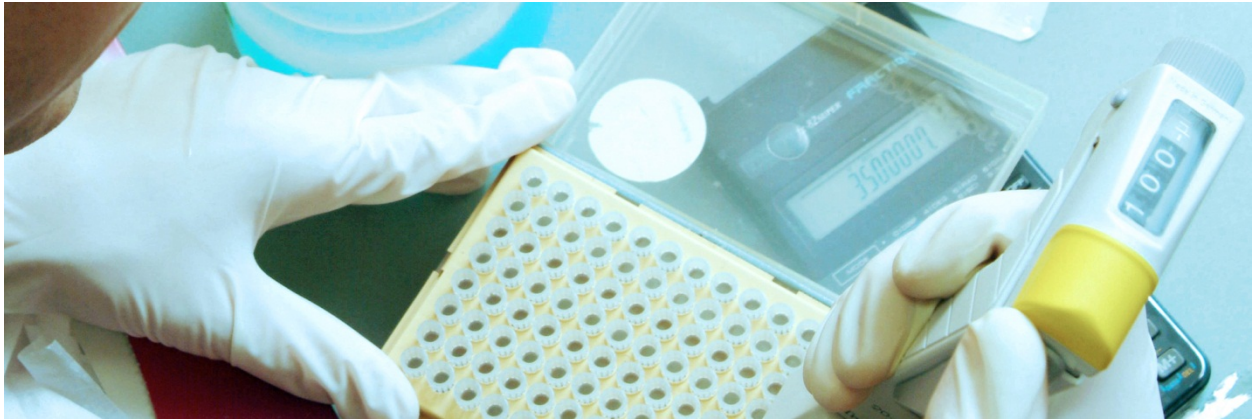


# Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen



Bericht vom 30. November 2013

## **Fachgremium Swiss Medical Board**

### *Expertenrat Swiss Medical Board:*

- Nikola Biller-Andorno, Prof. Dr. med. Dr. phil., ordentl. Professorin für Biomedizinische Ethik, Universität Zürich
- Eva Cignacco, Dr. (PhD, Nursing Sciences), dipl. Hebamme, Institut für Pflegewissenschaft, Universität Basel
- Stefan Felder, Prof. Dr. rer. pol., Ordinarius für Health Economics, Universität Basel
- Peter Jüni, Prof. Dr. med., Professor in klinischer Epidemiologie, Universität Bern (bis 30.08.2013)
- Peter Meier-Abt, Prof. Dr. med., em. Professor für klinische Pharmakologie & Toxikologie, Präsident Schweiz. Akademie der Medizinischen Wissenschaften (SAMW)
- Urs Metzger, Prof. Dr. med. Dr. h.c., em. Chefarzt Chirurgie, Zürich
- Brigitte Tag, Prof. Dr. iur. utr., ordentl. Professorin für Strafrecht, Strafprozessrecht und Medizinrecht, Universität Zürich

### *Geschäftsstelle Swiss Medical Board:*

- Max Baumann, Prof. Dr. iur, RA, Institut Dialog Ethik
- Ruth Baumann-Hölzle, Dr. theol., Institut Dialog Ethik
- Hans Bohnenblust, Dipl. Ing. ETH, M.S. MIT, Ernst Basler + Partner
- Brida von Castelberg, Dr. med., Institut Dialog Ethik
- Patrik Hitz, Dipl. Ing. ETH, NDS MiG, Ernst Basler + Partner
- Danielle Stettbacher, Sozialwissenschaftlerin M.A., Ernst Basler + Partner
- Christian Weber, Dr. med., MPH, Ernst Basler + Partner

## **Impressum**

Fachgremium Swiss Medical Board

Geschäftsstelle

Zollikerstrasse 65

8702 Zollikon

[info@medical-board.ch](mailto:info@medical-board.ch)

[www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)

## Kurzfassung

Unter dem Begriff "Statine" werden Arzneimittel zusammengefasst, die zur Behandlung von zu hohen Blutspiegeln von Cholesterin eingesetzt werden; hohe Cholesterinwerte stellen einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar. Die Behandlung mit Statinen bei Patientinnen und Patienten, die bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden (z.B. koronare Herzerkrankung) oder gar ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben (z.B. einen Herzinfarkt), ist international weitgehend unumstritten.

Im vorliegenden Bericht des Swiss Medical Board wird die Frage bearbeitet, ob eine Verschreibung von Statinen bei Personen, die **keine** diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, mit einem relevanten Vorteil bezüglich Anzahl möglicher künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, der Überlebensdauer und der Lebensqualität verbunden ist (sogenannte "Primärprävention").

Auf Basis der bestehenden Literatur kann gefolgert werden, dass Statine auch in dieser Patientengruppe das Risiko für ein zukünftiges kardiovaskuläres Ereignis zu senken vermögen. Allerdings ist ein hoher Cholesterinwert nur einer von vielen Risikofaktoren und die Einnahme von Statinen kann auch mit unerwünschten Wirkungen verbunden sein. Bei Personen mit einem niedrigen Risiko für ein künftiges kardiovaskuläres Ereignis ist das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis einer Statinbehandlung ungünstig.

Die Erkenntnisse aus der vorliegenden Untersuchung führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Eine Verschreibung von Statinen zur Primärprävention soll erst in Betracht gezogen werden, wenn die anderen Möglichkeiten zur Reduktion der Risikofaktoren ausgeschöpft sind.**
- **Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis muss individuell gemäss den gültigen Guidelines bestimmt werden.**
- **Eine Verschreibung von Statinen in der Primärprävention ist bei einem Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis von unter 7,5%<sup>1</sup> (gemäss ESC-Score) nicht indiziert.**

---

<sup>1</sup> Korrektur im Mai 2014 von 10% auf 7,5% aufgrund des verdankenswerten Hinweises eines Fachspezialisten auf eine Unstimmigkeit in der Berechnung.

## Abrégé

Le terme "statines" désigne les médicaments utilisés pour le traitement des hypercholestérolémies; les taux de cholestérol élevés constituent un facteur de risque de maladies cardiovasculaires. Le traitement aux statines des patients souffrant déjà d'une maladie cardiovasculaire (maladie coronarienne, par exemple) ou ayant déjà subi un accident cardiovasculaire (infarctus du myocarde, par exemple) fait largement consensus à l'échelle internationale.

Le présent rapport du Swiss Medical Board se penche sur la question de savoir si la prescription de statines chez les personnes **ne** présentant **pas** de maladie cardiovasculaire, est associée à un avantage appréciable quant au nombre d'événements cardiovasculaires pouvant survenir ultérieurement, en termes de survie et de qualité de vie (ce que l'on appelle la "prévention primaire").

Sur la base de la littérature existante, on peut conclure que la statine permet de réduire, également dans cette catégorie de patients, le risque d'un événement cardiovasculaire. Toutefois, une cholestérolémie élevée n'est que l'un des nombreux facteurs de risque et la prise de statines peut aussi être associée à des effets indésirables. Chez les personnes à faible risque d'événement cardiovasculaire, le rapport coût-efficacité du traitement par statine est défavorable.

Les connaissances tirées de la présente analyse conduisent aux recommandations suivantes.

- **La prescription de statines en prévention primaire ne doit être envisagée que lorsque les autres possibilités de réduction des facteurs de risque sont épuisées.**
- **Le risque d'événement cardiovasculaire doit être déterminé au cas par cas conformément aux directives applicables.**
- **La prescription de statines en prévention primaire est contre-indiquée en cas de risque d'accident cardiovasculaire mortel de moins de 7,5% (selon le score de l'ESC).**

## Riassunto

Il termine “statine” raggruppa l’insieme dei medicinali utilizzati per il trattamento dell’ipercolesterolemia; tassi elevati di colesterolo costituiscono un fattore di rischio per le malattie cardiovascolari. Il trattamento con statine di pazienti affetti da malattia cardiovascolare (coronaropatia, per esempio) o che hanno già subito un insulto cardiovascolare (esempio infarto del miocardico) è largamente condiviso a livello internazionale.

Il presente rapporto elaborato dallo *Swiss Medical Board* valuta se la prescrizione di statine a pazienti **non** affetti da malattie cardiovascolari è associata ad un vantaggio rilevante in termini di numeri di potenziali eventi cardiovascolari evitati, nonché in termini di speranza e di qualità di vita (la cosiddetta “prevenzione primaria”).

Sulla base della letteratura esistente si deduce che l’utilizzo di statine consente di ridurre il rischio di un futuro evento cardiovascolare anche per questo gruppo di pazienti. Tuttavia un elevato valore di colesterolemia è solo uno dei numerosi fattori di rischio e l’assunzione di statine può essere associata ad effetti indesiderati. Tra le persone con basso rischio d’evento cardiovascolare, il rapporto costo-efficacia del trattamento con le statine è sfavorevole.

I risultati di questa ricerca portano alle seguenti raccomandazioni:

- **la prescrizione di statine per la prevenzione primaria deve essere effettuata unicamente quando tutte le altre possibilità di riduzione dei fattori di rischio sono state esaurite.**
- **il rischio di un evento cardiovascolare deve essere determinato individualmente e in conformità alle specifiche linee guida di riferimento.**
- **la prescrizione di statine per la prevenzione primaria è controindicata per i pazienti con rischio di un evento cardiovascolare letale é inferiore al 7,5% (conformemente all’ESC-Score).**

## Summary

The term "statins" is a collective designation for pharmaceutical products which are used in the treatment of high cholesterol blood levels. High cholesterol levels represent a risk factor with regard to cardiovascular disorders. Treatment with statins among patients who are already suffering from a cardiovascular disorder (such as coronary heart disease), or who have actually suffered a cardiovascular event (such as cardiac infarct, or heart attack) is largely undisputed internationally.

In the present report by the Swiss Medical Board the issue is addressed as to whether the prescribing of statins among persons who do **not** present any diagnosed cardiovascular disorder is associated with an advantage of relevance with regard to the number of possible future cardiovascular events, survival time, and quality of life (referred to as "primary prevention").

On the basis of the present literature it can be deduced that, in this patient group too, statins may reduce the risk of a future cardiovascular event. However, a high cholesterol value is only one of many risk factors, and the administration of statins may also be associated with undesirable effects. Among persons with a low risk of a future cardiovascular event, the costs-effectiveness ratio of a statin treatment is unfavorable.

The findings from the present investigation lead to the following recommendations:

- **The prescription of statins for primary prevention should only be taken into consideration when the other possibilities for the reduction of the risk factors have been exhausted.**
- **The risk of a cardiovascular event must be determined individually, in accordance with the applicable guidelines.**
- **The prescription of statins in primary prevention is not indicated when the risk of a fatal cardiovascular event is less than 7,5% (according to the ESC score).**

## Vorwort

Das Swiss Medical Board analysiert und beurteilt diagnostische Verfahren und therapeutische Interventionen aus der Sicht der Medizin, der Ökonomie, der Ethik und des Rechts. Dabei geht es im Kern um die Beurteilung des Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisses medizinischer Leistungen, die über die obligatorische Krankenpflegeversicherung finanziert werden. Daraus werden Empfehlungen zuhanden der politischen Entscheidungsträger und der Leistungserbringer formuliert. Angestrebt wird der optimale Einsatz der verfügbaren Mittel. Für eine Erläuterung der Prämissen und des methodischen Ansatzes wird auf den Bericht "Beurteilung medizinischer Verfahren - Methodischer Ansatz (Stand vom 31. Oktober 2011)" verwiesen. Dieser kann auf der Webseite des Swiss Medical Board eingesehen werden ([www.swissmedicalboard.ch](http://www.swissmedicalboard.ch)).

Das von Verwaltung, Leistungserbringern und Industrie unabhängige, interdisziplinäre Fachgremium besteht aus dem Expertenrat und dem Team der Geschäftsstelle. Diese erarbeiten die entsprechenden Fachberichte und formulieren Empfehlungen als Entscheidungsgrundlage zuhanden des Trägervereins. Themenspezifisch werden externe Fachspezialisten beigezogen. Der Trägerverein ist für die Themenwahl und die Umsetzung der Empfehlungen verantwortlich.

Der vorliegende Bericht "Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen" wurde im Zeitraum von Februar bis November 2013 erarbeitet. Die inhaltliche Bearbeitung der einzelnen Kapitel sowie die Formulierung des Berichts erfolgten durch das Team der Geschäftsstelle. Die Berichtsentwürfe wurden durch den Expertenrat geprüft und gemeinsam mit dem Team der Geschäftsstelle im Rahmen von vier Workshops des Swiss Medical Board diskutiert. Die Schlussfassung des Berichts mit den Empfehlungen wurde im November 2013 verabschiedet.

Für die Bearbeitung des vorliegenden Berichts wurden auf Vorschlag der FMH folgende Fachspezialisten beigezogen:

- PD Dr. med. Erik von Elm, IUMSP, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne
- Prof. Dr. med. Christoph Meier, Stadtspital Triemli, Zürich
- Prof. Dr. med. Nicolas Rodondi, Inselspital Bern

Dies umfasste je ein rund zweistündiges Interview zu verschiedenen Aspekten der Fragestellung durch zwei Vertreter des Teams der Geschäftsstelle sowie eine Stellungnahme, insbesondere zum medizinischen Teil des vorliegenden Berichts (Kapitel 1 bis 4). Das Swiss Medical Board dankt den Fachspezialisten für ihre wertvollen Beiträge. Sie waren nicht in die Erstellung der Schlussfassung des Berichts eingebunden. Der Bericht und insbesondere die Empfehlungen wurden durch die Geschäftsstelle und den Expertenrat des Swiss Medical Board erarbeitet und verabschiedet. Sie geben nicht notwendigerweise die Meinung der Fachspezialisten wieder.

# Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung.....	I
Abrégé.....	II
Riassunto.....	III
Summary .....	IV
Vorwort.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Ausgangslage.....	1
1.2 Fragestellung.....	4
1.3 Literatursuche .....	4
2 Medizinische Wirkungen.....	8
2.1 Erwünschte Wirkungen.....	8
2.1.1 Studienergebnisse.....	8
2.1.2 Diskussion der Ergebnisse.....	10
2.2 Unerwünschte Wirkungen .....	16
2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY.....	18
2.3.1 Annahmen und Berechnungen .....	19
3 Kosten.....	22
4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung.....	24
4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis .....	24
4.2 Diskussion.....	24
4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten.....	25
5 Abwägung der ethischen Aspekte.....	27
5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen.....	27
5.2 Sozialethische Abwägung .....	27
5.3 Individualethische Abwägung .....	30
6 Abwägung der rechtlichen Aspekte .....	31
6.1 Grundlagen.....	31
6.2 Folgerungen betreffend WZW-Konformität.....	32
7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen.....	35
7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung.....	35
7.2 Empfehlungen.....	39
A1 Quellennachweis	
A2 Übersicht über Primärstudien, die in den Meta-Analysen eingeschlossen wurden	
A3 In der Schweiz verfügbare Statin-Generika	



---

# 1 Einleitung

## 1.1 Ausgangslage

Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen und stellt zudem die Vorstufe von Gallensäuren und verschiedenen Hormonen dar. Cholesterin ist somit lebenswichtig für eine normale Körperfunktion. Der grössere Teil des Cholesterins wird vom Körper selbst produziert, es wird aber auch über die Nahrung aufgenommen. Da Cholesterin nicht wasserlöslich ist, wird es im Blut an sogenannte "Transportproteine" gebunden, die nach ihren physikalischen Eigenschaften (der Dichte) klassifiziert und benannt werden: es wird zwischen High density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL) und very low density lipoproteins (VLDL) unterschieden. Diese Proteinfraktionen haben im Stoffwechsel unterschiedliche Aufgaben: die HDL-Fraktion transportiert überschüssiges Cholesterin aus den Geweben zur Leber, wo es zu Gallensäuren abgebaut wird. Die LDL- (und in einem geringeren Masse die VLDL-) Fraktion transportiert das vom Körper gebildete Cholesterin zu den Geweben.

(Zu) hohe Blutspiegel von Cholesterin (aber auch anderen Blutfetten) stellen neben anderen Risikofaktoren (z.B. Rauchen, Bluthochdruck, etc.) einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen<sup>2</sup> dar.

Wegen dieser Erhöhung des Risikos von kardiovaskulären Erkrankungen werden Grenzwerte für Cholesterin empfohlen. Gemäss den Guidelines der European Society of Cardiology [Perk et al., 2012] sollten im Allgemeinen folgende Grenzwerte<sup>3</sup> nicht überschritten werden:

- Gesamtcholesterin im Plasma: 5 mmol/l (~190 mg/dl)
- LDL – Cholesterin im Plasma: 3 mmol/l (~115 mg/dl)

Unter dem Begriff Statine werden Arzneimittel zusammengefasst, die auf zellulärem Level in die Cholesterinsynthese eingreifen. Statine hemmen ein für die Cholesterinsynthese wesentliches Enzym (HMG-CoA). Durch die Hemmung des Enzyms wird im Körper die Bildung von Cholesterin reduziert. Da durch diese verminderte Synthese in den Zellen ein relativer Cholesterinmangel herrscht, produzieren die Zellen vermehrt LDL-Rezeptoren, die die LDL-Cholesterinfraktion aus dem Blut aufnehmen; gleichzeitig wird die Bildung der HDL-Fraktion gefördert, was insgesamt zu einer Reduktion der "Blutfette" im Kreislaufsystem führt. Statine werden deshalb primär bei Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie) als Cholesterinsenker eingesetzt. Das erste Statin wurde 1976 in Japan synthetisiert; Lovastatin war der erste Wirkstoff, der 1987 für die Behandlung am Menschen zugelassen wurde. In der Schweiz sind zurzeit

---

<sup>2</sup> Hierunter ist vor allem die koronare Herzerkrankung als langsamer Prozess, aber auch akute Ereignisse wie Myokardinfarkte und Schlaganfälle zu verstehen. In klinischen Studien werden häufig aber nicht diese "harten Endpunkte" gemessen, sondern als Ersatzparameter ("Surrogatparameter") ein Laborwert wie der Cholesterinwert, der eben mit den harten Endpunkten korreliert.

<sup>3</sup> Die Angabe dieser Grenzwerte hat informativen Charakter; eine Beurteilung der Evidenz für diese Werte ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts. Des Weiteren sei angemerkt, dass laut der genannten Guidelines diese Grenzwerte je nach Vorliegen weiterer Risikofaktoren variieren. Für die Prävention eines kardiovaskulären Ereignisses ist aber auch die Eliminierung/Behandlung dieser zusätzlichen Risikofaktoren entscheidend, so dass hier nicht allgemein angegeben werden kann, ab welchem Cholesterinwert eine Behandlung mit Statinen notwendig ist.

---

sechs unterschiedliche Statine (im Sinne des pharmakologischen Wirkstoffs) in der Spezialitätenliste aufgeführt:

- Atorvastatin (Sortis<sup>®</sup>, Pfizer)
- Fluvastatin (Lescol<sup>®</sup>, Novartis)
- Pitavastatin (Livazo<sup>®</sup>, Eli Lilly)
- Pravastatin (Selipran<sup>®</sup>, Bristol-Myers-Squibb)
- Rosuvastatin (Crestor<sup>®</sup>, Astra Zeneca)
- Simvastatin (Zocor<sup>®</sup>, MSD Merck Sharp & Dohme)

Darüber hinaus bestehen für vier der genannten Wirkstoffe auch Generika verschiedener Hersteller (vgl. Anhang A3). Zwischen den einzelnen Wirkstoffen bestehen pharmakokinetische<sup>4</sup> Unterschiede und damit Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit und dem Auftreten von Nebenwirkungen in spezifischen Patientengruppen, somit auch Unterschiede bezüglich der Eignung für unterschiedliche Patientengruppen. Eine detaillierte Beurteilung der einzelnen Wirkstoffe ist jedoch nicht Gegenstand dieses Berichts. Hier wird ein summarischer "Klasseneffekt" der Statine betrachtet.

