodurch es zu einer Absenkung der Aktivität von LDL-Rezeptoren bis zur nächsten Einnahme kommt. Atorvastatin hemmt die Cholesterinbiosynthese dauerhaft,²¹ die de novo-Produktion von LDL-Rezeptoren bleibt anhaltend gesteigert. Die Begründung für die Sonderstellung von Atorvastatin liegt also in der längeren Halbwertszeit und dem Auftreten aktiver Metabolite. Die Option, Atorvastatin zu jeder Tageszeit einnehmen zu können, ist zwar in der Tat kein erheblicher therapeutischer Vorteil, wird aber auch zur Begründung einer Sonderstellung dieser Substanz nicht benötigt.

Wir stimmen mit dem GBA überein, dass eine „Ausgrenzung“ von Atorvastatin willkürlich wäre, genauso wie jede andere Gruppierung der Statine alleine aufgrund der Wirkstärke der höchsten zugelassenen Dosierung. Gerade wenn die Anwendung von Willkür vermieden werden soll, ist die Zusammenfassung der Statine in einer einzigen Festbetragsgruppe nicht vertretbar. Aufgrund einer jüngst vorgelegten Metaanalyse¹ betragen die LDL-Senkungen der höchsten zugelassenen Dosierungen von Statinen

zwischen 29 % (Pravastatin 40 mg) und 55 % (Atorvastatin 80 mg); es besteht ein Kontinuum von Wirkstärken, das allein schon eine diskrete Gruppierung ausschließt. Die wissenschaftliche Fragwürdigkeit der Bildung einer Festbetragsgruppe ergibt sich aber nicht nur aus den unterschiedlichen Wirkstärken, sondern aus der Summe aller Unterschiede in pharmakologischen und klinischen Eigenschaften.

Punkt 5. Wir stimmen dem GBA darin zu, dass Untersuchungen zur Progression atherosklerotischer Veränderungen der Koronarien schon seit geraumer Zeit durchgeführt werden. Im Unterschied zu früheren Studien wurde aber in REVERSAL die Progression atherosklerotischer Veränderungen nicht mittels Angiographie, sondern mit intravaskulärem Ultraschall verfolgt.¹³ Während mit der Angiographie das Gefäßlumen dargestellt wird, lassen sich durch intravaskulären Ultraschall Volumen und Beschaffenheit atheromatöser Plaques bestimmen. Volumen und Zusammensetzung atheromatöser Plaques sind für die Prognose von größerer Relevanz als das Ausmaß der angiographisch detektierbaren Lumeneinengung. Insofern wird mit REVERSAL die Überlegenheit von Atorvastatin 80 mg täglich gegenüber Pravastatin 40 mg täglich anhand eines prognostisch relevanten klinischen Endpunkts gezeigt. Wenngleich eine Verminderung harter klinischer Endpunkte wie tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt (in PROVE-IT¹² für die gleichen Behandlungsmodalitäten gezeigt) höher zu gewichten ist als strukturelle Veränderungen der Gefäßwand, so sind doch die in REVERSAL¹³ demonstrierten Effekte von Atorvastatin biologisch plausibel und konsistent mit den Ergebnissen von PROVE-IT. Sie sind daher in einer wissenschaftlich ausgewogenen Beurteilung von Atorvastatin zu berücksichtigen.

Punkt 6. Aus einer unterschiedlichen Herstellungsweise allein ist in der Tat keine Sonderstellung eines Pharmakons abzuleiten. Zu berücksichtigen ist allerdings, dass Fluvastatin 80 mg als Kapsel mit verlangsamter Freisetzung verfügbar ist. Dies macht die Zusammenfassung von Fluvastatin in einer Festbetragsgruppe mit den unretardierten Statinen unmöglich, denn die „Verfügbarkeit einer für die Therapie bedeutsamen anderen Galenik (z. B. retardiert)“ stellt nach den Kriterien eine therapeutische Verbesserung dar.

3.2 Fluvastatin (6.4.2. der Beschlussbegründung)

Punkt 1. Der Argumentation des GBA, die Metabolisierung von Fluvastatin über CYP2C9 sei klinisch nicht bedeutsam, kann nicht gefolgt werden. In der Tat sind Arzneimittelinteraktionen vom behandelnden Arzt zu berücksichtigen. Aufgrund der diesbezüglichen Unterschiede sind Statine je nach der notwendigen Begleitmedikation auszuwählen und daher nicht beliebig austauschbar. Sie können deshalb auch nicht in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden. Die Beachtung potentieller Arzneimittelinteraktionen führt dazu, dass bei immunsupprimierten Patienten praktisch nur zum Einsatz von Fluvastatin zu raten ist. Fluvastatin ist das einzige Statin, das mit Fibraten kombiniert werden kann. Andererseits kann Fluvastatin mit Gliniden interagieren. Schon alleine diese Gründe verbieten, Fluvastatin mit anderen Statinen in einer Festbetragsgruppe zusammenzufassen.

Punkt 2. Die renale Elimination der am Markt befindlichen Statine liegt zwischen „vernachlässigbar“ und 20 %. Die renale Elimination von Fluvastatin beträgt weniger als 6 %; ein klinisch relevanter Vorteil für Fluvastatin lässt sich hieraus allein tatsächlich nicht ableiten. Dennoch tragen die Unterschiede in der renalen Elimination zur Begründung einer Differentialtherapie mit Statinen bei (zum Beispiel keine Empfehlung zur Dosisreduktion von Atorvastatin und Fluvastatin bei Niereninsuffizienz).

