



Statine bei Menschen mit Diabetes ohne Gefäßkrankung – wie groß ist der Nutzen?

Dr. med. Natascha Einhart

Bundesärztekammer

Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel

Berlin, 11.03.2023

Interessenkonflikte



- Arbeitgeber: Bundesärztekammer
- Mitgliedschaften: DEGAM (bis 2021)
- Honorare: Universitätsklinikum Dresden, S3-Leitlinie EKIT-Hüfte (2020)



Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

Neuer Leitfaden der AkdÄ



Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

Neuer Leitfaden der AkdÄ

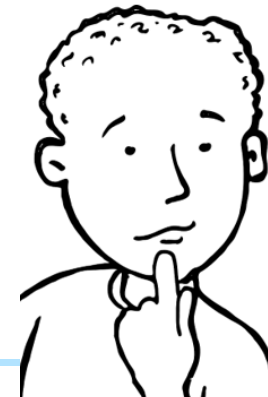


Medikamentöse Cholesterinsenkung *zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse*



Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

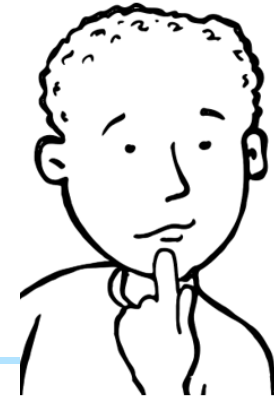
Was ist das beste
Medikament für
meinen Patienten?





Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse

Was ist der beste
Lipidsenker für
meinen Patienten?



Klinische Frage: Was ist der beste Lipidsenker für Frau Müller?



Mit welchen anderen Patienten ist Frau Müller vergleichbar?

Welcher Lipidsenker könnte eine Option sein?



Was sind die Ziele der Behandlung?

Welcher andere Lipidsenker könnte auch eine Option sein?
Ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Option?

PICO-Frage: Was ist der beste Lipidsenker für Frau Müller?

Mit welchen anderen Patienten ist Frau Müller vergleichbar?

Population

Welcher Lipidsenker könnte eine Option sein?

Intervention

Was sind die Ziele der Behandlung?

Outcome



Welcher andere Lipidsenker könnte auch eine Option sein? Ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Option?

Comparator

PICO-Frage: Was ist der beste Lipidsenker für Frau Müller?

Mit welchen anderen Patienten ist Frau Müller vergleichbar?

Population

Patienten mit T2DM
ohne Gefäßerkrankung



Was sind die Ziele der Behandlung?

Outcome

Mortalität
Myokardinfarkte, Schlaganfälle

Welcher Lipidsenker könnte eine Option sein?

Intervention

Statine

Welcher andere Lipidsenker könnte auch eine Option sein?
Ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Option?

Comparator

Kein Lipidsenker

PICO-Frage: Was ist der beste Lipidsenker für Frau Müller?

Mit welchen anderen Patienten ist Frau Müller vergleichbar?

Population

Patienten mit T2DM
ohne Gefäßerkrankung



Was sind die Ziele der Behandlung?

Outcome

Mortalität
Myokardinfarkte, Schlaganfälle

Welcher Lipidsenker könnte eine Option sein?

Intervention

intensivierte Statintherapie
(Hochdosis / Titration)

Welcher andere Lipidsenker könnte auch eine Option sein?

Ist der Therapieverzicht auch eine sinnvolle Option?