In mehreren grossen randomisierten Studien konnte nachgewiesen werden, dass das Ausmass der Senkung der LDL-Fraktion im Blut direkt mit einer Reduktion des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis (z.B. einen Herzinfarkt oder einen Schlaganfall) korreliert [Baigent et al., 2010] und dies insbesondere bei Patientinnen und Patienten, die bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden (z.B. koronare Herzerkrankung). Auch konnte eine positive Korrelation der Cholesterinsenkung (als Surrogat-Parameter) mit der Gesamtmortalität und der spezifischen Mortalität aufgezeigt werden. Die Behandlung dieser Patienten mit Statinen (sogenannte **Sekundärprävention**, das heisst eine Prävention, die das Fortschreiten einer bestehenden Erkrankung eindämmt) wird aus diesem Grunde auch in den führenden kardiologischen Guidelines empfohlen [Graham et al., 2007; Reiner et al., 2011; Perk et al., 2012]. Trotz möglicher unerwünschter Wirkungen ist der überwiegende Nutzen von Statinen in dieser Patientengruppe international weitgehend unumstritten<sup>5</sup>.

Umstritten ist die bestehende Evidenz für die Wirksamkeit der Statine in der **Primärprävention** von kardiovaskulären Ereignissen (also einer Prävention, die vor dem Eintreten einer Krankheit einsetzt und deren Auftreten verhindern soll). Hier ist insbesondere umstritten, wie gross das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu entwickeln, eingeschätzt werden muss, damit die Primärprävention mit Statinen als indiziert und kostenwirksam gelten kann. Im Zusammenhang mit der Primärprävention kommt denn auch den potenziell unerwünschten Wirkungen bei der Statineinnahme eine grosse Bedeutung zu, da eine solche Behandlung im

---

<sup>4</sup> Die Pharmakokinetik beschreibt die Aufnahme (Resorption), die Verteilung im Körper (Distribution), den biochemischen Um- und Abbau (Metabolisierung) sowie die Ausscheidung (Exkretion) eines Arzneistoffes im Körper.

<sup>5</sup> Unter diese Patientengruppe fallen aber auch Patienten, die noch nicht direkt an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung leiden, aber hierfür ein erhebliches Risikopotential aufweisen, z.B. Patienten mit Diabetes mellitus oder genetisch bedingten Dyslipidämien.

vorbeugenden Sinne bei Personen durchgeführt wird, die keine diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung haben.

## 1.2 Fragestellung

Im vorliegenden Bericht wird untersucht, ob eine Behandlung mit Statinen bei Personen, die **keine** diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, mit einem relevanten Vorteil bezüglich Anzahl möglicher künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, der Überlebensdauer und der Lebensqualität verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Grundlage der Beurteilung ist das Dokument "Beurteilung medizinischer Verfahren – Methodischer Ansatz, Stand vom 31. Oktober 2011".

Dementsprechend werden in einem ersten, deskriptiven Teil:

- Daten und Fakten gesammelt und geprüft,
- die medizinischen Wirkungen (erwünschte und unerwünschte) ermittelt,
- die Kosten ermittelt und
- Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse gebildet.

Wir stützen uns dabei, soweit möglich, auf Studien und Erhebungen ab. Um konkrete Aussagen machen zu können, werden quantitative Grössen für Wirkungen und Kosten ermittelt bzw. abgeschätzt. Dazu sind an verschiedenen Stellen auch Annahmen zu treffen. Diese Ergebnisse werden in einem wertenden Teil diskutiert bezüglich ihrer

- ethischen Aspekte und
- rechtlichen Aspekte

Auf der Basis dieser Erkenntnisse wird eine Gesamtwürdigung vorgenommen und Empfehlungen formuliert.

## 1.3 Literatursuche

Zur Beurteilung der Wirkung der Statine als Element der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurde zunächst nach qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht. Darüber hinaus wurde auf randomisierte, kontrollierte Studien (RCTs) zurückgegriffen, wenn diese nicht in den identifizierten Reviews und Meta-Analysen berücksichtigt wurden. RCTs und Meta-Analysen von RCTs sind, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Eingeschlossen wurden Publikationen zu Studien in denen

- Studienteilnehmer randomisiert einer Gruppe zugeteilt wurden, in der eine Statinbehandlung durchgeführt wurde, während in der Kontrollgruppe keine oder eine Placebo-Therapie durchgeführt wurde;
- Die Auswertung Rückschlüsse auf die Gruppe der Teilnehmer ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankungen zuliess;

- Die Behandlungsdauer mindestens ein Jahr und das Follow-up mindestens 6 Monate betrug. Die Ergebnisse von relevanten Beobachtungsstudien werden ergänzend dargestellt.

Folgende Datenbanken wurden für die Suche nach Publikationen verwendet:

- Cochrane Library
- PubMed / Medline
- EMBASE

unter Verwendung der Suchbegriffe "Statins", "hydroxymethylglutaryl-coa-reductase-inhibitors", und "primary prevention" (und Kombinationen, als freier Text, in Titel und Abstract und als MeSHterm)<sup>6</sup>

Die Auswahl der Publikationen wurde auf englisch-, französisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt, die in den letzten 5 Jahren veröffentlicht wurde. Die Suche erfolgte jedoch nur mit den obgenannten englischsprachigen Begriffen. Referenzlisten der im Volltext gesichteten Publikationen wurden auf Hinweise zu weiteren Publikationen geprüft.

Der Verlauf der Literatursuche ist in Abbildung 1 dargestellt.

---

<sup>6</sup> Die Suchkombination für PubMed lautete z.B.: (("hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[MeSH Terms] OR ("hydroxymethylglutaryl-coa"[All Fields] AND "reductase"[All Fields] AND "inhibitors"[All Fields]) OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[All Fields] OR "statins"[All Fields] OR "hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors"[Pharmacological Action]) AND ("primary prevention"[MeSH Terms] OR ("primary"[All Fields] AND "prevention"[All Fields]) OR "primary prevention"[All Fields])) AND ("2008/06/06"[PDat] : "2013/06/04"[PDat])

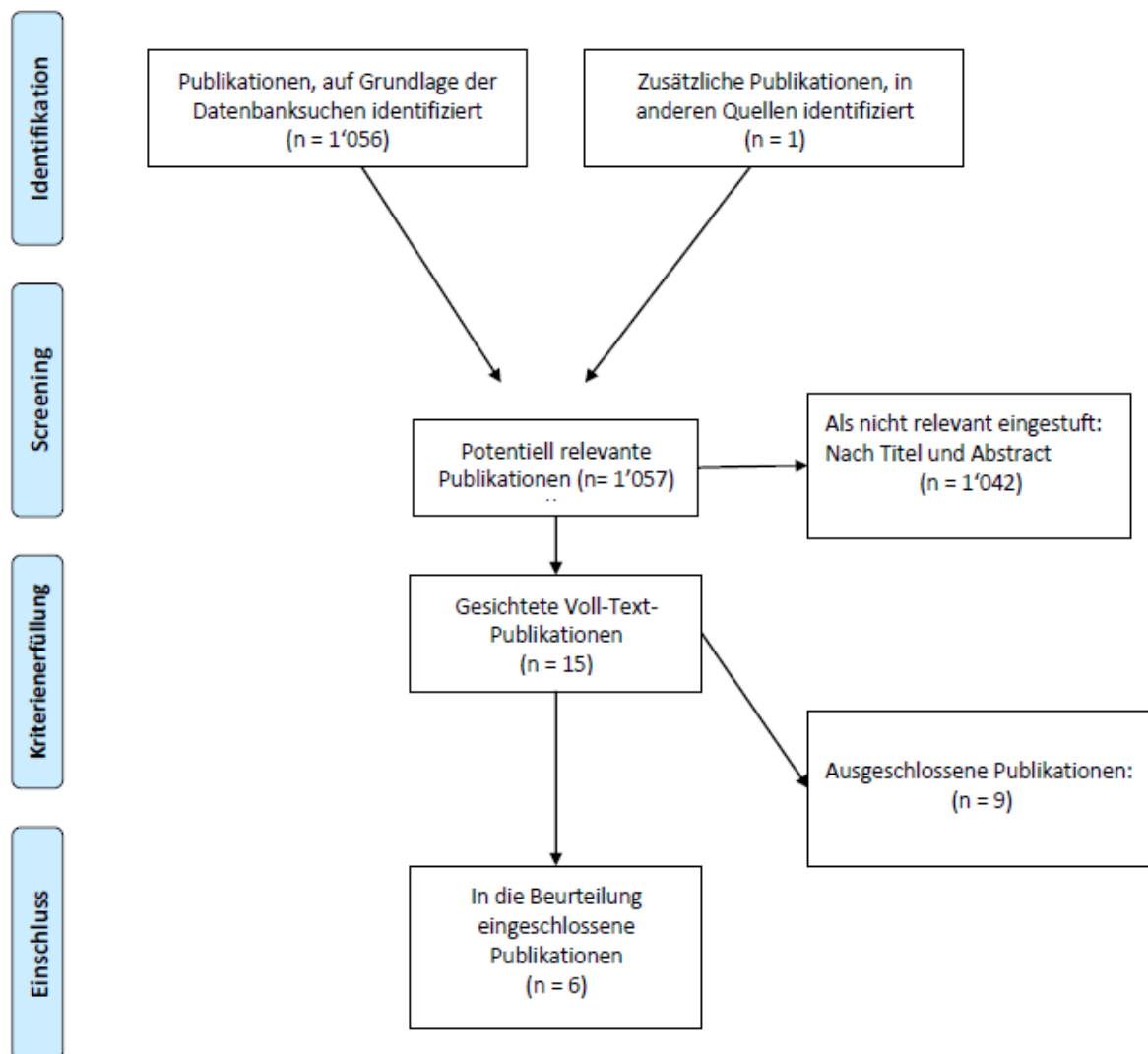


Abbildung 1: Verlauf der Literatursuche (Stichtag 4.6.2013)

Eine Liste mit den von uns eingeschlossenen Publikationen wurde den obgenannten Fachspezialisten zur Begutachtung vorgelegt sowie im Vernehmlassungsverfahren den Dekanaten der fünf Schweizerischen Medizinfakultäten, dem Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (*INTERPHARMA*), der Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz (*VIPS*) und dem Verband *INTERGENERIKA* zur Kenntnis gebracht. Das Vernehmlassungsverfahren ergab Hinweise auf weiterführende Sekundärliteratur und ergänzende Informationen zur Verordnungspraxis, Mengengerüsten und Preisen von Statinen in der Schweiz. Hinweise auf weitere Publikationen von Studien, die unsere Einschlusskriterien erfüllen, ergaben sich nicht.

Die Qualitätsbewertung der identifizierten und in die Bewertung eingeschlossenen Literatur erfolgte durch zwei voneinander unabhängige Gutachter gemäss dem Vorgehen des Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)<sup>7</sup>. Sie wurden dann einer der folgenden vier Kategorien zugeordnet:

<b>Geringe Bias-Vermutung</b>	<b>A</b>	Alle oder der überwiegende Teil der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews nicht zu erwarten.
<b>Niedrige bis mässige Bias-Vermutung</b>	<b>B1</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews kaum zu erwarten.
<b>Mässige bis hohe Bias-Vermutung</b>	<b>B2</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews eventuell zu erwarten.
<b>Hohe Bias-Vermutung</b>	<b>C</b>	Einige der Evaluationskriterien sind erfüllt. Wo die Kriterien nicht erfüllt oder adäquat beschrieben sind, ist eine Änderung der Aussage der Studie oder des Reviews zu erwarten.

*Tabelle 1: Kategorien für die Qualitätsbeurteilung*

<sup>7</sup> <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>; die Checklisten folgen dem Beurteilungsschema von GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

---

## 2 Medizinische Wirkungen

### 2.1 Erwünschte Wirkungen

In den letzten Jahren sind zahlreiche Primärstudien zu den Wirkungen von Statinen publiziert worden (vgl. Anhang A2). Ein Teil dieser Studien untersucht die Wirksamkeit der Statine in sehr ausgewählten Personengruppen (z.B. *LEADe* bei Patienten mit Demenz [Feldman et al., 2010] oder *ASPEN* bei Patienten mit Diabetes mellitus [Knopp et al., 2006]) und lassen somit kaum Rückschlüsse auf die eigentliche Zielgruppe der Primärprävention zu (gesunde Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren, aber ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, z.B. einer koronaren Herzerkrankung). In den 6 identifizierten Meta-Analysen (s. unten) sind diese Studien aber zum Teil eingeschlossen worden, was bei der Interpretation der Studienergebnisse berücksichtigt werden muss.

#### 2.1.1 Studienergebnisse

Insgesamt konnten 6 Meta-Analysen identifiziert werden, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die Analysen werden im Folgenden chronologisch nach dem Erscheinungsdatum dargestellt.

Mills et al. [Mills et al., 2008] analysierten 20 RCTs mit insgesamt 63'899 Teilnehmern (vgl. Anhang A2, Nr. 1-9, 13, 15, 17, 18, 21, 23-27 und Mohler et al. 2003). Sie schlossen Studien ein, in denen mindestens während 12 Monaten eine Statinbehandlung durchgeführt wurde. Die mittlere follow-up-Dauer, das Durchschnittsalter und das Geschlecht wurden von den Autoren nicht berichtet. Die Durchführung einer Statinbehandlung führte zu einem verminderten relativen Risiko bezüglich der Gesamtmortalität (RR 0.93<sup>8</sup>, 95% Konfidenzintervall 0.87 – 0.99) und einer Minderung des Risikos für Myokardinfarkte (RR 0.77, 95% Konfidenzintervall 0.63 – 0.95). Die Inzidenz für Nebenwirkungen (Rhabdomyolyse) war in der Behandlungsgruppe verglichen mit den Kontrollgruppen nicht erhöht.

Brugts et al. [Brugts et al., 2009] analysierten 10 randomisierte Studien (vgl. Anhang A2, Nr. 2, 4, 5, 6, 9, 14, 16, 21, 26 und 27) mit einem follow-up von  $\geq 1$  Jahr, bei denen weniger als 20% eine kardiovaskuläre Vorerkrankung aufwiesen. Insgesamt waren 70'388 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mittlere follow-up-Dauer betrug 4.1 Jahre (gesamt der Patientenjahre nicht berichtet). Das Durchschnittsalter betrug 63 Jahre, 66% der Studienteilnehmer waren männlich. Insgesamt wurden 3'650 Todesfälle beobachtet, davon 1'725 in der Behandlungsgruppe und 1'925 in der Kontrollgruppe. Für den Effekt der Statine auf die Gesamtmortalität errechneten die Autoren eine Odds-Ratio (OR<sup>9</sup>) von 0.88 (95% Konfidenzintervall 0.81 – 0.96). Die OR für ein grösseres kardiales Ereignis ("major coronary event") betrug 0.70 (95% Konfidenzintervall

---

<sup>8</sup> Ein Wert für das relative Risiko (RR)  $< 1.0$  entspricht einer Risikoreduktion durch die Behandlung. Diese ist statistisch signifikant, wenn das Konfidenzintervall den Wert "1.0" nicht einschliesst.

<sup>9</sup> Die Odds-Ratio ist ein anderes Mass für die Risikoreduktion oder -erhöhung. Bei seltenen Ereignissen ist das relative Risiko und die Odds-Ratio in etwa vergleichbar (identischer Aussagewert).



0.61 – 0.81), diejenige für ein grösseres cerebrovaskuläres Ereignis 0.81 (95% Konfidenzintervall 0.71 – 0.93), für einen nicht-fatalen Herzinfarkt 0.56 (95% Konfidenzintervall 0.41 – 0.76) und für eine Revaskularisationsbehandlung 0.67 (95% Konfidenzintervall 0.59 – 0.76).

Ray et al. [Ray et al., 2010] untersuchten 11 randomisierte Studien (vgl. Anhang A2, Nr. 2, 4-6, 9, 15, 16, 21, 25-27), die zwischen Januar 1970 und May 2009 publiziert wurden und analysierten das Outcome bei Teilnehmern ohne vorbestehende koronare Herzerkrankung. Insgesamt waren 65'229 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mittlere follow-up-Dauer betrug 3.7 Jahre (gesamt der Patientenjahre ca. 244'000). Das Durchschnittsalter betrug 62 Jahre, 65% der Studienteilnehmer waren männlich. Insgesamt wurden 2'793 Todesfälle beobachtet, davon 1'346 in der Behandlungsgruppe und 1'447 in der Kontrollgruppe. Für den Effekt der Statine auf die Gesamtmortalität errechneten die Autoren ein (statistisch nicht signifikantes) relatives Risiko (RR) von 0.91 (95% Konfidenzintervall 0.83 – 1.01). Das relative Risiko für einzelne oder kombinierte kardiale Ereignisse wurde nicht berichtet.

Tonelli et al. schlossen in Ihrer Meta-Analyse am meisten Studien ein [Tonelli et al., 2011]. Sie identifizierten 29 Studien mit 80'711 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, von denen 23 (vgl. Anhang A2, Nr. 1, 2, 4, 5, 8, 11, 12, 15-23, 25, 27, und 5 weitere) ihren Einschlusskriterien entsprachen und in die Auswertung einfließen. Das durchschnittliche Alter der Teilnehmer betrug 58 Jahre, im Mittel 62% männlichen Geschlechts. Das 10-Jahres-Risiko für Tod durch ein kardiovaskuläres Event betrug im Mittel 6% (Range 0% bis 18%). Das gepoolte relative Risiko für die Gesamtmortalität war bei Teilnehmern mit einer Statinbehandlung geringer als in den Kontrollgruppen (RR 0.90, 95% Konfidenzintervall 0.84 – 0.97), wenn das 10-Jahres-Risiko für ein kardiales Ereignis < 20% war und betrug 0.83 (95% Konfidenzintervall 0.73 – 0.94), wenn das 10-Jahres-Risiko für ein kardiales Ereignis < 10% war. Das relative Risiko unter Statinbehandlung für ein nicht-fatales kardiales Ereignis betrug 0.64 (95% Konfidenzintervall 0.49 – 0.84), das für einen nicht-fatalen Schlaganfall 0.81 (95% Konfidenzintervall 0.68 – 0.96).

Taylor et al. [Taylor et al., 2013] untersuchten im Rahmen eines Cochrane-Reviews 19 RCTs, die zwischen 1994 bis 2012 publiziert wurden und in denen die Behandlung  $\geq 1$  Jahr und der Follow-up mindestens 6 Monate dauerte (vgl. Anhang A2, Nr. 1, 2, 6, 8 – 10a, 10b, 14 – 17, 21 – 23, 25, 27, Beishuizen et al. 2005, Bone et al. 2007, Derosa et al. 2003). Weniger als 10% der Teilnehmer in diesen Studien wies eine koronare Herzerkrankung auf. Insgesamt waren 56'934 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die mittlere follow-up-Dauer betrug zwischen 1 und 5.3 Jahren (Mittelwert nicht berichtet), die Gesamtpatientenjahre beliefen sich auf ca. 113'000. Das Durchschnittsalter betrug 57 Jahre, 60.3% der Studienteilnehmer waren männlich. Insgesamt wurden 794 Todesfälle beobachtet, davon 362 mit einer Statinbehandlung und 432 in den Kontrollgruppen. Für den Effekt der Statinbehandlung auf die Gesamtmortalität errechneten die Autoren ein relatives Risiko (RR) von 0.86 (95% Konfidenzintervall 0.79 – 0.94). Das relative Risiko für ein kombiniertes fatales und nicht-fatales kardiales Ereignis (CHD) betrug 0.73 (95% Konfidenzintervall 0.67 – 0.80), das für einen Schlaganfall 0.78 (95% Konfidenzintervall 0.68 – 0.89) und das für eine Revaskularisationsbehandlung 0.62 (95% Konfidenzintervall 0.54 – 0.72).