Punkt 3. Die Behauptung, Fluvastatin belege als einziges Statin einen Nutzen nach PTCA wird durch die PROVE-IT-Studie nicht widerlegt, weil die Einschlusskriterien der beiden Studien unterschiedlich waren. In LIPS hatten alle Studienteilnehmer ihre erste PTCA, die Indikation zur PTCA beruhte nur in 49 % der Fälle auf instabiler Angina pectoris, in den übrigen resultierte die Indikation aus stabiler Angina pectoris, stummen Ischämien und Mehrgefäßerkrankungen.²² In PROVE-IT¹² umfasste das Einschlusskriterium alle Formen des akuten Koronarsyndroms, nicht jedoch stabile Angina pectoris, und nur 69 % der Studienteilnehmer erhielten eine PTCA. Die Publikation der PROVE-IT-Studie enthält keine Untergruppenauswertung für die Patienten mit PTCA.¹² Damit ist Fluvastatin tatsächlich das einzige Statin mit der Indikation „Sekundärprävention nach Angioplastie“.

Punkt 4. Ein klinischer Vorteil der retardierten Form von Fluvastatin ist aufgrund der potentiellen Myotoxizität aller Statine anzunehmen. Überdies stellt die Verfügbarkeit einer für die Therapie bedeutsamen anderen Galenik (z. B. retardiert) nach den Kriterien eine therapeutische Verbesserung dar. Für die Therapie „bedeutsam“ ist die Verfügbarkeit von Fluvastatin in der retardierten Form in jedem Fall, denn ihre Einführung hat zu einer verbesserten Wirkung der Substanz auf das LDL-C geführt.

3.3 Lovastatin und Simvastatin (6.4.3. und 6.4.5. der Beschlussbegründung)

Punkt 1. Simvastatin ist das einzige Statin, das laut Fachinformation zur Erhöhung des HDL-Cholesterins eingesetzt werden darf. Es trifft nicht zu, dass es keine direkten vergleichenden Studien zum Effekt von Simvastatin auf das HDL-Cholesterin gibt.²³

Punkt 2. Primär- und Sekundärprävention werden in nationalen und internationalen Behandlungsrichtlinien getrennt behandelt. Zum Beispiel wird nach den Richtlinien des National Cholesterol Education Program bei Nachweis einer koronaren Herzkrankheit von einem Risiko von mehr als 20 % in 10 Jahren ausgegangen, ohne dass eine weitere detaillierte Abschätzung des Risikos gefordert ist.²⁴ Die Argumentation des GBA steht damit im Widerspruch zu diesen Empfehlungen.

3.4. Pravastatin (6.4.4. der Beschlussbegründung)

Punkt 1. Pravastatin ist das einzige Statin, das bisher für die Behandlung von Kindern in Deutschland zugelassen ist. Es bleibt unklar, weshalb dieses Differenzierungsmerkmal vom GBA für irrelevant erachtet wird, zumal die Behandlung von Fettstoffwechselstörungen im Kindesalter den Kliniker noch immer vor große Probleme stellt.

4. Zur „Abschließenden Bewertung“ (6.5. der Beschlussbegründung)

Es steht außer Frage, dass die Wirkung der Statine auf demselben biochemischen Mechanismus beruht. Wie auch vom GBA eingeräumt wird, unterscheiden sie sich aber

erheblich in der Wirkstärke (siehe oben). Ob pleiotrope Wirkungen der Statine existieren und ob sich einzelne Substanzen darin unterscheiden, ist in der Tat offen, für die Frage der Gruppenbildung aber völlig unerheblich. Die Differenzierung der Statine erfolgt bereits empirisch abgesichert aufgrund der unterschiedlichen Wirkstärke, der Unterschiede in pharmakokinetischen Eigenschaften, Interaktionspotentialen und der unterschiedlichen Studienlage zu einzelnen Substanzen.

4.1. Indirekte Vergleichsstudien

Endpunktstudien mit Statinen unterscheiden sich in der Tat unter anderem aufgrund des Ausgangsrisikos der Studienteilnehmer. Wie Tabelle 2 zeigt, gibt es aber mehrere Studien mit sehr ähnlichen Ausgangsrisiken. Wenn vom GBA das Ausgangsrisiko zum Kriterium der indirekten Vergleichbarkeit gemacht wird (wofür sich unter 2.2. der Beschlussbegründung keinerlei Anhaltspunkte finden), lassen sich – anders als behauptet – einige Studien (wie zum Beispiel PROSPER, GREACE und LIPID) sehr gut vergleichen.

Tabelle 2: Endpunktstudien mit Statinen

	MACE Placebo	MACE Verum	Relative Risiko- reduktion	Absolute Risiko- reduktion	Zahl zu behandelnder Personen (5 Jahre)
	(%)	(%)	(%)	(%)	
4S	33.4	22.1	34	11.3	9
PROSPER	19.1	15.8	19	3.3	30
GREACE	18.7	8.5	55	10.2	10
LIPID	18.0	13.9	23	4.1	24
CARE	13.2	10.3	24	3.2	32
LIPS	10.3	7.2	31	3.1	32
HPS	12.0	8.0	26	3.1	32
WOS	9.3	6.8	26	2.5	40
ALLHAT-LLT	8.7	7.8	10	0.9	111
ALERT	8.3	6.3	24	2.0	50
TexCAPS	6.5	3.9	40	2.6	39
ASCOT	4.5	2.9	36	1.6	63

MACE: major coronary events, schwerwiegende koronare Ereignisse. Als schwerwiegende koronare Ereignisse wurden für diese Auswertung Tod als Folge einer koronaren Herzerkrankung und nicht tödlicher Myokardinfarkt definiert. Alle Inzidenzraten sind linear auf einen Zeitraum von 5 Jahren extrapoliert.

