

Arzneimittel im Blickpunkt

Nr. 19 / 2009

Eine Information der Kassenärztlichen Vereinigung Bayerns

Stand: 27. Februar 2009

Verordnungsberatung@kvb.de
www.kvb.de / [Praxisinformationen](#)

■ Statine – öfter mal was Neues... ? – Rosuvastatin

Seit kurzem befindet sich mit Rosuvastatin in Deutschland das sechste Statin auf dem Markt. Ebenso wie Atorvastatin befindet es sich noch unter Patentschutz.

Die älteren Statine Simvastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Pravastatin sind in Deutschland als kostengünstige Generika erhältlich.

Rosuvastatin wurde bereits 2003 in Amerika zugelassen. Das Statin ist in Bezug auf die LDL-Senkung sehr stark wirksam – allerdings gehen mit höheren Dosierungen der Substanz auch größere Risiken für Nebenwirkungen einher. So wurde in den USA ursprünglich die Zulassung für die 80 mg-Wirkstärke beantragt, die FDA lehnte diese hohe Dosierung allerdings aus Sicherheitsbedenken wegen erhöhter Fälle von Rhabdomyolyse und Myopathie unter dieser Dosisstärke ab und ließ nur maximal eine Wirkstärke von 40 mg Rosuvastatin zu [1]. Die Markteinführung in Deutschland geht mit einer sehr geschickten Werbestrategie und forcierten Marketingmaßnahmen einher. Nachdem für Ezetimib bisher keine Daten zum Einfluss der Kombination von Simvastatin und Ezetimib im Vergleich zu Simvastatin alleine auf die Gesamtmortalität vorliegen und in der ENHANCE- und der SEAS-Studie trotz starker LDL-Senkung der Kombinationstherapie jeweils der primäre Endpunkt durch Ezetimib und Simvastatin nicht signifikant beeinflusst wurde, wird nun mit der starken LDL-Senkung von Rosuvastatin geworben und die Substanz als Alternative zur Ezetimib-Statin-Kombination angepriesen.

Hierzu das Wichtigste im Überblick:

- Für Rosuvastatin ist nicht belegt, dass die stärkere LDL-Senkung im Vergleich zu einem anderen Statin einen positiven Einfluss auf die Gesamtmortalität hat.
- Bisher liegen für harte Endpunkte nur vergleichende Studien zu Placebo vor. Es gibt keine Studien, die belegen, dass Rosuvastatin im Vergleich zu einer anderen Statintherapie einen günstigeren Einfluss auf die Mortalität hat.
- Die Zulassung von Rosuvastatin ist beschränkt auf die Behandlung der primären Hypercholesterinämie und der homozygoten familiären Hypercholesterinämie [2]. Damit ist es wegen bisher fehlender Studien nicht zugelassen zur Senkung kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität wie beispielsweise Simvastatin, Fluvastatin, Pravastatin oder Atorvastatin.
- Rosuvastatin ist zwar günstiger als die Kombination Ezetimib/Simvastatin oder Atorvastatin, ist allerdings immer noch fast viermal teurer als generisches Simvastatin.

Auf den folgenden Seiten möchten wir Ihnen einen kurzen Überblick über die Eigenschaften und einige Studien von Rosuvastatin geben. Die auf Werbeanzeigen häufiger zitierte METEOR-Studie untersuchte den Effekt auf den Surrogatparameter der Intima-Media-Dicke, während die Studien CORONA, GISSI-HF und JUPITER Effekte von Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo auf kardiovaskuläre Endpunkte untersuchten. Die CORONA- und die GISSI-HF-Studie konnten bei Patienten mit Herzinsuffizienz keinen günstigen Effekt einer Rosuvastatin-Gabe im Vergleich zu Placebo feststellen, hingegen zeigte die JUPITER-Studie bei Patienten mit leichtem kardiovaskulärem Risiko einen günstigen Effekt.



LDL-Senkung

Bei der LDL-Senkung handelt es sich um einen Surrogatparameter, von dem angenommen wird, dass er mit der Mortalität assoziiert ist. Daher wird dieser Parameter zur Zeit von den Zulassungsbehörden auch als Wirksamkeitsnachweis an Stelle größerer Studien zum Einfluss auf Mortalität und Morbidität akzeptiert. Ob die LDL-Senkung alleine der ausschlaggebende Faktor für die mortalitätssenkenden Eigenschaften der Statine ist, wird vor dem Hintergrund so genannter pleiotroper Effekte von Statinen (u.a. antithrombotische und antiinflammatorische Effekte) kontrovers diskutiert [3]. Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht zum LDL-senkenden Effekt verschiedener Statine.

