Gefäßschirurgie 2020 · 25:652–653
<https://doi.org/10.1007/s00772-020-00721-5>
Online publiziert: 5. November 2020
© Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von
Springer Nature 2020

C.-A. Behrendt · F. Peters

Department of Vascular Medicine, Research Group GermanVasc, University Heart and Vascular Center
Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Deutschland

Statine in der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit

Weltweit am häufigsten verschrieben, nur eben nicht bei denen, die sie am meisten benötigen

Der Nutzen von Statinen zur Prävention kardiovaskulärer Endpunkte wurde bereits in zahlreichen Studien nachgewiesen. Und das gilt nicht ausschließlich, aber insbesondere bei der Behandlung von Patient*innen mit peripheren Gefäßerkrankungen. Im Langzeitverlauf lassen sich hier durch Statine deutlich reduzierte Raten an Major Adverse Limb Events (MALE, –30 %), Amputationen (–35 %) und Tod (–39 %) erreichen [1–3]. Die Raten an Statin-assoziierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, z. B. von Myopathien sind dagegen – zumindest in schweren Ausprägungen – gering. Während subklinische Muskelschmerzen durchaus häufiger auftreten, sind klinisch relevante Komplikationen in weniger als 1/1000 behandelten Patient*innen berichtet worden [4, 5].

Ein Schlaglicht auf die aktuelle Arzneimittelversorgungsrealität bot eine kürzlich veröffentlichte umfassende Analyse bundesweiter Routinedaten der BARMER zur sektorenübergreifenden Behandlung von 83.867 Patient*innen mit symptomatischer peripherer arterieller Verschlusskrankheit. In dieser Zielpopulation besteht eine eindeutige und auf dem Boden hochwertiger Evidenz basierende IA-Empfehlung zur Verschreibung von Statinen, unabhängig vom Vorliegen einer laborchemisch nachweisbaren Dyslipidämie [6–9]. Während der ersten sechs Monate nach Entlassung erhielten lediglich 37 % der Frauen und 43 % der

Männer eine als optimal zu bezeichnende leitliniengerechte Arzneimittelversorgung, bestehend aus Lipidsenkern, Antithrombotika und Antihypertensiva. Während im Jahr 2018 nahezu 90 % der Patient*innen Antihypertensiva erhielten und 80 % antithrombotisch behandelt wurden, wurden nur 58 % der Frauen und 66 % der Männer mit einem Statin versorgt. Bedenkt man, dass noch im Jahr 2010 nur 45 % der Frauen und 53 % der Männer ein Statin erhielten, ist zumindest eine ansteigende Tendenz sichtbar [10]. Ob die Lipidsenker auch in Statin-naiven Patient*innen im Langzeitverlauf wirksam und sicher sind, war Gegenstand einer weiteren Routinedatenanalyse. Unter 22.208 Patient*innen mit Indexrevaskularisation der Claudicatio intermittens oder der kritischen Extremitätenischämie konnte der deutliche Nutzen hinsichtlich der Verbesserung der Gesamtsterblichkeit (Hazard Ratio 0,80 und 0,75) und kardiovaskulärer Ereignisse bei Patient*innen mit Claudicatio intermittens (Hazard Ratio 0,80) nachgewiesen werden [11]. Rein rechnerisch müssen demnach lediglich 11 Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie und 30 Patient*innen mit Claudicatio intermittens behandelt werden, um innerhalb von fünf Jahren einen Sterbefall zu verhindern. Ein Hinweis für erhöhte Raten für inzidenten Diabetes mellitus oder Myopathien ergab sich hingegen auch dann nicht, wenn

mildere Ausprägungen im ambulanten Verlauf einbezogen wurden [11].