Indirekter Vergleich bei ähnlichem Ausgangsrisiko. Die Risiken (in 5 Jahren) für schwerwiegende koronare Ereignisse in PROSPER,²⁵ GREACE²⁶ und LIPID²⁷

bewegten sich zwischen 18,0 und 19,1 %. Interessanterweise ergab die GREACE-Studie²⁶ mit Atorvastatin (bis zu 80 mg täglich) eine Risikominderung um 55 % (Zahl zu behandelnder Personen in 5 Jahren: 10), während Pravastatin (40 mg) in den Studien PROSPER²⁵ und LIPID²⁷ relative Risikoreduktionen von 19 und 23 % bewirkte (Zahlen zu behandelnder Personen in 5 Jahren: 30 und 24). Selbst unter der Annahme ähnlicher Ausgangsrisiken als Voraussetzung für einen indirekten Vergleich placebokontrollierter Studien kann damit Atorvastatin nicht mit Pravastatin in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden.

In der „Sekundärprävention“ bei stabiler koronaren Herzkrankheit resultieren Unterschiede im Ausgangsrisiko einzelner Studien im wesentlichen aus den Unterschieden im LDL-C bei Randomisierung (Abbildung 1). Die indirekt vergleichende Bewertung der Studien ergibt einen konsistenten Zusammenhang zwischen LDL-C und Inzidenzraten. Sie zeigt, dass die in der Sekundärprävention erzielbare Absenkung der Ereignisse von der Höhe des LDL-C vor Therapie und der erreichten Absenkung abhängt. Damit stellt jedes Statin, das eine ausgeprägtere Absenkung des LDL-C als ein anderes Statin ermöglicht, eine therapeutische Verbesserung dar. Pleiotrope Effekte können zur Erklärung der klinischen Effekte der Statintherapie herangezogen werden, ihre klinische Bedeutung ist in der Tat noch offen. Warum aber – wie vom GBA angeführt – Unklarheiten über die Bedeutung dieser Effekte einen indirekten Vergleich ausschließen sollen, bleibt unklar. Dies wäre nur dann der Fall, wenn die Pleiotropie der Statine das einzig denkbare Kriterium eines solchen Vergleichs wäre.

Indirekter Vergleich bei Typ-2-Diabetes. Den bislang überzeugendsten Beweis für die Wirksamkeit von Statinen bei Typ-2-Diabetikern liefert die Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS), die erste bisher ausschließlich bei Typ-2-Diabetikern durchgeführte Interventionsstudie mit einem Statin.⁵ Die Studie, an der rund 2.838 Patienten mit Typ-2-Diabetes teilnahmen, wurde im Juni 2003 abgebrochen, nachdem eine Interimsanalyse ergeben hatte, dass nach einer medianen Beobachtungsdauer von 3,8 Jahren und damit zwei Jahre vor dem erwarteten Studienende in der mit 10 mg/Tag Atorvastatin behandelten Gruppe signifikant weniger Herzinfarkte, Schlaganfälle und Revaskularisierungen als in der Placebogruppe zu verzeichnen waren. Die Studie wird

in der Beschlussbegründung des GBA nicht berücksichtigt, obgleich die Ergebnisse seit spätestens 8. Juni 2004 öffentlich und zugänglich sind.

In CARDS erhielten Patienten mit Typ-2-Diabetes ohne kardiovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte, einem LDL-C unter 160 mg/dl und einem weiteren, diabetestypischen Risikofaktor (Hypertonie, Retinopathie, Mikroalbuminurie oder Rauchen) entweder Atorvastatin 10 mg/Tag oder Placebo. Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere LDL-C 118 mg/dl. Unter Behandlung mit Atorvastatin sank das LDL-C auf 71 mg/dl (-40 %). Die Inzidenzrate des primären Endpunkts war in der Atorvastatin-Gruppe um 37 % ($p=0,001$) niedriger als in der Placebogruppe. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war wie in fast allen anderen Studien mit Atorvastatin auch in CARDS sehr früh erkennbar und nach Angaben der Studienleiter bereits in einer ersten Interimsanalyse (noch vor Ende der Rekrutierung!) statistisch signifikant. Die Überlegenheit von Atorvastatin war für alle Komponenten des primären Endpunkts und alle untersuchten Untergruppen konsistent.

Die in CARDS aufgenommenen Patienten mit Typ-2-Diabetes sind trotz der Hinzunahme eines weiteren Risikofaktors (Hypertonus, Mikro- bzw. Makroalbuminurie, Retinopathie und/oder Rauchen) als Einschlusskriterium repräsentativ für die Gesamtheit aller Diabetiker. Aufgrund einer eigenen Erhebung ($n=1.600$ Diabetiker) in Deutschland (nicht veröffentlicht) haben 88 % der Typ-2-Diabetiker gleichzeitig eine Hypertonie, 14 % sind Raucher und etwa 10 % haben eine diabetische Retinopathie.

