

U. Julius

Lipidsenkende Pharmakotherapie – können wir uns das trotz Budgetzwang leisten?

Institut und Poliklinik für
Klinische Stoffwechselforschung,
Universitätsklinikum
Carl Gustav Carus, Dresden

Zusammenfassung

Grundlage für einen indikationsgerechten Einsatz der Lipidsenker ist die Risikobewertung des jeweiligen Patienten. Dabei ist das kardiovaskuläre Risiko bei Vorliegen eines Metabolischen Syndroms, bei Diabetes mellitus, bei Hypertonikern als besonders hoch einzustufen. Neuere Erkenntnisse über die Bedeutung lipidreicher Plaques haben große praktische Konsequenzen für die Lipidtherapie. Die vorliegende Arbeit resümiert die Ergebnisse großer internationaler Interventionsstudien mit Lipidsenkern, insbesondere mit Statinen. Dabei wurden inzwischen auch ökonomische Hochrechnungen publiziert, die angesichts von Senkungen von Krankenhauskosten und von Kosten für kardiologische Interventionen eine gute Kosten-Nutzen-Relation nachweisen. Dies gilt in hohem Maße für die Sekundärprävention. Aus den Studien leiten sich Zielwerte für das LDL-Cholesterol und auch (aus weiteren, nicht zitierten Unter-

suchungen) für die Triglyzeride ab. In den in Kürze zu erwartenden Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen für die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung wird der Risikoaspekt für die Indikationsstellung ganz in der Vordergrund gestellt. Lipidsenker wären damit nur bei genetischen Formen der Fettstoffwechselstörungen und im Rahmen der Sekundärprävention verordnungsfähig. Letztere Indikation zwingt zu detaillierten Gefäßuntersuchungen bei allen Hochrisikopatienten, um den Betroffenen eine dringend indizierte und von den verantwortlichen Stellen akzeptierte Indikation nicht vorzuenthalten.

Schlüsselworte:

Lipidsenker, Statine, Fibrate, koronare Herzerkrankung

Die Arteriosklerose ist eine in unserer sächsischen Bevölkerung weit verbreitete Erkrankung. Dies hat Konsequenzen sowohl für das Morbiditäts- als auch das Mortalitätsgeschehen. Erst kürzlich war im Deutschen Ärzteblatt nachzulesen, dass die Mortalität in den neuen Bundesländern immer noch höher ist als in den alten Bundesländern [Willich et al., 1999]. Große prospektiv geführte, placebokontrollierte Studien konnten zweifelsfrei belegen, dass eine effektive lipidsenkende Therapie sowohl nicht-tödliche Ereignisse wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall als auch die Gesamtsterblichkeit reduzieren kann. Angesichts der Dringlichkeit der Implementierung der modernen Therapieempfehlungen haben sich die Europäische Gesellschaft für Kardiologie, die Europäische Arteriosklerose-Gesellschaft, die Europäische Gesellschaft für Hypertonie, die Internationale Gesellschaft für Verhaltensmedizin, die Europäische Gesellschaft für Allgemeinmedizin/Familienmedizin und das Europäische Herz-Netzwerk auf ein gemeinsames Consensus-Papier geeinigt [European Society of Cardiology et al., 1998].

Es ergeben sich einige „Aber“:

■ Viele Patienten nehmen bereits eine Vielzahl von anderen Medikamenten, etwa gegen Diabetes mellitus, gegen Hypertonie, wegen Herzinsuffizienz etc. Ist da

die zusätzliche Einnahme eines Lipidsenkers wirklich nötig?

■ Macht die Lipidtherapie im höheren Lebensalter überhaupt noch Sinn?

■ Lipidsenker sind nicht billig. Wie ist die Kosten-/Nutzen-Relation zu bewerten?

■ In die Neufassung der Richtlinien durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (08.01.1999) über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung wurden zusätzlich Verordnungseinschränkungen für gesetzlich Versicherte eingebaut. Im Moment sind diese Richtlinien zwar noch nicht in Kraft, aber mit ihrer Einführung in der nächsten Zeit muss gerechnet werden.

