

Statine

# Verordnungsanalyse und Praxistipps

Katrin Schüssel, Alexandra Franzmann, Frank Diener und Martin Schulz, Eschborn/Berlin / In der Gruppe der Statine haben sich die GKV-Verordnungen deutlich verschoben, da Hersteller Pfizer den Preis seines häufig verordneten Produkts Sortis® (Atorvastatin) nicht auf Festbetragsniveau absenkte. Eine veränderte Wirkstoffauswahl und steigende Dosierungen können pharmazeutische Interventionen erfordern.

Zum 1. Januar 2005 trat die Festbetragsregelung der Stufe 2 für Statine (CSE-Hemmer) in Kraft, was zu deutlichen Einsparungen der Krankenkassen geführt hat. Die GKV-Ausgaben für alle Statin-Präparate sanken im ersten Halbjahr 2005 im Vergleich zum zweiten Halbjahr 2004 um 92,3 Millionen Euro beziehungsweise 26 Prozent. Parallel dazu änderten die Ärzte ihr Verordnungsverhalten innerhalb dieser Gruppe deutlich. Denn die Firma Pfizer hatte sich im Herbst 2004 entschlossen, den Preis für Sortis nicht auf Festbetragsniveau abzusenken. Nach einem ausgeprägten Vorzieheffekt Ende 2004 verzeichnete das Präparat im Januar 2005 deutliche Absatz- und Umsatzeinbrüche im GKV-Markt von knapp 90 Prozent (Abbildung 1). Bezogen auf die einzelne Apotheke wurden im Juni 2005 durchschnittlich 1,7 Packungen Sortis und 40,8 Packungen anderer Statine inklusive Inegy® abgegeben.

Dennoch sind einige Ärzte bereit, die Therapie beizubehalten, und einige Patienten willens und in der Lage, die Preisdifferenz zum Festbetragspreis selbst zu bezahlen.

Durch den massiven Absatzeinbruch von Sortis kam es zu deutlichen Verschiebungen der Marktanteile der Statine. Während Sortis im zweiten Halbjahr 2004 mit einem Marktanteil von 30 Prozent der abgegebenen Packungen vertreten war, sank dieser auf weniger als 5 Prozent im ersten Halbjahr 2005. Dagegen stieg der Marktanteil der Simvastatin-Präparate von 51 auf 69 Prozent, ferner konnten Fluvastatin- und Pravastatin-Präparate ihre Marktanteile ausbauen. Auch die Verordnungen von Inegy, einem neu in den Markt eingeführten Kombinationspräparat aus Simvastatin mit Ezetimib, verdoppelten sich auf 3,6 Prozent der abgegebenen Packungen. Der Absatz von Lovastatin-Präparaten blieb hingegen unverändert (Abbildung 2). Insgesamt hat das Verordnungsvolumen an Statinen wieder den Stand vom Herbst 2004 erreicht, so dass eine Unterversorgung ehemaliger Sortis-Patienten in großem Ausmaß wenig wahrscheinlich ist.



len – durchschnittlich 43,45 Euro pro Packung im ersten Halbjahr 2005. Damit haben die Patienten 9,7 Millionen Euro beziehungsweise 38 Prozent des gesamten Sortis-Umsatzes von 25 Millionen Euro im ersten Halbjahr 2005 selbst finanziert.

Durch den massiven Absatzeinbruch von Sortis kam es zu deutlichen Verschiebungen der Marktanteile der Statine. Während Sortis im zweiten Halbjahr 2004 mit einem Marktanteil von 30 Prozent der abgegebenen Packungen vertreten war, sank dieser auf weniger als 5 Prozent im ersten Halbjahr 2005. Dagegen stieg der Marktanteil der Simvastatin-Präparate von 51 auf 69 Prozent, ferner konnten Fluvastatin- und Pravastatin-Präparate ihre Marktanteile ausbauen. Auch die Verordnungen von Inegy, einem neu in den Markt eingeführten Kombinationspräparat aus Simvastatin mit Ezetimib, verdoppelten sich auf 3,6 Prozent der abgegebenen Packungen. Der Absatz von Lovastatin-Präparaten blieb hingegen unverändert (Abbildung 2). Insgesamt hat das Verordnungsvolumen an Statinen wieder den Stand vom Herbst 2004 erreicht, so dass eine Unterversorgung ehemaliger Sortis-Patienten in großem Ausmaß wenig wahrscheinlich ist.

