

- bei sehr hohem Risiko (zum Beispiel nach akutem Koronarsyndrom) kann eine Hochdosistherapie mit Statinen zwar gegenüber einer Standardtherapie möglicherweise kardiale Ereignisse verhindern, die Gesamtsterblichkeit beziehungsweise die Lebenserwartung bleiben aber unverändert. Ob angesichts hoher Zusatzkosten eine Therapie zu rechtfertigen ist, ist eine private Entscheidung: die Verschreibung von Atorvastatin ist derzeit nur auf Privatrezept möglich.

- Andere Lipidsenker wie Fibrate oder Cholesterin-Resorptionshemmer sind bis zum Beweis ihrer Wirksamkeit als Lipidkosmetik anzusehen und nur für seltene Spezialfälle (zum Beispiel Fibrate zur Vermeidung einer Pankreatitis bei Hypertriglyzeridämie) indiziert.

LITERATUR

1. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, Kitabatake A, Goto Y, Toyota T, et al.: Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *The Lancet* 2006; 368: 1155–63.
2. Wanner C, Krane V, Marz W, Olschewski M, Mann JF, Ruf G et al.: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 2005; 353: 238–48.
3. Hayward RA, Hofer TP, Vijan S: Narrative Review: Lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med* 2006; 145: 520–30.

Dr. med. Uwe Popert
Dörnbergstraße 21
34119 Kassel

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Argumentation nicht nachvollziehbar

Die von den Autoren des Beitrags aus den Statin-Studien gezogenen „positiven“ therapeutischen Schlussfolgerungen bei KHK-Patienten sind nicht nachvollziehbar.

Ihrer Aussage, „Statine sind (bei KHK-Patienten) im Rahmen einer Lipidsenkung Medikamente erster Wahl, weil für sie eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Sterblichkeit belegt ist,“ steht gegenüber, dass:

- 97 Prozent bis 99 Prozent der KHK-Patienten „Non-Responder“ auf Statine sind, bezogen auf die primären Endpunkt-Resultate aller gegen Placebo zur Sekundärprävention durchgeführten Statin-Studien und dies obwohl sie jahrelang CSE-Hemmer eingenommen haben

- der Unterschied in der Reduktion der Sterblichkeit zwischen Placebo und Statinen in den erwähnten Studien nur marginale 0,2 bis 3,8 Prozent beträgt.

Explizit wurde in der größten Statin-Studie „Heart Protection“ (> 20 000 Patienten) nach fünf Jahren täglicher Gabe von 40 mg Simvastatin der besonders bedeutungsvolle primäre Endpunkt „koronare Mortalität“ um winzige 1,2 Prozent, die Gesamtsterblichkeit um 1,8 Prozent gesenkt.

Dies entspricht nahezu Placeboniveau und ist klinisch völlig irrelevant

Zu kritisieren ist die von den Autoren erfolgte selektive Darstellung der jüngsten Studien mit aggressiver Statintherapie, weil die Ergebnisse der Gesamtsterblichkeit dem Leser vorenthalten wurden. Sie belegen eindeutig, dass die Unterschiede zu den Standard-Dosen nahe Null liegen: Sie beträgt für die TNT (T-Studie) minus 0,1 Prozent, für die IDEAL (L-Studie) 0,2 Prozent, für die PROVE-IT (VE-IT-Studie) 1,0 Prozent, und die A-to-Z-Studie 1,2 Prozent.

Die „Verhinderung“ von Morbidität und Mortalität durch Statine bei KHK-Patienten ist nur minimal.

Aus allen randomisierten, placebokontrollierten und doppelverblindeten Sekundärpräventions-Studien mit Statinen ist deswegen nicht erkennbar, warum LDL-Cholesterin ein besonderer zu reduzierender Risikofaktor sein soll.

