

Einsatz von Statinen in der Primärprävention

The use of statins in primary prevention

Abstract

Background

The use of statins in secondary prevention of cardiovascular events is well established. However, there is ongoing discussion about the use of statins in the context of primary prevention. Moreover statins - besides cholesterol-lowering effects - are assumed to have pleiotropic effects. Positive impacts on diseases like stroke, Alzheimer's disease or osteoporosis are discussed but still have to be proven.

Objectives

The aim of this report is first to investigate the efficacy and effectiveness of statins in primary prevention of cardiovascular and non-cardiovascular events and second to examine the economic implications for Germany - particularly in comparison to existing prevention programs. Finally ethical questions are considered.

Methods

A systematic literature search was performed for the period between 1998 and 2004 which yielded 3704 abstracts. Overall 43 articles were included for assessment and 167 for background information, according to predefined selection criteria.

Results

Most studies within the context of primary prevention describe significant risk reductions with regard to cardiovascular events; yet no significant results according to the reduction of the overall mortality rate can be seen. With respect to stroke, osteoporosis and Alzheimer's disease results are inconsistent. Regarding cost-effectiveness of primary prevention with statins results turn out to be inconsistent as well or even negative for populations with low to moderate risk. For groups with high cardiovascular risk the intervention is mostly assessed to be cost-effective. No cost-effectiveness study for Germany was found. According to a rough estimate of future expenses statin drug expenses of the German legal health insurance might increase at least by 50% in the case of an enlargement of the group of recipients.

Discussion

To thoroughly estimate the cost-effectiveness of the use of statins in primary prevention in Germany a model calculation including all relevant parameters has to be done. Moreover - from the economic as well as from the ethic point of view - one of the most important issues in primary prevention therapy is the question of compliance. The amount of risk reduction seen in primary prevention studies can be achieved only if patients as well as doctors follow therapeutic instructions and medical guidelines (as for example the guidelines of the "Adult Treatment Panel III", the "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice" or the guidelines of the German Association of Cardi-

Ingrid Rosian¹
Ernest Pichlbauer¹
Heidi Stürzlinger¹

1 Österreichisches
Bundesinstitut für
Gesundheitswesen, Wien,
Österreich

ology and of the "Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Koronare Herzkrankheit").

Conclusion

For (primary) prevention of cardiovascular diseases the use of statins as suggested in guidelines is recommended - provided that these guidelines are scientifically evaluated at regular intervals. Regarding stroke, osteoporosis and Alzheimer's disease definite conclusions cannot be drawn at present. Particular attention has to be paid to the problem of compliance both in statin-therapy as well as in alternative therapies. The cost-effectiveness of primary prevention with statins mainly depends on the development of statin prices.

Zusammenfassung

Einleitung

Während sich der Einsatz von Statinen, die zu den cholesterinsenkenden Medikamenten gehören, in der Sekundärprävention von kardiovaskulären Erkrankungen weitgehend etabliert hat, ist die Diskussion über die Verwendung im Rahmen von primärpräventiven Maßnahmen noch im Gang. Neben ihrer cholesterinsenkenden Eigenschaft werden Statine auch weitere, so genannte pleiotrope, Effekte nachgesagt. Nicht zuletzt deswegen verspricht man sich auch bei Krankheitsbildern wie z. B. Schlaganfall, Demenz oder Osteoporose Anwendungsmöglichkeiten.

Fragestellung

Folgende Fragestellungen werden untersucht: Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen? Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren? Müssen ethische Überlegungen getroffen werden?

Methodik

Die systematische Literatursuche im Suchzeitraum 1998 bis 2004 ergab 3704 Zusammenfassungen. Insgesamt wurden anhand festgelegter Selektionskriterien 43 Texte in die näher bewertete Literatur aufgenommen sowie 167 als Hintergrundliteratur einbezogen.