Die Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators [Mihaylova et al., 2012] nimmt eine Sonderstellung ein, da sich die Autoren nicht (wie bei den anderen Meta-Analysen) auf die gepoolten Studienergebnisse der einzelnen Trials stützen mussten, sondern über die individuellen Patientendaten aus den einzelnen Studien verfügten [CTTC., 1995]. Die Auswertung der Subgruppe von Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein künftiges kardiales Event beruhte im Wesentlichen auf den Daten von fünf Studien (vgl. Anhang A2, Nr. 2, 5, 16, 21, 27). Das relative Risiko (RR) für folgende kardiale Ereignisse betrug in den Patientengruppen mit einem vorhergesagten 5-Jahres-Risiko für ein kardiales Ereignis von < 5%, respektive < 10%:

- **Grösseres kardiales Ereignis:** RR per 1.0 mmol/l LDL-Cholesterin-Senkung: 0.57; 99% Konfidenzintervall 0.36 – 0.89,  $p=0.0012$ , respektive RR 0.61; 99% Konfidenzintervall 0.5 – 0.74,  $p<0.001$  (5% und 10% - 5-Jahres-Risikogruppe).
- **Revaskularisationsbehandlung:** RR per 1.0 mmol/l LDL-Cholesterin-Senkung: 0.52; 99% Konfidenzintervall 0.35 – 0.75,  $p=0.0001$  (5% - 5-Jahres-Risikogruppe). RR per 1.0 mmol/l LDL-Cholesterin-Senkung: 0.63; 99% Konfidenzintervall 0.51 – 0.79,  $p=0.0001$  (10% - 5 -Jahres-Risikogruppe).
- **Schlaganfall:** RR per 1.0 mmol/l LDL-Cholesterin-Senkung: 0.76; 99% Konfidenzintervall 0.61 – 0.95,  $p=0.0012$  (5% und 10% - 5-Jahres-Risikogruppe).
- **Gesamtmortalität:** RR per 1.0 mmol/l LDL-Cholesterin-Senkung: 0.91; 95% Konfidenzintervall 0.85 – 0.97,  $p=0.007$  (5% und 10% - 5-Jahres-Risikogruppe).

Die Autoren schliessen aus ihrer Datenanalyse, dass eine Statineinnahme bei Personen, deren 5-Jahres-Risiko für das Auftreten eines kardialen Ereignisses unter 10% liegt (und ebenso bei Personen mit einem 5-Jahresrisiko < 5%), das Risiko für ein grösseres kardiovaskuläres Ereignis (nicht-fataler und fataler Myokardinfarkt, Revaskularisationsbehandlung oder Schlaganfall) zu senken vermag. Mit einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um jeweils 1.0 mmol/l<sup>10</sup> lassen sich 11 grosse kardiovaskuläre Ereignisse pro 1'000 über 5 Jahre behandelte Personen vermeiden. Der Einfluss auf die Gesamtmortalität ist jedoch moderat (RR 0.91, 95% Konfidenzintervall 0.85 – 0.97).

## 2.1.2 Diskussion der Ergebnisse

Die identifizierten Meta-Analysen zur Wirksamkeit der Statine in der Primärprävention von kardiovaskulären Krankheiten kommen zu differierenden Ergebnissen. Dies ist auf verschiedene Faktoren zurückzuführen: Die Analysen schliessen eine unterschiedliche Anzahl von Studien ein. Auch haben die Studien einen unterschiedlichen Prozentsatz von Teilnehmenden mit einer vorbestehenden kardialen Erkrankung eingeschlossen. Ebenso variiert der Anteil von Teilnehmern mit weiteren Ko-Morbiditäten (Diabetes mellitus, Nierenerkrankungen, etc.). Darüber hinaus sind die eingeschlossenen (respektive nicht eingeschlossenen) Studien unterschiedlicher Grösse (bezüglich Anzahl Studienteilnehmern) und Qualität. Dies wiederum führt zu einem Unterschied im möglichen Verzerrungspotenzial der jeweiligen Meta-Analyse (vgl. Tabelle 2).

<sup>10</sup> Eine solche Reduktion ist mit einer standarddosierten Statinbehandlung realistisch (s. Tabelle 5, Kap. 3).

Meta-Analyse	Bias - Potenzial
[Mills et al., 2008]	B2
[Brugts et al., 2009]	B1
[Ray et al., 2010]	A
[Tonelli et al., 2011]	B2
[Mihaylova et al., 2012]	A
[Taylor et al., 2013]	A

*Tabelle 2: Bias-Potenzial der eingeschlossenen Meta-Analysen gemäss der Kriterien in Tabelle 1<sup>11</sup>*

Die neuesten und nach Einschätzung des Swiss Medical Board zuverlässigsten Meta-Analysen (Ray et al., 2010; Mihaylova et. al, 2012; Taylor et al., 2013) weisen überwiegend darauf hin, dass Statine zur Primärprävention kardialer Erkrankungen auch in der Personengruppe wirksam sind, bei der das vorhergesagte Risiko für ein kardiales Ereignis in den kommenden Jahren als gering einzustufen ist. Dennoch müssen die Ergebnisse der Meta-Analysen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Grössenordnung der dort beschriebenen erwünschten Wirkung in der Versorgungswirklichkeit wesentlich von vier Faktoren abhängig ist:

#### 1. Methode der Risiko-Abschätzung für ein künftiges kardiales Ereignis

Generell werden zur Abschätzung des Risikos, künftig ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, sogenannte Risikorechner ("score-Bestimmung") verwendet. Der Framingham-Risk-Score basiert auf der Framingham Heart Study und gibt das 10-Jahres-Risiko an, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Die zu Grunde liegende Studie wurde in Massachusetts (USA) durchgeführt. Da sich die US-Population in einigen Punkten von der europäischen und insbesondere der Schweizerischen Bevölkerung unterscheidet, ist seine Verwendung in der Schweiz nicht empfohlen<sup>12</sup>. Der PROCAM-Score basiert auf einer Studie, die in Deutschland bei männlichen Verwaltungsangestellten im Raum der Stadt Münster durchgeführt wurde. Der Score errechnet das Risiko für einen Herzinfarkt innerhalb der nächsten 10 Jahre anhand des von G. Assmann et al. publizierten PROCAM-Punktescores [Assmann et al., 2002]. Aussagekräftig sind bei der PROCAM-Studie die Werte im Wesentlichen für Männer, bei denen bisher noch keine koronare Herzerkrankung (KHK) bekannt ist. Der ESC-Score der European Society of Cardiology bezieht sich auf tödliche Ereignisse; er berechnet das 10-Jahres-Risiko für tödliche kardiovaskuläre

<sup>11</sup> Die Einstufung der Reviews von Mills und Tonelli auf "B2" ergibt sich aus der Tatsache, dass viele Studien eingeschlossen waren, bei der bis zu 50% der Patienten eine kardiale Vorerkrankung aufwiesen und/oder an Komorbiditäten wie Diabetes mellitus, Demenz, etc. litten.

<sup>12</sup> So bestehen z.B. deutliche Unterschiede in der ethnischen Zusammensetzung der Bevölkerung bezüglich Ernährungsgewohnheiten und anderen Parametern.

Ereignisse in unterschiedlichen europäischen Regionen. In Abbildung 2 ist die Score-Tabelle für Länder mit einem niedrigen kardiovaskulären Krankheitsrisiko angegeben<sup>13</sup>. Er berücksichtigt das Risiko sowohl bei Männern als auch bei Frauen.

		ESC Score																							
		Frauen								Alter (Jahre)	Männer														
Systolischer Blutdruck (mm Hg)		Nichtraucherinnen				Raucherinnen						Nichtraucher				Raucher									
		4	5	6	7	8	9	10	11	12		13	14	15	16	17	18	19							
Systolischer Blutdruck (mm Hg)	180	4	5	6	6	7	9	9	11	12	14	Alter (Jahre)	8	9	10	12	14	15	17	20	23	26			
	160	3	3	4	4	5	6	6	7	8	10		5	6	7	8	10	10	12	14	16	19			
	140	2	2	2	3	3	4	4	5	6	7		4	4	5	6	7	7	8	9	11	13			
	120	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4		2	3	3	4	5	5	5	6	8	9			
	180	3	3	3	4	4	5	5	6	7	8		65	5	6	7	8	9	10	11	13	15	18		
	160	2	2	2	2	3	3	4	4	5	5			3	4	5	5	6	7	8	9	11	13		
	140	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4			2	3	3	4	4	5	5	6	7	9		
	120	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3			2	2	2	3	3	3	4	4	5	6		
	180	1	1	2	2	2	3	3	3	4	4			60	3	4	4	5	6	6	7	8	10	12	
	160	1	1	1	1	1	2	2	2	3	3				2	2	3	3	4	4	5	6	7	8	
	140	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2				1	2	2	2	3	3	3	4	5	6	
	120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1				1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	
180	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	55	2			2	3	3	4	4	4	5	6	7		
160	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1		1			1	2	2	2	2	3	3	4	5		
140	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1		1			1	1	1	2	2	2	2	3	3		
120	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		1			1	1	1	1	1	1	2	2	2		
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		50	0		1	1	1	1	1	1	1	2	2		
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0		0	0	1	1	1	1	1	1	1		
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0		0	0	0	0	0	1	1	1	1		
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			0		0	0	0	0	0	0	0	1	1		
180	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			40	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2		
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	0	1	1	1	1	1	1	1		
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	1	1	1	1		
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				0	0	0	0	0	0	0	0	1	1		
		4	5	6	7	8	4	5	6	7	8					4	5	6	7	8	4	5	6	7	8

Abbildung 2: ESC-Score der European Society of Cardiology zur Ermittlung des 10-Jahres-Risikos für das Auftreten eines tödlichen kardiovaskulären Ereignisses.<sup>14</sup> Quelle: [Perk et al., 2012]

Die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA)<sup>15</sup> der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie empfiehlt die beiden letztgenannten Scoring-Systeme zur Anwendung.

Problematisch in diesem Zusammenhang ist, dass in der Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators keiner der beiden Scores verwendet wurde. Die Autoren der Meta-Analyse haben ein eigenes Berechnungsprinzip für die Bestimmung des kardiovaskulären Risikos entwickelt. Sie ermitteln das 5-Jahres-Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis insgesamt (fatale und nicht-fatale Ereignisse zusammen), während der ESC-Score ein 10-Jahres-Risiko für ein tödliches Ereignis ermittelt. Auch wird im ESC-Score das Gesamtcholesterin verwendet, in

<sup>13</sup> Zu diesen Ländern werden von der ESC folgende Länder gezählt: Andorra, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Grossbritannien, Irland, Island, Italien, Luxemburg, Malta, Monaco, Niederlande, Norwegen, Portugal, San Marino, Slowenien, Spanien, Schweden, Schweiz und Zypern.  
<sup>14</sup> Beispiel für die Risikoermittlung: ein 55-jähriger nichtrauchender Mann mit einem Blutdruck von 120 mmHg und einem Cholesterinwert von 5 mmol/l hat ein 1%-Risiko, in den nächsten 10 Jahren an einem kardialen Ereignis zu sterben.  
<sup>15</sup> Die AGLA fördert die Primär- und Sekundärprävention sowie die optimale Behandlung der Atherosklerose und Atherothrombose in der Schweiz; sie wird von 13 massgeblichen Pharmafirmen gefördert, zu denen fast alle Statinhersteller gehören.

---

der Meta-Analyse hingegen das LDL-Cholesterin<sup>16</sup>. Inwiefern das Berechnungsprinzip in der Meta-Analyse zu einer vergleichbaren Klassifizierung wie der ESC-Score (oder des PROCAM Score) führt, ist noch nicht untersucht oder validiert worden.

Des Weiteren ist aus Abbildung 2 ersichtlich, dass für das Risiko sowohl das Alter als auch das Geschlecht einen massgeblichen Einfluss auf das Risiko haben: bei einem 40-jährigen Raucher mit einem Blutdruck von 120 mmHg und einem Cholesterinwert von 6 mmol/l beträgt das kardiale Risiko unter 1%, bei einem 65-jährigen beträgt es bei gleicher Konstellation ca. 6%. Für Frauen gelten analoge Unterschiede. In der Meta-Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators werden jedoch keine detaillierten Angaben zu Geschlechtsverteilung und Altersstruktur der Studienteilnehmenden getroffen, sondern die Ergebnisse auf die Gesamtpopulation bezogen. Dies erschwert die Interpretation der Ergebnisse erheblich.

## 2. Compliance mit der Behandlung

In den RCTs wird (wie zu erwarten) von einer hohen Compliance mit der Behandlung berichtet (oft über 90%). In der realen Versorgungssituation werden aber nur sehr viel geringere Compliance-Raten erreicht: Berichtet werden 60% Medikamenteneinnahme im ersten Jahr, 45% nach dem zweiten Jahr, 40% nach dem dritten und den folgenden Jahren ([Greving et al., 2011; Helin-Salmivaara et al., 2008; Zhang et al., 2013]). Diese Einschätzung einer niedrigeren Compliance bei der Statineinnahme als in den RCTs wird von den konsultierten Fachspezialisten auch für die Schweiz bestätigt.

Dies hat eine erhebliche Auswirkung auf die auf Basis der RCTs errechnete "number-needed-to-treat (NNT)": Wenn die Compliance in der "real-world" lediglich 50% beträgt, verdoppelt sich unter "real-world"-Bedingungen die NNT, da die NNT, die in den RCTs ermittelt wurde, ja von (nahezu) 100% Compliance ausgeht.

## 3. Externe Validität der eingeschlossenen Studien

Mit externer Validität wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse, die in einer Studienpopulation erhoben werden, auf die Population in der Versorgungswirklichkeit bezeichnet. Diese "Verallgemeinerungsfähigkeit" ist also nur gegeben, wenn sich die Studienpopulation von der Zielpopulation für eine Behandlung nicht wesentlich unterscheidet. Wie die folgenden Ausführungen zeigen, ist dies bezüglich verschiedener Parameter nicht gegeben. Eine Generalisierbarkeit der Studienresultate auf die Gesamtbevölkerung ist weder nachgewiesen noch widerlegt.

In der Schweiz sind 62% der Personen mit einer Statinbehandlung über 65 Jahre alt und nur 22% sind in der Altersgruppe von 55-64 Jahre<sup>17</sup>. In den meisten Studien zur Statinbehandlung, die in den Meta-Analysen eingeschlossen waren, war das Durchschnittsalter jedoch unter 60

---

<sup>16</sup> Eine Umrechnung ist ohne Kenntnis der anderen Lipidparameter (HDL-Cholesterin und Triglyceride) nicht möglich.

<sup>17</sup> Gemäss Informationen des Verbandes Intergenerika. Die Daten beruhen auf einer Analyse von IMS Health, 4.Quartal 2012. Bei den Angaben zum Durchschnittsalter ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Zahlen sowohl die Primär- als auch die Sekundärprävention umfassen.

Jahren. Der Raucheranteil in der Schweiz bei den 55- bis 64-jährigen liegt bei 25.1% (beide Geschlechter).

Tabelle 3 zeigt die Zusammenstellung der Kernmerkmale der Studienteilnehmenden auf, auf denen die Auswertung der Subgruppe von Patienten mit einem niedrigen Risiko für ein künftiges kardiales Ereignis durch die Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators im Wesentlichen beruhte (Anhang A2, Nr. 2, 5, 16, 21, 27). Das Durchschnittsalter ist also deutlich geringer als in der schweizerischen Patientenpopulation, der Raucheranteil in der Schweiz hingegen höher als in dreien der eingeschlossenen Studien.

Studie (Anzahl Teilnehmende)	Durchschnittsalter (Jahre)	Anteil Männer (%)	Anteil Raucher (%)	Mittl. syst. Blutdruck (mmHg)	LDL- Cholesterin initial (mmol/l)	Senkung <sup>1</sup> des LDL-Cholest. (mmol/l) um
AFCAPS/TexCAPS (n=6'605)	58	85	13	138	3.9	0.93
ASCOT-LLA (n=8'715)	63	81	33	164	3.4	1.06
JUPITER (n=17'802)	66	62	16	134	2.8	1.40
MEGA (n=7'832)	58	31	21	132	4.0	0.73
WOSCOPS (n=5'981)	55	100	44	136	5.0	1.30

<sup>1</sup>Senkung absolut in der Behandlungsgruppe bezogen auf den Initialwert (angegeben in der links benachbarten Spalte)

**Tabelle 3: Kernmerkmale Teilnehmer(innen) in 5 Statin-Studien zur Primärprävention (gemäss [Ray et al., 2010])**

Auf die Bedeutung der Geschlechtsverteilung wurde bereits hingewiesen. Hierzu liegen allerdings keine Daten aus der Schweiz, sondern nur aus der allgemeinen Literatur vor [Cho et al., 2008; Petretta et al., 2010].

Die MEGA-Studie (vgl. Anhang A2, Nr. 21) wurde in Japan durchgeführt und es ist unklar, wie weit sich die Ergebnisse aus dieser Studienpopulation auf eine europäisch-kaukasische Population übertragen lassen.

Die JUPITER-Studie (vgl. Anhang A2, Nr. 16) nimmt darüber hinaus eine Sonderstellung ein. Zielpopulation für eine Behandlung mit dem Wirkstoff Rosuvastatin waren nicht primär Personen mit einem erhöhten Cholesterinwert, sondern Personen mit einem erhöhten Entzündungspara-

---

meter im Blut, dem sogenannten "hoch-sensitiven C-reaktiven Protein (hs-CRP)". Die Autoren postulieren, dass der durch dieses Marker-Protein angezeigte Entzündungsprozess ursächlich für die Entwicklung einer Atheromatose sei (die ihrerseits zu Gefässverengungen und damit zu kardiovaskulären Ereignissen führt). Dieser kausale Zusammenhang ist in der Literatur jedoch nicht unumstritten [Elliott et al., 2009; Danesh et al., 2004]. Auch von der methodischen Seite wurde die Studie vielfach kritisiert<sup>18</sup>. Auch hier stellt sich die Frage der Übertragbarkeit von Ergebnissen einer amerikanischen Studienpopulation auf schweizerische Verhältnisse (zum Beispiel betrug der durchschnittliche Body-Mass-Index (BMI) sowohl in der Behandlungs- als auch in der Kontrollgruppe über 28<sup>19</sup>).

#### 4. Weitere Effekte

Des Weiteren ist zu berücksichtigen, dass die in den Meta-Analysen beschriebene erwünschte Wirkung nur eine allgemeine Aussage zur Wirksamkeit der Substanzklasse "Statine" darstellt, auf Grundlage der Ergebnisse aber keine Detailaussage zu einem der sechs in der Schweiz verordnungsfähigen Wirkstoffe getroffen werden kann. "Head-to-Head"-Vergleiche zwischen den einzelnen Wirkstoffen sind ausserordentlich selten in der Literatur zu finden (z.B. [Cannon et al., 2004; Deedwania et al., 2007; Green et al., 2013; Nicholls et al., 2011; Pedersen et al., 2005]) und Studien mit sogenannten "harten Endpunkten" (z.B. Mortalität) bestehen gemäss Aussage der konsultierten Fachspezialisten nur für Pravastatin, Simvastatin und Atorvastatin.

