

## Arzneimittelvereinbarung 2018:

### Zielvereinbarung Nr. 1 – Statine und ezetimibhaltige Arzneimittel

Wirkstoffgruppen	Leitsubstanz/ Handlungsempfehlung	Verordnungsanteil
Statine und ezetimibhaltige Arzneimittel	Ezetimibhaltige Arzneimittel als Mittel der Reserve	< 4% < 6% (zugel. Kardiologen)

#### 1. Welche Wirkstoffe fallen unter diese Gruppe?

Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin und Simvastatin als Monopräparate, Ezetimib als Mono- und Kombinationspräparate

#### 2. Warum wurden diese Leitsubstanzen ausgewählt?

Simvastatin wurde schon 2006 im Bereich der KVWL als Leitsubstanz benannt. Das IQWiG hatte 2005 eine Nutzenbewertung der Statine vorgenommen:

*„Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ist nur für die Wirkstoffe Simvastatin und Pravastatin belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin und Lovastatin existiert kein derartiger Nutznachweis.“*

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom liegen zum patientenrelevanten Nutzen Untersuchungen mit den Wirkstoffen Atorvastatin, Pravastatin und Simvastatin vor. Mängel im Studiendesign und Studienbericht erschweren die Interpretation der Daten bezüglich des Vergleichs der Wirkstoffe untereinander. Eine substanzspezifische Überlegenheit eines bestimmten Wirkstoffs den anderen Wirkstoffen gegenüber hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte ist nicht belegt.

Der Nutzen einer Statinbehandlung hinsichtlich eines lebensverlängernden Effekts bei Patienten mit Diabetes mellitus ist nur für den Wirkstoff Simvastatin belegt. Für Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Pravastatin existiert kein derartiger Nutznachweis. Für Pitavastatin (Livazo® seit 1/2012 außer Vertrieb) hatten die Hersteller 2011 auf die Vorlage von Nachweisen für einen Zusatznutzen verzichtet und ihr Einverständnis mit der Eingruppierung in die bestehende Festbetragsgruppe erklärt.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hat in 2012 ihre neuen Therapieempfehlungen „Fettstoffwechselstörungen“ herausgegeben. Demnach seien bei der primär-präventiven Gabe bei der Verordnung eines Lipidsenkers Statine als Mittel der ersten Wahl

in Standarddosierung zu sehen. In der Sekundärprävention sei ein Statin in der Standarddosierung obligat indiziert. (Eine Erhöhung der Dosis könne bei besonders hohem kardiovaskulärem Risiko überlegt werden.) Für keine der bewerteten Kombinationen, so z. B. von Statinen mit Ezetimib, fänden sich sichere Beweise zur Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen, die bei zusätzlicher Gabe über das mit einer Statin-Monotherapie Erreichbare hinausgingen.

Die Statine unterscheiden sich pharmakokinetisch und pharmakodynamisch sowie anhand ihrer Beleglage aus klinischen Studien. Für Simvastatin und Pravastatin liegen ausführlichere Daten zur kardiovaskulären Prävention vor.

### **Ezetimib**

Im Februar 2016 wurde das Anwendungsgebiet ezetimibhaltiger Arzneimittel (u. a. Fachinformation Ezetrol<sup>®</sup>, Inegy<sup>®</sup>, Goltor<sup>®</sup>, Atozet<sup>®</sup>, Tioblis<sup>®</sup>, Februar 2016) in Deutschland durch das BfArM auf die Prävention kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit KHK und akutem Koronarsyndrom (ACS) in der Vorgeschichte erweitert. Aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation ergibt sich präzisierend, dass in die IMPROVE-IT-Studie ausschließlich Patienten innerhalb von 10 Tagen nach stationärer Einweisung wegen Auftretens eines ACS aufgenommen wurden.

Die Relevanz dieser Studie für den klinischen Alltag wird kritisch diskutiert. Insbesondere fand sich kein signifikanter Einfluss auf die Sterblichkeit gegenüber der Statin-Monotherapie. Der Arzneimittelbrief kommentiert die aktuelleren Ergebnisse wie folgt:

*„Wir glauben nicht, dass die sehr moderaten Wirkungen von Ezetimib es rechtfertigen, mit diesem verhältnismäßig teuren Arzneimittel den Serum-LDL-Spiegel auf besonders niedrige (Ziel-) Werte zu senken.“* (IMPROVE-IT: Wirklich eine Verbesserung durch Ezetimib? AMB 2015, 49, 64a)

Für die Verordnung von ezetimibhaltigen Arzneimitteln konkretisiert „Wirkstoff Aktuell 6/2015“ die Vorgaben für eine wirtschaftliche Verordnung:

- *„Im Gegensatz zu den Statinen ist somit ein therapeutischer Nutzen für die überwiegende Zahl der Patienten durch die Einnahme von Ezetimib nicht belegt. Eine Empfehlung zum Einsatz von Ezetimib kann daher nur für Ausnahmen (exzessiv erhöhte Lipidwerte, Kontraindikationen für Statine, sehr hohes kardiovaskuläres Risiko und nicht erreichbare LDL-Zielwerte mit einem Statin allein) ausgesprochen werden.“*

### **Hinweis**

Zur Vermeidung von Interaktionen kann es im Einzelfall sinnvoll sein, anstelle von Simvastatin auf das ebenfalls generisch verfügbare Pravastatin zurückzugreifen. Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse treten unter Atorvastatin in der höchsten zugelassenen Dosierung häufiger auf als unter Simvastatin. Sowohl gegenüber Simvastatin als auch gegenüber Pravastatin treten unter Atorvastatin in der höchsten zugelassenen Dosierung häufiger Leberenzym erhöhungen auf. Aus den vorliegenden Langzeitinterventionsstudien mit verschiedenen Statinwirkstoffen lässt sich nicht ableiten, dass das Ausmaß der LDL-Cholesterin-Senkung geeignet ist, den Nutzen hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte generell zu belegen oder zu quantifizieren (IQWiG, Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin, 08/2005). Auch für den Lipidsenker Ezetimib liegen bisher keine Belege für die dauerhafte Reduktion klinischer Endpunkte vor. Verordnungen – auch als Kombination mit Simvastatin – sollten streng indizierte Ausnahmen sein (zusammen weniger als 3%).

### 3. Weitere Informationen für Sie

---



[Ezetimib/Simvastatin \(Wirkstoff Aktuell 6/2015\)](#)



Sie finden die Therapieempfehlungen der AkdÄ in Kurz- und Langversion zum Lesen und Herunterladen über

<http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/index.html>



[Lipidsenker: Verordnungsvorgaben für Lipidsenker \(Arzneimittel-Richtlinie, Anlage III Nr. 35\)](#)

[Ezetimibhaltige Arzneimittel: Therapiehinweis \(Arzneimittel-Richtlinie, Anlage IV\)](#)

---

**Informationen für Ihre Patienten**

[Informationen zu erhöhten Cholesterinwerten – Was ist zu beachten?](#)

---

**Procam-Rechner**

<http://www.assmann-stiftung.de/stiftungsinstitut/procam-tests/>

---

**Zur Installation steht auch das nachfolgend genannte Programm zur Verfügung**

[Arriba \(eine individuelle Risikoprognose für Herzinfarkt und Schlaganfall – Entwickelt von den Abteilungen für Allgemeinmedizin der Universitäten Marburg und Düsseldorf. Gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung\)](#)

---