Die Ergebnisse der CARDS Studie werden sinnvoll mit der Untergruppe der Diabetiker in der Heart Protection Study (HPS) ohne Anamnese für koronare Ereignisse verglichen.⁹; In dieser Untergruppe befanden sich mit 3.982 Patienten mehr Typ-2-Diabetiker als in der CARDS-Studie insgesamt. Simvastatin verminderte in der HPS das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-2-Diabetikern ohne Ereignisanamnese nur um 27 %, obgleich die Wirkung von 40 mg Simvastatin auf LDL-C etwa derjenigen von 10 mg Atorvastatin entspricht.

Dass Unterschiede in der Endpunktreduktion bei Diabetikern zwischen einzelnen Statinen bestehen, lässt sich ergänzend auch aus LIPS ableiten. Dort senkte Fluvastatin das LDL-C im Median um 26 %, die relative Risikoreduktion bei Typ 2 Diabetikern betrug 47 %.²²

Indirekter Vergleich bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Bislang liegen vier große prospektive Studien zum Einsatz von Statinen beim akuten Koronarsyndrom vor.

FLORIDA (Fluvastatin on Risk Diminishing after Acute Myocardial Infarction) war eine doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der eine Behandlung mit Fluvastatin 40 mg zweimal täglich innerhalb von 24 Stunden nach dem Auftreten der klinischen Symptome eines akuten Myokardinfarkts begonnen wurde. Insgesamt nahmen 540 Patienten mit akutem Myokardinfarkt teil. Nach einem Jahr fand sich kein signifikanter Unterschied in den kardiovaskulären Ereignissen zwischen den beiden Behandlungsgruppen (van Boven AJ, American Heart Association Scientific Sessions 2002).

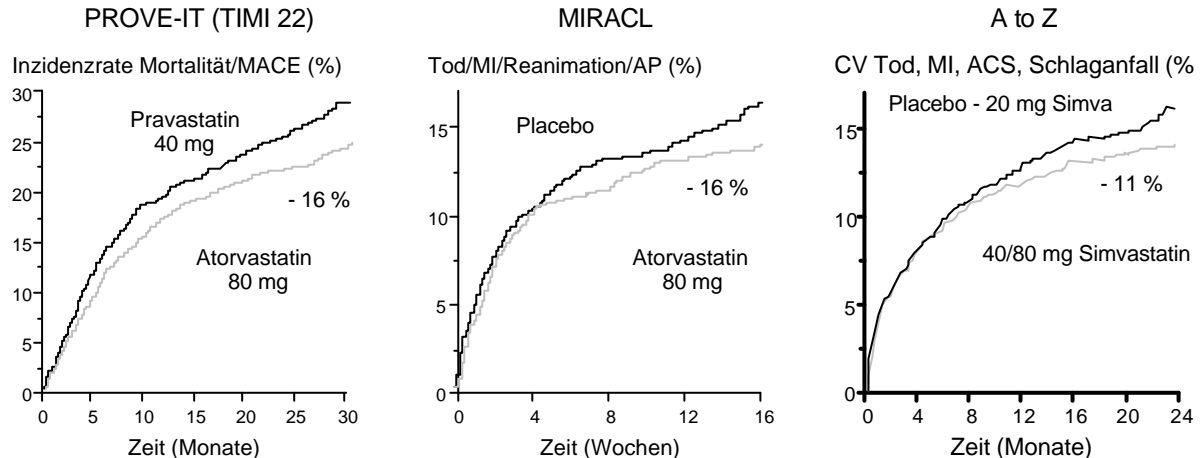


Abbildung 2. Koronare Ereignisse in Interventionsstudien mit Statinen bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Die zweite Studie zum Einsatz von Statinen beim akuten Koronarsyndrom war die Studie Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL). Bei 3.086 Patienten mit akutem Koronarsyndrom (47 % instabile Angina pectoris und 53 % non-Q-wave-Infarkt) wurde 24 bis 96 Stunden nach Symptombeginn eine Behandlung mit entweder mit 80 mg Atorvastatin oder Placebo begonnen. In der

mit Atorvastatin behandelten Gruppe war der kombinierte primäre Endpunkt (Tod, nicht tödlicher Infarkt, Herzstillstand mit Wiederbelebung, Krankenhausaufnahme wegen erneuter Ischämie) nach vier Monaten um 16 % gegenüber der Placebogruppe vermindert worden (14,8 % versus 17,4 %, $p=0,048$).¹⁹

PROVE-IT ist die erste Studie, die die Effekte zweier Statine auf kardiovaskuläre Endpunkte vergleicht.¹² Auch in diese Studie wurden Patienten mit akuten Koronarsyndromen (instabile Angina pectoris, Herzinfarkt ohne oder mit Erhöhung der ST-Strecke) eingeschlossen. Insgesamt nahmen 4.162 Patienten mit akutem Koronarsyndrom und Gesamtcholesterinwerten über 240 mg/dl (oder über 200 mg/dl, wenn sie zuvor Lipidsenker erhielten) teil. Die Patienten wurden im Mittel sieben Tage nach Auftreten der klinischen Symptome randomisiert. Sie erhielten entweder 40 mg Pravastatin oder 80 mg Atorvastatin täglich. Alle Patienten bekamen die übliche Basistherapie mit Acetylsalicylsäure, Warfarin und/oder Clopidogrel. Außerdem wurde in einem 2 x 2 faktoriellen Design jeweils die Hälfte der Studienteilnehmer mit Gatifloxacin oder Placebo behandelt. Die Beobachtungsdauer betrug zwei Jahre. Der primäre Endpunkt der Studie war die Kombination aus Tod, Herzinfarkten, dokumentierter instabiler Angina pectoris mit Hospitalisierung, Revaskularisierung oder Schlaganfall mehr als 30 Tage nach Randomisierung.

Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere LDL-C 106 mg/dl. Unter Behandlung mit Atorvastatin sank das LDL-C auf 62 mg/dl (-49 %), unter Pravastatin auf 95 mg/dl (-21 %) ab. Der primäre Endpunkt der Studie wurde in der Atorvastatin-Gruppe um 16 % ($p=0,005$) gegenüber der Behandlung mit Pravastatin reduziert. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war bereits nach 30 Tagen (!) erkennbar und blieb über die Gesamtdauer der Studie konstant. Die Behandlung mit Atorvastatin 80 mg war damit derjenigen mit Pravastatin 40 mg überlegen.

Die vorerst letzte Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ist die A to Z-Studie.¹¹ In ihr wurden in einem 2 x 2 faktoriellen Design Enoxaparin mit unfraktioniertem Heparin (A-Phase) und eine frühe intensive Statintherapie mit einer verzögert beginnenden, weniger intensiven Therapie (Z-Phase) bei Patienten mit

akutem Koronarsyndrom (Myokardinfarkte ohne und mit ST-Hebung) verglichen (siehe oben). Zum Zeitpunkt der Randomisierung betrug das mittlere LDL-C 111 mg/dl. Unter der intensiven Therapie lag das LDL-C nach einem Monat bei 68 mg/dl, nach vier Monaten bei 62 mg/dl und nach acht Monaten bei 63 mg/dl. In der Gruppe mit der weniger intensiven Therapie (zunächst Placebo, dann 20 mg Simvastatin) war das LDL-Cholesterin nach einem Monat 122 mg/dl, nach vier Monaten 124 mg/dl und nach acht Monaten 77 mg/dl.

Der primäre Endpunkt wurde nicht signifikant um 11 % reduziert (Abbildung 2). Hervorzuheben ist, dass sich innerhalb der ersten vier Monate, in denen Simvastatin mit Placebo verglichen wurde, in einer post hoc-Analyse kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen sichtbar war. Erst danach kam es zu einer signifikanten Absenkung des primären Endpunkts von 9,3 % auf 6,8 % ($p=0,02$).

Im Gegensatz zur PROVE-IT-Studie war der klinische Nutzen der intensiven Therapie in A to Z nicht nachweisbar. Dies mag dadurch zu erklären sein, dass in der Gruppe mit weniger intensiver Therapie in A to Z ab dem vierten Monat ein LDL-C um etwa 80 mg/dl erreicht wurde (gegenüber 95 mg/dl in der Pravastatingruppe von PROVE-IT), während in der Gruppe mit früher, aggressiver Therapie ein LDL-C von 63 mg/dl erreicht wurde, was der Atorvastatingruppe in PROVE-IT recht genau entspricht. Der Unterschied im LDL-Cholesterin zwischen den Behandlungsgruppen war in A to Z (18 % ab dem vierten Monat) damit geringer als in PROVE-IT (33 %).

Betrachtet man allerdings die Unterschiede im LDL-C in der frühen Phase der Studien, so ergibt sich ein anderes Bild. In MIRACL¹⁹ und A to Z¹¹ war der Unterschied im LDL-C zwischen den Behandlungsgruppen ähnlich (63 und 62 mg/dl bzw. 47 und 50 %), in PROVE-IT¹² war der Unterschied nur 33 mg/dl (35 %). Dennoch war sowohl in MIRACL als auch in PROVE-IT, nicht aber in A to Z ein früher Nutzen der Statintherapie nachzuweisen. Dies wird anhand der kumulierten Ereigniskurven deutlich.

In den ersten vier Monaten sind gerade MIRACL und A to Z gut vergleichbar, weil aktive Therapie mit Placebo verglichen wurde. In A to Z liegen die Ereigniskurven eng

beieinander, in MIRACL divergieren sie nach vier Wochen. Auch in PROVE-IT ist bereits nach vier Wochen ein positiver Trend, nach sechs Monaten eine signifikante Ereignisreduktion zu sehen (Abbildung 2).

Damit ist nur für Atorvastatin ein klinischer Vorteil nach akutem Koronarsyndrom gesicher

4.2 Direkte Vergleichsstudien

Mit PROVE-IT,¹² REVERSAL,¹³ ARBITER¹⁴ und ASAP (Sonographie der Karotiden)¹⁵ sind vier direkte Vergleichsstudien zwischen Atorvastatin einerseits und Pravastatin oder Simvastatin andererseits bekannt. In allen Studien war Atorvastatin der Vergleichssubstanz überlegen.

Wie oben dargelegt, ist der in REVERSAL¹³ gewählte Endpunkt, die prozentuale Veränderung des Gesamtplaquevolumens, von klinischer Relevanz. Auch die Dicke der Intima und Media der Karotiden, wie sie in ARBITER und ASAP analysiert wurde, ist klinisch und prognostisch relevant.²⁸

Die Überlegenheit von Atorvastatin in PROVE-IT wird vom GBA nicht bestritten. Die Kritik an der Wahl eines kombinierten Endpunkts ist nicht gerechtfertigt, denn die beobachtete Überlegenheit von Atorvastatin zeigte sich konsistent bei der Betrachtung einzelner Komponenten des primären Endpunkts. Unter Atorvastatin traten signifikant weniger Revaskularisierungen auf (-14 %; $p=0,04$), erneutes Auftreten von Angina pectoris wurde signifikant um 29 % reduziert ($p=0,02$), im Vergleich zu Pravastatin waren die Gesamtmortalität um 28 % ($p=0,07$) und die Todesrate bei Herzinfarkten um 18 % ($p=0,06$) vermindert, wenn auch beim Vergleich der Gesamtmortalität und tödlichen Herzinfarkte das Signifikanzniveau $p=0,05$ knapp verfehlt wurde ($p=0,06$ bedeutet, dass die Alternativhypothese mit einer Wahrscheinlichkeit von 94 statt von 95 % angenommen wird!).