Die in den Meta-Analysen eingeschlossenen Studien haben (mit einer Ausnahme -JUPITER-, s. oben) explizit nur die Wirkung der Statine über den Mechanismus der Lipidsenkung (Senkung der LDL-Cholesterinfraktion) untersucht. In der Literatur sind jedoch auch sogenannte "pleiotrope" Mechanismen beschrieben, die über die Lipidsenkung hinaus auf anderen biochemischen Wegen zu einer Senkung des kardiovaskulären Ereignisrisikos beitragen könnten. Postuliert werden unter anderem entzündungshemmende und immunmodulatorische Effekte [Rutishauser., 2008; Nordmann et al., 2012]. Es bestehen auch erste Hinweise auf einen Krebsprotektiven Effekt, der aber noch weiterer Untersuchungen und Bestätigungen bedarf [Nielsen et al., 2012]. Eine abschliessende Beurteilung der Bedeutung und eine Quantifizierung des Effektes der pleiotropen Mechanismen sind zu diesem Zeitpunkt jedoch noch nicht möglich.

Bedeutsam für die Beurteilung der erwünschten Wirkung der Statine ist auch die Tatsache, dass die in den Meta-Analysen aufgezeigte Grössenordnung der Wirkung auch mit anderen, nicht-pharmakologischen Massnahmen erreicht werden kann. So führte eine veränderte Importpolitik von Speiseöl (von Palmöl zu Sojaöl) auf der Insel Mauritius zu einer durchschnittlich 0.8 mmol/l -Reduktion des Gesamtcholesterins in der Bevölkerung, ohne dass dies mit Mehrkosten oder der Notwendigkeit einer Statinverschreibung einhergegangen wäre [Dowse et al., 1995]. Becker et al. konnten in einem kleinen RCT zeigen, dass eine Änderung des Lebensstils und Nahrungsergänzung mit rotem Reis und Fischöl zu der gleichen Senkung von LDL-Cholesterin führt wie

---

<sup>18</sup> (Vgl. N Engl J Med 360 (10), March 5, 2009, S. 1038 -1041)

<sup>19</sup> Der durchschnittliche BMI in der Schweiz beträgt 24.2 (Jahr 2007, Quelle: BFS)

---

eine Behandlung mit 40 mg Simvastatin [Becker et al., 2008]. Der günstige Einfluss von sportlicher Aktivität auf die Blutfettspiegel ist seit Jahren bekannt und in zahlreichen Studien dokumentiert worden (z.B. [Kelley et al., 2012; Lira et al., 2012; Simprini et al., 2012; Vasankari et al., 1998; Williams et al., 2013]).

Ebenfalls ist zu berücksichtigen, dass die Umsetzung der Ergebnisse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators zu einer erheblichen "Medikalisierung" der Bevölkerung führen würde, da viele Menschen über 50 Jahre ein 10-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung von > 10% aufweisen [Ebrahim et al., 2012]. Auch ist ein 10%iges Risiko für ein kardiales Ereignis bei einem 50-jährigen anders zu beurteilen, als bei einem 70-jährigen.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Meta-Analysen darauf hinweisen, dass Statine zur Primärprävention kardialer Erkrankungen auch in der Personengruppe wirksam sind, bei der das vorhergesagte Risiko für ein kardiales Ereignis in den kommenden Jahren als gering (unter 10%) einzustufen ist. Die Grösse des Effektes in einer Schweizer Population ist jedoch auf Basis der heute zur Verfügung stehenden Evidenz nicht quantifizierbar.

## 2.2 Unerwünschte Wirkungen

Häufigste Nebenwirkungen der Statine sind Veränderungen der (laborchemischen) Leberwerte und Myopathien (Muskelschädigungen) unterschiedlichen Ausmasses [Armitage., 2007]. Hierbei wird üblicherweise zwischen *Myalgien* (Muskelschmerzen ohne laborchemische Veränderungen), der *Myositis* (Muskelbeschwerden mit Muskelschwäche und laborchemischen Veränderungen) und der *Rhabdomyolyse* (Auflösung und Zerstörung von Muskelfasern) unterschieden. Letztere ist die ausgeprägteste Form der Muskelschädigung und stellt eine schwere Komplikation dar, die Grund für eine Hospitalisation sein oder sogar zum Tode führen kann. Sie stellt jedoch ein sehr seltenes Ereignis dar. In den Studien wurden aber auch weitere Nebenwirkungen untersucht.

### **Studienergebnisse**

Gemäss der Cochrane-Analyse [Taylor et al., 2013] ergaben sich bezüglich Myalgien und Rhabdomyolyse keine Unterschiede zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe (RR 1.03, 95% Konfidenzintervall 0.97 – 1.09). Eine weitere Meta-Analyse von 35 RCTs mit 74'102 Teilnehmenden mit einem follow-up von 1.5 bis 65 Monaten (im Mittel 17 Monate) fand ebenfalls keinen signifikanten Anstieg des Risikos für Myalgien oder Rhabdomyolyse unter Statinbehandlung [Kashani et al., 2006]. Die *National Lipid Association Statin Safety Task Force* bestimmte 2006 aus einem Pool von 180'000 Personenjahren die Rate für Myopathien zu 4 Patienten pro 100'000 Personenjahre und für die Rhabdomyolyse zu 1.6 Patienten pro 100'000 Personenjahre [McKenney et al., 2006]. Diese Ergebnisse werden im Trend durch die Ergebnisse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators bestätigt [Mihaylova et al., 2012].

Auch fanden sich in 11 rapportierenden Studien keine Unterschiede hinsichtlich der Entwicklung einer Krebserkrankung (RR 1.0, 95% Konfidenzintervall 0.97 – 1.03), was zuvor häufig



---

postuliert wurde [Taylor et al., 2013]. Gemäss einer Meta-Analyse von McKinney und Kostis ergibt sich auch kein höheres Risiko für intrazerebrale Blutungen [McKinney et al., 2012].

Allerdings wird ein Anstieg der Inzidenz von Diabetes mellitus im Zusammenhang mit einer Statinbehandlung beschrieben. Eine Meta-Analyse von Sattar et al. zeigte einen 9%igen Anstieg auf (Hazard Ratio (HR) 1.09, 95% Konfidenzintervall 1.02 – 1.17) [Sattar et al., 2010]. Die Autoren berechneten eine Quote von einem neuen Fall von Diabetes pro 1'000 Personenjahre Statinbehandlung. Die Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators beobachteten in den Studien zur Primärprävention eine Diabetesinzidenz von 5% über 5 Jahre [Mihaylova et al., 2012]. Das Risiko für eine Diabeteserkrankung ist bei den Wirkstoffen unterschiedlich. Verglichen mit Pravastatin ist das Inzidenz-Risiko höher für Atorvastatin (adjustierte Hazard Ratio HR 1.22, 95% Konfidenzintervall 1.15 – 1.29), Rosuvastatin (adjustierte Hazard Ratio HR 1.18, 95% Konfidenzintervall 1.10 – 1.26) und Simvastatin (adjustierte Hazard Ratio HR 1.10, 95% Konfidenzintervall 1.04 – 1.17). Kein erhöhtes Risiko fand sich hingegen für Fluvastatin [Carter et al., 2013].

Diskutiert wird auch die Möglichkeit einer nierenschädigenden Wirkung höherer Dosen [Dormuth et al., 2013], was aber für die Dauerbehandlung noch untersucht werden muss. In der Literatur sind zahlreiche weitere unerwünschte Wirkungen postuliert worden, die in einem Zusammenhang mit Statinen stehen könnten<sup>20</sup>. Ein kausaler Zusammenhang ist aber schwer nachzuweisen.

Gemäss den Studienergebnissen kann insgesamt von einer hohen Sicherheit und einer befriedigenden Verträglichkeit von Statinen ausgegangen werden.

## Diskussion

Bei der Interpretation der Studienergebnisse zu den unerwünschten Wirkungen ist zu berücksichtigen, dass diese unter kontrollierten Studienbedingungen in selektierten Studienpopulationen erhoben wurden. So wird die Rate der Myalgien in den RCTs in der Regel mit 8-9% angegeben, unter "real-world"-Bedingungen liegt diese Zahl höher. So wurde zum Beispiel in einer retrospektiven Beobachtungsstudie die Rate der Myalgien mit 17% angegeben [Zhang et al., 2013]. Allerdings ist es sehr schwierig, ein diffuses Symptom wie die Myalgie immer korrekt und kausal mit Statinen in Zusammenhang zu bringen. Dieser Zusammenhang wird von den Patientinnen und Patienten selbst aber oft hergestellt, was die niedrigen Compliance-Raten in der "real world" mit zu erklären vermag. Die Rhabdomyolyse ist als ein sehr seltenes Ereignis einzustufen; ein nephrotoxischer Effekt muss noch als fraglich gelten, das Diabetes-Risiko ist insgesamt als moderat einzustufen, aber sicherlich zu berücksichtigen. Für die Sekundärprävention herrscht (auch nach Meinung der konsultierten Fachspezialisten) Einigkeit, dass die positiven Wirkungen die potenziellen unerwünschten Wirkungen bei weitem aufwiegen. In der Primärprävention, bei der ja eigentlich gesunde Personen behandelt werden (aber eben mit einem

---

<sup>20</sup> Genannt werden zum Beispiel: Anämie, Anorexie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Tinnitus, Hautausschlag, akute Bauchspeicheldrüsenentzündung, cholestatischer Ikterus (Gelbsucht).

---

Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung respektive ein kardiovaskuläres Ereignis), ist den potenziellen unerwünschten Wirkungen eine andere Aufmerksamkeit zu schenken und in der Abwägung zu berücksichtigen.

## 2.3 Bestimmung der Wirkung in QALY

Für die Bestimmung der Wirkung der Statine in QALY und das Wirkungsmodell stehen die Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung im Vordergrund, die eben noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, aber ein bis zu 10%iges Risiko aufweisen, ein solches Ereignis in den nächsten 5 Jahren zu erleiden. Dies reflektiert die Studienpopulation in der Analyse der Cholesterol Treatment Trialists' Collaborators. Bei der teilnehmenden Personen-Gruppe ist nun zu unterscheiden zwischen

- (1) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die kein kardiovaskuläres Ereignis erleiden und die normale Lebenserwartung erreichen.
- (2) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden, dieses Ereignis aber überleben.
- (3) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden und daran versterben.

Bei allen drei Gruppen müssen die Personen mit einer Statineinnahme mit den Personen verglichen werden, die keine Statine erhalten.

Ziel der präventiven Statinverschreibung ist die Vermeidung respektive Reduktion der Inzidenz fataler und nicht-fataler kardiovaskulärer Ereignisse.

### **Lebensqualität**

Ein kardiovaskuläres Ereignis beeinflusst die Lebensqualität. Je nach Art des Ereignisses kann die Beeinträchtigung der Lebensqualität sehr deutlich (z.B. bei einem Schlaganfall mit verbleibenden Lähmungen) oder eher moderat ausfallen (z.B. bei einem nicht ausgedehnten Herzinfarkt). Die Statineinnahme selbst beeinflusst die Lebensqualität hingegen nicht direkt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung (in den meisten Fällen eine diffuse Myalgie) wird in den meisten Fällen ein Behandlungsabbruch (oft von Seiten des Patienten) oder eine Umstellung auf ein anderes Präparat erfolgen, so dass ein dauerhaft negativer Einfluss auf die Lebensqualität zu verneinen ist.

Gemäss Methodik des Swiss Medical Board wird zur Beurteilung der Lebensqualität der Karnofsky-Index verwendet; dies im Bewusstsein, dass die Verwendung dieses Indexes in der Regel eine starke Vereinfachung darstellt, da es sich um eine rein "funktionale" Skala handelt, die emotionale Aspekte unberücksichtigt lässt. Andererseits bietet der Karnofsky-Index eine eher "objektivierbare" Messgrösse für Vergleiche in Hinblick auf die Entscheidungsgrundlagen aus Sicht der obligatorischen Krankenpflegeversicherung (OKP).

Wert	Beschreibung
1.0	Keine Beschwerden, keine Zeichen der Krankheit.
0.9	Fähig zu normaler Aktivität, kaum oder geringe Symptome.
0.8	Normale Aktivität mit Anstrengung möglich. Deutliche Symptome.
0.7	Selbstversorgung. Normale Aktivität oder Arbeit nicht möglich.
0.6	Einige Hilfestellung nötig, selbständig in den meisten Bereichen.
0.5	Hilfe und medizinische Versorgung wird oft in Anspruch genommen.
0.4	Beträchtlich behindert. Qualifizierte Hilfe praktisch täglich benötigt.
0.3	Schwerbehindert. Hospitalisation erforderlich.
0.2	Schwerkrank. Intensive medizinische Maßnahmen erforderlich.
0.1	Moribund. Unaufhaltsamer körperlicher Verfall.
0.0	Tod.

Tabelle 4: Karnofsky-Index [Karnofsky et al., 1949]

### 2.3.1 Annahmen und Berechnungen

Zur Erstellung des Wirkungsmodells wird auf die Ergebnisse des Reviews der Cholesterol Treatment Trialists Collaborators zurückgegriffen [Mihaylova et al., 2012], obwohl (wie in Kapitel 2.1.2 ausführlich dargelegt) die direkte Übertragbarkeit der Ergebnisse nicht nachgewiesen ist:

- Gemäss Review führt eine Statingabe bei Personen, deren 5-Jahres-Risiko für das Auftreten eines kardialen Ereignisses unter 10% liegt, zu einer Senkung des Risikos für ein grösseres kardiovaskuläres Ereignis (nicht-fataler und fataler Myokardinfarkt, Revaskularisationsbehandlung oder Schlaganfall). Eine Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um jeweils 1.0 mmol/l pro 1'000 über 5 Jahre behandelten Personen führt zu 11 vermiedenen grossen kardiovaskulären Ereignissen. Es wird angenommen, dass eine solche Senkung des Cholesterinspiegels mit einem standarddosierten Statinpräparat erreicht wird.

Darüber hinaus sind folgende, Schweiz-spezifische Zahlen zu berücksichtigen:

- Gemäss Bundesamt für Statistik erlitten im Jahr 2011 13'860 Personen einen Myokardinfarkt. Bei den Männern verlief dieser in 17.4% der Fälle, bei Frauen in 24.2% der Fälle tödlich. Es wird hier vereinfacht postuliert, dass 20% aller kardiovaskulären Ereignisse (also auch der Schlaganfälle) tödlich verlaufen. Unter Bezug auf die obgenannte Anzahl der vermiedenen 11 Fälle werden also zwei fatale Ereignisse und neun nicht-fatale Ereignisse vermieden.

Für die Bestimmung der QALY werden darüber hinaus folgende Annahmen getroffen:

- Die Lebensqualität ohne Eintritt eines kardiovaskulären Ereignisses beträgt 1.0 auf dem Karnofsky-Index (Gruppe 1).
- Die Lebensqualität bei Eintritt eines nicht-fatalen Ereignisses ist für die restliche Zeit auf 0.8 auf dem Karnofsky-Index reduziert. Der Wert ist als zusammenfassender Mittelwert zu verstehen, der sowohl die Patienten mit grösseren Einschränkungen nach einem Schlaganfall als auch die Patienten ohne Symptome nach einem nicht-ausgedehnten Herzinfarkt umfasst (Gruppe 2).
- Die Lebensqualität bei Eintritt eines fatalen Ereignisses ist für die restliche Zeit auf 0 auf dem Karnofsky-Index reduziert (Gruppe 3). Es wird die vereinfachende Annahme getroffen, dass die Ereignisse in der Mitte des Beobachtungszeitraums stattfinden.

Graphisch lässt sich das Wirkungsmodell wie folgt darstellen:

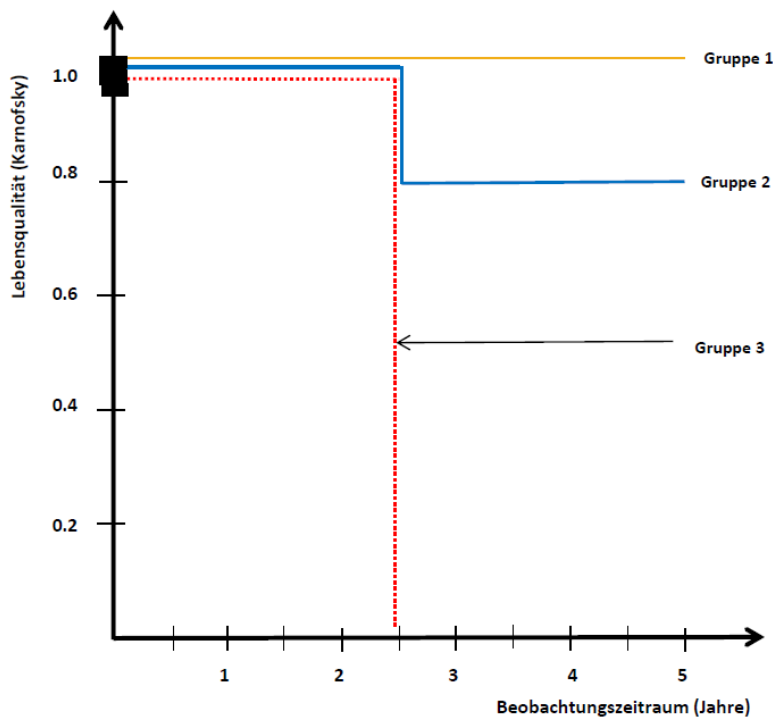


Abbildung 3: Wirkungsmodell

Unter Berücksichtigung dieser getroffenen Annahmen und bezogen auf einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren berechnet sich die Wirkung W der präventiven Statineinnahme wie folgt:

W pro 1'000 Personen=

2 Personen (vermiedene fatale Ereignisse) x 2.5 Jahre x 1.0 (LQ) = 5.0 QALY

9 Personen (vermiedene nicht-fatale Ereignisse) x 2.5 Jahre x 0.2 (Lebensqualitätsverlust)  
= 4.5 QALY.

Zusammengenommen führt die Statineinnahme über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren zu einer Gesamtwirkung W von

$5 + 4.5 = 9.5$  QALY oder **0.0095 QALY pro Person**

### 3 Kosten

Bei den vorliegenden Berechnungen werden die direkten Kosten berücksichtigt, d.h. sämtliche Kosten<sup>21</sup>, welche bei der Diagnose und einer allfälligen Behandlung einer Person anfallen. Dazu gehören sämtliche Kosten für Spitalaufenthalte, ärztliche Konsultationen, Diagnostik und Behandlung. Damit umfassen die direkten Kosten sämtliche Aufwendungen, die bei den Kostenträgern im Gesundheitswesen anfallen (d.h. bei Versicherungen, Kantonen, Patienten (Selbstbehalt, Franchise)). Die indirekten Kosten (z.B. infolge Arbeitsausfalls) sind in dieser Untersuchung nicht gesondert analysiert worden. Das Auftreten und die Behandlung eines kardiovaskulären Ereignisses fallen ganz überwiegend in einen Lebensabschnitt, in dem die betroffenen Patienten nicht mehr im Erwerbsleben stehen.

Die intangiblen Kosten werden teilweise durch die Berücksichtigung der Lebensqualität abgedeckt. Sie werden hier nicht gesondert berücksichtigt, sondern im Kapitel zu den ethischen Erwägungen behandelt.

Darüber hinaus sind bei dieser Fragestellung die durch die präventive Behandlung vermiedenen Behandlungskosten zu berücksichtigen. Anders als z.B. bei Screeningmassnahmen, bei denen nur eine frühzeitige(re) Diagnose gestellt, aber nicht das Auftreten der Krankheit an sich verhindert wird, ist das Ziel der präventiven Statinverschreibung, das Auftreten eines unerwünschten Ereignisses zu vermeiden (analog zu einer Impfung).

#### 1. Kosten von (vermiedenen) kardio-vaskulären Ereignissen:

Die Behandlungskosten für kardio-vaskuläre Ereignisse können auf Basis einer Publikation von Pletscher et al. für die Schweiz wie folgt geschätzt werden [Pletscher et al., 2013]: sie betragen im Mittel CHF 8'500.- für ein fatales Ereignis und CHF 25'000.- für ein nicht-fatales Ereignis im ersten Jahr.