Comparator

niedrig/ moderat dosierte Statine

Einteilung der Statine

Intensität	Prozentuale LDL-C Senkung	Beispiel
niedrig	< 30 %	Pravastatin 10 – 20 mg Simvastatin 10 mg
moderat	30 – 49 %	Atorvastatin 10 – 20 mg Simvastatin 20 – 40 mg
hoch	≥ 50 %	Atorvastatin 40 – 80 mg Rosuvastatin 20 – 40 mg

Evidenz

- **De Vries 2012:** nur doppelblinde RCTs, $n \geq 500$, Dauer ≥ 2 Jahre
- **CTT (Kearney) 2008:** Individualdaten
- **USPSTF 2016:** primärpräventive Gesamtpopulation



CTT: Cholesterol Treatment Trialists Collaboration
USPSTF: United States Preventive Services Taskforce

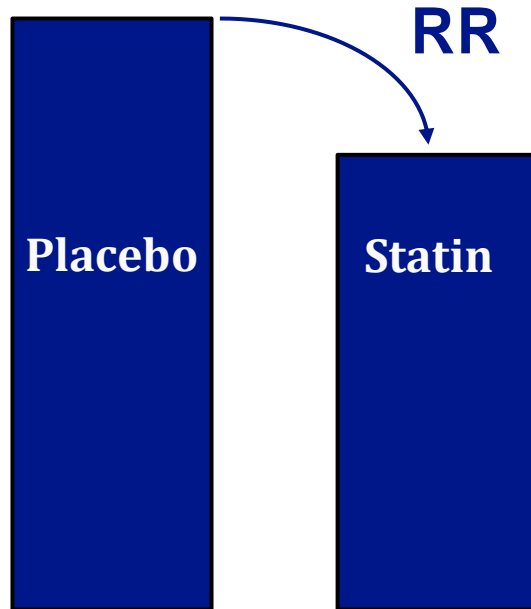
De Vries 2012: eingeschlossene Studien

Studie	Dauer, Größe	Statin	Kontrolle
CARDS Colhoun 2004	3,9 Jahre, n=2838	Atorvastatin 10 mg	Placebo
HPS 2003	4,8 Jahre, n=2912	Simvastatin 40 mg	Placebo
ASCOT-LLA Sever 2005	3,3 Jahre, n=2532	Atorvastatin 10 mg	Placebo
ASPEN Knopp 2006	4,0 Jahre, n=1905	Atorvastatin 10 mg	Placebo

De Vries 2012: eingeschlossene Studien

Studie	Dauer, Größe	Statin	Kontrolle
CARDS Colhoun 2004	3,9 Jahre, n=2838	Atorvastatin 10 mg	Placebo
HPS 2003	4,8 Jahre, n=2912	Simvastatin 40 mg	Placebo
ASCOT-LLA Sever 2005	3,3 Jahre, n=2532	Atorvastatin 10 mg	Placebo
ASPEN Knopp 2006	4,0 Jahre, n=1905	Atorvastatin 10 mg	Placebo
De Vries 2012	3,8 Jahre, n=10187	Moderate Intensität	Placebo

Relative Risikoreduktion



- **Kardiovaskuläre Ereignisse**
- **Gesamtmortalität**
- **Myokardinfarkt**
- **Schlaganfall**

Kardiovaskuläre Ereignisse: Relative Risikoreduktion



Studie	Statin vs. Placebo
De Vries 2012 4 RCTs, n=10187, 3,8 Jahre	RR 0,75 (0,67 - 0,85)

Kardiovaskuläre Ereignisse: Definition

Studie	Kardiovaskuläre Ereignisse		
HPS 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Koronarer/ Kardiovaskulärer Tod 	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-koronare Revaskularisationen • Amputationen 	
CARDS Colhoun 2004		<ul style="list-style-type: none"> • Myokardinfarkt • Schlaganfall • Koronare Revaskularisation 	<ul style="list-style-type: none"> • Instabile AP • Reanimation nach Herzstillstand
ASCOT-LLA Sever 2005	<ul style="list-style-type: none"> • Koronare Revaskularisation 		<ul style="list-style-type: none"> • Instabile/ chronische AP • Reanimation nach Herzstillstand • Lebensbedrohende HRST • pAVK, TIA, retinale Gefäßthrombose
ASPEN Knopp 2006			

Kardiovaskuläre Ereignisse: Relative Risikoreduktion

Studie	Kardiovaskuläre Ereignisse	Statin vs. Placebo
De Vries 2012 (4 RCTs) n=10187, 3,8 Jahre	Wie Primärstudien	RR 0,75 (0,67 - 0,85) $I^2 = 46\%$