Ergebnisse

Die meisten Studien im Rahmen der herkömmlichen Primärpräventionsdefinition beschreiben signifikante Risikoreduktionen bei kardiovaskulären Ereignissen, jedoch keine signifikanten Resultate hinsichtlich der Reduktion der Gesamtsterblichkeit. Bei Schlaganfall, Osteoporose und Demenz zeigt sich ein uneinheitliches Bild. Die Bewertung der Kostenwirksamkeit bei Bevölkerungsgruppen mit einem mittleren bzw. geringen Risiko ist ebenfalls uneinheitlich bzw. fällt negativ aus. Bei Gruppen mit höherem Risiko wird die Therapie überwiegend als kostenwirksam bewertet. Eine grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung für Deutschland im Fall einer Ausweitung des Bezieherkreises (in Deutschland lag keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor) ergibt für Statine eine Steigerung der Arzneimittelausgaben der gesetzlichen Krankenkassen von zumindest 50%.

Diskussion

Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll. Ein bei primärpräventiven Therapien besonders wichtiger Diskussionspunkt - aus ökonomischer wie auch aus ethischer Sicht - ist darüber hinaus die Compliance. Die in den Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen dokumentierte Risikoreduktion kann nur erzielt werden, wenn sich Patienten und Ärzte gleichermaßen an Therapieanweisungen bzw. medizinische Leitlinien, wie z. B. die US-amerikanischen (Adult Treatment Panel (ATP) III), die europäischen (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice), die der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie oder auch die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, halten.

Schlussfolgerung

Für die (Primär)Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist ein leitlinienkonformer Einsatz zu empfehlen, wobei sichergestellt sein muss, dass diese Leitlinien regelmäßig wissenschaftlich evaluiert werden. Zu Prävention von Schlaganfall, Osteoporose und Demenz können derzeit keine definitiven Aussagen getroffen werden. Dem Problem der Compliance bei Statin- bzw. bei alternativen Therapien muss verstärkt Augenmerk geschenkt werden. Ob der primärpräventive Einsatz von Statinen ökonomisch zu rechtfertigen ist, hängt wesentlich von der Entwicklung der Statinpreise ab.

Executive Summary

1. Background

In developed countries coronary heart diseases are one of the major causes of death. 1999 seventeen per cent of patients in the inpatient sector in Germany have been hospitalised as a result of an affection of the cardiovascular system. 64,218 Germans died of a heart attack in the year of 2002.

Cardiovascular disease prevention can be achieved either by lifestyle changes or drug therapy.

Basically primary and secondary prevention as well as specific and non-specific prevention can be distinguished. In primary prevention risk factors are treated when there is no disease present, whereas secondary prevention aims at inhibiting consequences or recurrence of illness. Specific prevention focuses on strictly selected groups of patients or persons.

Recommended guidelines for the primary prevention of cardiovascular diseases (e.g. the Third Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel (ATP III), the guidelines of the German Association of Cardiology, the therapeutic recommendations of the "Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Koronare Herzkrankheit" as well as the "European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice") at present primarily aim at life-style changes. If no success can be seen cholesterol lowering drug therapy - besides other measures - is advised.

2. Objectives

The aim of this report is first to investigate the efficacy and effectiveness of statins in primary prevention of cardiovascular and non-cardiovascular events. Secondly economic implications for Germany will be examined - particularly in comparison to existing prevention programs. Finally ethical questions will be considered.

3. Medical assessment

The individual risk of experiencing cardiovascular events within the next ten years can be determined with the aid of the concept of "global risk". In this concept individual cardiovascular risk is determined according to certain risk factors like overweight, high blood pressure, lipid dysfunctions, diabetes mellitus, metabolic syndrome, age or sex - independent of patient history. Most recent studies as well as therapeutic guidelines refer to this concept of global risk rather than to previous definitions of primary and secondary prevention. The "Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für Koronare Herzkrankheit" implemented the PROCAM-Risk-Score in its guidelines for the prevention of coronary heart disease, which is based on the data of the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) study.

3.1 Methods

A systematic literature search was performed in 30 international databases for the period of January 1998 to 2004 which yielded 3704 abstracts. The research strategy included medical, economic as well as ethic and juridical search terms. Eleven publications were added through hand search in reference lists and internet research. Overall 43 articles were included for assessment and 167 for background information, according to predefined selection criteria.

3.2 Results

There is no doubt about a correlation between coronary heart disease and the cholesterol level. Studies prove that statins reduce "bad" Low-Density-Lipoprotein (LDL-C) and increase "good" High-Density-Lipoprotein (HDL-C). As statins also have pleiotropic effects adverse effects may occur. These effects may partly be desired. As a result such "adverse events" the risk of stroke can be lowered. This is shown in several statin studies which originally were planned to study the therapeutic effects on coronary heart disease. In principle, also a connection between stroke and LDL-C-level can be found. However previous studies could not prove effects to the extent that was shown for the use of statins in the prevention of coronary heart disease.