Des Weiteren müssen die Follow-up-Kosten für ein nicht fatales Ereignis nach dem ersten Jahr berücksichtigt werden. Diese sind bei einem Schlaganfall und einem überlebten Herzinfarkt naturgemäss sehr unterschiedlich. Es wird hier vereinfacht davon ausgegangen, dass diese Kosten im Durchschnitt den Kosten eines moderat hilfsbedürftigen Patienten entsprechen und CHF 8'000.- / Jahr betragen [Pletscher et al., 2013]. Diese Kosten fallen für 1.5 Jahre an und betragen CHF 8'000.- x 1.5 Jahre = CHF 12'000.-. Zusammen mit den Kosten im ersten Jahr fallen für ein nicht-fatales Event also CHF 25'000.- + 12'000.- = CHF 37'000.- an.

---

<sup>21</sup> Gemäss der ökonomischen Theorie müsste korrekterweise zwischen "Kosten" und "Preis" differenziert werden. Kosten sind durch einen Produktionsprozess bestimmt (zum Beispiel der bei einem Leistungserbringer entstehende Aufwand an Sachmitteln und Personalkosten), während Preise tarifarisch festgelegt sind (zum Beispiel die Vergütung einer Leistung durch die Kostenträger). Aus Gründen der Vereinfachung wird hier durchgängig der Begriff Kosten verwendet, obwohl in den meisten Fällen "Preis" der zutreffendere Begriff wäre.

Die Gesamtsumme der vermiedenen Kosten auf Grund einer Statinverschreibung über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren betragen somit

CHF (2 x 8'500) + (9 x 37'000) = CHF 350'000 pro 1'000 Personen, oder **CHF 350.- pro Person.**

## 2. Kosten der Statinbehandlung

Diesen eingesparten Kosten durch eine Statinbehandlung sind die Kosten der Statinabgabe gegenüberzustellen. In der Schweiz sind zurzeit sechs Wirkstoffe auf der Spezialitätenliste zugelassen. Die folgende Tabelle fasst fünf<sup>22</sup> dieser Wirkstoffe mit den Tageskosten und Marktanteilen zusammen<sup>23</sup>.

Wirkstoff	Tagestherapiekosten Originalpräparat (CHF)	Anteil Originalpräparat an der Wirkstoffverschreibung	Tagestherapiekosten Generikum (CHF)	Anteil Generikum an der Wirkstoffverschreibung	Durchschnittliche Tagestherapiekosten Wirkstoff (CHF)	Durchschnittliche Jahrestherapiekosten Wirkstoff (CHF)	Marktanteile Wirkstoff
Atorvastatin 40 mg	1.66	0.20	0.70	0.80	0.89	325.58	0.35
Fluvastatin 80 mg	0.96	0.20	0.77	0.80	0.81	294.92	0.02
Pravastatin 40 mg	1.10	0.20	0.88	0.80	0.92	337.26	0.17
Rosuvastatin 10 mg	1.49	1.00		0.00	1.49	543.85	0.20
Simvastatin 40 mg	0.99	0.20	0.90	0.80	0.92	335.07	0.20
<b>Gesamtkosten (CHF) Statintherapie pro Jahr und Patient</b>						<b>352.97</b>	

Die Marktanteile der Wirkstoffe summieren sich nicht zu 100%, da in 6% der Fälle eine "übrige Statintherapie" erfolgt, wahrscheinlich mit Kombinationspräparaten. Für Rosuvastatin ist zurzeit in der Schweiz kein Generikum erhältlich.

*Tabelle 5: Gewichtete Kosten der Statinpräparate in der Schweiz*

Statine sind verschreibungspflichtige Medikamente. Somit ist von mindestens zwei Arztbesuchen pro Jahr auszugehen, zusätzlich von Kosten für Laborbestimmungen (Messung des Cholesterins, eventuell Monitoring von Leberwerten (z.B. ALAT – Alanin-Aminotransferase) oder anderen Laborwerten (z.B. CK – Kreatininkinase)<sup>24</sup>. Diese Kosten werden summarisch zu CHF 120.- angenommen. Damit ergibt sich ein Jahresbehandlungspreis von CHF 470.- pro Person, der über 5 Jahre aufgewendet werden muss. **Die Kosten der Statinbehandlung über 5 Jahre betragen also insgesamt CHF 2'350.- pro Person.**

## 3. Gesamtkosten

Zur Erzielung der erwünschten Wirkung W (vgl. Kapitel 2.3.1) müssen also die Kosten der Statinbehandlung von CHF 2'350.- abzüglich der Kosten für vermiedene kardio-vaskuläre Ereignisse von CHF 350.- aufgewendet werden.

**Die Gesamtkosten über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren betragen somit CHF 2'000 pro Person.**

<sup>22</sup> Seit Ende 2012 / Beginn 2013 ist zusätzlich Pitavastatin in die Spezialitätenliste aufgenommen worden. Für diesen Wirkstoff lagen zum Zeitpunkt der Berichterstellung noch keine Marktdaten vor. Gemäss Mitteilung des Herstellers Eli-Lilly beträgt die typische Dosierung 2 mg/Tag, was mit Tageskosten von CHF 1.16 (Fabrikabgabepreis) einhergeht.

<sup>23</sup> Die Daten wurden freundlicherweise vom Verband Intergenerika zur Verfügung gestellt. Sie beruhen auf einer Analyse von IMS Health aus dem 4. Quartal 2012

<sup>24</sup> Laut Empfehlungen der AGLA, www.agla.ch

---

## 4 Gegenüberstellung von Kosten und Wirkung

### 4.1 Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis

Mit einer Statinbehandlung bei Personen, die noch kein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben und die ein bis zu 10%iges Risiko für ein solches Ereignis in den nächsten 5 Jahren aufweisen, lässt sich über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren eine Wirkung  $W$  von 0.0095 QALY erzielen.

Zum Erzielen dieser Wirkung müssen über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren CHF 2'000 aufgewendet werden.

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beträgt somit

CHF 2'000.- / 0.0095 QALY = CHF 210'000.- pro QALY (gerundet).

Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis fällt in einen ungünstigen Bereich.

### 4.2 Diskussion

In den vergangenen Jahren sind zahlreiche Studien zur Kostenwirksamkeit der Statintherapie veröffentlicht worden, auch zur Kosteneffektivität in der Primärprävention [Huse et al., 1998; Johannesson., 2001; Mihaylova et al., 2012; Pickin et al., 1999; Pignone et al., 2006; Prosser et al., 2000; Ward et al., 2007; Rosiani et al., 2006]. Alle Studien fanden deutlich niedrigere Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse<sup>25</sup>.

Eine der neuesten veröffentlichten Studien [Greving et al., 2011] berechnete für die Niederlande ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis einer Behandlung mit Simvastatin von € 35'000.- / QALY (CHF 42'000.- / QALY) für Männer im Alter von 55 Jahren mit einem 10-Jahres-Ereignisrisiko von 10%. Die Studie weist aber auch auf die Hauptfaktoren hin, die das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beeinflussen: Erstens die Kosten der Statine, die in den unterschiedlichen Ländern erheblich variieren. Je tiefer diese Kosten liegen, desto günstiger liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. Zweitens (aber in geringerer Masse) die Compliance mit der Therapie<sup>26</sup>. Das günstige Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis ergibt sich in der Studie von Greving et al. also vor allem dadurch, dass in den Niederlanden die Jahreskosten für eine Statintherapie mit Simvastatin lediglich € 9.- (CHF 10.80) betragen (s. Tabelle 6), in der Schweiz jedoch € 280.- (CHF 335.-). Oder mit anderen Worten: Wären die Kosten für die Statinpräparate in der Schweiz tiefer,

---

<sup>25</sup> Ein HTA-Bericht aus Deutschland aus dem Jahr 2005 behandelt lediglich die Frage der Wirksamkeit von Statinen (insbesondere Atorvastatin, macht aber keine Aussage zum Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis (IQWiG, 2005).

<sup>26</sup> Da unter "real-world"-Bedingungen die Compliance viel niedriger ist, als in den RCTs beschrieben (und ca. die Hälfte der Compliance in den RCTs beträgt), verdoppelt sich die im Review errechnete "number-needed-to treat" für ein (nicht)-fatales Ereignis zur Erzielung des gewünschten Effekts. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis würde sich weiter in einen ungünstigen Bereich verschieben. Ein weiterer Grund für Unterschiede sind aber auch die zahlreichen Annahmen, die in der obigen Berechnung (siehe Kapitel 2.3.1) zwangsläufig vorgenommen werden mussten und mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht identisch mit den Annahmen in anderen Studien sind, z.B. der Annahme, dass fatale Ereignisse nach der Hälfte der Zeit eintreten.



würde das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis günstiger ausfallen. Würden sie z.B. auf niederländisches Preisniveau sinken, würde das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis CHF 32'000.- pro QALY betragen.

Land	Jahrestherapiekosten für Simvastatin 40 mg in €	Quelle
Canada	199	<a href="http://www.canardarxdrugs.net/drugprice/index.html">http://www.canardarxdrugs.net/drugprice/index.html</a>
Dänemark	22	<a href="http://www.medicinpriser.dk">http://www.medicinpriser.dk</a>
Deutschland	116	<a href="http://www.gelbe-liste.de">http://www.gelbe-liste.de</a>
Norwegen	104	<a href="http://legemiddelverket.no/custom/Prepatsok">http://legemiddelverket.no/custom/Prepatsok</a>
Schweden	25	<a href="http://tlv.se/beslut/sok/lakemedel">http://tlv.se/beslut/sok/lakemedel</a>
Schweiz	280	Intergenerika / IMS Health (Tabelle 5)
Niederlande	9	<a href="http://www.medicijnkosten.nl">http://www.medicijnkosten.nl</a>
Vereinigte Staaten	253	<a href="http://www.antidepressantscheaper.com">http://www.antidepressantscheaper.com</a>

*Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für Simvastatin (inkl. Steuern) in verschiedenen Ländern. (adaptiert aus der Publikation von [Greving et al., 2011])*

Des Weiteren ist von Bedeutung, dass das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Statinbehandlung von der absoluten Höhe des kardiovaskulären Erkrankungsrisikos in der Bevölkerung abhängt sowie vom Alter und Geschlecht der behandelten Personen. Zum Beispiel ist ein 10-Jahres-Risiko von 15% für die kardiovaskuläre Mortalität ein sehr hohes Risiko für Männer im Alter von 45 Jahren; es ist ein durchschnittliches Risiko bei Menschen im Alter von 65 oder 70 Jahren. Beide Punkte (Kosten der Statinpräparate wie auch individuelles Risiko) werden durch ein Review von Mitchell und Simpson bestätigt [Mitchell et al., 2012].

In der Schweiz richten sich Kardiologen bei der Statinbehandlung häufig nach der Empfehlung der European Society for Cardiology, die einen Schwellenwert von 5% für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis bezogen auf einen Zeithorizont von 10 Jahren festlegt. Dieser Schwellenwert ist vergleichbar mit einem 5-Jahresrisiko von 10% für fatale und nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse, ausgehend von einem Anteil der fatalen Ereignisse von 20%-25%. Das implizite Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis für einen Schwellenwert von 5% für fatale Ereignisse gemäss ESC-Norm beträgt demnach CHF 210'000 pro QALY. Eine Erhöhung des Schwellenwertes von 5% auf 7.5% resultiert in ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von rund CHF 160'000 pro QALY, wenn man annimmt, dass sich dadurch die Effekte einer Statinbehandlung um 25% erhöhen. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis bleibt immer noch sehr hoch.

### 4.3 Einfluss auf die Gesundheitskosten

Legt man die Angaben des ESC-Scores zu Grunde (s. Abbildung 2, S. 11), ist es realistisch die Annahme zu treffen, dass vor allem Personen im Alter  $\geq 65$  Jahren ein über 10% Risiko für ein

künftiges kardiales Ereignis aufweisen und wahrscheinlich 70% für eine Statinbehandlung in Frage kämen.

Laut Bundesamt für Statistik beträgt die Anzahl der Personen zwischen 65 und 80 an der ständigen Wohnbevölkerung in der Schweiz ca. 1 Million Personen. Würden 70% dieser Personen im Rahmen der Primärprävention mit Statinen behandelt, würden sich für die OKP Ausgaben von CHF 245 Mio. ergeben.

Der Gesamtumsatz mit Medikamenten der Gruppe C10A (Lipidregulatoren) betrug im Jahr 2009 CHF 272 Mio.<sup>27</sup>. Bei angenommenen Jahrestherapiekosten von CHF 350.- (s. Tabelle 5) ergeben sich näherungsweise 770'000 Personen über alle Altersgruppen in der Schweiz, die im Rahmen der Primär- und Sekundärprävention mit Statinen behandelt werden. Gemäss einer kanadischen Studie liegt der Anteil der Sekundärprävention bei der Statintherapie bei ca. 50% [Carter et al., 2013]. Für die Schweiz liegen allerdings keine Angaben vor, wie viele Patienten ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis aufweisen, welches über 10% liegt. Somit können hier keine Aussagen getroffen werden, inwiefern eine veränderte Verordnungspraxis von Statinen in der Primärprävention zu einer Veränderung bei den Gesundheitskosten führen würde.

---

<sup>27</sup> Angaben gemäss Santésuisse, info santésuisse 03/2013. In der Summe sind aber auch andere Lipidsenker eingeschlossen, die nicht zur Wirkstoffgruppe der Statine gehören.

---

## 5 Abwägung der ethischen Aspekte

### 5.1 Erwägungen zu den wissenschaftlichen Grundlagen

Gemäss der vorliegenden Studienlage kann man davon ausgehen, dass eine primärpräventive Verabreichung von Statinen auch in der Gruppe jener, die über ein geringes Risiko (unter 10%) für ein kardiovaskuläres Ereignis verfügen, moderat wirksam ist. Die wissenschaftliche Studienlage ist aber wenig eindeutig<sup>28</sup>, da keine RCTs vorliegen, die die Wirkungen der Statinabgabe in der Primär- und Sekundär-Prävention klar unterscheiden. Stattdessen werden diese vermischt, was dazu führt, dass die Studienergebnisse bezüglich der Statinabgabe in der Primärprävention höhere erwünschte Wirkungen suggerieren, als dies tatsächlich der Fall ist. Auch ist die direkte Übertragung der Studienergebnisse auf die Schweizer Bevölkerung nur bedingt möglich, da in den Studien die Teilnehmenden deutlich jünger und öfter männlich waren, als die Patienten, die in der Schweiz typischerweise eine Statinbehandlung erhalten. Hinzu kommt, dass in den vorliegenden Studien weder der Einfluss des individuellen Gesundheitsverhaltens noch der Einfluss von möglichen Komorbiditäten auf den Gesundheitszustand bei der anvisierten Personengruppe hinreichend berücksichtigt wurde. Dies ist insofern bedeutsam, weil erhöhte Cholesterinwerte nur einen von vielen Risikofaktoren für ein künftiges kardiovaskuläres Ereignis darstellen. Hierbei ist zwischen nicht-beeinflussbaren (Alter, Geschlecht, genetische Disposition), bedingt beeinflussbaren (z.B. essentielle Hypertonie) und beeinflussbaren (z.B. Ernährung, Rauchen, Alkohol, Sport) Risikofaktoren zu unterscheiden. Alle führenden Guidelines und auch die Fachinformationen zu den jeweiligen Statinpräparaten weisen darauf hin, dass vor dem Beginn einer medikamentösen Behandlung die beeinflussbaren (lebensstilbedingten) Risikofaktoren reduziert werden sollen.

Angesichts dieser Einschränkungen in den vorliegenden Studien und der moderaten Wirkung von Statinen in der Primärprävention sind vor allem auch die unerwünschten Wirkungen sozial- und individualethisch relevant.

### 5.2 Sozialethische Abwägung

Die Mortalität bei kardiovaskulären Ereignissen ist sehr hoch. Gemäss *Obsan*-Bericht 2008 ist die koronare Herzkrankheit die häufigste, der Hirnschlag die dritthäufigste Todesursache<sup>29</sup>. Die sozialethische Relevanz der Frage der Prävention kardialer Ereignisse ist daher gegeben.

Die Statintherapie ist im sekundärpräventiven Bereich weitgehend unumstritten. Es handelt sich dabei um eine therapeutische Massnahme, die den Fortgang einer bereits eingetretenen Erkrankung verzögern bzw. anhalten soll. Angesichts des erhöhten Risikos eines eventuell lebens-

---

<sup>28</sup> Auch liegen keine Informationen über die langfristigen Effekte von Statinen vor.

<sup>29</sup> (Meyer Katharina u.a. Herz-Kreislauf-Krankheiten in "Gesundheit in der Schweiz", Nationaler Gesundheitsbericht 2008, Hrsg. Katharina Meyer in: Buchreihe des Schweizerischen Gesundheitsobservatoriums, Hrsg. Camenzind Paul u.a., Bern 2009, hier S. 153ff).

bedrohlichen Verlaufs der Erkrankung werden in diesem Fall die unerwünschten Wirkungen der Medikamentenverabreichung in der Güterabwägung in Kauf genommen.

Anders ist dies bei der Primärprävention mittels Statinabgabe; sie bezieht sich auf gesunde Personen. Es handelt sich hier **nicht** um eine therapeutische Massnahme, da nicht kranke Menschen behandelt, sondern künftige Krankheiten verhindert werden sollen. Unerwünschte Wirkungen von Präventionsmassnahmen können daher gesunde Personen schädigen. Da der Staat dem Schutz der Gesundheit der Bevölkerung verpflichtet ist, besteht bei der Einführung von Massnahmen zur Primärprävention eine erhöhte Sorgfaltspflicht. Mit Blick auf die unerwünschten Wirkungen durch Präventionsmassnahmen sind aus sozialetischer Sicht folgende Aspekte zu bedenken:

- a) Stehen alternative Handlungsoptionen zur Verfügung?
- b) Überwiegen die erwünschten die unerwünschten Wirkungen in erheblichem Masse und können keine gravierenden, dauerhaften Schäden entstehen?
- c) Liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in einem günstigen Bereich?

Zu a): Der Cholesteringehalt im Blut wird stark vom individuellen Gesundheitsverhalten beeinflusst. Ungünstiges Gesundheitsverhalten (z.B. Bewegungsmangel und Übergewicht) ist besonders ausgeprägt in sozial benachteiligten Schichten, die zudem typischerweise über eine geringere "health literacy" und "coping capacity" verfügen. Kardiale Ereignisse werden denn auch stark von der sozialen Schicht beeinflusst. So versterben Menschen aus unteren sozialen Schichten häufiger an koronaren Herzkrankheiten und Hirnschlag als Menschen aus oberen Schichten<sup>30</sup>. Insbesondere für diesen Personenkreis stehen mit der Abgabe von Statinen und den Veränderungen im Lebensstil zwei Alternativen zur Verfügung. Da aus sozialetischer Perspektive eine besondere gesamtgesellschaftliche Verantwortung bzw. Fürsorgepflicht für benachteiligte Bevölkerungsgruppen besteht, müssen diese Alternativen sorgfältig abgewogen werden.

Dabei ist zu bedenken, dass das risikoreiche Gesundheitsverhalten von unteren sozialen Schichten nicht nur für kardiovaskuläre Ereignisse, sondern auch für viele andere schwere Erkrankungen und Todesursachen mitverantwortlich ist, so u.a. verschiedenste Krebsarten. Insofern vermag eine Primärprävention mittels Statinen nur gerade ein Krankheitsfeld abzudecken und hat zudem selber wieder Risiken für unerwünschte Wirkungen. Diese können sich sogar noch verstärken, wenn weitere Medikamente für andere Erkrankungen abgegeben werden und diese unerwünscht miteinander interagieren<sup>31</sup>.