Vergleich: de Vries 2012/ CTT 2008



Studie	Kardiovaskuläre Ereignisse	Statin vs. Placebo
De Vries 2012 (4 RCTs) n=10187, 3,8 Jahre	Wie Primärstudien	RR 0,75 (0,67 - 0,85)
CTT 2008 (14 RCTs) n=11730, 4,3 Jahre	Koronarer Tod Myokardinfarkt Schlaganfall Koronare Revaskularisation	RR 0,73 (0,66 - 0,82)

Einzelendpunkte: relative Risikoreduktion



Studie	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt*	Schlaganfall*
	RR (95 %CI)		
T2DM De Vries 2012	0,84 (0,65-1,09)	0,70 (0,54-0,90)	0,69 (0,51-0,92)
* tödlich und nicht-tödlich			

Einzelendpunkte: relative Risikoreduktion



Studie	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt*	Schlaganfall*
	RR (95 %CI)		
T2DM De Vries 2012	0,84 (0,65-1,09)	0,70 (0,54-0,90)	0,69 (0,51-0,92)
Primärprävention USPSTF 2016	0,86 (0,80-0,93)	0,64 (0,57-0,71)	0,71 (0,62-0,82)

* tödlich und nicht-tödlich

Absolute Risikoreduktion



NNT = Number needed to treat

- **Kardiovaskuläre Ereignisse**
- **Gesamtmortalität**
- **Myokardinfarkt**
- **Schlaganfall**

Kardiovaskuläre Ereignisse: absolute Risikoreduktion



Studie	Kardiovaskuläre Ereignisse	Statin vs. Placebo
De Vries 2012 (4 RCTs) n=10187, 3,8 Jahre	Wie Primärstudien	ARR 2,8 % , NNT 36
CTT 2008 (14 RCTs) n=11730, 4,3 Jahre	Koronarer Tod Myokardinfarkt Schlaganfall Koronare Revaskularisation	ARR 2,6 % , NNT 39

Einzelendpunkte: absolute Risikoreduktion

Studie	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt*	Schlaganfall*
	RR (95 %CI)		
De Vries 2012	ARR 0,8 % NNT 125	ARR 1,2 % NNT 84	ARR 0,9 % NNT 111
* tödlich und nicht-tödlich			



... im Vergleich zur Primärprävention insgesamt?

Studie	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt*	Schlaganfall*
	RR (95 %CI)		
Primärprävention	ARR 0,4 %	ARR 0,8 %	ARR 0,4 %
USPSTF 2016	NNT 250	NNT 125	NNT 250
T2DM	ARR 0,8 %	ARR 1,2 %	ARR 0,9 %
De Vries 2012	NNT 125	NNT 84	NNT 111

* tödlich und nicht-tödlich



Ja: Patienten mit T2DM haben einen größeren Nutzen von Statinen als Patienten ohne T2DM.

...im Vergleich zur Sekundärprävention?

Studie	Gesamtmortalität	Myokardinfarkt*	Schlaganfall*
	RR (95 %CI)		
T2DM	ARR 0,8 %	ARR 1,2 %	ARR 0,9 %
De Vries 2012	NNT 125	NNT 84	NNT 111
Sekundärprävention	ARR 1,5 %	ARR 2,2 %	ARR 1,2 %
NICE** 2014	NNT 67	NNT 46	NNT 84

*tödlich und nicht-tödlich
 **The National Institute for Health and Care Excellence (Großbritannien)



Nein: Patienten mit T2DM ohne Gefäßerkrankung haben einen geringeren Nutzen von Statinen als Patienten mit einer Gefäßerkrankung.

Ausgangsrisiko und absolute Risikoreduktion



Je niedriger das kardiovaskuläre Risiko,
desto geringer die ARR.



Übertragbar auf „echte“ Patienten?