Die vorliegende Übersicht konzentriert sich auf eine praxisnahe Stellungnahme zu diesen Fragen. Ausgangspunkt sind dabei internationale Statements, die fachübergreifend und europaweit beschlossen und publiziert wurden [European Society of Cardiology et al., 1998; The International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease, 1998].

Datenlage

Der klinische Effekt einer lipidsenkenden Pharmakotherapie wird in den letzten Jahren im Zusammenhang mit lipidsreichen Plaques in der Arterienwand

gesehen. Derartige Plaques werden bei vielen Personen mit Risikofaktoren gefunden und sind ganz entscheidend für die Entstehung von Gefäßokklusionen, besonders im Koronarsystem, verantwortlich. Sie können aufbrechen, was zur Bildung eines Thrombozytentrombus führt. Klinisch imponiert eine instabile Angina pectoris oder ein akuter Myokardinfarkt (bei kompletten Verschluss). Gelingt es, den Lipidgehalt dieser vulnerablen Plaques zu vermindern, werden sie stabilisiert und sind dann für das Schicksal der Betroffenen weit weniger gefährlich. Diese Erkenntnisse haben dazu geführt, dass in den großen Studien der letzten Jahre eindrucksvolle Senkungen von klinischen Ereignissen dokumentiert werden konnten. Andererseits hatten die zahlreichen Angiographie-Studien nur ganz geringe Änderungen in den Lumina der Koronargefäße gezeigt, was zunächst mit Enttäuschung zur Kenntnis genommen worden war. Dabei muss aber bedacht werden, dass hochgradige Einengungen der Koronargefäße zwar Herzbeschwerden machen können, aber keinen schwerwiegenden Einfluss auf die Prognose der Patienten haben.

Zurzeit werden zwei Hauptgruppen von Lipidsenkern verwendet:

■ Statine, die in erster Linie die atherogenen LDL-Cholesterolkonzentrationen senken

■ Fibrate, die vorwiegend eine Triglyzerid-Senkung bewirken.

Beide Substanzgruppen können auch gewisse Anhebungen der antiatherogenen HDL-Cholesterol-Spiegel induzieren. Des Weiteren werden zusätzliche Effekte erreicht, die in der Literatur ausführlich dargestellt sind [Hanefeld, 199b; Knopp, 1999; Vaughan et al., 1996]. Die wesentlichsten Studien der jüngsten Zeit wurden mit den Statinen (Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin) durchgeführt, jedoch sind mit dem Fibrat Gemfibrozil ebenfalls bemerkenswerte Beeinflussungen des kardiovaskulären Risikos erreicht worden. Für andere Fibrate (zum Beispiel Fenofibrat, Bezafibrat) beziehungsweise neuere Statine (Atorvastatin, Cerivastatin) laufen wesentliche prospektive Studien, deren Ergebnisse in den nächsten Jahren publiziert werden. Der größte Nutzen einer lipidsenkenden Pharmakotherapie wird im Rahmen einer Sekundärprävention, also nach bereits eingetretenem kardiovaskulärem Ereignis, erzielt.

Bei den angegebenen Änderungen der Lipidkonzentrationen beziehungsweise der Analyse der klinischen Ereignisse ist stets zu berücksichtigen, dass es sich um eine „Intention-to-treat“-Auswertung handelt. Ein einmal der Verumgruppe randomisiert zugeordneter Patient wird für die Gruppe ausgewertet, auch wenn er das Präparat nicht über die gesamte Behandlungszeit genommen hatte. Die oben angeführten Studien belegen, dass die verwendeten Statin-Präparate einen dauerhaften Effekt auf die Lipidsubfraktionen haben und Nebenwirkungen klinisch nicht relevant sind. Weiterhin ist ersichtlich, dass höhere Ausgangswerte (die höchsten LDL-Cholesterol-Ausgangswerte wurden in der 4-S-Studie gemessen) höhere Absenkungen erwarten lassen. In der CARE-Studie waren diese Ausgangswerte eher niedrig gewählt worden. Diabetiker haben von der Intervention mindestens genauso oder sogar noch mehr profitiert. Es soll noch erwähnt werden, dass in der 4-S- und der CARE-