Wirkstoff	Dosierung	Prozentuale LDL-Senkung aus vergleichenden klinischen Studien	Mittlere prozentuale LDL-Senkung nach Angaben des Herstellers (amerikanische Fachinformationen)
Atorvastatin	10 mg	29 % – 40 %	39 %
	20 mg	38 % – 46 %	43 %
	40 mg	45 % – 51 %	50 %
	80 mg	46 % – 54 %	60 %
Fluvastatin	20 mg	17 % – 22 %	22 %
	40 mg	22 % – 26 %	25 %
	80 mg	30 % – 31 %	36 %
Lovastatin	10 mg	22 % – 24 %	21 %
	20 mg	21 % – 29 %	27 %
	40 mg	28 % – 33 %	31 %
	80 mg	39 % – 48 %	42 %
Pravastatin	10 mg	18 % – 25 %	22 %
	20 mg	23 % – 29 %	32 %
	40 mg	25 % – 34 %	34 %
	80 mg	--	37 %
Rosuvastatin	5 mg	39 % – 46 %	45 %
	10 mg	37 % – 51 %	52 %
	20 mg	46 % – 52 %	55 %
	40 mg	54 % – 59 %	63 %
Simvastatin	10 mg	26 % – 33 %	30 %
	20 mg	19 % – 40 %	38 %
	40 mg	34 % – 43 %	41 %
	80 mg	43 % – 49 %	47 %

Tabelle 1: Übersicht zum LDL-senkenden Effekt verschiedener Statine (modifiziert nach [4]).

Rosuvastatin gehört ebenso wie Simvastatin und Atorvastatin zu den Statinen mit einer stärkeren LDL-Senkung. Mit einer starken LDL-Senkung ist jedoch auch ein höheres Potenzial für Nebenwirkungen assoziiert. Aus diesem Grund wurde die Dosierung von 80 mg – obwohl zunächst in Studien untersucht – auch nicht zugelassen [1]. In der deutschen Fachinformation wird darauf hingewiesen, die Titration von Rosuvastatin auf eine tägliche Dosis von 40mg solle „angesichts der erhöhten Melderate von Nebenwirkungen im Vergleich zu niedrigeren Dosierungen [...] nur bei Patienten mit schwerer Hypercholesterinämie sowie bei hohem kardiovaskulärem Risiko (besonders bei Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie) in Betracht gezogen werden“ [2]. Pravastatin zeigt im Vergleich zu anderen Statinen einen nicht so stark ausgeprägten Effekt auf den Surrogatparameter der LDL-Senkung, verursacht allerdings auf Grund seiner Metabolisierung auch weniger Wechselwirkungen mit anderen Arzneistoffen.

METEOR-Studie

In dieser Studie wurde der Effekt der Gabe von täglich 40 mg Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo auf die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader bei 984 Patienten mit leicht erhöhtem Cholesterin-Spiegel und geringem KHK-Risiko über einen Zeitraum von 2 Jahren untersucht. Bei den Patienten der Rosuvastatin-Gruppe reduzierte sich der LDL-Wert im Mittel von 155 mg/dL auf 78 mg/dL. Die Intima-Media-Dicke der Halsschlagader nahm unter Rosuvastatin um 0,0014 mm/Jahr ab und in der Placebo-Gruppe um 0,0131 mm/Jahr zu. Rosuvastatin verhinderte eine weitere Zunahme der Intima-Media-Dicke im Vergleich zu Placebo führte aber nicht zu ausgeprägtem Rückgang [5]. Damit bestätigt sich für Rosuvastatin was für andere Statine wie Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin oder Atorvastatin schon länger bekannt war: sie verhindern eine weitere Verdickung der Intima-Media der Halsschlagader und beeinflussen damit einen klassischen Surrogatparameter günstig [6]. Obwohl Statine hier scheinbar einen positiven Effekt ausüben (und die Kombination aus Simvastatin und Ezetimib in der ENHANCE-Studie keinen Zusatznutzen im Vergleich zur Monotherapie nachweisen konnte), kann der Nachweis des Einflusses auf diesen Surrogatparameter keine großen klinischen Studien zu den Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität ersetzen. Es gibt unseres Wissens nach auch keine Studie bei der überprüft wurde, ob die Gabe von Rosuvastatin diesen Surrogatparameter günstiger beeinflusst als die Gabe von höher dosierten Statinen wie täglich 80 mg Simvastatin oder 40 mg Pravastatin.