Gemeinschaftspraxis

Drs. med. Volker Traut und Herrmann Hörscher
Am Himmelreich 1, 79312 Emmendingen

Interessenkonflikt

Die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Strategie der festen Dosis

Man unterscheidet explanatorische und pragmatische Therapiestudien. Bei Ersteren sind alle Bedingungen optimiert, um eine Wirkung der Prüfbehandlung darzustellen: Ein-/Ausschlusskriterien, Behandlungsintensität und Nachbeobachtungszeit. Eine solche Studie sagt jedoch nicht, ob die Prüftherapie auch im Alltag effektiv ist; dazu sind pragmatische Studien erforderlich.

Während „klassische“ Statin-Studien den Anforderungen an pragmatische Studien genügen, sind die von den Autoren aufgeführten Hochdosis-Studien explanatorisch. In der TNT-Studie (1) wurden Patienten mit manifester KHK, LDL-Cholesterin von 130 bis 250 mg/dL und Triglyzeriden < 600 mg/dL acht Wochen lang mit Atorvastatin 10 mg/d behandelt. Nur Patienten mit LDL-C < 130 mg/dL wurden dann randomisiert.

Dies muss als Titrierungs-Strategie mit nach Risiko abgestuften Zielwerten umgesetzt werden. Die Komplexität ist damit jedoch so hoch, dass sich der Effekt der Hochdosis-Studien in einer pragmatischen Studie verlieren würde. Lipidexperten erkennen diese Problematik an: in ihren eigenen Studien arbeiten sie mit festen (allerdings hohen) Statin-Dosen.

Deshalb empfiehlt die Fachgesellschaft der Allgemeinärzte (DEGAM) eine Strategie der festen Dosis: Hochrisiko-Patienten erhalten eine Standarddosis, zum Beispiel Simvastatin 40 mg/d. Da dies auch wirkt, wenn LDL „nicht anspricht“ (2), erübrigen sich Kontrollen, Dosisanpassungen oder der Einsatz unzureichend evaluierter Substanzen (zum Beispiel Ezitimib).

Ein niedriges LDL kann vieles bedeuten: gesunde Ernährung und Bewegung oder einfach Compliance mit einem Statin, die mit Compliance für andere Medikamente einhergeht, also auch für ASS und Beta-blocker – von den pleiotropen Effekten der Statine ganz zu schweigen.

Wenn wir es geschafft haben, Hochrisiko-Patienten – auch bei normalen oder niedrigen LDL-Werten – mit evidenzbasierter Standarddosis zu versorgen, kann man über teuren „Labor-Barock“ diskutieren.

LITERATUR

1. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC et al.: Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease 1. N Engl J Med 2005; 352(14):1425–35.
2. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 360(9326): 7–22.

Prof. Dr. med. Norbert Donner-Banzhoff, M.H.Sc.

Abteilung für Allgemeinmedizin
Präventive und Rehabilitative Medizin
Philipps-Universität Marburg
35032 Marburg
E-Mail: Norbert@med.uni-marburg.de

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Nutzen für über 70-Jährige unklar

Hausärzte und niedergelassene Kardiologen tragen als Verordner die medizinische und wirtschaftliche Verantwortung für eine Statintherapie. Aus diesem Grund drängen sich praxisrelevante Fragen auf, die leider in dem Beitrag keinen Eingang gefunden haben:

Ist es denn wirklich so, dass jeder Patient mit manifester KHK der Statintherapie bedarf? Für Patienten über 70 Jahre ist ein Nutzen bisher völlig unklar. Evidenzbasierte Aussagen dazu liegen derzeit nicht vor (Hausärztliche Leitlinie Fettstoffwechselstörung der Leitlinien-Gruppe Hessen vom 1. März 2006). In den hausärztlichen Praxen sind diese Patienten die Schwerpunktgruppe mit manifester KHK.