Tabelle 1: Sekundärpräventionsstudien mit Statinen
(Vergleiche beziehen sich stets auf die Spiegel/Ereignisse in der Placebo-Gruppe)

| Name; Publikationsjahr | Patientenzahl; Studiendauer; Medikament | Veränderungen der Lipide | Wesentliche klinische Ergebnisse |
|--|---|---|--|
| 4 S; 1994 [Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994; Peder- sen et al., 1998] | 3617 Männer, 827 Frauen; 5,4 Jahre; Simvastatin | ↓ LDL-C um 35 %; ↑ HDL-C um 8 %; ↓ TG um 10 % | ↓ Gesamt-Sterblichkeit um 30 %; ↓ größere koronare Ereignisse um 34 % |
| CARE; 1996 [Sacks et al., 1996] | 3583 Männer, 576 postmeno- pausale Frauen; 5 Jahre; Pravastatin | ↓ LDL-C um 32 %; ↑ HDL-C um 5 %; ↓ TG um 14 % | ↓ Tod an KHK oder nicht-tödlicher MI um 24 %; ↓ größere koronare Ereignisse um 31 %; ↓ Schlaganfall um 32 % |
| LIPID; 1998 [The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group, 1998] | 7503 Männer, 1511 Frauen; 6 Jahre; Pravastatin | ↓ LDL-C um 25 %; ↑ HDL-C um 5 %; ↓ TG um 11 % | ↓ Gesamt-Sterblichkeit um 22 %; ↓ Tod an KHK oder nicht-tödlicher MI um 24 %; ↓ Schlaganfall um 19 %; ↓ tödlicher und nicht- tödlicher MI um 29 % |
| KHK | koronare Herzkrankheit | | |
| MI | Myokardinfarkt | | |
| TG | Triglyzeride | | |

Tabelle 2: Primärpräventionsstudien mit Statinen
(Vergleiche beziehen sich stets auf die Spiegel/Ereignisse in der Placebo-Gruppe)

| Name; Publikationsjahr | Patientenzahl; Studiendauer; Medikament | Veränderungen der Lipide | Wesentliche klinische Ergebnisse |
|--|---|---|--|
| West of Scotland-Studie; 1995 [Shepherd et al., 1995] | 6565 Männer; 4,9 Jahre; Pravastatin | ↓ LDL-C um 26 %; ↑ HDL-C um 5 %; ↓ TG um 12 % | ↓ Gesamt-Sterblichkeit um 22 %; ↓ Tod an KHK oder nicht-tödlicher MI um 31 % |
| AFCAPS/TexCAPS; 1998 [Downs et al., 1998] | 5608 Männer, 997 Frauen; ≥ 5 Jahre; Lovastatin | ↓ LDL-C um 25 %; ↑ HDL-C um 6 %; ↓ TG um 15 % | ↓ Risiko für ein erstes koronares Ereignis um 36 % |
| KHK | koronare Herzkrankheit | | |
| MI | Myokardinfarkt | | |
| TG | Triglyzeride | | |

Tabelle 3: Interventionsstudien mit Gemfibrozil
(Vergleiche beziehen sich stets auf die Spiegel/Ereignisse in der Placebo-Gruppe)
Helsinki Herz Studie: Primärpräventionsstudie
HDL-Cholesteroll-Interventionsstudie: Sekundärpräventionsstudie