CORONA-Studie und GISSI-HF-Studie

Beide Studien untersuchten den Effekt von Rosuvastatin bei Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz. Während bei der CORONA-Studie Patienten mit ischämisch bedingter Herzinsuffizienz untersucht wurden, schloss die GISSI-HF-Studie Patienten mit ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz ein.

In der CORONA-Studie erhielten 5011 Patienten in einem mittleren Alter von 73 Jahren mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und einer linksventrikulären Ejektionsfraktion unter 40%, die nach Einschätzung des Studienarztes keine cholesterinsenkende Therapie benötigten, täglich 10 mg Rosuvastatin oder Placebo über einen mittleren Zeitraum von 32,8 Monaten. Das Auftreten des primären Endpunktes als Kombination aus Herzinfarkt, Schlaganfall oder kardiovaskulär bedingtem Tod unterschied sich - trotz starker LDL-Senkung um 45% in der Rosuvastatin-Gruppe - nicht signifikant von der Placebo-Therapie (11,4% versus 12,3%; Hazard Ratio [HR] 0,92; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,83-1,02) [7].

Im Rahmen der GISSI-HF-Studie erhielten 4631 Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV) und einem durchschnittlichen Alter von 68 Jahren über im Mittel 3,9 Jahre täglich 10 mg Rosuvastatin oder Placebo. Die Primären Endpunkte der Studie waren die Zeit bis zum Tod oder die Kombination aus Zeit bis zum Tod oder zur kardiovaskulär bedingten Krankenhauseinweisung. Beide Endpunkte unterschieden sich nicht signifikant zwischen Rosuvastatin- oder Placebo-Gabe (Gesamtsterblichkeit in 3,9 Jahren 29% vs. 28%; adjustiertes Hazard Ratio 1,00, 95% Konfidenzintervall 0,898–1,122, $p=0,943$; Tod oder Krankenhauseinweisung 57% vs. 56%; adjustiertes Hazard Ratio 1,01; 99% Konfidenzintervall 0,908–1,112, $p=0,903$), während in der Rosuvastatin-Gruppe die LDL-Werte von einem mittleren Basiswert von 122 mg/dL auf 89 mg/dL um 27% gesenkt wurde und die LDL-Werte in der Placebo-Gruppe unverändert blieben [8].

Nachdem es bisher keine großen systematischen Studien zum Effekt von Statinen bei Patienten mit Herzinsuffizienz gab, konnten diese beiden Studien keinen positiven Einfluss von Rosuvastatin bei Patienten mit Herzinsuffizienz belegen. Die Gründe dafür werden zur Zeit noch kontrovers diskutiert. Es steht bisher noch nicht fest, ob es sich hierbei um einen Klasseneffekt der Statine handelt und deren Einfluss auf vaskuläre Endpunkte eventuell keinen deutlichen Effekt mehr auf den Krankheitsverlauf an sich hat oder ob für die negativen Studienausgänge das spezifische Wirkprofil von Rosuvastatin verantwortlich ist [8].