As positive effects are proved the use of statins for specific primary prevention of cardiovascular diseases - as suggested in guidelines - is recommended. With regard to safety, statins - according to present knowledge - can be seen as safe as long as attention is paid to metabolism of each medicament in case of co-medication.

Diabetes mellitus type 2 is an important risk factor for the development of coronary heart disease. In general patients with diabetes mellitus type 2 should be treated as high risk patients and should take statins for lipid profile modification. Nevertheless, also when taking statins, the risk of suffering from coronary heart disease for patients with diabetes remains high.

Regarding the prevention of osteoporosis study results are inconsistent. The use of statins in the primary prevention of osteoporosis cannot be recommended.

Large patient cohorts treated with statins show lower incidences of dementia in several reports. Moreover dementia was shown to be linked with lipid metabolism. However until now there is no direct proof that statins have positive effects in the prevention of dementia.

4. Economic assessment

The most important outcome parameters of cost-effectiveness-analysis - these are costs per life-years-gained or per quality-adjusted-life-years respectively - are compared. The term "life-years-gained" represents the number of years the treatment group outlives the control group. The term "costs per quality-adjusted-life-years" also takes into account the quality of the life-years gained.

4.1 Methods

Different search terms for statins, prevention and disease were linked with economic terms (such as cost-effectiveness, cost-benefit, economics, evaluation). At the end of the selection process eleven studies remained for the economic assessment and 26 studies were included as background literature.

4.2 Results

The economic evaluations, which were identified through the literature search, refer to the United States, Canada, the Netherlands, Great Britain and Belgium. For the calculation of the cost-effectiveness-ratio, different parameters were included in each study.

Results for the cost-effectiveness of statins show a heterogeneous picture. The range of published cost-effectiveness values per life year gained in primary prevention varies from € 7800 (for the cheapest statin in Great Britain) to approximately € 51,000 (on basis of a Dutch study which assumes rather low effectiveness). Overall agreement can be found that treatment of high risk groups is cost effective. For populations with lower coronary risk cost-effectiveness results are inhomogeneous and show a broad range. There was no cost-effectiveness study for Germany.

A rough estimate was done to assess the future expenses in Germany in the case of an enlargement of the group of patients receiving statins to include low risk patients. At present costs of drugs per year per patient can be estimated to amount to € 460. When the group of patients receiving statins is extended to include patients with an annual coronary risk of one to three per cent (and assuming current drug prices) the annual statin drug budget of the social health insurance would increase by 50% to 80% (which means additional expenses between € 700 millions and € 1.1 millions). However, the prices of statins are likely to decrease within the next years. For an exact estimation of the cost-effectiveness-ratio of statins in primary prevention in Germany a model calculation taking into account all relevant parameters would be necessary.

5. Ethical aspects

5.1 Methods

Only one relevant article could be found through the literature search (see above). In the discussion considerations and conclusions of the authors will be summarised.

5.2 Results

The above mentioned article addresses the problem of the lack of implementation of medical guidelines in routine clinical praxis, as well as the ethical dilemma doctors face in the conflict between the commitment to care for

the well-being of patients as best as possible and the pressure of cost saving.

6. Legal aspects

No relevant articles on legal aspects could be identified through the literature search. This report mainly focuses on the medical and economic assessment of the use of statins in primary prevention. Important legal aspects include questions of reimbursement or medical malpractice.

7. Discussion

Statins are efficacious and safe drugs for primary as well as for secondary prevention of coronary heart disease. However the potentials for the primary prevention of cardiovascular diseases shown in studies can be reached in routine praxis only if the same compliance as in randomised controlled studies is achieved. Compliance (on the part of doctors as well as patients) is an indispensable precondition for the success of primary preventive interventions.

There is a lack of current studies including relevant alternatives to statin-therapy, for example cost calculations per life year gained due to drug therapy compared with measures that imply counselling/education and diet modification. Moreover the economic studies do not give sufficient basic information and data to generalise their results. For an exact estimation of the cost-effectiveness-ratio of statins in primary prevention in Germany a model calculation using current statin prices and taking into account all relevant parameters like valid epidemiologic and economic data would be necessary.