Vor dem Hintergrund des klaren Nutzens bei gleichzeitig geringen Nebenwirkungen stellt sich die Frage, warum Statine nicht öfter verschrieben werden. Ebenso wie in den Routinedatenanalysen, zeigte auch eine große internationale Metaanalyse zu 19 Studien und fast 27.000 Patient*innen, dass nur etwa die Hälfte aller Patient*innen mit kritischer Extremitätenischämie mit Lipidsenkern behandelt wurde [12]. Und selbst bei den Patient*innen, die auf dem Boden von Dyslipidämien bereits mit Lipidsenkern behandelt werden, zeigte sich ein unzureichendes Behandlungsergebnis. Basierend auf einheitlichen länderübergreifenden Befragungsdaten zeigte sich, dass nur 57 % der Statinnutzer*innen in West- und sogar nur 26 % der Patient*innen in Osteuropa ihren LDL-C-Zielwert erreichten [13]. Diese Ergebnisse unterstreichen zusätzlich die Bedeutung von koordinierten internationalen Studien für die Beschreibung und Erklärung von Ost-West-Unterschieden bei der Behandlung von Gefäßerkrankungen [14].

Welche Faktoren führen dazu, dass in einem Land mit den höchsten Gesundheitsausgaben sowie Krankenhausentlassungen unter allen europäischen Ländern mehr als 30 % der Patient*innen mit peripheren Gefäßerkrankungen keine leitliniengerechte Statintherapie erhalten?

Die international ebenfalls enorm hohen Arzneimittelausgaben sind in Deutschland im Jahr 2019 noch einmal um 5,4 % auf insgesamt 43,4 Mrd. € gestiegen, zu einem großen Teil durch einen erhöhten Verbrauch von Antithrombotika verursacht [15]. Obwohl Statine die weltweit am häufigsten verordnete Arzneimittelgruppe darstellen, sind deren Kosten aufgrund der zahlreichen verfügbaren Generika vergleichsweise gering. Mehr als 2500 Mio. tägliche Verordnungs-dosen (DDD) sind in 2019 verschrieben worden, wobei Atorvastatin erstmals auf Platz eins vorgerückt ist [15].

Wenn es keine budgetären Erwägungsgründe sind, was hält Fach- und Hausärzt*innen davon ab, Statine zu verschreiben? Und was hält Patient*innen davon ab, das Rezept einzulösen? In einer retrospektiven Single-Center-Studie konnte gezeigt werden, dass etwa 17 % der Patient*innen die Einnahme aufgrund subjektiv wahrgenommener Nebenwirkungen abgebrochen haben. Allerdings konnten 35 % anschließend die Statineinnahme zum überwiegenden Teil beschwerdefrei fortsetzen [16]. Es liegt zudem nahe, dass die Kommunikation zwischen Krankenhausärzt*innen, Haus- und Fachärzt*innen und Patient*innen eine Rolle in diesem komplexen System spielt [16–18]. Durch den nur marginalen wirtschaftlichen Anreiz aufgrund der Generikaverfügbarkeit erscheint das Interesse an diesem Thema begrenzt und konzentriert sich derzeit eher auf die Gruppe der deutlich kostenintensiveren PCSK9-Hemmer. Es bleibt jedoch zu erwähnen, dass die verfügbare Evidenz der Statine eine deutliche Effektivität von mehr als 30 % für zentrale kardio-vaskuläre Endpunkte und dabei ein nur geringes Risiko von 1 % für schwere Nebenwirkungen erwarten lässt. Damit liegt das zu erwartende Nutzen-Risiko-Verhältnis weit vor dem gegenwärtig diskutierter Medizinprodukte oder alternativer Pharmaka. Zudem sollten wir nicht aus dem Blick verlieren, dass sich cholesterinbedingte Gesundheitsrisiken neben Statinen letztlich am effektivsten durch gesündere Ernährung, häufigere körperliche Aktivität sowie Nikotin- und Alkoholverzicht beeinflussen lassen. Die bessere Umsetzung der belegten, bewähr-

ten und kostengünstigen Maßnahmen, zu denen Statine zweifellos gehören, sollte deshalb Vorrang vor der Entwicklung neuer experimenteller Wirkstoffe oder Interventionen mit oftmals erheblichen Nebenwirkungen haben. Auch wenn der Kampf um bessere Versorgung im Bereich Sekundär- und Tertiärprävention oft frustrierend erscheint: Das gerade gegenwärtig viel zitierte „there is no glory in prevention“ sollte uns nicht von derartigen Anstrengungen abhalten!

