



## Statine für alle Diabetiker?

CONTRA

# Diabetes ist *kein* koronares Risikoäquivalent

Univ.-Prof. Dr. Winfried März

Prof. Dr. Hans-Ulrich Wittchen

Klinisches Institut für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Medizinische Universität Graz

Klinische Psychologie und Psychotherapie, Technische Universität Dresden

Statine für alle Diabetiker? Die Frage ist so falsch gestellt. Denn letztlich geht es bei der Entscheidung für oder gegen die Verschreibung eines Statins auch beim Diabetiker darum, welches LDL-Cholesterin im Einzelfall anzustreben ist und ob nur durch medikamentöse Maßnahmen, in erster Linie Statine, dieses Ziel zu erreichen sein wird.

W. März, H.-U. Wittchen

In praktisch allen Richtlinien zur Lipidtherapie wird die Indikation zum Einsatz von Lipidsenkern vom globalen kardiovaskulären Risiko abhängig gemacht. Deshalb ist zu klären, wie hoch dieses Risiko bei welchem Diabetiker ist. Auf den ersten Blick erscheint das recht einfach, denn aufgrund der Richtlinien des *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP-ATP) III* wird der Typ-2-Diabetes als „koronares Risikoäquivalent“ eingestuft – auch dann, wenn noch keine klinisch manifeste koronare Herzkrankheit (KHK) vorliegt.

## DIABETES, LDL-CHOLESTERIN UND KHK

Unstrittig ist, dass die Konzentration des LDL-, gefolgt von niedrigem HDL-Cholesterin, einer der wichtigsten, wenn nicht der wichtigste Prädiktor für eine KHK beim Typ-2-Diabetiker ist (UKPDS 23, *BMJ* 1998). *Post hoc* durchgeführte Analysen in Untergruppen von Sekundärpräventionsstudien zeigen, dass Koronarpatienten mit Typ-2-Diabetes von einer lipidsenkenden Therapie mit HMG-CoA-Reduktasehemmern profitieren. *Abbildung 1* zeigt, dass bei gleichem