Noch problematischer wird es, wenn man in dem Artikel liest, dass „Patienten mit Diabetes mellitus aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikos wie Patienten mit manifester KHK behandelt werden sollen“. Für die große Gruppe der Diabetiker heißt das doch, dass sich jeder Patient unabhängig vom sonstigen Risikoprofil bei dem ich an zwei unterschiedlichen Tagen einen Nüchternblutzucker > 7,0 mmol/L messe (entspricht diagnostischem Kriterien des Typ-2-Diabetes nach Handbuch DMP-Diabetes mellitus) und der trotz gesundem Lebensstil einen LDL- Wert > 2,6 mmol/L hat, einer Statintherapie unterziehen muss. Oder anders ausgedrückt, jeder diätetisch geführte Typ-2-Diabetiker mit LDL > 2,6 mmol/L bekommt ein Statin.

Hier steht nicht nur das Kostenproblem zur Debatte, sondern es stellt sich auch die Frage nach dem Nutzen solcher pauschalen Indikationsstellungen ohne Berücksichtigung individueller Risikofaktoren.

Dr. med. Thomas Wiermann

Liebenauer Straße 4
06110 Halle an der Saale

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Der Titration ist zu widersprechen

Es ist den Autoren darin zuzustimmen, dass die Indikation zu dieser Behandlung am globalen kardiovaskulären Risiko und nicht am Cholesterin oder LDL auszurichten ist. Ihrer Forderung nach Dosis-Titration zur Erreichung bestimmter LDL-Ziel-Werte ist jedoch zu widersprechen.

In den zitierten Studien HPS, PROVE-IT, TNT und IDEAL wurden fixe Statin-Dosen eingesetzt, nie wurde nach LDL titriert. In sämtlichen Studien erreichten zudem weniger als 50 Prozent der Patienten überhaupt ein LDL von < 70 Prozent. Wenn es keine Interventions-Studien als Beleg für die Dosis-Titration gibt, könnte man auf Kohorten-Studien ausweichen.

Für den Beleg von Korrelationen für Titrations-Empfehlungen eignen sich die Kontroll-Gruppen der Interventions-Studien wegen des starken Selektions-Effektes jedoch nur sehr eingeschränkt. Kohorten-Studien müssen zudem per Protokoll ausgewertet werden, während die Interventions-Studien nach dem „Intention-to-treat“-Prinzip bewertet wurden. Verloren gegangene oder das Behandlungsregime wechselnde Patienten können nicht mehr ausgewertet werden. Statine können zu Muskel-Schmerzen führen. Analog könnte man nach Durchführung einer unkontrollierten Kohortenstudie behaupten, dass Patienten mit Muskelschmerzen weniger kardiovaskuläre Ereignisse erleiden würden als solche ohne diese.

In einer Studie über Atorvastatin bei dialysierten Diabetikern (1), also einem Hoch-Risiko-Kollektiv, nutzte das Statin trotz einer 42-prozentigen LDL-Senkung nicht. Nach den Daten des NCEP-Panels (2) geht eine LDL-Senkung von 220 auf 190 mg/dL mit einer deutlich geringeren absoluten Risikoreduktion als bei Absenkung von 100 auf 70 mg/dL einher – dabei ist die LDL-Senkung nur eine neben den weiterhin unerforschten pleiotropen Statin-Wirkungen.

Die Haltung der Gesellschaft für Allgemeinmedizin (DEGAM), bei gegebener Indikation Statine in Fixdosis einzusetzen, kann nur unterstützt werden.

LITERATUR

1. Wanner C, Krane V, Marz W et al: Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med 2005; 335: 238–48.
2. Grundy SM, Cleeman JI, Brewer HB et al.: Implications of recent trials for the National Cholesterol Education Program Adult Panel III guidelines. Circulation 2004; 110: 227–39.

Günther Egidi

Huchtinger Heerstraße 41
28259 Bremen
E-Mail: familie-egidi@nord-com.net

Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Schlusswort

Die Übersichtsarbeit stellt den wissenschaftlichen Hintergrund zu unserer Stellungnahme zu den aktuellen Äußerungen des Instituts für Qualität und Wirt-