JUPITER-Studie

Diese Studie untersuchte den Effekt von Rosuvastatin im Vergleich zu Placebo bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulären Risiko. In der randomisierten kontrollierten doppelblinden multizentrischen Studie erhielten 17.802 Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert von < 130 mg/dL und einem CRP-Wert von $> 2,0$ mg/L einmal täglich Rosuvastatin 20 mg oder Placebo. Die mittlere Beobachtungszeit lag bei 1,9 Jahren, die Studie wurde vorzeitig wegen positiver Effekte im Statin-Arm abgebrochen. Der Primäre Kombinationsendpunkt aus Myokardinfarkt, Schlaganfall, arterielle Revaskularisation, Krankenhauseinweisung wegen instabiler Angina pectoris oder kardiovaskulärer Tod trat unter Rosuvastatin seltener auf (142 (0,77/100 Personenjahre) vs. 251 (1,36/100 Personenjahre), Hazard Ratio 0,56 (95%-Konfidenzintervall: 0,46-0,69, $p < 0,001^*$). Rosuvastatin senkte den LDL-Wert der Behandelten nach 24 Monaten auf 55 mg/dL während der LDL-Wert der Placebo-Gruppe bei 109 mg/dL lag. Trotz des signifikanten Unterschiedes im primären Endpunkt zwischen den beiden Gruppen sind die absoluten Effekte relativ gering - und das gegen Placebo: die absolute Risikoreduktion in Bezug auf harte kardiovaskuläre Endpunkte (Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Tod kardiovaskulärer Ursache) betrug 0,83%, damit liegt die Number-Needed-To-Treat bei 120, es müssen also 120 Patienten 1,9 Jahre lang behandelt werden, um einen dieser harten kardiovaskulären Endpunkte zu verhindern. Der Nutzen der Rosuvastatin-Therapie könnte durch den vorzeitigen Studienabbruch auch überschätzt worden sein. Auf der anderen Seite findet sich in der Rosuvastatin-Gruppe eine erhöhte Inzidenz von Diabetes-Fällen (3.0%, vs. 2.4% im Placebo-Arm, $p=0.01$). Hinzu kommt, dass die JUPITER-Studie durch die relativ harte Vorauswahl der Patienten kaum noch eine „normale“ Population im Rahmen einer Primärprävention untersuchte. Die Patienten hatten erhöhte CRP-Werte und somit wahrscheinlich auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ob zur Evaluation dieses Risikos tatsächlich der CRP-Wert bestimmt werden muss, oder ob nicht auch ein klassisches Risikoassessment mit dem PROCAM-Score, oder ähnlichen Methode genügen würde, kann die Studie nicht beantworten. Es handelt sich auch nicht um keine klassische Diagnostik-Studie, die den Wert einer CRP-Wert-Bestimmung im Vergleich zu anderen etablierten Methoden untersuchte.

Die JUPITER-Studie belegt somit nur die Wirksamkeit von Rosuvastatin in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse gegenüber Placebo. Eine Überlegenheit von Rosuvastatin gegenüber anderen Statinen ergibt sich auch nach Analyse der Daten dieser Studie nicht. Ein pauschaler Einsatz von Statinen in der Primärprävention bedarf weiterer Abklärung, vor allem im Hinblick auf Langzeitdaten. Denn dieses würde bedeuten, eigentlich gesunde Patienten über Jahrzehnte hinweg mit Arzneimitteln zu behandeln. Ein solches Vorgehen erfordert aber klare Ergebnisse im Hinblick auf die Langzeitsicherheit und Kosteneffektivität [9], [10],[11].

Das Dilemma: Therapie der festen Dosis oder LDL-Zielwerte?

Seit Jahren herrschen in der Fachliteratur kontroverse Debatten darüber ob eine Statintherapie, die eine Titration auf einen bestimmten LDL-Zielwert verfolgt, einen größeren Nutzen hat als eine „Therapie der festen Dosis“. Die meisten Studien, die den Nutzen einer Hochdosis-Statintherapie untersuchten, wurden alle unter Gabe einer konstanten Dosis durchgeführt und verfolgten nicht das Ziel, Patienten auf einen bestimmten LDL-Zielwert hin einzustellen. In diesen Studien erreichte auch ein großer Teil der Patienten keine niedrigen LDL-Zielwerte. Daher ist nicht direkt bekannt, ob die Patienten profitierten, weil sie ein Statin in hoher Dosierung erhielten oder aber weil ihr LDL-Wert gesenkt wurde. Die Strategie der Titration auf bestimmte LDL-Werte hin ergibt sich lediglich aus der Extrapolation der Risikoreduktion verschiedener Studien und aus Kohortenstudien. Mit höherer Statindosis steigt auch die Häufigkeit von Nebenwirkungen der Therapie [3]. Die wissenschaftliche Kontroverse spiegelt sich auch in der Nationalen Versorgungsleitlinie zur koronaren Herzkrankheit wieder. Dort werden die Strategie der Titration auf LDL-Zielwerte unter 100 mg/dL und die Strategie der festen Dosis nebeneinander gestellt [13].

Preisvergleich verschiedener Statin-Präparate

Die folgende Tabelle enthält eine aktuelle Preisübersicht verschiedener Statin-Präparate in Deutschland. Auffallend ist, dass auch innerhalb der kostengünstigen Generika teils Dosierungen angeboten werden, die im Preisvergleich erheblich teurer sind: so kostet das günstigste Generikum mit 60 mg Simvastatin in der 100-Stück-Packung 61,88 € während 80 mg Simvastatin 51,07 € kosten.