Placebo

Risiko in
RCT

=

Risiko in
Praxis

?

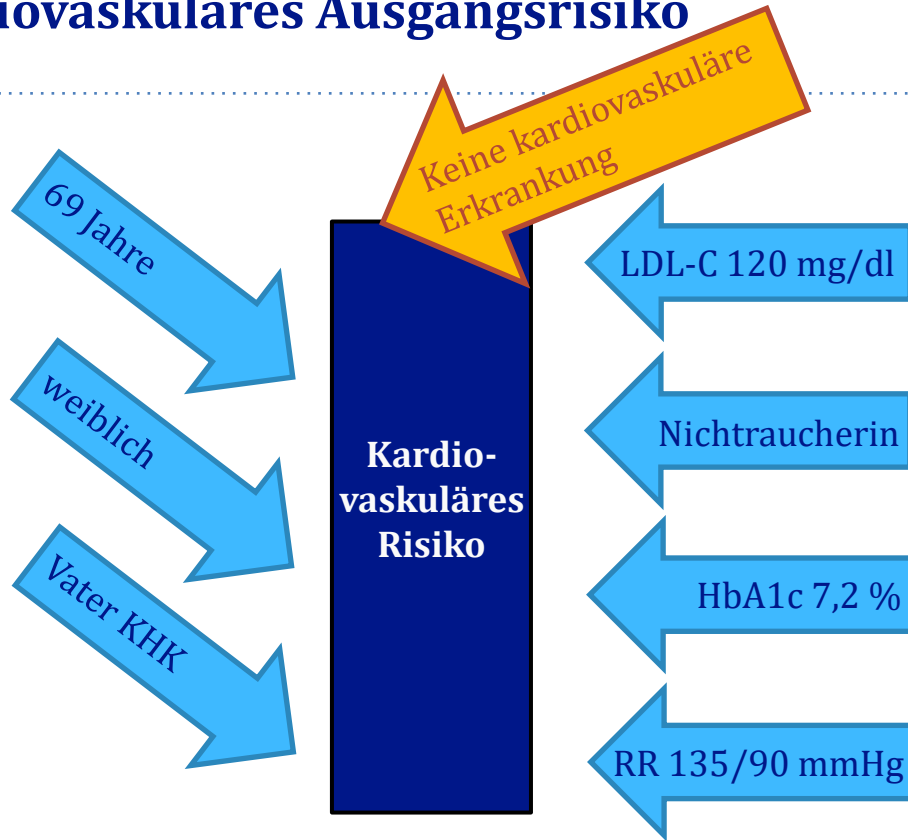
Placebo



Kardiovaskuläres Ausgangsrisiko



Kardiovaskuläres Ausgangsrisiko



Übertragbar auf „echte“ Patienten?

Studie	Kardiovaskuläre Erkrankung	HbA1c
CARDS Colhoun 2004	Keine KHK, Schlaganfall /TIA, pAVK	7,9 %
HPS 2003*	„no vascular“	-
ASCOT-LLA Sever 2005	17 % (Schlaganfall/ TIA, pAVK, andere)	-
ASPEN Knopp 2006	16 % (Schlaganfall/ TIA, pAVK, Angina)	7,6 %
*Angaben nur für Gesamtpopulation verfügbar		

Übertragbar auf „echte“ Patienten?

Studie	Alter/ Geschlecht	LDL-C	RR
CARDS Colhoun 2004	62 Jahre 32 % Frauen	3,0 mmol/l 116 mg/dl	144/ 83 mmHg
HPS 2003*	62 Jahre 31 % Frauen	3,2 mmol/l 124 mg/dl	145 / 82 mmHg
ASCOT-LLA Sever 2005	64 Jahre 24 % Frauen	3,3 mmol/l 128 mg/dl	165 / 93 mmHg
ASPEN Knopp 2006	60 Jahre 38 % Frauen	3,0 mmol/l 114 mg/dl	133 / 77 mmHg