LDL-C

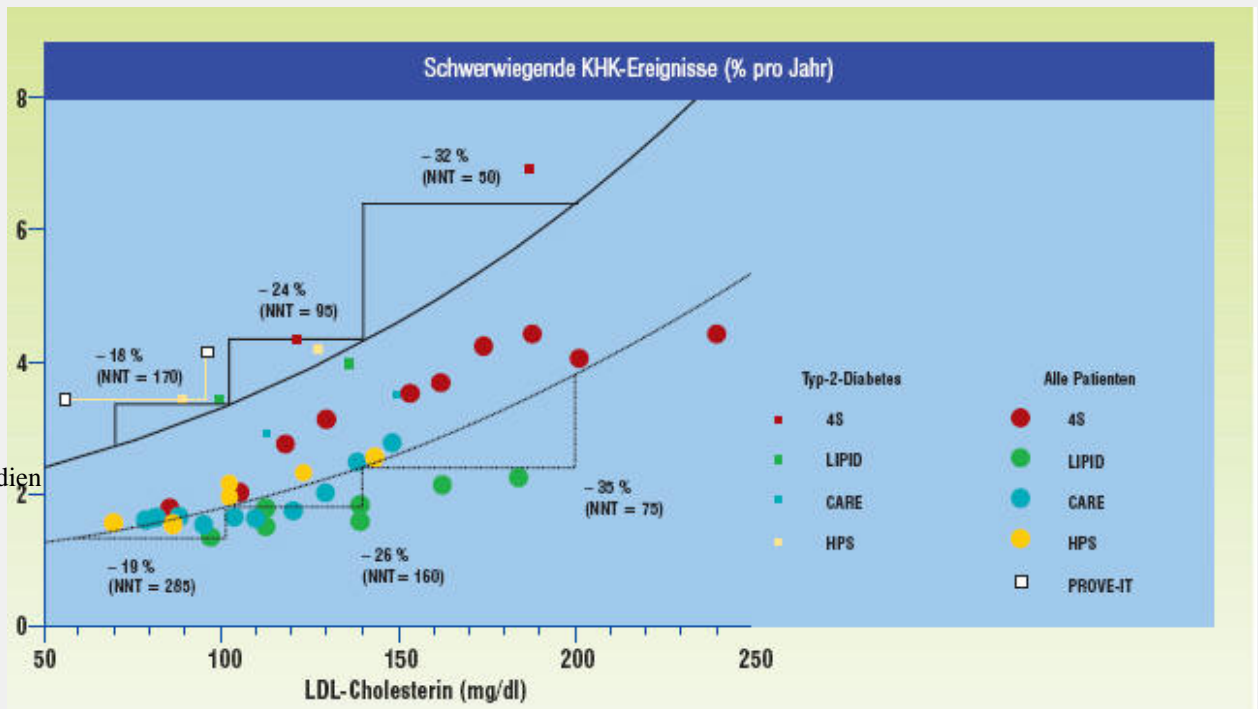


Abb. 1: LDL-C und Ereignisse in der Sekundärprävention und der HPS

Die Daten sind Veröffentlichungen zu den jeweiligen Studien entnommen, in denen spezifisch die Frage des Zusammenhangs zwischen LDL-C und koronaren Ereignissen in Untergruppen untersucht wurde (gestrichelte Linien). Die Subgruppen der Diabetiker in den einzelnen Studien sind getrennt dargestellt (durchgezogene Linie). Alle Ereignisraten sind auf eine Beobachtungsdauer von einem Jahr bezogen. 4S: Scandinavian Simvastatin Survival Study; CARE: Cholesterol and Recurrent Events; LIPID: Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease; HPS: Heart Protection Study; GREACE: GREEk Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; NNT: number needed to treat (Zahl zu behandelnder Personen, um ein schwerwiegendes koronares Ereignis zu verhindern).

recurrent events, ERISA. Long-term intervention with pravastatin in ischemic disease, HPS. Heart Protection Study; GREACE: GREek Atorvastatin and Coronary heart disease Evaluation; PROVE-IT: Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy; NNT: number needed to treat (Zahl zu behandelnder Personen, um ein schwerwiegendes koronares Ereignis zu verhindern, hier bezogen auf eine Behandlungsdauer von einem Jahr).

Koronarpatienten mit Diabetes ein deutlich höheres Risiko haben

als Koronarpatienten ohne Diabetes. Sowohl bei Koronarpatienten mit und ohne Diabetes mellitus ist der klinische Effekt der Statintherapie einerseits vom LDL-C vor der Behandlung und andererseits der erreichten Senkung abhängig (*Abbildung 1*). Wegen der höheren Inzidenzrate für koronare Ereignisse (Tod durch KHK und nicht-tödlicher Infarkt) ist die Statinbehandlung bei diabetischen Koronarpatienten effizienter als beim Koronarpatienten ohne Diabetes. Das Ausmaß des Effektes ist bedeutend. Bei einer Absenkung des LDL-C von 100 auf 70 mg/dl sind etwa 170 Personen ein Jahr lang (oder 34 Personen 5 Jahre lang) zu behandeln, um ein Ereignis zu verhindern. Das entspricht der therapeutischen Effizienz, wie sie in PROVE-IT bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom erreicht wurde. Daraus folgt zwanglos, dass bei Koronarpatienten mit Diabetes eine aggressive Senkung des LDL-C auf das inzwischen vom NCEP ATP III propagierte Niveau von 70 mg/dl (1,8 mmol/l) und weniger auch dann begründet ist, wenn der Ausgangswert um 100 mg/dl (2,6 mmol/l) liegt.

## STATINE IN DER „PRIMÄRPRÄVENTION“

Auch bei Diabetikern ohne manifeste KHK vermindern Statine ohne Frage kardiovaskuläre Ereignisse: in der *Heart Protection Study (HPS)* um bis zu 27 % und in der *Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS)* sogar um 37 %. Wenn also das Risiko des Diabetikers ohne koronares Ereignis tatsächlich dem Risiko des Koronarkranken ohne Diabetes entspräche, der Diabetes mellitus also ein „koronares Risikoäquivalent“ wäre, so wäre die Annahme eines Therapieziels von 100 mg/dl (2,6 mmol/l) beziehungsweise optional 70 mg/dl (1,8 mmol/l) auch völlig vertretbar. In der Praxis müsste dann fast allen Diabetikern ein Statin verschrieben werden.