Regarding ethical consideration three issues arise - the selection of patients (for which patient groups statin treatment should be recommended?), the decision dilemma of doctors between delivering high standard care and the pressure of cost saving and the problem of insufficient compliance (should it be accepted as inherent to the system?). Patients that have no inherited cardiovascular risk factors would not need lipid lowering drugs when realising recommended lifestyle changes. Measures that aim at lifestyle changes moreover are much less expensive than drug therapy. Therefore the question arises if statins should be referred to as "lifestyle medicine".

Statin treatment in primary prevention means that patients have to be treated for several years. The question arises if it can be expected of healthy individuals to undergo such kind of long term therapy or to what extent this therapy will be accepted by the patient. Nevertheless the issue of compliance arises with regard to (long term) drug therapy as well as with regard to lifestyle changes.

8. Conclusion

According to current standard of knowledge the use of statins as suggested in guidelines is recommended for specific primary prevention of cardiovascular diseases.

The use of statins for the primary prevention of stroke cannot be recommended at present. Also no recommendations can be made regarding statin therapy for the primary prevention of Alzheimer's disease or osteoporosis. Compliance regarding all involved actors in the health care system is one of the most important issues. A systematic approach has to be chosen to undermine excessive and inappropriate subscriptions in daily practice and optimize the use of statins. Within this context it is important, that the "right" person gets the "right" medicine. Regarding the economic perspective published cost-effectiveness-analyses show a heterogeneous picture. The broad range of different assumptions and methodological approaches as well as differences between countries make comparison difficult. For an exact estimation of the cost-effectiveness-ratio of statins in primary prevention in Germany a model calculation taking into account all relevant parameters would be necessary. From the economic point of view monitoring of current statin utilisation - with the aim of a more targeted use - should be prior to an enlargement of the number of recipients.

Wissenschaftliche Kurzfassung

1. Einleitung

Koronare Herzkrankheiten (KHK) zählen in den westlichen Ländern zu den häufigsten Todesursachen. 17% aller Krankenhauspatienten in Deutschland wurden 1999 wegen einer Erkrankung des Herzkreislaufsystems stationär aufgenommen. 2002 starben 64.218 Deutsche an einem akuten Myokardinfarkt.

Präventionsmöglichkeiten gegenüber dieser zivilisationsbedingten Bedrohung bestehen einerseits in einer Änderung des Lebensstils und andererseits in einer medikamentösen Therapie.

Grundsätzlich kann man zwischen Primär- und Sekundär- sowie zwischen spezifischer und unspezifischer Prävention unterscheiden. Primärprävention behandelt Risikofaktoren zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine Erkrankung vorliegt und zielt daher auf Vermeidung ab, während Sekundärprävention Krankheitsfolgen bzw. das Wiederauftreten einer Erkrankung zu verhindern sucht. Spezifische Prävention richtet sich zielgenau auf eine streng selektierte Patienten- oder Personengruppe.

Empfohlene Leitlinien (z. B. das US-amerikanische ATP III, die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, die Therapieempfehlungen der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft für KHK sowie die European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice) zur Primärprävention von Herz-Kreislauf-erkrankungen beschränken sich derzeit auf Maßnahmen, die von den Patienten selbst - in Form von zu verändernden Lebensgewohnheiten - umgesetzt werden müssen. Gelingt diese Lebensstiländerung nicht, empfehlen die Leitlinien als ärztliche Maßnahme unter anderem die Verabreichung cholesterinsenkender Medikamente.

2. Fragestellung

Das ÖBIG (Österreichische Bundesinstitut für Gesundheitswesen) wurde vom DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) beauftragt, im Rahmen dieses HTA-Berichts folgenden Fragestellungen nachzugehen:

- Welchen Stellenwert haben Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären und nicht-kardiovaskulären Erkrankungen?
- Welche ökonomischen Implikationen lassen sich für die Bundesrepublik Deutschland - insbesondere im Vergleich zu etwaigen bestehenden Präventionsprogrammen - evaluieren?
- Müssen ethische Überlegungen angestellt werden?