Wirkstoff	DDD	Tablettenstärke	Kosten für 100 Stück (N3)
Simvastatin (Generika)	15 mg	5 mg	16,67 €
		10 mg	12,61 €
		20 mg	15,66 €
		30 mg	32,53 €
		40 mg	33,40 €
		60 mg	61,88 €
		80 mg	51,07 €
Lovastatin (Generika)	30 mg	10 mg	20,29 €
		20 mg	26,95 €
		40 mg	37,27 €
Pravastatin (Generika)	20 mg	10 mg	20,28 €
		20mg	26,76 €
		30 mg	42,34 €
		40 mg	35,88 €
Fluvastatin (Generika)	40 mg	20 mg	18,67 €
		40 mg	25,82 €
		80 mg	47,99 €
Atorvastatin (Sortis [®])	10 mg	10 mg	110,05 €
		20 mg	160,80 €
		40 mg	193,52 €
		80 mg	194,60
Rosuvastatin (Crestor [®])	10 mg	5 mg	103,97 €
		10 mg	130,13 €
		20 mg	160,80 €

Preisvergleich verschiedener Statin-Präparate. Stand: Lauer-Taxe vom 15. Februar 2009.
Bei generikafähigen Wirkstoffen ist der Preis der günstigsten generischen Packung angegeben.

Fazit:

Rosuvastatin ist ein in Deutschland neu verfügbares Originalpräparat, das bereits 2003 in Amerika zugelassen wurde. Es zeichnet sich durch einen starken Effekt auf die LDL-Senkung aus. Ob diese stärkere LDL-Senkung im Vergleich zu anderen lange erprobten Statinen mit einem günstigeren Effekt auf Mortalität und Morbidität einhergeht, ist unbekannt. Klinische Studien untersuchten bisher nur den Vergleich von Rosuvastatin und Placebo-Therapie. Es ist zu vermuten, dass mit einer höheren LDL-Senkung auch ein höheres Risiko für Nebenwirkungen einhergeht. Rosuvastatin ist mit Tagestherapiekosten von ca. 1,30 € bis zu viermal teurer als andere generisch verfügbare Statine. Im Gegensatz zu anderen Statinen ist es aktuell nicht zugelassen zur Prävention kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität. Daher sollte der Einsatz kritisch überdacht werden.

Literatur:

- [1] Lubas W. FDA Medical Officer's Review: NDA 21-366 N000 Resubmission Amendment. Abrufbar unter: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-366_Crestor_Medr_P1.pdf
- [2] Rosuvastatin Fachinformation, Stand Dezember 2008.
- [3] Hayward RA, Hofer TP, Vijan S. Narrative review: lack of evidence for recommended low-density lipoprotein treatment targets: a solvable problem. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 3;145(7):520-30.
- [4] Helfand M, Carson S, Kelley C. Drug Class Review on HMG-CoA Reductase Inhibitors (Statins). Final Report. August 2006. Oregon Health & Science University. Abrufbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=statins>
- [5] Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, Evans GW, Palmer MK, O'Leary DH, Grobbee DE, Bots ML; METEOR Study Group. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007 Mar 28;297(12):1344-53.
- [6] Paraskevas KI, Hamilton G, Mikhailidis DP. Statins: an essential component in the management of carotid artery disease. *J Vasc Surg.* 2007 Aug;46(2):373-386.
- [7] Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, Böhm M, Cleland JG, Cornel JH, Dunselman P, Fonseca C, Goudev A, Grande P, Gullestad L, Hjalmarson A, Hradec J, Jánosi A, Kamenský G, Komajda M, Korewicki J, Kuusi T, Mach F, Mareev V, McMurray JJ, Ranjith N, Schaufelberger M, Vanhaecke J, van Veldhuisen DJ, Waagstein F, Wedel H, Wikstrand J; CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2248-61.
- [8] Gissi-HF Investigators, Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, Lucci D, Nicolosi GL, Porcu M, Tognoni G. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 4;372(9645):1231-9.
- [9] Masoudi FA. Statins for ischemic systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2007 Nov 29;357(22):2301-4.
- [10] Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ; JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2195-207.
- [11] Hlatky MA. Expanding the orbit of primary prevention--moving beyond JUPITER. *N Engl J Med.* 2008 Nov 20;359(21):2280-2.
- [12] Donner-Banzhoff N, Sönnichsen A. Statins and primary prevention of cardiovascular events. *BMJ.* 2008 Nov 14;337:a2576.
- [13] Nationale Versorgungsleitlinie KHK. Version 1.8, April 2008, Langfassung; abrufbar unter: http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/khk/nvl_khk/index.html