Regionale Unterschiede in der Beurteilung der „Notwendigkeit der Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris“ sind theoretisch vorstellbar. Bereits die Formulierung des GBA, es „dürfte“ diesbezüglich Interpretationsspielraum gegeben haben, kennzeichnet diese Möglichkeit aber als unbewiesen und spekulativ. Da in multizentrischen Studien blockweise randomisiert wird, d. h. sich an jedem Zentrum etwa gleich viele Patienten in den Behandlungsgruppen befinden, ist es ausgeschlossen, dass „Zentrumseffekte“ das Studienergebnis verfälscht haben.

Über die wissenschaftliche Validität der PROVE-IT-Studie herrscht in Fachkreisen keinerlei Dissens. Vielmehr haben die Ergebnisse der Studie dazu beigetragen, dass innerhalb kürzester Zeit das National Cholesterol Education Program ein LDL-Cholesterin von 70 mg/dl für Patienten mit koronarer Herzkrankheit (anstatt bisher 100 mg/dl) als therapeutische Option propagiert.⁴ Die Forderung des GBA nach einer Wiederholung der PROVE-IT-Studie ist absurd. Schon allein aus ethischen Gründen ist sie nicht gerechtfertigt, denn eine Wiederholung würde bedeuten, dass die Hälfte der Studienteilnehmer die nachweislich unterlegene Behandlungsmodalität erhalten würde. Da PROVE-IT eine ausreichende statistische Power besaß, ist die Frage, ob bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom die aggressive Senkung des LDL-Cholesterins mit Atorvastatin 80 mg täglich gleich wirksam ist wie eine Therapie mit Pravastatin 40 mg, definitiv zu Gunsten von Atorvastatin beantwortet.

Die „kritische“ Diskussion der in PROVE-IT verwendeten Dosierungen ist nicht substantiiert. Es stellt sich die Frage, ob Hypothesen oder Spekulationen über den Ausgang einer prinzipiell anderen Studie mit „aequipotenten“ Dosierungen von Atorvastatin und Pravastatin – wie vom GBA vorgeschlagen – eine validere Entscheidungsgrundlage darstellen als die tatsächlich vorliegenden, eindeutigen Ergebnisse von PROVE-IT. Nachdem 80 mg Atorvastatin überlegen gegenüber 40 mg Pravastatin waren, ist der vom GBA geforderte Vergleich von 40 mg Pravastatin mit 10 mg Atorvastatin ethisch nicht vertretbar. Lediglich der Vergleich von 80 mg Atorvastatin mit weit höheren Dosen von Pravastatin wäre womöglich denkbar, aufgrund der fehlenden Zulassung von Pravastatin in diesen Dosierungen aber nicht möglich.

Nach den Entscheidungsgrundlagen des GBA sollen Vergleichsstudien „an Populationen oder unter Bedingungen durchgeführt sein, die für die übliche Behandlungssituation repräsentativ sind“. Der GBA argumentiert, PROVE-IT erfülle diese Bedingung „nach den Buchstaben der Entscheidungsgrundlagen, nicht jedoch nach deren Intention“.

Der Wortlaut der Entscheidungsgrundlage ist eindeutig; wenn „Buchstaben“ und „Intention“ auseinanderklaffen könnten, wäre die „Entscheidungsgrundlage“ zweideutig und damit unbrauchbar. Es stellt sich also lediglich die Frage, ob klinische Bedingungen und Population in PROVE-IT für die übliche Behandlungsindikation repräsentativ und relevant sind.

Der GBA postuliert, die untersuchte Population repräsentiere „zahlenmäßig nur einen geringen Bruchteil der Patienten, die eine Indikation für ein Statin haben“. Der weitaus größte Teil der Statinpatienten seien Patienten mit stabiler KHK in der Sekundärprävention oder Patienten mit einem Risikoäquivalent (Diabetiker). Der GBA geht damit für Deutschland von etwa 5.000.000 Patienten mit Indikation für eine Statintherapie aus. In Deutschland erlitten jährlich etwa 300.000 Personen einen Herzinfarkt, wovon nur auf 100.000 bis 150.000 die Einschlusskriterien von PROVE-IT anwendbar seien. Dies entspreche „weniger als 2 bis 3 % der Patienten mit einer Indikation für ein Statin“.

Der GBA lässt bei seiner Schätzung die hohe Koinzidenz von Diabetes mellitus und koronarer Herzkrankheit in der deutschen Bevölkerung unberücksichtigt. Nach eigenen Untersuchungen leiden 42 % aller Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit an bekanntem oder nicht diagnostiziertem Diabetes mellitus; 27 % der Diabetiker haben eine koronare Herzkrankheit.

Der GBA ignoriert bei seiner Berechnung zudem, dass jährlich in Deutschland neben 280.000 Menschen mit akutem Herzinfarkt etwa 400.000 Personen mit akutem Koronarsyndrom ohne persistierende ST-Streckenhebung, wie sie ebenfalls in die PROVE-IT-Studie eingeschlossen werden konnten, behandelt werden.