Hinsichtlich des Begriffs Primärprävention ist festzuhalten, dass dieser für kardiovaskuläre Erkrankungen nicht klar definierbar ist. Hier wurde aus diesem Grund das "Konzept des globalen Risikos" entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte des Patienten das individuelle Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung beschreiben

kann. Viele der neueren Studien und auch Therapieempfehlungen verwenden - anstelle der herkömmlichen Unterscheidung zwischen Primär- und Sekundärprävention - bereits dieses "Konzept des globalen Risikos".

Die Definition der nicht-kardiovaskulären Erkrankungen wird für diese Studie auf Schlaganfall, Osteoporose und Alzheimer-Demenz eingeschränkt. Eine mögliche Primärprävention von Diabetes mellitus (DM) mit Hilfe von Statinen wird im vorliegenden Bericht nicht gesondert untersucht.

3. Medizinische Bewertung

Um bei koronaren Erkrankungen nach medizinischen Regeln medikamentös vorbeugend intervenieren zu können, wurde das "Konzept des globalen Risikos" entwickelt, das unabhängig von der Vorgeschichte des Patienten (z. B. erlittener Myokardinfarkt) das individuelle Risiko einer Herz-Kreislauf-Erkrankung beschreiben kann. Dabei werden in der Regel Übergewicht, Bluthochdruck, Störungen im Lipidhaushalt, DM, metabolisches Syndrom, Alter, Geschlecht und eine positive Familienanamnese als Risikofaktoren herangezogen. Andere Risikofaktoren, wie beispielsweise Werte des C-reaktiven Proteins (CRP), finden keine Beachtung. Auch nicht oder nur schwer messbare Risikofaktoren, wie beispielsweise "körperliche Aktivität", bleiben unberücksichtigt. Die meisten neueren Studien und auch Therapieempfehlungen beziehen sich auf das Risiko, ein so genanntes koronares Ereignis in einer bestimmten Zeit zu erleben. Die Diskussion der Risikomodelle ist Ausdruck des sehr dynamischen Forschungsbereichs "Atherosklerose", der wegen der hohen Anzahl an betroffenen Personen in nächster Zeit wenig an Dynamik einbüßen wird. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft übernahm in ihren Leitlinien zur Prävention von KHK den PROCAM-Risikoscore. Das Risikoscoresystem schätzt das individuelle Risiko, innerhalb der nächsten zehn Jahre einen Herzinfarkt zu erleiden. Die Risikobestimmung basiert auf den Daten der Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM-) Studie. Neben dem PROCAM-Risikoscore existieren viele weitere Scores, wobei die meist verbreiteten wohl das Framingham-Scoringssystem und der SCORE-Score sein dürften.

3.1 Methodik

Zur medizinischen Bewertung des Statineinsatzes in der Prävention wurden insgesamt 30 Datenbanken aufgesucht. Resultat der systematischen Literatursuche waren 3704 Zusammenfassungen für den Suchzeitraum 1998 bis 2004. Die Suchstrategie beinhaltete medizinische, ökonomische sowie ethische und juristische Suchbegriffe. Unterschiedliche Statinebegriffe wurden mit verschiedenen Suchwörtern für Prävention verbunden, die Suchergebnisse wurden jeweils mit den Krankheitsbildern Schlaganfall, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Alzheimer-Demenz, Osteoporose, Diabetes und Bluthochdruck verknüpft. Die Suchabfrage erfolgte am 25. März 2004.

3.2 Ergebnisse

Unbestritten besteht ein Zusammenhang zwischen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Blutfettwerten. Die ausgewählten Studien belegen die effektive Verschiebung der Verhältnisse von Blutfettbestandteilen, weg vom "bösen" LDL-C hin zum "guten" High-Density-Lipoprotein (HDL) durch die Statinverabreichung. Da Statine neben ihrer LDL-C-senkenden Wirkung so genannte pleiotrope (mehrere Merkmale gleichzeitig beeinflussende) Effekte haben, muss man davon ausgehen, dass "Nebenwirkungen" auftreten, die zum Teil durchaus erwünscht sein können. Aus solchen "Nebenwirkungen" resultiert eine Verminderung des Schlaganfallrisikos, wie einige Statin-Studien dokumentieren, die ursprünglich zur Erforschung therapeutischer Effekte im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen konzipiert waren. Grundsätzlich besteht auch zwischen dem Schlaganfall und dem LDL-C-Spiegel ein Zusammenhang, allerdings konnte in den bisherigen Studien nie jener Erfolg nachgewiesen werden, den Statine in der Prävention von KHK aufweisen.