### Verändertes Interaktionspotenzial

Im ersten Halbjahr 2005 wurden 225 Millionen definierte Tagesdosen Atorvastatin weniger abgegeben als im zweiten Halbjahr 2004 (DDD definiert als 10 mg nach WHO (1)). Dies lässt vermuten, dass mehrere hunderttausend Patienten in Deutschland von einer Umstellung auf ein anderes Statin und somit einem veränderten Wechselwirkungspotenzial auf Grund unterschiedlicher pharmakokinetischer Parameter betroffen waren. Es gibt Hinweise darauf, dass Pravastatin und Fluvastatin ein geringeres Potenzial für Interaktionen haben als die anderen Statine: Pravastatin wird nicht in relevantem Ausmaß über Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP) metabolisiert und Fluvastatin wird nicht wie Atorvastatin, Simvastatin und Lovastatin über CYP 3A4, sondern hauptsächlich über das Isoenzym CYP 2C9 verstoffwechselt (2).

Auch in der Plasmaproteinbindung unterscheiden sich die Statine: Bis auf Pravastatin (43 bis 55 Prozent) binden alle Statine in hohem Maße (90 bis 99 Prozent) an Plasmaalbumin (3). Nach Umstellung der Statintherapie kann sich das Wechselwirkungsprofil somit erheblich verändern, was besonders unter Komedikation mit

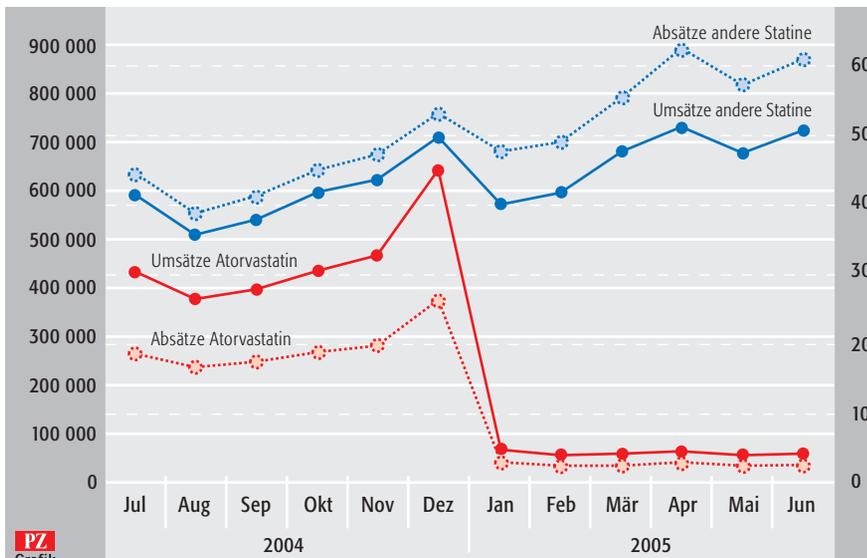


Abbildung 1: Durchschnittliche Absätze (abgegebene Packungen) und Umsätze (zu Apothekenverkaufspreisen) von Atorvastatin und anderen Statin-Präparaten (inkl. Inegy®) im Zeitraum Juli 2004 bis Juni 2005. Nach dem Vorzieheffekt im Dezember 2004, nehmen die Verordnungen an Statinen, mit Ausnahme von Atorvastatin, wieder zu und erreichen im Juni 2005 bezogen auf die abgegebenen Packungen aller Statine wieder das Niveau vom Herbst 2004.