Die Vorstellung, der Diabetes mellitus sei ein „koronares Risikoäquivalent“, geht vor allem auf eine oft bemühte Studie von Haffner und Kollegen (*NEJM* 339:229, 1998) zurück, in der das Risiko eines letalen oder nicht-letalen Herzinfarkts bei Diabetikern ohne Infarktanamnese (bezogen auf 10 Jahre) 29 %, bei Postinfarktpatienten ohne Diabetes mellitus 27% betrug. Beide Inzidenzraten waren statistisch nicht unterschiedlich und lagen über dem in den meisten Richtlinien geforderten Schwellenwert von 20 %. Anders war das aber bereits in der *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, in die neu diagnostizierte Patienten mit Typ-2-Diabetes eingeschlossen wurden, wobei sogar ein Herzinfarkt in der Vorgeschichte nur dann ein Ausschlusskriterium war, wenn er weniger als ein Jahr zurücklag. Dort ereigneten sich im konventionell behandelten Arm 17% letale und nicht-letale Herzinfarkte in 10 Jahren (*UKPDS* 33, *Lancet* 1998).

## RISIKOÄQUIVALENZ, KRITISCH HINTERFRAGT

In der Placebogruppe der HPS betrug das Risiko für schwerwiegende vaskuläre Ereignisse bei Diabetikern ohne Ereignisanamnese 27 % bezogen auf 10 Jahre. In der HPS schloss der Endpunkt schwerwiegende vaskuläre Ereignisse neben tödlichen und nicht-tödlichen Herzinfarkten auch Schlaganfälle und Revaskularisierungen ein. Leider wird von den Autoren die Inzidenzrate des Endpunktes schwerwiegender koronarer Ereignisse (Tod als Folge der KHK oder nicht-tödlicher Infarkt) in dieser Untergruppe nicht angegeben. Geht man aber von der plausiblen Annahme aus, dass die Rate der koronaren Ereignisse etwa die Hälfte des von den Autoren der HPS gewählten Endpunktes ausmacht, so betrüge die Inzidenzrate der Kombination aus Koronartod oder nicht-tödlichem Infarkt nur etwa 13,5 % in 10 Jahren. Das deckt sich hervorragend mit den Erfahrungen der CARDS, wo das globale Risiko für den kombinierten Endpunkt aus Koronartod und nicht-tödlichem Herzinfarkt in der Placebogruppe 12 % in 10 Jahren betrug. Sowohl in HPS als auch in CARDS hatten Diabetiker ohne koronare Ereignisse in der Vorgeschichte damit Ereignisraten, die ähnlich oder geringer waren als in den klassischen „Primärpräventions Studien“ AFCAPS/ TexCAPS (13 % in 10 Jahren) und WOSCOPS (19% in 10 Jahren). Auch eine kürzlich veröffentlichte Nachbeobachtung von Teilnehmern des *National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES II)* lässt Zweifel an der Behandlung des Diabetes mellitus als „koronares Risikoäquivalent“ aufkommen. In dieser Studie waren die Raten koronar bedingter Todesfälle 4,8, 6,3 und 10,9 pro 1.000 Personenjahre (Malik et al., *Circulation* 2004).

## ALGORITHMEN ZUR RISIKOABSCHÄTZUNG

Diese Überlegungen zeigen, dass der Diabetes mellitus nicht in jedem Fall und a priori Fall als „koronares Risikoäquivalent“ einzustufen ist.