Da die positiven Effekte in der Vorbeugung als erwiesen gelten, ist die leitlinienkonforme Verabreichung zur spezifischen Primärprävention der Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu empfehlen. Nach dem heutigen Wissensstand sind Statine als sichere und gut verträgliche Medikamente zu betrachten, sofern bei einer etwaigen Co-Medikation auf die Verstoffwechslung der einzelnen Medikamente geachtet wird.

DM Typ 2 ist ein besonderer Risikofaktor für die Entwicklung von KHK. Allgemein sollte ein DM Typ 2-Patient als Hochrisikopatient (gleich einem Patienten mit bekannter KHK) behandelt werden und Statine zur Modifikation des Blutlipidprofils einnehmen, wobei jedenfalls davon auszugehen ist, dass selbst bei Statintherapie das KHK-Risiko bei Diabetikern hoch bleibt.

Die Sekundäranalysen zu anderen Studien zeigen bei den Ergebnissen zur Prävention von Osteoporose ein uneinheitliches Bild. Die Empfehlung, Statine in der Primärprävention von Osteoporose einzusetzen, ist nicht möglich.

Beobachtungen großer Patientenpopulationen, die mit Statinen behandelt eine geringere Demenzzinzidenz aufwiesen sowie die Erkenntnis, dass Demenz mit dem Fettstoffwechsel zusammenhängt, führten zu dem Schluss, Statine erfolgreich in der Demenzprävention einsetzen zu können. Ein direkter Beweis der Wirkung von Statinen auf den Krankheitsverlauf der Demenz ist bisher allerdings nicht gelungen.

4. Ökonomische Bewertung

Die wichtigsten Ergebnisparameter von Kostenwirksamkeitsanalysen werden vergleichend gegenübergestellt. Das sind die Kosten pro gewonnenes Lebensjahr bzw. Life-year-gained (LYG), wobei es sich beim Begriff "gewonnene Lebensjahre" um jene Anzahl an Jahren handelt, die die Behandlungs- im Vergleich zur Kontrollgruppe (Placebo) im Durchschnitt länger lebt. Der Parameter

Kosten pro qualitätsbereinigtes Lebensjahr bzw. Quality Adjusted Life Year (QALY) berücksichtigt auch die Qualität der hinzugewonnenen Lebensjahre.

4.1 Methodik

Es wurden die verschiedenen Statin-, Präventions- und Krankheitsbegriffe mit ökonomischen Begriffen (z. B. Kostenwirksamkeit, Kostennutzen, Ökonomie, Evaluation) verknüpft. Die Suche erfolgte in der DIMDI-Superbase und der Cochrane Library. Die Suche in der Cochrane Library war bewusst allgemeiner gefasst als in der DIMDI-Superbase, da HTA-Berichte nicht so stark verschlagwortet sind und deshalb hier eine eher allgemeine Suchstrategie angewendet wird. Nach etlichen Selektionsschritten fanden elf Studien Eingang in die Bewertung, 26 Studien wurden als Hintergrundliteratur herangezogen

4.2 Ergebnisse

Die ökonomischen Evaluationen betreffen die Vereinigten Staaten von Amerika, die Niederlande, Großbritannien, Belgien und Kanada. In der Berechnung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses waren in den jeweiligen Studien unterschiedliche Faktoren einbezogen.

Die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit der Statine zeigen ein heterogenes Bild. Die Bandbreite der publizierten Kostenwirksamkeit pro LYG in der Primärprävention reicht von rund € 7800 (für das günstigste Präparat in Großbritannien) bis rund € 51.000 (auf Basis einer Studie mit einer geringeren medizinischen Effektivität ermittelt für die Niederlande). Einigkeit herrscht insofern als die Kostenwirksamkeit bei höheren Risikogruppen gegeben ist. Bei Bevölkerungsgruppen mit einem geringeren Risiko eines koronaren Ereignisses sind die Ergebnisse zur Kostenwirksamkeit inhomogen und zeigen eine größere Bandbreite. Für Deutschland lag keine Kostenwirksamkeitsuntersuchung vor.