| Name; Publikationsjahr | Patientenzahl; Studiendauer; Medikament | Veränderungen der Lipide | Signifikante klinische Ergebnisse |
|---|---|--|---|
| Helsinki Herz Studie; 1987 [Frick et al., 1987] | 4081 Männer; 5 Jahre; Gemfibrozil | ↓ LDL-C um 9 %; ↑ HDL-C um 11 %; ↓ TG um 43 % | ↓ nicht-tödliche MI um 37 %; ↓ Tod an MI um 25 % |
| HDL-Cholesteroll- Interventionsstudie; 1999 [Bloomfield Rubins et al., 1999] | 2531 Männer; 5,1 Jahre; Gemfibrozil | LDL-C nicht beeinflusst; ↑ HDL-C um 6 %; ↓ TG um 31 % | ↓ nicht-tödliche MI oder Tod an koronarer Ursache um 22 % |
| MI | Myokardinfarkt | | |
| TG | Triglyzeride | | |

Tabelle 4: Anerkannte Risikofaktoren für koronare Herzerkrankung
[European Society of Cardiology et al., 1998]

| Faktoren des Lebensstils | Biochemische oder physio- logische Charakteristika (modifizierbar) | Persönliche Charakteristika (nicht modifizierbar) |
|--|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Fett-, cholesteroll- und energiereiche Ernährung • Zigarettenrauchen • Exzessiver Alkoholkonsum • Physische Inaktivität | <ul style="list-style-type: none"> • Erhöhter Blutdruck • Erhöhter Plasma-Cholesteroll-Spiegel (besonders LDL-Cholesteroll) • Niedriges HDL-Cholesteroll • Erhöhte Plasma-Triglyzeride (TG) • Hyperglykämie/ Diabetes mellitus • Adipositas • Thrombogene Faktoren | <ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Familienanamnese mit koronarer Herzerkrankung in jüngerem Alter (Männer < 55 Jahren, Frauen < 65 Jahren) • Eigenanamnese mit koronarer Herzerkrankung oder anderer arteriosklerotischer Gefäßerkrankung |

Studie weniger kardiologische Eingriffe (PTCA, Bypass-Operationen) in der Verumgruppe erforderlich wurden. Angesichts der aufgeführten Ergebnisse dieser großen Studien haben die Kardiologen inzwischen die Lipidtherapie als einen wesentlichen Teil der Intervention akzeptiert [Haberl und Steinbigler, 1999] und die Negierer der Lipidhypothese sind verstummt.

Empfohlene Zielgrößen

Für die im Einzelfall zu erreichenden Zielgrößen wird international eine Risiko-

stratifizierung empfohlen, die in den allermeisten Fällen jedem Hausarzt zugänglich ist.

Es ist bekannt, dass das gleichzeitige Vorhandensein mehrerer Risikofaktoren zu einer wesentlichen Potenzierung des individuellen Risikos führt.

In der fertilen Phase sind Frauen gegen arteriosklerotische Erkrankungen hormonell geschützt. Es gibt jedoch zwei Ausnahmen: Diabetikerinnen und Frauen aus Familien mit genetisch determinierten Fettstoffwechselstörungen sind hochgradig arteriosklerosegefährdet. Postme-

nopausal erhöht sich das Risiko für Frauen erheblich.

Wenn im gegebenen Falle zwei oder mehr Risikofaktoren vorliegen, besteht hinsichtlich des Fettstoffwechsels dringender Handlungsbedarf. Aufgrund von verschiedenen Studienergebnissen, deren Erörterung den Rahmen dieser Übersicht sprengen würde, hat man sich inzwischen international geeinigt, für Risikopersonen optimale Zielwerte für Lipidkonzentrationen anzusteuern. Diese Überlegungen gelten in besonderer Weise für Diabetiker [Julius und Hanefeld, 1998], Hypertoniker und Personen mit einer positiven Familien- und/oder Eigenanamnese für arteriosklerotische Erkrankungen.