Vielmehr liegt in der Mehrzahl der hier dargestellten Studien die Ereignisrate der Diabetiker unter dem Schwellenwert von 20 %, der vom *NCEP ATP III* als Voraussetzung für die Zuordnung eines Patienten zur Gruppe mit höchstem Risiko gesehen wird. Damit ist auch für den Diabetiker vor der Einleitung einer lipidsenkenden Pharmakotherapie eine individuelle Abschätzung des Risikos erforderlich. Hierzu stehen Vorhersagealgorithmen zur Verfügung, wie sie zum Beispiel aus der Framingham-Studie und – ganz spezifisch für Diabetiker – aus der *UKPDS* (Stevens et al., *Clin Sci* 2001) abgeleitet wurden. Mit diesen Algorithmen lässt sich aufgrund von Informationen über Alter, Geschlecht, Blutdruck, Diabetes mellitus, Cholesterin, HDL-Cholesterin und HbA<sub>1c</sub> (im Fall des *UKPDS*-Algorithmus) das Risiko für ein schwerwiegendes koronares Ereignisses abschätzen. Jeder dieser Algorithmen hat Einschränkungen. So lässt sich der Framingham-Algorithmus zum Beispiel bei Personen im Alter zwischen 29 bis 75 Jahren, der Algorithmus aus *UKPDS* naturgemäß nur bei Diabetikern im Alter zwischen 25 und 65 Jahren benutzen.

Wir haben den Framingham- und den *UKPDS*Algorithmus auf Patienten angewendet, die im Rahmen der *Diabetes Cardiovascular Risk-Evaluation: Targets and Essential Data for Commitment of Treatment (DETECT)* an zwei Tagen im September 2003 repräsentativ ausgewählte allgemeinärztliche oder internistische Ordinationen in Deutschland aufsuchten (Wittchen et al., *Curr Med Res Opin* 2005). Von 7.519 untersuchten Personen hatten 1.132 einen Diabetes mellitus (934 anamnestisch bekannt, 198 durch ein standardisiertes Laborscreening [Nüchtern-glucose  $\geq 126$  mg/dl] neu diagnostiziert), aber keine KHK. Von diesen hatten 871 keinerlei medikamentöse lipidsenkende Therapie. Bei 595 dieser 871 Patienten ließ sich der Framingham-Algorithmus, bei 420 dieser Patienten der *UKPDS*-Algorithmus berechnen. Diese Patienten wurden in Anlehnung an die Empfehlungen des *NCEP ATP III* in vier Risikogruppen eingeteilt:

- a) niedriges Risiko (keiner oder ein Risikofaktor aus Rauchen, Hypertonie, Diabetes mellitus, HDL-C  $< 40$  mg/dl ( $< 1,0$  mmol/l), frühzeitige KHK bei Angehörigen ersten Grades, Alter  $\geq 45$  Jahre bei Männern oder  $\geq 55$  Jahre bei Frauen);
- b) moderates Risiko (zwei Risikofaktoren und errechnetes Risiko  $< 10$  % in 10 Jahren);
- c) moderat erhöhtes Risiko (zwei Risikofaktoren und errechnetes Risiko zwischen 10 und 20 % in 10 Jahren);
- d) hohes Risiko (errechnetes Risiko über 20 % in 10 Jahren).

Es sei betont, dass bei dieser Stratifizierung der Diabetes mellitus abweichend von den Empfehlungen des *NCEP ATP III* nicht als „koronares Risikoäquivalent“, sondern als Risikofaktor angesehen wurde, sodass bei jedem Patienten mindestens ein Risikofaktor vorlag.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen die Verteilungen des LDL-C in diesen Risikokategorien. Aufgrund des Framingham-Algorithmus (Tabelle 1) werden weniger als die Hälfte der Patienten der höchsten Risikokategorie zugeordnet. Nur für diese Patienten würde nach den Richtlinien des NCEP ATP III ein Zielwert von 100 mg/dl oder 2,6 mmol/l (optional 70 mg/dl oder 1,8 mmol/l) gelten. Die übrigen Patienten befinden sich praktisch alle in den Kategorien „moderates Risiko“ und „moderat erhöhtes Risiko“, in denen ein LDL-C von weniger als

130 mg/dl (3,4 mmol/l) angestrebt werden soll. Tabelle 1 zeigt (grün unterlegt) die Anteile an Patienten, die ihren individuellen Zielwert für LDL-C nicht überschreiten und damit keiner Behandlung mit Lipidsenkern bedürfen. Bezogen auf die Gesamtzahl der Patienten sind dies in Summe immerhin 40,2%! Tabelle 2 zeigt die Ergebnisse der Risikostratifizierung nach Anwendung des UKPDS-Algorithmus. In der Kategorie mit hohem Risiko befindet sich nun nur noch weniger als ein Viertel der Patienten und genau 50% überschreiten ihr Therapieziel für LDL-C nicht. Die Auswertungen anhand des Framingham und des UKPDS-