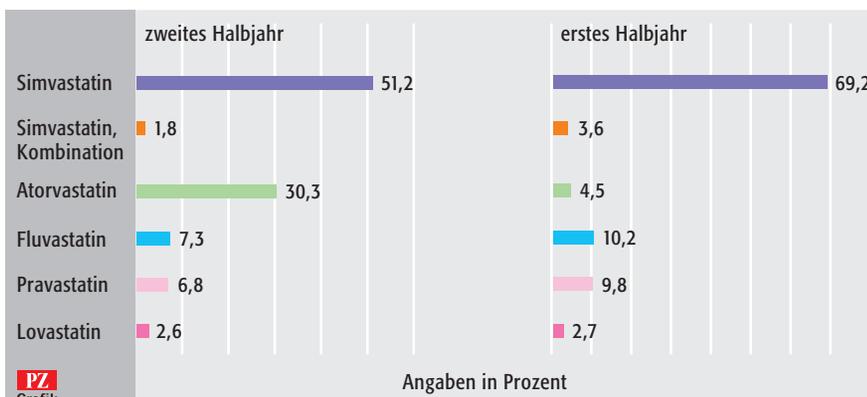


Abbildung 2: Prozentuale Marktanteile der verschiedenen Statin-Präparate im zweiten Halbjahr 2004 und im ersten Halbjahr 2005 auf Basis der abgegebenen Packungen.

Wirkstoffe	Dosisveränderung*
Simvastatin	+ 7,7
Lovastatin	- 0,4
Pravastatin	+ 10,4
Fluvastatin	+ 13,1
Atorvastatin	+ 19,9
Simvastatin plus Ezetimib (Simvastatin-Anteil)	+ 21,3

Tabelle: Prozentuale Veränderungen der durchschnittlichen Wirkstoffmenge pro abgegebener Einzeldosis Statin im Juni 2005 verglichen mit Juni 2004

\*) Angaben in Prozent

kritischen Arzneistoffen wie Cumarinen berücksichtigt werden sollte (4).

### Neue Statindosis muss stimmen

Bei Umstellung von Atorvastatin muss zudem auf eine adäquate Dosierung des neuen Statins geachtet werden, da in der Regel höhere Dosierungen der anderen Statine nötig sind, um die gleiche Effektivität bezüglich der LDL-Cholesterolsenkung zu erreichen (5). Dies spiegelt sich im Ordnungsverhalten teilweise wider: Im Juni 2005 sind im Vergleich zum Vorjahresmonat die durchschnittlich abgegebenen Wirkstoffmengen pro Tablette deutlich angestiegen (Tabelle) – mit der Ausnahme bei Lovastatin-Präparaten. Der beobachtete Anstieg der Atorvastatin-Dosierungen lässt vermuten, dass Patienten unter bisheriger hochdosierter Therapie diese tendenziell eher beibehalten haben als Patienten unter niedriger Dosierung, die anscheinend eher auf ein anderes Statin umgestellt wurden. Bei der Analyse der Ordnungsdaten kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein gewisser Teil der Patienten aus Kostengründen Präparate mit höherer Dosierung verordnet bekommt, die Tabletten aber gegebenenfalls geteilt werden, so dass sich die Einzel- beziehungs-

weise Tagesdosis nicht verändert hat. Deshalb sollte nach Umstellung der Therapie kontrolliert werden, ob die Dosierung des neuen Statins tatsächlich ausreichend für eine äquivalente Einstellung der Lipidwerte ist – schließlich werden auch in Deutschland bei den wenigsten Patienten die in Leitlinien geforderten Werte erreicht (6).