Tabelle 5: Optimale Lipid-Zielwerte, die bei Patienten mit weiteren Arteriosklerose-Risikofaktoren anzustreben sind

| Messgröße | Zielwert |
|------------------|-----------------------------|
| LDL-Cholesteroll | < 2,6 mmol/l (100 mg/dl) |
| Triglyzeride | < 1,7 mmol/l (150 mg/dl) |

Praktisches Vorgehen

Vor einer medikamentösen lipidsenkenden Therapie ist der Patient stets hinsichtlich der Lebensstilfaktoren zu beraten. Er soll sich fettreduziert ernähren und pflanzliche Öle bevorzugen [Julius, 1999b]. Die Ernährungsumstellung muss – insbesondere wenn eine patientenfreundliche Anleitung durch eine Diätassistentin erfolgt – als wirksam eingestuft werden. Wird keine Optimierung erreicht, besteht bei den Hochrisikopatienten nach internationaler Überzeugung die Notwendigkeit der Pharmakotherapie. Größtenteils kommt dann ein Statin zum Einsatz. Es ist wünschenswert, dass die sächsische Bevölkerung die Regeln der gesunden Ernährung besser kennt und beherzigt. Dadurch könnte ein wesentlicher Beitrag zur Primärprävention geleistet werden.

Kosten-Nutzen-Betrachtungen

Wie in den Übersichten zu Studienergebnissen zu erkennen ist, sind deutliche Effekte der Lipidregulierung mit den modernen lipidsenkenden Pharmaka erreichbar. Diese Effekte liegen in Größenordnungen, wie sie für die Blutdrucktherapie, den Einsatz von Aspirin oder von ACE-Hemmern und Beta-Blockern beschrieben wurden. Es kann eindeutig festgestellt werden, dass die Lipidoptimierung Kosten spart, indem weniger Krankenhausbehandlungen und weniger kardiologische Eingriffe (PTCA, Bypass-Operationen) erforderlich sind. Es gibt ganz konkrete Hochrechnungen zu diesem Thema, zum Beispiel aus der 4-S-Studie [Obermann et al., 1997]. Für diabetische Patienten konnte diese Studie eine besonders günstige Kosten-Nutzen-Relation herausarbeiten [Jönsson et al., 1999].

In einer kürzlich mit dem Deutschen Ärzteblatt verteilten Beilage zum Thema „Lipidtherapie im Management der koronaren Herzkrankheit“ schreibt Prof. K. W. Lauterbach (Direktor des Instituts für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie, Universität Köln): „In der Sekundärprävention liegen die Kosten einer Lipidtherapie pro gerettetem Lebensjahr zwischen 11.000 und 17.000 DM und damit deutlich niedriger als für viele andere Maßnahmen.“ Weiterhin heißt es in diesem Artikel: „Im Vergleich zu anderen Verfahren, die wir routinemäßig zahlen, ist somit die Kosten-Nutzen-Relation in der Primärprävention der KHK durchaus im Bereich des Akzeptablen. Das gilt jedoch vor allem für Hochrisikopatienten, die noch einen zusätzlichen Risikofaktor aufweisen.“

Schlussbemerkung

Die Antworten auf die in der Einleitung gestellten „Aber“ lauten:

■ **Durch eine lipidsenkende Pharmakotherapie bei Risikopatienten kann das Krankheitsgeschehen und die Prognose eindeutig verbessert werden.**

Deshalb ist diese Therapieform unverzichtbar. Dies gilt auch, wenn weitere Medikamente eingenommen werden müssen. Perspektivisch sollten natürlich die nicht-medikamentösen Präventionsbemühungen verstärkt werden.

■ In den tabellarisch angeführten Studien waren auch ältere Patienten, bei denen grundsätzlich eine gute Effektivität der Lipidsenker nachgewiesen werden konnte. Sofern die weitere Lebensprognose nicht durch Krebsleiden zusätzlich beeinträchtigt wird, gibt es keinen sachlichen Grund, älteren Patienten (über 60 Jahre) die nicht-medikamentöse und gegebenenfalls auch medikamentöse lipidmodifizierende Therapie vorzuenthalten. Dies gilt in besonderem Maße im Rahmen der Sekundärprävention, wo die Lebensqualität durch ein Krankheitsrezidiv erheblich beeinträchtigt wird [Hanefeld, 1999a]. Bei einem Lebensalter über 80 Jahre sollte mit Medikamentenverschreibungen eher zurückhaltend verfahren werden. Allerdings gibt es bisher für diese Altersgruppe keine Studiendaten.