*Angaben nur für Gesamtpopulation verfügbar

Risiko-Algorithmen



Geschlecht Mann Frau

Alter Jahre

Raucher

Manifeste Arteriosklerose

Familienanamnese

Antihypertensiva

Systemischer Blutdruck mmHg

Gesamtcholesterin mg/dl oder mmol/l

HDL-Cholesterin mg/dl oder mmol/l

Diabetes

HbA1c %

Arriba Bibliothek
der Entscheidungshilfen

arriba

absolute und relative Risikoreduktion:
individuelle Beratung in der Allgemeinpraxis

Evidenz für eine intensivierete Statintherapie

- **Hochdosistherapie vs. moderate Statindosis?**
 - Keine RCTs bei T2DM ohne CVD
 - Keine RCTs in der Primärprävention
- **Titration vs. moderate Statindosis?**
 - Keine RCTs bei T2DM ohne CVD
 - Keine RCTs in der Primärprävention
- **Titration mit niedrigen vs. höheren Zielwerten?**
 - 1 RCT bei Patienten mit diabetischer Retinopathie

EMPATHY (Itoh 2018)



Follow-up, Patienten	Intervention	Kontrolle	Primärer Endpunkt
37 Monate n = 5042	LDL-C < 70 mg/dl Niedrig bis moderat dosierte Statine LDL-C nach 3 Jahren: 77 mg/dl	LDL-C 100 – 120 mg/dl Keine (43 %) oder niedrig dosierte Statine LDL-C nach 3 Jahren: 104 mg/dl	5,1 % vs. 6,1 % HR 0,84 (0,67-1,07) p = 0,15

Statine bei T2DM ohne Gefäßerkrankung

- Moderat dosierte Statine reduzieren die Sterblichkeit und die Häufigkeit von Herzinfarkten und Schlaganfällen.
- Wie stark ein Patient von der Statintherapie profitiert, ist abhängig von seinem individuellen kardiovaskulären Risiko.
- Bei Patienten ohne Gefäßerkrankung ist der Nutzen einer intensivierten Statintherapie (Hochdosis/ Titration) nicht belegt.



Leitfäden der AkdÄ



The screenshot shows the homepage of the Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AKdÄ). The browser address bar displays <https://www.akdae.de>. The page header includes the AKdÄ logo, the title "Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft", and the subtitle "Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer". Navigation links for "Datenschutz", "Impressum", and "Kontakt" are visible. A main navigation bar contains dropdown menus for "Arzneimittelsicherheit", "Arzneimitteltherapie", "Stellungnahmen", "Fortbildung", "Die AkdÄ", and "Service". The "Arzneimitteltherapie" dropdown is open, listing several categories: "Neue Arzneimittel", "WirkstoffAktuell", "Arzneiverordnung in der Praxis", "Leitfäden der AkdÄ" (highlighted with a red circle), and "Therapieempfehlungen". Below the dropdown, a section titled "Aktuelle M" (part of "Aktuelle Meldungen") shows a date "07.03.2023" and a heading "Änderung de - Empfehlung". To the right, a section titled "gebrauchsinformationen" is partially visible.



Nichts verpassen !



The screenshot shows the website <https://www.akdae.de>. The header includes the logo of the **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft** (AKdÄ) and the text "Wissenschaftlicher Fachausschuss der Bundesärztekammer". Navigation links for "Datenschutz", "Impressum", and "Kontakt" are visible. A main navigation bar contains: "Arzneimittelsicherheit", "Arzneimitteltherapie", "Stellungnahmen", "Fortbildung", "Die AkdÄ", and "Service". The "Service" dropdown menu is open, showing three options: "+ Newsletter" (highlighted with a red circle), "Twitter-News der AkdÄ", and "Aktuelle News als RSS-Feed". Below the navigation, the "Aktuelle Meldungen" section features a news item dated "07.03.2023" titled "Änderung des Wortlauts von Fach- und Gebrauchsinformationen – Empfehlungen des PRAC".