Gemäss dem *Obsan*-Bericht 2008 sollten denn auch "*die Kernelemente der Prävention von Herz-Kreislauf-Krankheiten multisektoral verankert sein und sich primär auf die Verbesserung der sozioökonomischen Lebensbedingungen, den Erwerb vermehrter Bildung und die Förderung sozialer Ressourcen fokussieren. Zudem ist die Bevölkerung über die Bedeutung der Früherkennung von*

<sup>30</sup> Vgl. Fussnote 29

<sup>31</sup> Dies stellt übrigens schon heute ein Problem in der Bevölkerung höheren Alters dar, welche sehr oft "übermedikalisiert" ist. (vgl. SAMW- Bulletin 4/12)

---

*Risikofaktoren der Herz-Kreislauf-Krankheiten zu informieren und die Inanspruchnahme von Früherkennungsangeboten zu fördern. Hierbei sind Risikogruppen zu identifizieren sowie Präventions- oder Therapiemassnahmen in schichtspezifisch adäquater Form allen Menschen zugänglich zu machen. Diese Aufgabe sollte im Rahmen von Aktionsprogrammen in Netzwerken, beispielsweise mit Schulen, Sportvereinen, Ärzten und Arbeitgebern, erfolgen. Kosteneffektive präventive Massnahmen, zum Beispiel die Förderung der Gesundheitskompetenz in der Bevölkerung und die Verbesserung von strukturellen Lebensbedingungen, sind in der Schweiz bis heute ungenügend erforscht und werden dementsprechend wenig eingesetzt. Die Wirksamkeit solcher Massnahmen sind verstärkt zu erforschen, und die Ergebnisse sollten bei der Umsetzung Beachtung finden"*<sup>32</sup>.

Bevor medizinische Massnahmen zur Primärprävention angewendet werden, sind aus sozial-ethischer Sicht gemäss dem Schadensvermeidungsprinzip alle nicht-medizinischen Möglichkeiten ohne unerwünschte Wirkungen auszuschöpfen. Bei seinen Präventionsbemühungen muss der Staat aus Ressourcengründen Massnahmen ergreifen, die einem breiten Spektrum von Krankheiten und nicht nur kardialen Ereignissen entgegenwirken, wie dies bei den Statinen der Fall ist. Änderungen im Gesundheitsverhalten, welche kardiale Ereignisse verhindern, wirken auch vielen anderen Erkrankungen entgegen. Verhaltensänderungen sind daher effektiver als die Medikamentenabgabe für spezifische Erkrankungen.

Zu b): Im Hinblick auf die unerwünschten Wirkungen (veränderte Leberwerte, verschiedene Formen von Myopathien und Diabetes mellitus) ist folgendes festzustellen: Während die zuerst genannten unerwünschten Wirkungen im allgemeinen nicht zu dauerhaften Schäden führen, ist der Diabetes mellitus in der Regel dauerhaft. Zudem ist die Häufigkeit mit einem neuen Fall pro 1'000 Personenjahre Statinabgabe relativ gross. Während in der Sekundärprävention solche Risiken in Kauf genommen werden können, ist dies bei der Primärprävention nicht der Fall, zudem werden eine Reihe weiterer, möglicher unerwünschter Wirkungen in der Literatur beschrieben. Die moderate erwünschte Wirkung der Statinabgabe vermag daher die potenziellen unerwünschten Wirkungen mit teilweise irreversiblen Schadenspotenzial nicht zu kompensieren.

Zu c): Gegen eine Ausweitung der Indikation für eine Statinabgabe spricht zudem, dass sich ihr Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in einem ungünstigen Bereich befindet; wegen der tieferen Compliance im Alltag (50%) verschiebt sich dieses Verhältnis noch weiter in den ungünstigen Bereich. In diesem Zusammenhang ist auch darauf hinzuweisen, dass die Preise für die Statine in der Schweiz erheblich höher sind als im Ausland. Aber selbst wenn die Statine sehr viel billiger wären und dadurch das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in den günstigen Bereich fallen würde, wäre die Statinabgabe an Gesunde sozialetisch nicht zu rechtfertigen, weil es Handlungsalternativen ohne unerwünschte Wirkungen gibt, die gleichzeitig auch andere Krankheiten verhindern helfen.

---

<sup>32</sup> Vgl. Fussnote 29

### 5.3 Individualethische Abwägung

Gegenüber der Primärprävention mittels Statinen besteht - wie bei allen medizinischen Massnahmen - das allgemeine Abwehrrecht und aufgrund der obgenannten soziaethischen Erwägungen auch kein individuelles Einforderungsrecht. Aufgrund seiner Freiheit zur Selbstschädigung hat jeder und jede als Selbstzahler die Freiheit, Statine zwecks Kompensation des eigenen Risikoverhaltens als Primärprävention anzuwenden. Dabei gelten die Anforderungen an die ärztliche Aufklärung und der damit verbundene Anspruch auf "informed consent". Im individuellen Entscheidungsfindungsprozess im Rahmen der persönlichen Arzt-Patienten-Beziehung sind insbesondere die unerwünschten Wirkungen und die Möglichkeiten des individuellen Gesundheitsverhaltens zu thematisieren. Dies gilt ganz besonders bei der Betreuung von bildungsfernen Menschen.

## 6 Abwägung der rechtlichen Aspekte

### 6.1 Grundlagen

Statine werden weltweit in grossen Mengen<sup>33</sup> sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Ereignissen verschrieben. Im Unterschied zur hier untersuchten Primärprävention, wird die Anwendung dieser Medikamente für die Sekundärprävention von Patienten, die bereits ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten haben, selbst von pharmakritischen Autoren<sup>34</sup> nicht bestritten. Gegenstand des vorliegenden Berichtes ist jedoch allein der Einsatz von Statinen zur Primärprävention bei (noch) symptomfreien Personen, bei denen zwar Risikofaktoren bestehen, die aber klinisch als (noch) gesund bezeichnet werden können.

Das Krankenversicherungsgesetz (KVG) regelt grundsätzlich die Kostenübernahme für "die Leistungen, die der Diagnose oder Behandlung einer Krankheit und ihrer Folgen dienen" (Art. 25 Abs. 1 KVG). Leistungen der medizinischen Prävention übernimmt die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) u.a. "für vorsorgliche Massnahmen zugunsten von Versicherten, die in erhöhtem Masse gefährdet sind" (Art. 26 KVG). Welche Leistungen unter diese Bestimmung fallen, bezeichnet das Departement des Innern nach Anhörung der zuständigen Kommission (Art. 33 lit. d der Verordnung über die Krankenversicherung/KVV). Schon unter dem Vorgänger des KVG – dem Kranken- und Unfallversicherungsgesetz (KUVG) – galt, dass eine Krankheit oder ein krankhafter Zustand vorliegen müsse, um eine Kostenübernahme zu begründen: "Keine Leistungspflicht besteht bei rein vorsorglichen Massnahmen, die im Hinblick auf eine bloss mögliche künftige Schädigung durchgeführt werden" (BGE 110 V 313/315). Damit steht an sich fest, dass für eine Primärprävention bei klinisch Gesunden keine Kostenübernahmepflicht für Statine besteht, sofern eine solche im Positiv-Katalog der KLV nicht ausdrücklich vorgesehen ist.

Alle in diesem Bericht erwähnten Statine haben vom Schweizerischen Heilmittelinstitut *Swissmedic* eine Zulassung erhalten; in der Folge sind sie in die Spezialitätenliste aufgenommen worden und im Rahmen des KVGs kassenpflichtig. Gemäss Art. 13 AMZV (Arzneimittel-Zulassungsverordnung, SR 812.212.22) müssen die Arzneimittel-Fachinformationen den im Anhang 4<sup>35</sup> dieser Verordnung genannten Kriterien entsprechen. Dazu gehört insbesondere eine

<sup>33</sup> Sortis (Atorvastatin) gilt als weltweit umsatzstärkstes Arzneimittel; vgl. Karoline Schumbach: Sortis: Das weltweit grösste Arzneimittel, in apotheke adhoc, 2. 3. 2012 ([www.apotheke-adhoc.de](http://www.apotheke-adhoc.de), abgefragt am 9.8.2013). Für die Schweiz kann der Markt für Statine auf ca. CHF 300 Millionen geschätzt werden (gestützt auf Tabelle 5 sowie auf eine Hochrechnung aufgrund der Umsätze der Helsana, gemäss U.P. Gasche, Tages-Anzeiger vom 6.6.2011, S. 3; vgl. auch Kap. 4.3).

<sup>34</sup> Vgl. K. Langbein/H.-P. Martin/H. Weiss: Bittere Pillen, 81. A., Köln 2013, S. 655 ff welche – mit Ausnahme von Rosuvastatin (Empfehlung: "Abzuraten") – die anderen Statine, die Gegenstand dieses Berichtes sind, als "therapeutisch zweckmässig" bezeichnen "zur Vorbeugung von Herzinfarkt (Reinfarktprophylaxe), Schlaganfall und Gefässverschlüssen".

<sup>35</sup> Gerade bei Medikamenten mit teilweise umstrittener Indikationsumschreibung (wozu die Statine gehören) zeigt sich eine schwerwiegende Lücke in der Umschreibung der Anforderungen an den Inhalt der Fachinformationen: Anhang 4 (Ziffer 1) der AMZV regelt u.a. den Zeilenabstand oder die Mindest-Schriftgrösse, er enthält aber keine Verpflichtung an die Antragssteller, die Studien, auf die Bezug genommen wird, auch zu zitieren (und zwar in wissenschaftlich korrekter Weise). Immerhin richten sich diese Informationen an Fachpersonen, welche die Möglichkeit haben sollten, in den Fachinformationen meistens nur sehr cursorisch wiedergegebene wissenschaftliche Ergebnisse selber nachzulesen (z.B. im Hinblick auf die Umstellung eines Patienten, der ein bestimmtes Medikament schlecht verträgt). In allen Fachinformationen zu den hier untersuchten Statinen finden sich (nur wenige, nicht nachvollziehbare) Verweise auf Studien, d.h. der Umfang der Fachinformationen würde durch eine

Rubrik "Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten". Die Fachinformationen zu den hier untersuchten Statinen nennen bei den Indikationen alle die nicht umstrittene Sekundärprävention, gehen aber in ihren Formulierungen darüber hinaus, indem die Anwendung z.B. auch "zusätzlich zur Behandlung weiterer Risikofaktoren" empfohlen wird, ohne dass diese "weiteren Risikofaktoren" definiert oder nach ihrer Risikohöhe (weder des Eintretens noch der Art und Schwere eines Ereignisses) klar umschrieben würden. Diese Indikationsumschreibungen sind somit nicht konzis, wie dies von der Zulassungsbehörde *Swissmedic* verlangt wird<sup>36</sup>.

Es dürfte bezüglich der konkreten Einzelverschreibung nicht leicht (wenn überhaupt) abzugrenzen sein, ob ein solches Medikament von den Behandelnden als bloss (nicht kassenpflichtige) Primärprävention verordnet wird. Denn (fast) immer kann ein Risikofaktor gefunden bzw. dargestellt werden, der aus dem bloss "Schein-Gesunden" einen Risiko-Patienten macht, so dass er kassenpflichtig behandelt werden kann. Der Einsatz dieser Medikamente zur umstrittenen Primärprävention dürfte in der Praxis häufig unter Berufung auf derartige "weitere Risikofaktoren" erfolgen (vgl. Fussnote 40 a.E.).

Unabhängig von der (faktischen) Kostenübernahme auch bei einer an sich nicht kassenpflichtigen primärpräventiven Verschreibung müssen Behandelnde sich bewusst sein, dass sie bei einer primärpräventiven Verschreibung eine erhöhte Sorgfalt bei der Aufklärung zu beachten haben. Andernfalls übernehmen sie ein erhöhtes Risiko, beim Eintritt von unerwünschten Nebenwirkungen für die Folgen haftbar gemacht zu werden. Immerhin zeigen neuere Studien, dass die unerwünschten Nebenwirkungen dieser Medikamente häufiger und stärker sein könnten, als bislang angenommen<sup>37</sup> (vgl. Fussnote 40).

## 6.2 Folgerungen betreffend WZW-Konformität

Leistungen, welche über die obligatorische Krankenpflegeversicherung (OKP) finanziert werden, müssen gemäss Art. 32 des Krankenversicherungsgesetzes (KVG) die sogenannten WZW-Kriterien erfüllen, d.h. sie müssen wirksam, zweckmässig und wirtschaftlich sein. Diese Kriterien müssen kumulativ erfüllt sein und die Wirksamkeit muss nach wissenschaftlichen Methoden nachgewiesen sein.

---

korrekte Zitatliste der erwähnten Studien nur um wenige Zeilen zunehmen. Hinzu kommt, dass auch die (zulässige) Arzneimittelbewerbung in Fachzeitschriften keine zuverlässigen Informationen an die Fachpersonen vermittelt; vgl. dazu M. Santiago et al.: Accuracy of drug advertisements in medical journals under new law regulating the marketing of pharmaceutical products in Switzerland, *BMC Medical Informatics & Decision Making*, 2008, 8:61 mit der harten Conclusion " ... physicians should not trust drug advertisement claims even when they seem to refer to scientific studies".

<sup>36</sup> "Die Indikation ist konzis zu formulieren und muss durch die Ergebnisse der klinischen Studien belegt sein." *Swissmedic-Merkblatt "Erläuterung zur Fachinformation"* vom 24.06.2011 (zu finden auf der Website von *Swissmedic*).

<sup>37</sup> "In February 2008, the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) stated that 'Following a review of clinical trial data, spontaneous reports of suspected adverse drug reactions, and published literature, product information for statins is being updated to reflect a number of different side-effects as class effects of all statins'. Zitiert aus: *Drug and Therapeutics Bulletin*, DTB 2009; 47:121 doi:10.1136/dtb.2009.10.0084: "Uncommon knowledge", sowie MHRA Public Assessment Report: Statins: updates to product safety information, November 2009. Vgl. auch die ConsumerUpdates der amerikanischen FDA: "FDA Expands Advice on Statin Risks" vom 27.02.2011 ([www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/](http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/); abgefragt am 05.08.2013; Page Last Updated am 04.04.2013).



- **Wirksamkeit:** Aufgrund der Studienlage ist der Wirksamkeits-Nachweis für Statine in der Primärprävention "nach wissenschaftlichen Methoden" (Art. 32 Abs. 1 KVG/Art. 65a KVV) fraglich. Viele Studien, die den Einsatz zur Primärprävention befürworteten, haben zudem einen deutlichen selection-bias bezüglich der Auswahl der Probanden. Es ist daran zu erinnern, dass schon bei der weniger umstrittenen Anwendung von Statinen in der Sekundärprävention immer wieder bemängelt wurde, dass die Studienpopulationen nicht bzw. nur teilweise mit der Population der "Real-world-Patienten" übereinstimmen; anders ausgedrückt: dass die Übertragbarkeit (generalizability bzw. external validity) der Studienergebnisse auf andere Patientengruppen - hier vor allem Frauen<sup>38</sup> und ältere Patienten - nicht nachgewiesen wurde<sup>39</sup>. Wie im Kapitel 2.1.2 erwähnt, ist die externe Validität nur gegeben, wenn sich die Studienpopulation von der Zielpopulation für eine Behandlung nicht wesentlich unterscheidet. Dass die Altersverteilung der Studienpopulationen nicht mit der schweizerischen Patientenpopulation übereinstimmt, wurde dort bereits ausgeführt; zu den fehlenden schweizerischen Daten zur Geschlechterverteilung kann immerhin auf ausländische Untersuchungen verwiesen werden<sup>40</sup>. Da die diesem Bericht zugrunde gelegten Studien (vgl. Kapitel 2.1.1) auch keine Ausführungen betr. ihrer externen Validität (d.h. kein Assessment of generalizability<sup>41</sup>) enthalten, ist der aus ihnen ableitbare Wirkungsnachweis nicht ohne weiteres auf die entsprechende schweizerische Real-World-Population übertragbar.<sup>42/43</sup>

<sup>38</sup> Dass Frauen in der klinischen Forschung immer noch dermassen unterrepräsentiert sind, stimmt sehr nachdenklich – bald 20 Jahre nach dem Erscheinen des bahnbrechenden Werkes von Marianne C. Mastroianni/Ruth Faden/Daniel Federman (Editors): *Women and Health Research, Ethical and Legal Issues of Including Women in Clinical Studies*, Washington 1994; vgl. auch Marianne J. Legato (Editor): *Principles of Gender-specific Medicine*, Academic Press, 1.A. 2004, 2.A. 2010

<sup>39</sup> Vgl. Marchioli Roberto et al.: *Meta-analysis, clinical trials, and transferability of research results into practice. The case of cholesterol-lowering interventions in the secondary prevention of coronary heart disease*. *Arch Intern Med* 1996 June 10; 156 (11): 1158-72: "No conclusion could be reached for patients who were less represented in the studies (i.e. women and elderly persons). ... The effect of cholesterol-lowering interventions at least in the secondary prevention of coronary heart disease can be considered as established, but the transferability of such results to real-life patients remains the critical, unanswered question." Fast 10 Jahre später kam eine andere Studie zum praktisch gleichen Ergebnis: "For statins, women formed almost half of the "with need" and "on treatment" populations, but were markedly under-represented in trials. Those aged 65+ years formed nearly two-thirds of the "with need" population, but only one-fifth of trial samples, and were less likely to be treated than younger subjects. ... However, measures of absolute effectiveness, absolute harm and cost-effectiveness are associated with underlying risk levels in different socio-demographic groups. Underrepresentation will therefore bias absolute effect estimates." Bartlett Christopher et al.: *The causes and effects of socio-demographic exclusions from clinical trials*, *Health Technol Assess*, 2005 Oct; 9 (38): iii-iv, ix-x, 1-152; (einer der Autoren dieser Studie – M. Egger – stammt aus der Schweiz).

<sup>40</sup> Nebst den in Fussnote 39 erwähnten Studien vgl. Aleesa Carter et al.: *Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study*, *BMJ* 2013; 346: f2610: "Over the 14 years study period, we identified 471'250 patients with no history of diabetes who were newly treated with a statin. Of these, 227'994 (48,3 %) received a statin for primary prevention, while 243'256 (51,7 %) received a statin for secondary prevention. The median age at the outset of treatment was 73 (interquartile range 69-78) and 254'915 (54,1 %) were women." Die Beschreibung der "Real-world-Population", die in dieser Studie untersucht wurde, weicht erheblich von denjenigen in den Studien-Populationen ab (vgl. oben Tabelle 3), dürfte aber der Real-world-Situation in der Schweiz näher kommen. Man beachte auch die hohe Rate (48,3%) von primärpräventiven Verschreibungen.

<sup>41</sup> Vgl. Bonell, Christopher et al.: *Assessment of generalizability in trials of health interventions: suggested frame-work and systematic review*, *BMJ*, 333, 12 August 2006, 346 ff.

<sup>42</sup> Aus juristischer Sicht kann man sich hier sogar fragen, ob der Wirkungsnachweis für eine vorwiegend männliche und deutlich jüngere Population (vgl. oben Tabelle 3) im Vergleich mit Real-world-Populationen, die deutlich älter und zu einem viel grösseren Teil (mehrheitlich?) weiblich sind (nach der in Fussnote 40 zitierten Carter-Studie 73/54,1 %), nicht sogar als Nachweis von etwas anderem, als juristisches "aliud" betrachtet werden könnte.