■ **Bei Betrachtung der Gesamtausgaben für das Gesundheitswesen muss die lipidsenkende Pharmakotherapie als äußerst kostensparend deklariert werden** (weniger Krankenhaus- und Interventionskosten). Viele Patienten kommen mit niedrigen Dosen eines Statins aus. Aufgrund der Marktsituation (unter anderem auch Ablauf der ersten Patente) sind in den nächsten Jahren billiger Präparate zu erwarten.

■ In der Neufassung der Arzneimittelrichtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen heißt es: „Versicherte haben Anspruch auf Arzneimittel im Rahmen medizinischer Vorsorgeleistungen nur, wenn diese notwendig sind, um eine Schwächung der Gesundheit, die in absehbarer Zeit voraussichtlich zu einer Krankheit führen würde, zu beseitigen, Pflegebedürftigkeit zu vermeiden.“

Diese Aussagen treffen auf die Lipidsenker direkt zu, insbesondere im Rahmen einer Sekundärprävention.

Allerdings wird diese Substanzgruppe unter den von der Verordnung ausgeschlossenen beziehungsweise eingeschränkt verordnungsfähigen Arzneimitteln geführt.

Jedoch werden explizit folgende Indikationen für Lipidsenker von diesem Verordnungsverbot ausgenommen:

Lipidsenker (8.1.3, 8.1.4)

■ „ausgenommen Monopräparate bei erhöhtem kardiovaskulärem Risiko zur Sekundärprävention und vorausgegangenen oder gleichzeitig eingeleiteten nicht-medikamentösen Maßnahmen. Der Einsatz der Lipidsenker ist in der ärztlichen Dokumentation zu begründen (Regeldokumentation nach 9).“

■ „ausgenommen Monopräparate bei primärer familiärer, autosomal-dominant vererbbarer Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie. Der Einsatz der Lipidsenker ist durch Angabe der Indikation in der ärztlichen Dokumentation zu begründen (Regeldokumentation nach 9).“

Diese Vorschriften unterstreichen zwei Gesichtspunkte:

■ Der Hausarzt sollte eine sorgfältige Familienanamnese (gegebenenfalls auch durch Lipidbestimmungen bei Verwandten ersten Grades) erfassen. Nur so lassen sich familiäre Formen der Fettstoffwechselstörungen in der Praxis sicher verifizieren [Julius, 1999a; Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen DGFF (Lipid-Liga) e.V., 1999].

■ Eine Sekundärprävention ist bei allen Graden der koronaren Herzerkrankung, nach Schlaganfall, bei nachgewiesenen arteriosklerotischen Veränderungen an den Carotiden, bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit oder arterioskleroti-

schen Veränderungen an den arteriellen Beingefäßen indiziert.

Aus dem zuletzt festgestellten Sachverhalt ergibt sich die Schlussfolgerung, dass Hochrisikopatienten (also mit Metabolischem Syndrom, mit Diabetes mellitus, mit Hypertonie etc.) einer gründlichen Gefäßuntersuchung unterzogen werden sollten, um rechtzeitig arteriosklerotische Gefäßveränderungen zu erfassen und zu

dokumentieren (Sonographie, Ergometrie).

Eine unterlassene lipidsenkende Pharmakotherapie in der Sekundärprävention muss heutzutage als ärztlicher Kunstfehler gewertet werden.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. med. habil. Ulrich Julius
Institut und Poliklinik für Klinische
Stoffwechselforschung

Universitätsklinikum Carl Gustav Carus

Fetscherstraße 74, 01307 Dresden

Tel. (03 51) 4 58 23 06, Fax: (03 51) 4 58 53 06

E-Mail: julius@rcs.urz.tu-dresden.de

Artikel eingegangen: 9. 11. 1999

Artikel nach Revision angenommen: 22. 12. 1999