Deshalb wurde versucht, eine grobe Abschätzung der Ausgabenentwicklung der gesetzlichen Krankenversicherung durch eine allfällige Ausweitung des Bezieherkreises von Statinen auf Niedrigrisikogruppen abzuschätzen. Derzeit ist von jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr von € 460 auszugehen. Unter der Annahme der Ausweitung des Bezieherkreises auf Bevölkerungsgruppen mit einem jährlichen Risiko eines koronaren Ereignisses zwischen 1% und 3% käme es - unter Zugrundelegung der derzeitigen Statinpreise - zu einer Erhöhung des jährlichen Arzneimittelbudgets der Krankenkasse für Statine zwischen rund 50% und 80% bzw. zu "Mehrkosten" von rund € 700 Millionen bis € 1,1 Milliarden. Es ist jedoch damit zu rechnen, dass die Preise der Statine in den nächsten Jahren deutlich sinken werden. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses durch den Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung aller relevanten Parameter sinnvoll.

In Deutschland bestehen zwischen Krankenkassen und Ärzteschaft keine Leitlinien für den Einsatz von Statinen,

folglich gibt es auch keine ausreichende Dokumentation zum Statinverbrauch, ebenso wenig zu den Kosten, differenziert nach Primär- und Sekundärprävention.

5. Ethische und soziale Aspekte

5.1 Methodik

Die Literatursuche erfolgte mit den Begriffen "ethic" und "ethisch" und ergab lediglich einen relevanten Artikel. In der Diskussion werden daher die Überlegungen und Schlussfolgerungen des Autorenteam zusammengefasst.

5.2 Ergebnisse

Im gefundenen Artikel werden die mangelnde Umsetzung medizinischer Leitlinien in der täglichen Praxis und das Dilemma problematisiert, in das Ärzte mit ihrer ethischen Verpflichtung, einerseits bestmöglich für das Wohl des Patienten zu sorgen, und andererseits Kosten einsparen zu müssen, geraten.

6. Juristische Aspekte

Über die Literatursuche konnten keine einzuschließenden Volltexte identifiziert werden, die juristische Aspekte beleuchten, auch gilt die Fragestellung dieses HTA-Berichts schwerpunktmäßig der medizinischen und ökonomischen Bewertung. Grundsätzlich zu nennen wären z. B. die Frage der Kostenübernahme einer (primärpräventiven) Statintherapie durch die gesetzliche Krankenversicherung, oder etwa die Frage, ob das Unterlassen einer als wirksam erkannten Primärprävention mit Statinen im Einzelfall als ärztlicher Kunstfehler zu werten ist.

7. Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Statine haben sich unter Versuchsbedingungen als ausgesprochen nützliche Medikamente sowohl in der Primär- als auch der Sekundärprävention von KHK erwiesen. Der erfolgreiche Einsatz von Statinen, im Sinn der Realisierung der in den Studien aufgezeigten Präventionspotentiale, in der Primärprävention von KHK ist aber nur dann gegeben, wenn in der Praxis die gleiche Compliance angestrebt und erreicht wird, die in den randomisierten und kontrollierten Studien besteht. Compliance ("Leitlinien- und Therapietreue" von Seiten der Ärzte wie auch der Patienten) ist eine unabdingbare Voraussetzung für das Gelingen einer primärpräventiven Intervention.

Es fehlen aktuelle Studien mit relevanten Alternativen zur Statintherapie, etwa Berechnungen von Kosten pro LYG aufgrund einer medikamentösen Therapie verglichen mit einer Therapie, die Beratung/Aufklärung und Ernährungsumstellung beinhaltet. Die analysierten Studien liefern nicht ausreichend Informations- und Datengrundlagen, um ihre Ergebnisse verallgemeinern zu können. Um die Kostenwirksamkeit des Statineinsatzes in der

Primärprävention für Deutschland genau abschätzen zu können, wäre ein eigenes ökonomisches Modell unter Zugrundelegung der aktuellen Preise der Statine und validen epidemiologischen und ökonomischen Daten sinnvoll.