<sup>43</sup> "RCTs cannot be expected to produce results that are directly relevant to all patients and all settings, but to be externally valid they should at least be designed and reported in a way that allows clinicians to judge to whom they can reasonably be applied". Peter M. Rothwell: *Factors That Can Affect the External Validity of Randomised Controlled Trials*, *PLoS Clin Trials* 1 (1): e9.DOI:

- 
- Zweckmässigkeit: Nach Art. 33 Abs. 1 KLV wird die Zweckmässigkeit eines Arzneimittels u.a. auch nach seinen unerwünschten Wirkungen beurteilt<sup>44</sup>. Ein Arzneimittel, welches präventiv bei klinisch Gesunden eingesetzt werden soll, muss ein besonders günstiges Verhältnis erwünschter und unerwünschter Wirkungen aufweisen können. Ein solches konnte aber bisher nicht nachgewiesen werden. Anders ausgedrückt: die Personen, die primärpräventiv mit Statinen behandelt werden sollen, werden möglicherweise unzumutbaren unerwünschten Wirkungen ausgesetzt<sup>45</sup>.
  - Wirtschaftlichkeit: Wie im Kapitel 4 ausgeführt, fällt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der primärpräventiven Anwendung von Statinen in einen ungünstigen Bereich. Anders ausgedrückt: die vom KVG geforderte Wirtschaftlichkeit der kassenpflichtigen Abgabe von Statinen zur Primärprävention ist nicht nachgewiesen. Auffällig ist auch, dass die in der Schweiz bezahlten Preise (vgl. Tabelle 5, Kap. 3) weit über dem Preis liegen, wie er sich aus einem Preisvergleich mit dem Ausland i.S. von Art. 35 KLV als Durchschnittspreis ergeben würde. In den Vergleichsländern Dänemark und Niederlande (Art. 35 Abs. 2 KLV) liegt der Preis teilweise unter 10% des schweizerischen Durchschnittspreises, in Deutschland ungefähr bei einem Drittel (vgl. Tabelle 6).

Zusammenfassend ist festzuhalten: Angesichts der dürftigen Datenlage bezüglich der Wirksamkeit, der Ungewissheiten über die möglichen Nebenwirkungen sowie der im Preisvergleich sehr hohen Kosten erfüllen die Statine in der Primärprävention die WZW-Kriterien nicht.

---

10.1371; vgl. auch derselbe: External validity of randomised trials: "To whom do the results of this trial apply?", Lancet 2005 Jan 1-7; 365 (9453): 82-93.

<sup>44</sup> Vgl. dazu auch die Arbeitsdefinition der Zweckmässigkeit gemäss Arbeitspapier des BAG (Version 2.0 vom 21.7.2011) "Operationalisierung der Begriffe Wirksamkeit, Zweckmässigkeit und Wirtschaftlichkeit". Danach "setzt die Zweckmässigkeit einer Leistung zusätzlich zur Wirksamkeit deren Eignung unter *Berücksichtigung von Nutzen und Schaden* (Hervorhebung nicht im Original), deren Erforderlichkeit, Zumutbarkeit sowie Verhältnismässigkeit des Mitteleinsatzes voraus" (zu finden auf der website des Bundesamtes für Gesundheit, [www.bag.ch](http://www.bag.ch)).

<sup>45</sup> Vgl. dazu z.B. die Conclusion der in Fussnote 40 zitierten Studie von A. Carter et al.: "Compared with pravastatin, treatment with higher potency statins, especially atorvastatin and simvastatin might be associated with an increased risk of new onset diabetes".

---

## 7 Zusammenfassung, Gesamtwürdigung und Empfehlungen

### 7.1 Zusammenfassung und Gesamtwürdigung

Cholesterin ist ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen und stellt zudem die Vorstufe von Gallensäuren und verschiedenen Hormonen dar. Cholesterin ist somit lebenswichtig für eine normale Körperfunktion. Der grössere Teil des Cholesterins wird vom Körper selbst produziert, es wird aber auch über die Nahrung aufgenommen. (Zu) hohe Blutspiegel von Cholesterin stellen allerdings einen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen (z.B. eine koronare Herzerkrankung) und kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. einen Herzinfarkt) dar.

Unter dem Begriff "Statine" werden Arzneimittel zusammengefasst, die auf zellulärem Level in die Cholesterinsynthese eingreifen. Statine werden deshalb primär bei Fettstoffwechselstörungen als Cholesterinsenker eingesetzt, aber eben auch, um das Auftreten von neuen kardiovaskulären Ereignissen zu vermeiden.

Die Wirksamkeit einer Statintherapie bei Patientinnen und Patienten, die bereits an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden, konnte in mehreren grossen randomisierten Studien nachgewiesen werden. Diese sogenannte **Sekundärprävention** (das heisst eine Prävention, die das Fortschreiten einer bestehenden Erkrankung eindämmt) wird von den führenden kardiologischen Guidelines empfohlen und gilt international als weitgehend unumstritten. Unter diese Patientengruppe fallen auch Patienten, die noch nicht direkt an einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung leiden, aber hierfür ein erhebliches Risikopotential aufweisen, z.B. Patienten mit Diabetes mellitus oder genetisch bedingten Dyslipidämien.

Unklarer ist die bestehende Evidenz für die Wirksamkeit der Statine in der **Primärprävention** von kardiovaskulären Ereignissen (also einer Prävention, die vor dem Eintreten einer Krankheit oder eines Ereignisses einsetzt und deren Auftreten verhindern soll). Hier ist insbesondere umstritten, wie gross das Risiko, ein kardiovaskuläres Ereignis zu entwickeln, eingeschätzt werden muss, damit die Primärprävention mit Statinen als indiziert und kostenwirksam gelten kann.

Im Rahmen des vorliegenden Berichts wird untersucht, ob eine Behandlung mit Statinen bei Personen, die **keine** diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung aufweisen, mit einem relevanten Vorteil bezüglich Anzahl möglicher künftiger kardiovaskulärer Ereignisse, der Überlebensdauer und der Lebensqualität verbunden ist. Hierbei werden auch die potenziell unerwünschten Wirkungen und das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis der Behandlung betrachtet.

Zur Beurteilung der Wirkung der Statine als Element der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse wurde zunächst nach qualitativ hochwertigen systematischen Reviews und Meta-Analysen als Grundlage für die Beurteilung gesucht. Meta-Analysen von RCTs sind, sofern

---

methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet.

Aus den sechs identifizierten Meta-Analysen lassen sich folgende Haupterkenntnisse gewinnen:

- Eine Statinbehandlung vermag bei Personen, die noch keine kardiale Vorerkrankung, aber ein Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis aufweisen, die Wahrscheinlichkeit für ein solches Ereignis zu senken. Untersucht wurden hier Personen, deren 5-Jahres-Risiko für das Auftreten eines kardialen Ereignisses unter 10% liegt. Mit einer Senkung des LDL-Cholesterinspiegels um jeweils 1.0 mmol/l lassen sich 11 grosse kardiovaskuläre Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt oder Schlaganfall) pro 1'000 über 5 Jahre behandelte Personen vermeiden. Der Einfluss auf die Gesamtmortalität ist jedoch moderat.
- Die Ergebnisse der Meta-Analysen müssen mit Vorsicht interpretiert werden, da die Grössenordnung der beschriebenen erwünschten Wirkung in der Versorgungswirklichkeit u.a. wesentlich von folgenden Faktoren abhängig ist:
  1. Die Studienergebnisse beziehen sich auf eine Personenpopulation, die ein 5-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis **insgesamt** aufweist. In der Versorgungswirklichkeit werden zur Bestimmung des Risikos allerdings "Risikorechner" verwendet, die auf dem 10-Jahres-Risiko für ein **tödliches** Ereignis beruhen. Inwiefern das Berechnungsprinzip in den Meta-Analysen zu einer vergleichbaren Klassifizierung wie die obgenannten "Risikorechner" führen, ist noch nicht untersucht oder validiert worden.
  2. In den RCTs wird (wie zu erwarten) von einer hohen Compliance mit der Behandlung berichtet. In der realen Versorgungssituation sind aber nur sehr viel geringere Compliance-Raten zu erreichen. Dementsprechend wird auch der erwünschte Effekt geringer ausfallen.
  3. Gemäss den Studienergebnissen kann insgesamt von einer hohen Sicherheit und einer befriedigenden Verträglichkeit einer Statinbehandlung ausgegangen werden. Da in der Primärprävention ja eigentlich gesunde Patienten behandelt werden, müssen unerwünschte Wirkungen vermehrt in die Abwägung mit einbezogen werden. Häufigste Nebenwirkungen der Statine sind Veränderungen der (laborchemischen) Leberwerte und Myopathien (Muskelschmerzen, Muskelschädigungen) unterschiedlichen Ausmasses. In den Studien wurden aber auch weitere Nebenwirkungen untersucht, wie zum Beispiel das erhöhte Risiko, einen Diabetes mellitus zu entwickeln.

Ein deutlicher Einfluss auf die Lebensqualität ergibt sich bei Eintreten eines kardiovaskulären Ereignisses. Je nach Art des Ereignisses kann die Beeinträchtigung der Lebensqualität sehr deutlich (z.B. bei einem Schlaganfall mit verbleibenden Lähmungen) oder eher moderat ausfallen (z.B. bei einem nicht ausgedehnten Herzinfarkt). Die Statineinnahme selbst beeinflusst die Lebensqualität hingegen nicht direkt. Bei Auftreten von Nebenwirkungen der Behandlung (in den meisten Fällen diffuse Muskelschmerzen) wird in den meisten Fällen ein Behandlungsabbruch (oft von Seiten des Patienten) oder eine Umstellung auf ein anderes Präparat erfolgen,

---

so dass ein dauerhaft negativer Einfluss auf die Lebensqualität zu verneinen ist. Somit ist für die Beurteilung der Wirksamkeit der Statine in der Primärprävention zwischen drei Personengruppen zu unterscheiden:

- (1) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die kein kardiovaskuläres Ereignis erleiden und die normale Lebenserwartung erreichen.
- (2) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden, dieses Ereignis aber überleben.
- (3) Personen ohne diagnostizierte kardiovaskuläre Erkrankung, die ein kardiovaskuläres Ereignis erleiden und daran versterben.

Legt man für jede der Gruppen realistische Annahmen für die Lebensqualität gemäss des Karnofsky-Index zu Grunde, ergibt sich aus der Gesamtrechnung eine Wirkung von 0.0095 QALY pro Person über einen 5-Jahres-Beobachtungszeitraum durch die primärpräventive Statinbehandlung.

Dieser Wirkung sind die Kosten der Behandlung gegenüberzustellen. Neben den Kosten der medikamentösen Behandlung sind allerdings auch vermiedene Kosten zu berücksichtigen, also die Kosten infolge kardiovaskulärer Ereignisse, die aufgrund der Behandlung **nicht** stattgefunden haben. Die Gesamtsumme der vermiedenen Kosten aufgrund einer Statinbehandlung beträgt gemäss dem Berechnungsmodell CHF 350.- pro Person in einem 5-jährigen Beobachtungszeitraum. Die Kosten der Statinbehandlung umfassen den nach Marktanteilen gewichteten Preis für die in der Spezialitätenliste gelisteten Statinpräparate sowie die mit der Verschreibung verbundenen Arztkonsultationen und eventuelle Laborkosten. Diese Kosten betragen insgesamt CHF 2'350.- in einem 5-jährigen Beobachtungszeitraum. Daraus ergeben sich Gesamtkosten über einen Beobachtungszeitraum von 5 Jahren von CHF 2'000.

Stellt man die Kosten der erzielten Wirkung der primärpräventiven Statinbehandlung gegenüber, ergibt sich ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von CHF 210'000.- pro QALY (gerundet, entsprechend einen Schwellenwert von 5% für fatale Ereignisse gemäss ESC-Norm). Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis fällt in einen ungünstigen Bereich. Erhöht man den Schwellenwert auf 7.5% resultiert ein Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis von rund CHF 160'000 pro QALY. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis bleibt immer noch sehr hoch.

In den vergangenen Jahren sind zahlreiche Studien zur Kostenwirksamkeit von Statinen veröffentlicht worden, auch zur Kosteneffektivität in der Primärprävention. Alle Studien fanden deutlich niedrigere Kosten-Wirksamkeits-Verhältnisse. Dabei gibt es zwei Hauptfaktoren, die das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis beeinflussen: Erstens die Kosten der Statine, die in den unterschiedlichen Ländern erheblich variieren: je tiefer die Medikamentenpreise liegen, desto günstiger liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis. In der Schweiz sind diese Kosten im internationalen Vergleich aber hoch. Zweitens (aber in geringerer Masse) beeinflusst die Compliance mit der Behandlung das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis.

Hinsichtlich der wissenschaftlichen Grundlagen ist festzuhalten, dass keine RCTs bestehen, die die Wirkungen der Statinabgabe in der Primär- und Sekundärprävention klar unterscheiden.

Stattdessen werden diese beiden Gruppen vermischt, was den Vergleich der Wirkungen beider Präventionsformen erschwert, respektive die Studienergebnisse mehr erwünschte Wirkungen der Statinabgabe zeigen, als dies tatsächlich in der Zielgruppe der Fall ist. Auch ist die direkte Übertragung der Studienergebnisse auf die Schweizer Bevölkerung nur bedingt möglich, da in den Studien die Teilnehmer deutlich jünger und öfter männlich waren, als die Patienten, die in der Schweiz typischerweise eine Statinbehandlung erhalten. Hinzu kommt, dass in den vorliegenden Studien weder der Einfluss des individuellen Gesundheitsverhaltens noch der Einfluss von möglichen Komorbiditäten auf den Gesundheitszustand bei der anvisierten Personengruppe hinreichend berücksichtigt wurde. Dies ist insofern bedeutsam, weil erhöhte Cholesterinwerte nur einer von vielen Risikofaktoren für ein künftiges kardiovaskuläres Ereignis darstellen. Hierbei ist zwischen nicht-beeinflussbaren (Alter, Geschlecht, genetische Disposition), bedingt beeinflussbaren (z.B. essentielle Hypertonie) und beeinflussbaren (z.B. Ernährung, Rauchen, Alkohol, Sport) Risikofaktoren zu unterscheiden. Alle führenden Guidelines und auch die Fachinformationen zu den jeweiligen Statinpräparaten weisen darauf hin, dass vor dem Beginn einer medikamentösen Behandlung die beeinflussbaren (lebensstilbedingten) Risikofaktoren soweit möglich reduziert werden sollen.

Aus sozialemethischer Sicht ist hervorzuheben, dass es sich bei der primären Prävention nicht um eine therapeutische Massnahme im eigentlichen Sinne handelt, da nicht kranke Menschen behandelt, sondern künftige Krankheiten verhindert werden sollen. Unerwünschte Wirkungen von Präventionsmassnahmen können daher gesunde Personen schädigen. Da der Staat grundsätzlich dem Schutz der Gesundheit der Bevölkerung verpflichtet ist, besteht bei der Einführung von Massnahmen zur Primärprävention eine erhöhte Sorgfaltspflicht.

Beim Risiko von unerwünschten Wirkungen durch Präventionsmassnahmen sind aus sozial-ethischer Sicht folgende Aspekte zu bedenken:

- a) Stehen alternative Handlungsoptionen zur Verfügung?
- b) Überwiegen die erwünschten die unerwünschten Wirkungen in erheblichem Masse und können keine gravierenden, dauerhaften Schäden entstehen?
- c) Liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in einem günstigen Bereich?

Für eine Reihe von Personen stehen mit der Verringerung von beeinflussbaren Risikofaktoren (s. oben) jedoch durchaus alternative Handlungsoptionen zur Verfügung. Bezüglich der unerwünschten Wirkungen ist festzuhalten, dass die Myalgien (diffuse Muskelschmerzen) im allgemeinen nicht zu dauerhaften Schäden führen, während der Diabetes mellitus eine dauerhafte Beeinträchtigung darstellt. Zudem ist dessen Häufigkeit mit einem neuen Fall pro 1'000 Personenjahre Statinabgabe relativ gross. Während in der Sekundärprävention solche Risiken in Kauf genommen werden können, ist dies bei der Primärprävention nicht der Fall, zudem eine Reihe weiterer, möglicher unerwünschter Wirkungen in der Literatur beschrieben werden. Das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis liegt – wie oben erwähnt – in einem ungünstigen Bereich. Die Statinabgabe zur Primärprävention erfüllt damit keines der aus sozial-ethischer Sicht geforderten Kriterien.

Aus der individualethischen Perspektive steht im Vordergrund, dass - wie bei allen medizinischen Massnahmen - das allgemeine Abwehrrecht gegenüber einer Behandlung besteht. Hingegen besteht aufgrund der obgenannten soziaethischen Erwägungen kein individuelles Einforderungsrecht. Aufgrund seiner Freiheit zur Selbstschädigung hat jeder und jede als Selbstzahler die Freiheit, Statine zwecks Kompensation des eigenen Risikoverhaltens als Primärprävention anzuwenden. Dabei gelten die Anforderungen an die ärztliche Aufklärung und der damit verbundene Anspruch auf "informed consent".

Aus rechtlicher Sicht ist festzustellen, dass im Rahmen der OKP bei rein vorsorglichen Massnahmen, die im Hinblick auf eine bloss mögliche künftige Schädigung durchgeführt werden, keine Leistungspflicht besteht. Somit steht fest, dass für eine Primärprävention bei klinisch Gesunden keine Kostenübernahmepflicht für Statine besteht, sofern eine solche im Positiv-Katalog der Krankenpflege-Leistungs-Verordnung nicht ausdrücklich vorgesehen ist. Auch ist festzuhalten, dass angesichts der dürftigen Datenlage bezüglich der Wirksamkeit, der Ungewissheiten über die möglichen (auch langfristigen) Nebenwirkungen sowie der im Preisvergleich sehr hohen Kosten, die Erfüllung der WZW-Kriterien durch die Statine in der Primärprävention insgesamt nicht erfüllt sind.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die bestehende internationale Studienlage darauf hinweist, dass eine Primärprävention mit Statinen das Auftreten von neuen kardiovaskulären Ereignissen moderat zu senken vermag. Zur Grössenordnung dieses Effektes in der Versorgungswirklichkeit und auf welchen Personenkreis die Ergebnisse übertragbar sind, kann jedoch keine gesicherte Aussage getroffen werden. Im Weiteren ist festzuhalten, dass die potenziellen unerwünschten Wirkungen bei der Abgabe an gesunde Personen einen besonderen Stellenwert haben und für eine Reihe von Personen stehen mit der Verringerung von beeinflussbaren Risikofaktoren durchaus alternative Handlungsoptionen zur Verfügung. Auch liegt das Kosten-Wirksamkeits-Verhältnis in der Schweiz in einem ungünstigen Bereich. Dieses Verhältnis würde bei einer deutlichen Senkung des Preisniveaus der Statinpräparate in der Schweiz günstiger ausfallen.

## 7.2 Empfehlungen

Die dargestellten Überlegungen führen zu folgenden Empfehlungen:

- **Eine Verschreibung von Statinen zur Primärprävention soll erst in Betracht gezogen werden, wenn die anderen Möglichkeiten zur Reduktion der Risikofaktoren ausgeschöpft sind.**
- **Das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis muss individuell gemäss den gültigen Guidelines bestimmt werden.**
- **Eine Verschreibung von Statinen in der Primärprävention ist bei einem Risiko für ein tödliches kardiovaskuläres Ereignis von unter 7,5% (gemäss ESC-Score) nicht indiziert.**

## A1 Quellennachweis

- [1] Armitage J. The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 2007, 370 (9601): 1781-90.
- [2] Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002, 105 (3): 310-5.
- [3] Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010, 376 (9753): 1670-81.
- [4] Becker DJ, Gordon RY, Morris PB, et al. Simvastatin vs therapeutic lifestyle changes and supplements: randomized primary prevention trial. *Mayo Clin Proc* 2008, 83 (7): 758-64.
- [5] Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009, 338 : b2376.
- [6] 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 (15): 1495-504.
- [7] Carter AA, Gomes T, Camacho X, et al. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013, 346 : f2610.
- [8] Cho L, Hoogwerf B, Huang J, et al. Gender differences in utilization of effective cardiovascular secondary prevention: a Cleveland clinic prevention database study. *J Womens Health (Larchmt)* 2008, 17 (4): 515-21.
- [9] CTTC. Protocol for a prospective collaborative overview of all current and planned randomized trials of cholesterol treatment regimens. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. *Am J Cardiol* 1995, 75 (16): 1130-4.
- [10] Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004, 350 (14): 1387-97.
- [11] Deedwania P, Stone PH, Bairey Merz CN, et al. Effects of intensive versus moderate lipid-lowering therapy on myocardial ischemia in older patients with coronary heart disease: results of the Study Assessing Goals in the Elderly (SAGE). *Circulation* 2007, 115 (6): 700-7.