In Neuseeland wurde 1998 nach der Einführung von Referenzpreisen für Statine beobachtet, dass nach Wechsel von Simvastatin auf das weniger potente Fluvastatin mehr thrombotische kardiovaskuläre Ereignisse auftraten, was mit einem Anstieg der LDL- und Triglyceridspiegel verbunden war (7). Theoretisch können Patienten nach Umstellung von Atorvastatin auf ein weniger potentes Statin in nicht ausreichender Dosierung gleichermaßen gefährdet sein. Dies scheint umso wichtiger, da in der Heart Protection Study (HPS) sowie in aktuelleren Studien (PROVE-IT, TNT) eine weitere Verringerung des kardiovaskulären Risikos bei starker LDL-Cholesterolsenkung gezeigt wurde (8-10). Daher empfehlen die ATP-III-Leitlinien der US-amerikanischen Fachgesellschaften eine optionale Senkung des LDL-Cholesterolspiegels auf unter 70 mg/dl bei Hochrisikopatienten mit koronarer Herzkrankheit

und weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren wie Diabetes (11). Parallel sollten bei Patienten nach Umstellung der Statintherapie auch LDL-Cholesterol-unabhängige Risikofaktoren wie erhöhte Triglycerid- und erniedrigte HDL-Cholesterol-Spiegel beobachtet werden, da verschiedene Statine in Abhängigkeit von der Dosierung diese unterschiedlich beeinflussen (12). In einer vergleichenden Analyse der Statine kommt das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zu dem Schluss, dass ein Nutzen nachweis bezüglich lebensverlängernder Effekte bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit nur für Simvastatin und Pravastatin belegt ist, bei Patienten mit Diabetes mellitus nur für Simvastatin (13). Atorvastatin ist nach dieser Analyse den anderen Statinen nicht per se überlegen und eine Umstellung der Therapie sei grundsätzlich möglich – solange ein verändertes Interaktionspotential und adäquate Dosierung des neuen Statins beachtet werden.

Aus Gründen der Arzneimittelsicherheit sollte eine weitere Entwicklung aufmerksam verfolgt werden (Pharmakovigilanz): Das Präparat Inegy (Simvastatin plus Ezetimib) konnte seit seiner Einführung Anfang 2004 stetig wachsende Absätze verbuchen, zudem stieg die durchschnittliche Dosierung des Simvastatin-Anteils an (Abbildung 3). Inegy stellt eine festbetragsfreie Therapieoption für Patienten dar, deren LDL-Cholesterolspiegel unter Statinmonotherapie nicht ausreichend gesenkt werden kann. Es bleibt abzuwarten, ob ehemalige Atorvastatin-Patienten mit anderen Statinen adäquat therapiert werden können oder ob stattdessen für diese Patienten die Therapie mit Inegy indiziert ist. Die bisherigen Daten lassen vermuten, dass die Verordnungen dieses Präparates weiter zunehmen werden. Somit ist bei breiterer Anwendung neben Myalgien und Rhabdomyolysen auch auf – wenn auch seltene – Nebenwirkungen wie Hepatitiden, Pankreatitiden und Thrombozytopenien, die durch Ezetimib ausgelöst werden, zu achten (14).

### Fazit

Nach Einführung der Festbetragsregelung und Einbruch der Sortis-Verordnungen wurden die meisten Patienten auf andere Statine, allen voran Simvastatin, umgestellt. Apotheker sollten bei Ihren Patienten unbedingt auf Basis der Medikationsdatei abklären, ob ein verändertes Wechselwirkungsrisiko möglich ist. Den Trend zu höheren Dosierungen bei Statinen und Kombinationstherapien mit Ezetimib sollten Apotheker aktiv begleiten, sowohl im Hinblick auf eine adäquate Senkung des LDL-Cholesterols als auch mit Rücksicht auf ein höheres oder verändertes Nebenwirkungspotenzial. /