Die Betrachtungen des GBA vergleichen darüber hinaus unzulässigerweise die jährlichen Inzidenzraten des akuten Myokardinfarkts, also einer Form der Erstmanifestation der koronaren Herzerkrankung, mit der Prävalenz der stabilen koronaren Herzkrankheit in der Bevölkerung. Für mehr als die Hälfte aller Patienten mit koronarer Herzkrankheit ist der Myokardinfarkt oder der plötzliche Herztod die Erstmanifestation der Erkrankung.²⁹

Nach eigenen Untersuchungen haben 37 % der Koronarkranken in Deutschland eine positive Anamnese für einen Myokardinfarkt mit ST-Streckenhebung, wobei der Anteil mit einer Vorgeschichte für akutes Koronarsyndrom ohne ST-Streckenhebung oder instabiler Angina pectoris noch nicht berücksichtigt ist!

Das Einschlusskriterium einer durchgeführten oder geplanten PTCA führt zu keiner nennenswerten Einschränkung der Repräsentativität von PROVE-IT, denn eine PTCA ist bei dem weit überwiegenden Teil der Patienten mit akutem Koronarsyndrom indiziert. Auch der Ausschluss von Patienten mit Gesamtcholesterinwerten über 240 mg/dl stellt kaum eine Einschränkung dar, denn nach eigenen Untersuchungen haben nur 9 % der Patienten mit instabiler Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI Cholesterinkonzentrationen über 240 mg/dl. Nachdem also für schätzungsweise 50 % der Koronarpatienten (selbst unter Berücksichtigung einer Akutmortalität des STEMI von etwa 40 %) instabile Angina pectoris, NSTEMI oder STEMI die Erstmanifestation der koronaren Herzkrankheit darstellen und darüber hinaus ein großer Teil der Erkrankten noch im Verlauf der Erkrankung einen Myokardinfarkt erleidet, sind die Ergebnisse von PROVE-IT für einen deutlich größeren Anteil als 2 bis 3 % aller Koronarkranken repräsentativ.

Fraglich ist allerdings, ob die in PROVE-IT dokumentierte Überlegenheit der aggressiven Therapie mit Atorvastatin gegenüber einer konventionellen Therapie mit Pravastatin weitergehend auch auf Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit, bei denen ein akutes Koronarsyndrom nicht Erstmanifestation war, übertragbar ist. Die Inzidenzrate für neuerliche kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Patienten mit akutem

Koronarsyndrom deutlich höher als beim stabilen Koronarpatienten. Dieser Unterschied schwindet mit zunehmendem zeitlichen Abstand vom Ereignis. In PROVE-IT nimmt die Steigung der kumulativen Ereigniskurve nach 12 Monaten ab, um danach konstant zu bleiben. Die jährliche Ereignisrate nähert sich damit derjenigen von Patienten mit stabiler Koronarkrankheit an. Nicht nur in den ersten Monaten, sondern auch später zeigt sich eine Divergenz der Ereigniskurven zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es ist deshalb zu erwarten, dass auch beim stabilen Koronarpatienten die intensive Cholesterinsenkung zusätzliche Vorteile bietet.

Der Umstand, dass die Dosierung von 80 mg in weniger als 3 % aller Verordnungen von Atorvastatin verschrieben wird, ist für die Frage der Einordnung von Atorvastatin in eine Festbetragsgruppe völlig unerheblich. Die Ergebnisse der PROVE-IT-Studie wurden erst 2004 veröffentlicht und konnten deshalb noch nicht in die klinische Praxis umgesetzt werden. Überdies hat sich die wissenschaftliche Bewertung eines Pharmakons an der vorliegenden Evidenz und nicht am Verschreibungsverhalten zu orientieren.

Es trifft zu, dass die Überlegenheit von Atorvastatin im direkten Vergleich nur gegenüber Pravastatin, nicht jedoch gegenüber Simvastatin, Lovastatin oder Fluvastatin nachgewiesen wurde. Dies bedeutet jedoch bereits, dass Atorvastatin nicht mit Pravastatin in einer Festbetragsgruppe zusammengefasst werden kann. Schließlich sehen die Bewertungsgrundlagen des GBA vor, dass für den Fall des Fehlens direkter Vergleichsstudien auch der indirekte Vergleich anhand placebokontrollierter Studien herangezogen werden kann. Der indirekte Vergleich von PROVE-IT und MIRACL mit A to Z begründet eine Überlegenheit von Atorvastatin beim akuten Koronarsyndrom gegenüber Simvastatin, der indirekte Vergleich von PROVE-IT und MIRACL mit FLORIDA begründet diese Überlegenheit gegenüber Fluvastatin.

Weiter äußert der GBA den „begründeten Verdacht“, „dass bei einem Studiendesign Atorvastatin 80 mg/Tag versus Simvastatin 80 mg/Tag“ kein klinischer Unterschied hätte nachgewiesen werden können. Nachdem in MIRACL Atorvastatin 80 mg nach vier Monaten Behandlung signifikant besser als Placebo war, sich aber in A to Z nach vier Monaten 40/80 mg Simvastatin keinerlei Divergenz der Ereigniskurven zeigte, ist dies

eher unwahrscheinlich. Überdies ist ein „begründeter Verdacht“ in den vom GBA selbst formulierten Entscheidungsgrundlagen als hinreichende Voraussetzung für die Annahme einer Äquivalenz nicht enthalten.