Alle derzeit gültigen Leitlinien empfehlen die Nutzung von Statinen in Patient*innen mit PAVK auf dem Boden hochwertiger Evidenz (IA-Empfehlungen). Die Überführung dieser Empfehlungen in die tägliche Praxis ist unsere gemeinsame Herausforderung.

Korrespondenzadresse

PD Dr. C.-A. Behrendt

Department of Vascular Medicine, Research Group GermanVasc, University Heart and Vascular Center Hamburg, University Medical Center Hamburg-Eppendorf Hamburg, Deutschland
behrendt@hamburg.de

Interessenkonflikt. C.-A. Behrendt und F. Peters geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. De Martino RR, Eldrup-Jorgensen J, Nolan BW, Stone DH, Adams J, Bertges DJ et al (2014) Perioperative management with antiplatelet and statin medication is associated with reduced mortality following vascular surgery. *J Vasc Surg* 59:1615–1621
2. Pastori D, Farcomeni A, Milanese A, Del Sole F, Menichelli D, Hiatt WR et al (2020) Statins and major adverse limb events in patients with peripheral artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost* 120:866–875
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators (2012) 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* 380:581–590
4. Armitage J (2007) The safety of statins in clinical practice. *Lancet* 370:1781–1790
5. Stroes ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK et al (2015) Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J* 36:1012–1022
6. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, Fitridge R et al (2019) Global vascular guidelines

- on the management of chronic limb-threatening Ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 58:S1–S109.e33
7. Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, Barshes NR, Corriere MA, Drachman DE et al (2017) 2016 AHA/ACC guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 69:e71–e126
8. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, Björck M, Brodmann M, Cohnert T et al (2018) 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 55:305–368
9. Frank U, Nikol S, Belch J, Boc V, Brodmann M, Carpenter PH et al (2019) ESVM Guideline on peripheral arterial disease. *Vasa* 48(Suppl 102):1–79
10. Peters F, Kreutzburg T, Rieß HC, Heidemann F, Marshall U, L'Hoest H et al (2020) Editor's Choice – Optimal pharmacological treatment of symptomatic peripheral arterial occlusive disease and evidence of female patient disadvantage: An analysis of health insurance claims data. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 60:421–429
11. Peters F, Kuchenbecker J, Kreutzburg T, Marshall U, Debus ES, Behrendt CA (2021) Long-term effectiveness and safety of initiating statin therapy after index revascularization in patients with peripheral arterial occlusive disease. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.018338>
12. Kokkinidis DG, Arfaras-Melainis A, Giannopoulos S (2020) Statin therapy for reduction of cardiovascular and limb-related events in critical limb ischemia: a systematic review and meta-analysis. *Vasc Med* 25:106–117
13. Chiang C, Ferrières J, Gotcheva NN, Raal FJ, Shehab A, Sung J et al (2016) Suboptimal control of lipid levels: results from 29 countries participating in the centralized pan-regional surveys on the undertreatment of hypercholesterolaemia (CEPHEUS). *J Atheroscler Thromb* 23:567–587
14. Kolossváry E, Björck M, Behrendt CA (2020) Lower limb major amputation data as a signal of an East/West health divide across Europe. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2020.07.051>
15. Schwabe U, Ludwig WD (2020) Arzneiverordnungs-Report 2020 <https://doi.org/10.1007/978-3-662-62168-4>
16. Corriere MA, Avise JA, Peterson LA, Stafford JM, Easterling D, Boone DS et al (2015) Exploring patient involvement in decision making for vascular procedures. *J Vasc Surg* 62:1032–1039
17. Klein-Weigel PF, Gutsche-Petrak B, Wolbergs S, Köning C, Flessenkamper I (2010) Secondary medical prevention in patients with peripheral arterial disease – prescriptions of vascular surgeons and medical doctors (angiologists) in a multidisciplinary vascular centre. *Vasa* 39:145–152
18. Behrendt CA, Kölbel T, Schwaneberg T, Diener H, Hohnhold R, Debus ES et al (2019) Multidisciplinary team decision is rare and decreasing in percutaneous vascular interventions despite positive impact on in-hospital outcomes. *Vasa* 48:262–269