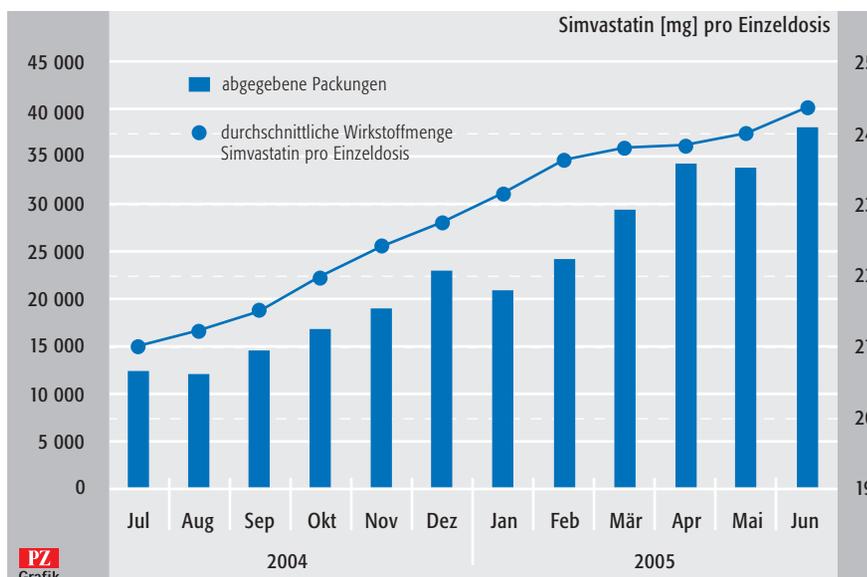


Abbildung 3: Monatlich abgegebene Packungen Inegy® und durchschnittliche Wirkstoffmenge pro Einzeldosis (bezogen auf den Simvastatin-Anteil).

## Literatur

- (1) WHO International Drug Utilization Working Group. ATC/DDD Classification (final). WHO Drug Information 12 (1998) 149.
- (2) Williams, D., Feely, J., Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. Clin. Pharmacokinet. 41 (2002) 343-370.
- (3) Gröcherig, H. P., Interaktionspotential der Statine. J. Kardiol. 8 (2001) 306-311.
- (4) Einarson, T. R., et al., An examination of the effect of cytochrome P450 drug interactions of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors on health care utilization: a Canadian population-based study. Clin. Ther. 24 (2002) 2126-2136.
- (5) Jones, P., et al., Comparative dose efficacy study of atorvastatin versus simvastatin, pravastatin, lovastatin, and fluvastatin in patients with hypercholesterolemia (the CURVES study). Am. J. Cardiol. 81 (1998) 582-587.
- (6) Ruoff, J., et al., Lipid-lowering medication for secondary prevention of coronary heart disease in a German outpatient population: the gap between treatment guidelines and real life treatment patterns. Prev. Med. 35 (2002) 48-53.
- (7) Thomas, M., Mann, J., Increased thrombotic vascular events after change of statin. Lancet 352 (1998) 1830-1831.
- (8) Bertsche, T., Schulz, M., Pharmakoökonomie. Statine – mehr als nur Cholesterolsenker. Pharm. Ztg. 148, 41 (2003) 3678/3685.
- (9) Cannon, C. P., et al., Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 350 (2004) 1495-1504.
- (10) LaRosa, J. C., et al., Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N. Engl. J. Med. 35 (2005) 1425-1435.
- (11) Grundy, S. M., et al., Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. Circulation 110 (2004) 227-239.
- (12) Wierzbicki, A. S. und Mikhailidis, D. P., Dose-response effects of atorvastatin and simvastatin on high-density lipoprotein cholesterol in hypercholesterolaemic patients: a review of five comparative studies. Int. J. Cardiol. 84 (2002) 53-57.
- (13) N.N., Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin; online-Veröffentlichung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Köln. Download von: [http://www.iqwig.de/media/publikationen/files/SiV\\_10\\_050815.pdf](http://www.iqwig.de/media/publikationen/files/SiV_10_050815.pdf) (am 15. 09. 2005).
- (14) N.N., Rote-Hand-Brief fehlt: Hepatitis, Rhabdomyolyse u. a. unter Lipidsenker Ezetimib (Ezetrol, Inegy). Blitz-Arznei-Telegramm vom 8. Februar

## Für die Verfasser

Dr. Katrin Schlüssel, DAPI – Verein  
Deutsches Arzneiprüfungsinstitut  
e.V., Carl-Mannich-Str. 26, 65760  
Eschborn, E-Mail: [info@dapi.info](mailto:info@dapi.info)