Insgesamt rücken drei Punkte zur ethischen Betrachtung in den Vordergrund: Für welche Patientengruppen sollen Statine empfohlen werden? Wie weit stehen Ärzte in einem Entscheidungsdilemma zwischen dem "Wohl der Patienten" und der "Kostenminimierung"? Muss mangelnde Compliance als systemimmanent hingenommen werden? Patienten, die erblich bedingt keine Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen mitbringen, könnten durch entsprechende Lebens- und Verhaltensweisen auf lipidsenkende Medikation verzichten. Die Beeinflussung von Fettleibigkeit und Bewegungsmangel stellt gegenüber einer Statintherapie eine deutlich kostengünstigere Prävention bzw. Therapie der "Hochrisikofaktoren" metabolisches Syndrom und DM dar. Sind Statine daher Lebensstilmedikamente? Berücksichtigt man, dass alle genannten Risikofaktoren gehäuft in sozial benachteiligten Schichten auftreten und Verhaltensmodifikationen in den seltensten Fällen nachhaltige Erfolge zeitigen, erhält die Frage der Patientenauswahl für die Statintherapie eine gesellschaftspolitische Dimension.

Die Kostennutzenabwägung einer Statintherapie obliegt nach wie vor dem verschreibenden Arzt, der im Spannungsfeld von ökonomischen Zwängen und hippokratischem Eid agieren muss.

Primärpräventionspatienten in Statinbehandlung befinden sich in einer Langzeittherapie. Hier gilt es zu überlegen, ob einer verhältnismäßig "gesunden" Person eine medikamentöse Langzeittherapie zugemutet werden soll (auch mit Hinblick auf das Risiko unerwünschter Nebenwirkungen) bzw. wie sehr diese Therapie vom Patienten akzeptiert wird. Compliance ist gleichwohl ein Problem von Menschen, die ständig Medikamente einnehmen und solchen, die ihre Ess- und Bewegungsmuster langfristig ändern müssen.

Folgeerkrankungen der Atherosklerose aufgrund niedriger Compliance können zu hohen Kosten führen und zu einem Einsatz von Statinen als sekundärpräventive Maßnahme.

8. Schlussfolgerungen

Da die positiven Effekte auf KHK als bewiesen gelten, ist nach heutigem Erkenntnisstand eine den Leitlinien entsprechende Anwendung von Statinen zur spezifischen KHK-Primärprävention zu empfehlen.

Die Primärprävention von Schlaganfall mithilfe von Statinen ist aktuell nicht ableitbar. Ebenso wenig ist eine Empfehlung für die Statintherapie in der Primärprävention der Alzheimer-Demenz und der Osteoporose möglich.

Von Bedeutung ist die Compliance aller beteiligten Akteure im Gesundheitswesen. Um "wilde" Verschreibungspraktiken zu minimieren und den Einsatz von Statinen weitestgehend erfolgreich zu gestalten, muss ein systematischer Zugang gewählt werden. Dabei ist besonders wichtig, dass die "richtige" (Risiko)Person auch die adäquate Medikation/Therapie bekommt.

Aus ökonomischer Sicht zeigen die publizierten Kosteneffektivitätsanalysen ein heterogenes Bild. Die starke Bandbreite an unterschiedlichen Annahmen und methodischen Ansätzen und nationale Besonderheiten schränken die Vergleichbarkeit sehr ein. Zur genauen Abschätzung des Kostenwirksamkeitsverhältnisses beim Einsatz von Statinen in der Primärprävention in Deutschland wäre eine Modellrechnung unter Berücksichtigung der relevanten Parameter sinnvoll. Aus ökonomischer Sicht scheint jedenfalls eine Überprüfung des zielgerichteten Einsatzes von Statinen vor einer Ausweitung des Bezieherkreises vorrangig zu sein.

Korrespondenzadresse:

Ingrid Rosian
Österreichisches Bundesinstitut für Gesundheitswesen,
Stubenring 6, 1010 Wien
rosian@oebig.at

Bitte zitieren als

Rosian I, Pichlbauer E, Stürzlinger H. Einsatz von Statinen in der Primärprävention. *GMS Health Technol Assess.* 2006;2:Doc10.

Artikel online frei zugänglich unter

<http://www.egms.de/en/journals/hta/2006-2/hta000023.shtml>

Veröffentlicht: 26.04.2006

Der vollständige HTA-Bericht in deutscher Sprache steht zum kostenlosen Download zur Verfügung unter:

http://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta133_bericht_de.pdf

Copyright

©2006 Rosian et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de>). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.