- 
- [12] Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ* 2013, 346 : f880.
- [13] Dowse GK, Gareeboo H, Alberti KG, et al. Changes in population cholesterol concentrations and other cardiovascular risk factor levels after five years of the non-communicable disease intervention programme in Mauritius. Mauritius Non-communicable Disease Study Group. *BMJ* 1995, 311 (7015): 1255-9.
- [14] Ebrahim S, Casas JP. Statins for all by the age of 50 years? *Lancet* 2012, 380 (9841): 545-7.
- [15] Elliott P, Chambers JC, Zhang W, et al. Genetic Loci associated with C-reactive protein levels and risk of coronary heart disease. *JAMA* 2009, 302 (1): 37-48.
- [16] Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010, 74 (12): 956-64.
- [17] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007, 14 Suppl 2 : S1-13.
- [18] Green JB, Ross JS, Jackevicius CA, et al. When Choosing Statin Therapie. The Case for Generics. *JAMA Intern Med* 2013, 173 (3): 229-32.
- [19] Greving JP, Visseren FL, de Wit GA, Algra A. Statin treatment for primary prevention of vascular disease: whom to treat? Cost-effectiveness analysis. *BMJ* 2011, 342 : d1672.
- [20] Helin-Salmivaara A, Lavikainen P, Korhonen MJ, et al. Long-term persistence with statin therapy: a nationwide register study in Finland. *Clin Ther* 2008, 30 Pt 2 : 2228-40.
- [21] Huse DM, Russell MW, Miller JD, et al. Cost-effectiveness of statins. *Am J Cardiol* 1998, 82 (11): 1357-63.
- [22] Johannesson M. At what coronary risk level is it cost-effective to initiate cholesterol lowering drug treatment in primary prevention? *Eur Heart J* 2001, 22 (11): 919-25.
- [23] Karnofsky D, Burchenal J. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: Mac Leod C, ed., *Evaluation of Chemotherapeutic Agents*. New York: Columbia University Press, 1949. p. 196.
- [24] Kashani A, Phillips CO, Foody JM, et al. Risks associated with statin therapy: a systematic overview of randomized clinical trials. *Circulation* 2006, 114 (25): 2788-97.

- 
- [25] Kelley GA, Kelley KS. Effects of Diet, Aerobic Exercise, or Both on Non-HDL-C in Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cholesterol* 2012, 2012 : 840935.
- [26] Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006, 29 (7): 1478-85.
- [27] Lira FS, Carnevali LC, Jr., Zanchi NE, et al. Exercise intensity modulation of hepatic lipid metabolism. *J Nutr Metab* 2012, 2012 : 809576.
- [28] McKenney JM, Davidson MH, Jacobson TA, Guyton JR. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force. *Am J Cardiol* 2006, 97 (8A): 89C-94C.
- [29] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012, 43 (8): 2149-56.
- [30] Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012, 380 (9841): 581-90.
- [31] Mills EJ, Rachlis B, Wu P, et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008, 52 (22): 1769-81.
- [32] Mitchell AP, Simpson RJ. Statin cost effectiveness in primary prevention: a systematic review of the recent cost-effectiveness literature in the United States. *BMC Res Notes* 2012, 5 : 373.
- [33] Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Engl J Med* 2011, 365 (22): 2078-87.
- [34] Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Statin use and reduced cancer-related mortality. *N Engl J Med* 2012, 367 (19): 1792-802.
- [35] Nordmann AJ, Briel M. Statins: pleiotropic, but less than previously thought. *Eur Heart J* 2012, 33 (13): 1551-2.
- [36] Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005, 294 (19): 2437-45.
- [37] Perk J, De BG, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice

- 
- (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012, 33 (13): 1635-701.
- [38] Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010, 138 (1): 25-31.
- [39] Pickin DM, McCabe CJ, Ramsay LE, et al. Cost effectiveness of HMG-CoA reductase inhibitor (statin) treatment related to the risk of coronary heart disease and cost of drug treatment. *Heart* 1999, 82 (3): 325-32.
- [40] Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006, 144 (5): 326-36.
- [41] Pletscher M, Plessow R, Eichler K, Wieser S. Cost-effectiveness of dabigatran for stroke prevention in atrial fibrillation in Switzerland. *Swiss Med Wkly* 2013, 143 : w13732.
- [42] Prosser LA, Stinnett AA, Goldman PA, et al. Cost-effectiveness of cholesterol-lowering therapies according to selected patient characteristics. *Ann Intern Med* 2000, 132 (10): 769-79.
- [43] Ray KK, Seshasai SR, Erqou S, et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010, 170 (12): 1024-31.
- [44] Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011, 32 (14): 1769-818.
- [45] Rosiani I, Pichelbauer E, Stuerlinger H. Einsatz von Statinen in der Primärprävention. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Report Nr. Schriftenreihe Health Technology Assessment Bd.33. Köln, 2006; URL: [http://portal.dimdi.de/de/hta/hta-berichte/hta133\\_bericht\\_de.pdf](http://portal.dimdi.de/de/hta/hta-berichte/hta133_bericht_de.pdf) . Letzter Aufruf: 5-6-2013.
- [46] Rutishauser J. Pleiotrope Statineffekte. *Schweiz Med Forum* 2008, 8 (10): 187-90.
- [47] Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010, 375 (9716): 735-42.
- [48] Simprini LA, Villines TC, Rich M, Taylor AJ. The relationship between subclinical atherosclerosis, non-high-density lipoprotein cholesterol, exercise, and diet among male participants of the PACC Project. *J Clin Lipidol* 2012, 6 (2): 174-9.

- [49] Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, 1 : CD004816.
- [50] Tonelli M, Lloyd A, Clement F, et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011, 183 (16): E1189-E1202.
- [51] Vasankari TJ, Kujala UM, Vasankari TM, Ahotupa M. Reduced oxidized LDL levels after a 10-month exercise program. *Med Sci Sports Exerc* 1998, 30 (10): 1496-501.
- [52] Ward S, Lloyd JM, Pandor A, et al. A systematic review and economic evaluation of statins for the prevention of coronary events. *Health Technol Assess* 2007, 11 (14): 1-iv.
- [53] Williams PT, Thompson PD. Walking versus running for hypertension, cholesterol, and diabetes mellitus risk reduction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013, 33 (5): 1085-91.
- [54] Zhang H, Plutzky J, Skentzos S, et al. Discontinuation of statins in routine care settings: a cohort study. *Ann Intern Med* 2013, 158 (7): 526-34

## A2 Übersicht über Primärstudien, die in den Meta-Analysen eingeschlossen wurden

Nr.	Akronym	Name
1	ACAPS	Asymptomatic Carotid Artery Progression Study
2	AFCAPS / TexCAPS	Air Force / Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study
3	ALERT	Assessment of Lescol in Renal Transplant
4	ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
5	ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Lipid Lowering Arm
6	ASPEN	Atorvastatin for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus
7	BCAPS	Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study
8	CAIUS	Carotid Atherosclerosis Italian Ultrasound Study
9	CARDS	Collaborative Atorvastatin Diabetes Study
10a	CELL A	Cost Effectiveness of Lipid Lowering Study
10b	CELL B	Cost Effectiveness of Lipid Lowering Study
11	ESPLANADE	European Study for Preventing by Lipid-lowering Agents and ACE-inhibition Dialysis Endpoints
12	EXCEL	Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin
13	FAST	Fukuoka Atherosclerosis Trial
14	HPS	Heart Protection Study
15	HYRIM	Hypertension High Risk Management
16	JUPITER	Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Using Rosuvastatin
17	KAPS	Kuopio Atherosclerosis Prevention Study
18	KLIS	Kyushu Lipid Intervention Study
19	LEADe	Lipitor's Effect in Alzheimer's Dementia Study
20	LORD	Lipid lowering and Onset of Renal Disease Study
21	MEGA	Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese
22	METEOR	Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin
23	PHYLLIS	Plaque Hypertension Lipid-Lowering Italian Study
24	PMSG	Pravastatin Multinational Study Group for Cardiac Risk Patients
25	PREVEND IT	Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial
26	PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
27	WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study

Die Referenzen zu diesen einzelnen Studien sind den jeweiligen Meta-Analysen zu entnehmen

## A3 In der Schweiz verfügbare Statin-Generika

Produkt	Kleinste Packung	Preis (CHF)
	Firma	
ATORVA Pfizer Filmtabl 10 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVA Pfizer Filmtabl 20 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVA Pfizer Filmtabl 40 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVA Pfizer Filmtabl 80 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVASTATIN [QAP?] Streuli Filmtabl 10 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Streuli Pharma AG	
ATORVASTATIN [QAP?] Streuli Filmtabl 20 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Streuli Pharma AG	
ATORVASTATIN [QAP?] Streuli Filmtabl 40 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Streuli Pharma AG	
ATORVASTATIN Actavis Filmtabl 10 mg	30 Stk	28.2
Atorvastatin	Actavis Switzerland AG	
ATORVASTATIN Actavis Filmtabl 20 mg	30 Stk	28.2
Atorvastatin	Actavis Switzerland AG	
ATORVASTATIN Actavis Filmtabl 40 mg	30 Stk	28.2
Atorvastatin	Actavis Switzerland AG	

ATORVASTATIN Actavis Filmtabl 80 mg (iH 11/12)	30 Stk	28.2
Atorvastatin	Actavis Switzerland AG	
ATORVASTATIN Axapharm Filmtabl 10 mg	30 Stk	34.55
Atorvastatin	Axapharm AG	
ATORVASTATIN Axapharm Filmtabl 20 mg	30 Stk	34.55
Atorvastatin	Axapharm AG	
ATORVASTATIN Axapharm Filmtabl 40 mg	30 Stk	34.55
Atorvastatin	Axapharm AG	
ATORVASTATIN Axapharm Filmtabl 80 mg	30 Stk	34.55
Atorvastatin	Axapharm AG	
ATORVASTATIN Helvepharm Filmtabl 10 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Helvepharm AG	
ATORVASTATIN Helvepharm Filmtabl 20 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Helvepharm AG	
ATORVASTATIN Helvepharm Filmtabl 40 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Helvepharm AG	
ATORVASTATIN Helvepharm Filmtabl 80 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Helvepharm AG	
ATORVASTATIN Pfizer Filmtabl 10 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVASTATIN Pfizer Filmtabl 20 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVASTATIN Pfizer Filmtabl 40 mg	30 Stk	34.6

Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVASTATIN Pfizer Filmtabl 80 mg	30 Stk	34.6
Atorvastatin	Pfizer AG	
ATORVASTATIN Sandoz Filmtabl 10 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
ATORVASTATIN Sandoz Filmtabl 20 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
ATORVASTATIN Sandoz Filmtabl 40 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
ATORVASTATIN Sandoz Filmtabl 80 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
ATORVASTATIN Spirig Filmtabl 10 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Spirig HealthCare AG	
ATORVASTATIN Spirig Filmtabl 20 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Spirig HealthCare AG	
ATORVASTATIN Spirig Filmtabl 40 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Spirig HealthCare AG	
ATORVASTATIN Spirig Filmtabl 80 mg (aH 12/12)	Spirig HealthCare AG	
Atorvastatin		
ATORVASTATIN Spirig HC Filmtabl 10 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Atorvastatin		
ATORVASTATIN Spirig HC Filmtabl 20 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Atorvastatin		



ATORVASTATIN Spirig HC Filmtabl 40 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Atorvastatin		
ATORVASTATIN Spirig HC Filmtabl 80 mg (iH 12/12)	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Spirig HealthCare AG	
ATORVASTAX [QAP?] Drossapharm Filmtabl 10 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Drossapharm AG	
ATORVASTAX [QAP?] Drossapharm Filmtabl 20 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Drossapharm AG	
ATORVASTAX [QAP?] Drossapharm Filmtabl 40 mg	30 Stk	
Atorvastatin	Drossapharm AG	
ATORVASTAT Mepha Lactabs 10 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Atorvastatin		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 20 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Atorvastatin		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 40 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Atorvastatin		
ATORVASTAT Mepha Lactabs 80 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Atorvastatin		
ATORVASTATIN Mepha Lactabs 10 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Mepha Pharma AG	
ATORVASTATIN Mepha Lactabs 20 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Mepha Pharma AG	

ATORVASTATIN Mepha Lactabs 40 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Mepha Pharma AG	
ATORVASTATIN Mepha Lactabs 80 mg	30 Stk	28.7
Atorvastatin	Mepha Pharma AG	
FLUVASTATIN Mepha Kaps 20 mg	28 Stk	14.45
Fluvastatin	Mepha Pharma AG	
FLUVASTATIN Mepha Kaps 40 mg	28 Stk	18.55
Fluvastatin	Mepha Pharma AG	
FLUVASTATIN Mepha retard Depotabs 80 mg	28 Stk	29.2
Fluvastatin	Mepha Pharma AG	
FLUVASTATIN Sandoz Kaps 40 mg	28 Stk	18.5
Fluvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
FLUVASTATIN Sandoz mite Kaps 20 mg	28 Stk	14.45
Fluvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
FLUVASTATIN Sandoz Ret Filmtabl 80 mg	28 Stk	29.2
Fluvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
FLUVASTATIN Teva Kaps 20 mg (aH 06/12)	Teva Pharma AG	
Fluvastatin		
FLUVASTATIN Teva Kaps 40 mg (aH 06/12)	Teva Pharma AG	
Fluvastatin		
FLUVASTATIN Teva Ret Filmtabl 80 mg (aH 06/12)	Teva Pharma AG	
Fluvastatin		
PRAVASTAX Tabl 10 mg	Drossapharm AG	

Pravastatin		
PRAVASTAX Tabl 20 mg	Drossapharm AG	
Pravastatin		
PRAVASTAX Tabl 40 mg	Drossapharm AG	
Pravastatin		
MEVALOTIN [QAP?] forte Tabl 40 mg	30 Stk	
Pravastatin	Daiichi Sankyo (Schweiz) AG	
MEVALOTIN [QAP?] Tabl 20 mg	30 Stk	
Pravastatin	Daiichi Sankyo (Schweiz) AG	
PRAVALOTIN Mepha Tabl 20 mg	30 Stk	19.3
Pravastatin	Mepha Pharma AG	
PRAVALOTIN Mepha Tabl 40 mg	30 Stk	29.05
Pravastatin	Mepha Pharma AG	
PRAVASTATIN Actavis Tabl 10 mg (nH)	Actavis Switzerland AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Actavis Tabl 20 mg	30 Stk	18.5
Pravastatin	Actavis Switzerland AG	
PRAVASTATIN Actavis Tabl 40 mg	30 Stk	28.35
Pravastatin	Actavis Switzerland AG	
PRAVASTATIN Axapharm Tabl 10 mg (aH)	Axapharm AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Axapharm Tabl 20 mg	30 Stk	18.5

Pravastatin	Axapharm AG	
PRAVASTATIN Axapharm Tabl 40 mg	30 Stk	28.35
Pravastatin	Axapharm AG	
PRAVASTATIN Cimex Tabl 10 mg	Acino Pharma AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Cimex Tabl 20 mg	Acino Pharma AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Cimex Tabl 40 mg	Acino Pharma AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Helvepharm Tabl 20 mg	30 Stk	18.45
Pravastatin	Helvepharm AG	
PRAVASTATIN Helvepharm Tabl 40 mg	30 Stk	29.4
Pravastatin	Helvepharm AG	
PRAVASTATIN Sandoz Tabl 20 mg	30 Stk	18
Pravastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
PRAVASTATIN Sandoz Tabl 40 mg	30 Stk	29.05
Pravastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
PRAVASTATIN Spirig Tabl 10 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Spirig Tabl 20 mg (iH 12/12)	30 Stk	18.8
Pravastatin	Spirig HealthCare AG	
PRAVASTATIN Spirig Tabl 40 mg (iH 09/12)	30 Stk	28.65

Pravastatin	Spirig HealthCare AG	
PRAVASTATIN Streuli Tabl 20 mg	30 Stk	19.3
Pravastatin	Streuli Pharma AG	
PRAVASTATIN Streuli Tabl 40 mg	30 Stk	35.55
Pravastatin	Streuli Pharma AG	
PRAVATIN Tabl 10 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Pravastatin		
PRAVATIN Tabl 20 mg (aH 12/12)	Spirig HealthCare AG	
Pravastatin		
PRAVATIN Tabl 40 mg (aH 09/12)	Spirig HealthCare AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Mepha Tabl 10 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Mepha Tabl 20 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Pravastatin		
PRAVASTATIN Mepha Tabl 40 mg (nH)	Mepha Pharma AG	
Pravastatin		
SIMVASTATIN Actavis Filmtabl 20 mg	28 Stk	37.35
Simvastatin	Actavis Switzerland AG	
SIMVASTATIN Actavis Filmtabl 40 mg	28 Stk	37.35
Simvastatin	Actavis Switzerland AG	
SIMVASTATIN Actavis Filmtabl 80 mg	28 Stk	37.35

Simvastatin	Actavis Switzerland AG	
SIMCORA Filmtabl 20 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
SIMCORA Filmtabl 40 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
SIMCORA Filmtabl 60 mg (aH)	Sandoz Pharmaceuticals AG	
Simvastatin		
SIMCORA Filmtabl 80 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Sandoz Pharmaceuticals AG	
SIMVASIN Spirig Filmtabl 20 mg	28 Stk	39.85
Simvastatin	Spirig HealthCare AG	
SIMVASIN Spirig Filmtabl 40 mg	28 Stk	39.85
Simvastatin	Spirig HealthCare AG	
SIMVASIN Spirig Filmtabl 80 mg	28 Stk	40
Simvastatin	Spirig HealthCare AG	
SIMVASIN Spirig HC Filmtabl 20 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Simvastatin		
SIMVASIN Spirig HC Filmtabl 40 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Simvastatin		
SIMVASIN Spirig HC Filmtabl 80 mg (nH)	Spirig HealthCare AG	
Simvastatin		
SIMVASTATIN Helvepharm Filmtabl 20 mg	30 Stk	37.2

Simvastatin	Helvepharm AG	
SIMVASTATIN Helvepharm Filmtabl 40 mg	30 Stk	37.2
Simvastatin	Helvepharm AG	
SIMVASTATIN Helvepharm Filmtabl 80 mg	30 Stk	37.2
Simvastatin	Helvepharm AG	
SIMVASTIN Mepha Lactabs 10 mg	30 Stk	20.3
Simvastatin	Mepha Pharma AG	
SIMVASTIN Mepha Lactabs 20 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Mepha Pharma AG	
SIMVASTIN Mepha Lactabs 40 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Mepha Pharma AG	
SIMVASTIN Mepha Lactabs 80 mg	30 Stk	39.75
Simvastatin	Mepha Pharma AG	
SIMVASTATIN Streuli Filmtabl 10 mg	Streuli Pharma AG	
Simvastatin		
SIMVASTATIN Streuli Filmtabl 20 mg	28 Stk	29.45
Simvastatin	Streuli Pharma AG	
SIMVASTATIN Streuli Filmtabl 40 mg	28 Stk	43.35
Simvastatin	Streuli Pharma AG	