4.3 Nebenwirkungsspektrum (6.5.2. der Beschlussbegründung)

Der GBA konzidiert, dass „bei der Häufigkeit von Rhabdomyolysen durchaus Unterschiede zwischen einzelnen Statinen bestehen“. Dass diese Unterschiede sogar statistisch signifikant sein können, wurde oben dargelegt. Selbst wenn dies nicht der Fall wäre, die Inzidenz schwerer Rhabdomyolysen für alle Statine also etwa gleich wäre, wäre die Zusammenfassung in einer Festbetragsgruppe wegen der unterschiedlichen klinischen Wirksamkeit ausgeschlossen, denn – wie vom GBA zutreffend festgestellt – es „kann eine Substanz nicht aufgrund ihres Sicherheitsprofils allein bewertet werden, sondern muss immer aufgrund ihrer Nutzen-Risiko-Relation, also den zusammengesetzten Daten aus klinischer Effektivität und Sicherheitsprofil bewertet werden“.

5. Zusammenfassung

Die Cholesterinsenkung mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (Statinen) ist ein gesichertes Prinzip in der Vorbeugung und Behandlung atherosklerotischer Gefäßleiden.¹⁻³ Die vom gemeinsamen Bundesausschuss gemäß § 91 Abs. 5 SGB V am 20. Juli 2004 beschlossene Bildung einer Festbetragsgruppe für alle am deutschen Markt verfügbaren Statine entspricht weder dem aktuellen und allgemein anerkannten „Stand der medizinischen Erkenntnisse“ noch ist sie konsistent mit den vom Gemeinsamen Bundesausschusses (GBA) selbst formulierten Entscheidungsgrundlagen. Die Berechnung der Vergleichsgrößen für einzelne Statine ist anhand der Beschlussbegründung nicht nachvollziehbar. Stellenweise lässt die Beschlussbegründung des GBA die einschlägige Literatur und Studienergebnisse, die zum Zeitpunkt der Beschlussfassung bekannt und zugänglich waren, unberücksichtigt. Statine unterscheiden sich im Hinblick auf Pharmakokinetik, Metabolismus, Interaktionspotential, Nebenwirkungsprofil sowie ihre Wirkung auf Lipide, Lipoproteine

und kardiovaskuläre Ereignisse. Die Bildung einer einzigen Festbetragsgruppe für Statine ist damit wissenschaftlich nicht gerechtfertigt.

6. Referenzen

1. Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003; 326:1423.
2. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999; 282:2340-2346.
3. Gould LA, Rossouw JE, Santanello NC, Heyse JF, Furberg CD. Cholesterol reduction yields clinical benefit: impact of statin trials. *Circulation* 1998; 97:946-952.
4. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227-39.
5. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364:685-96.
6. Pedersen TR, Olsson AG, Faergeman O, et al. Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Circulation* 1998; 97:1453-60.
7. Sacks F, Moye LA, Davis BR, Cole TG, Rouleau JL, Nash DT, Pfeffer MA, Braunwald E. Relationship between plasma LDL concentrations during treatment with pravastatin and recurrent coronary events in the Cholesterol and Recurrent Events trial. *Circulation* 1998; 97:1446-1452.
8. Simes R, Marschner IC, Hunt D, Colquhoun D, Sullivan D, Stewart RA, Hague W, Keech A, Thompson P, White H, Shaw J, Tonkin A; LIPID Study Investigators. Relationship between lipid levels and clinical outcomes in the Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID) Trial: to what extent is

- the reduction in coronary events with pravastatin explained by on-study lipid levels? *Circulation* 2002; 105:1162-1169.
9. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
 10. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361:1149-58.
 11. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *Jama* 2004; 292:1307-16.
 12. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:1495-504.
 13. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004; 291:1071-80.
 14. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intima medial thickness. *Circulation* 2002; 106:2055-60.
 15. Smilde TJ, van Wissen S, Wollersheim H, Trip MD, Kastelein JJ, Stalenhoef AF. Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2001; 357:577-81.
 16. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and reports of fatal rhabdomyolysis. *N Engl J Med* 2002; 346:539-40.
 17. Nissen SE. High-dose statins in acute coronary syndromes: not just lipid levels. *JAMA* 2004; 292:1365-7.

18. Davidson MH, Stein EA, Hunninghake DB, et al. Lipid-altering efficacy and safety of simvastatin 80 mg/day: worldwide long-term experience in patients with hypercholesterolemia. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000; 10:253-62.
19. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1711-8.
20. Pitt B, Waters D, Brown WV, et al. Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease. Atorvastatin versus Revascularization Treatment Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341:70-6.
21. Naoumova RP, Dunn S, Rallidis L, et al. Prolonged inhibition of cholesterol synthesis explains the efficacy of atorvastatin. *J Lipid Res* 1997; 38:1496-500.
22. Serruys PW, de Feyter P, Macaya C, et al. Fluvastatin for prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287:3215-22.
23. Davidson MH, Ose L, Frohlich J, et al. Differential effects of simvastatin and atorvastatin on high-density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I are consistent across hypercholesterolemic patient subgroups. *Clin Cardiol* 2003; 26:509-14.
24. 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) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421.
25. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360:1623-1630.
26. Athyros VG, Papageorgiou AA, Mercouris BR, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus 'usual' care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart-disease Evaluation (GREACE) study. *Curr Med Res Opin* 2002; 18:220-8.
27. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients

- with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349-1357.
28. van der Meer IM, Bots ML, Hofman A, del Sol AI, van der Kuip DA, Witteman JC. Predictive value of noninvasive measures of atherosclerosis for incident myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 2004; 109:1089-94.
29. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90:583-612.