### Risiken für schwerwiegende koronare Ereignisse bei 595 Patienten mit Diabetes mellitus ohne klinisch manifeste KHK und ohne lipidsenkende Pharmaka

Kategorisiert in Anlehnung an die Kriterien des NECP ATP III und unter Anwendung des Framingham-Algorithmus

Risikokategorie	Gesamt	LDL-Cholesterin				
		<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)	70–99 mg/dl (1,8–2,6 mmol/l)	100–129 mg/dl (2,6–3,3 mmol/l)	130–159 mg/dl (3,4–4,1 mmol/l)	≥ 160 mg/dl (≥ 4,1 mmol/l)
Niedriges Risiko: 0 oder 1 Risikofaktor	7 1,2%	–	–	4 0,7%	1 0,2%	2 0,3%
Moderates Risiko: 2 oder mehr Risikofaktoren und errechnetes Risiko < 10 %	89 15,0%	8 1,3%	28 4,7%	37 6,2%	11 1,8%	5 0,8%
Moderat erhöhtes Risiko: 2 oder mehr Risikofaktoren und errechnetes Risiko zwischen 10 und 20 %	242 40,7%	3 0,5%	43 7,2%	90 15,1%	75 12,6%	31 5,2%
Hohes Risiko: errechnetes Risiko > 20 %	257 43,2%	2 0,3%	24 4,0%	80 13,4%	98 16,5%	53 8,9%

Grün unterlegt: Patienten, die den individuellen Zielwert für LDL-C nach NCEP ATP III unterschreiten. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten.

TABELLE 1

### Risiken für schwerwiegende koronare Ereignisse bei 420 Patienten mit Diabetes mellitus ohne klinisch manifeste KHK und ohne lipidsenkende Pharmaka

Kategorisiert in Anlehnung an die Kriterien des NECP ATP III und unter Anwendung des UKPDS-Algorithmus

Risikokategorie	Gesamt	LDL-Cholesterin				
		<70 mg/dl (<1,8 mmol/l)	70–99 mg/dl (1,8–2,6 mmol/l)	100–129 mg/dl (2,6–3,3 mmol/l)	130–159 mg/dl (3,4–4,1 mmol/l)	≥ 160 mg/dl (≥ 4,1 mmol/l)
Niedriges Risiko: 0 oder 1 Risikofaktor	7 1,7%	–	–	4 1,0%	1 0,2%	2 0,5%
Moderates Risiko: 2 oder mehr Risikofaktoren und errechnetes Risiko < 10 %	174 41,4%	12 2,9%	43 10,2%	62 14,8%	34 8,1%	23 5,5%
Moderat erhöhtes Risiko: 2 oder mehr Risikofaktoren und errechnetes Risiko zwischen 10 und 20 %	145 34,5%	2 0,5%	21 5,0%	58 13,8%	42 10,0%	22 5,2%
Hohes Risiko: errechnetes Risiko > 20 %	94 22,4%	1 0,2%	6 1,4%	30 7,1%	38 9,0%	19 4,5%

Grün unterlegt: Patienten, die den individuellen Zielwert für LDL-C nach NCEP ATP III unterschreiten. Die Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtzahl der Patienten.

TABELLE 2

Algorithmen zeigen andererseits aber auch, dass zwischen 50 und 60 % der Diabetiker ohne KHK selbst ein konservativ definiertes Therapieziel nicht erreichen.

## FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Aufgrund des hohen absoluten Risikos ist das Therapieziel für Diabetiker mit KHK ein LDL-C von weniger als 70 mg/dl (1,8 mmol/l). Da ein solches LDL-C in der Regel nur mit einer Pharmakotherapie zu erreichen sein wird, werden diese Patienten praktisch immer mit Statinen zu behandeln sein. Oft wird sich noch die Frage stellen, ob eine Monotherapie mit Statinen ausreicht oder ob zusätzlich weitere Medikamente wie Ezetimib, Fibrate oder Niacin eingesetzt werden müssen.

Die inzwischen oft unreflektiert vorgenommene Einstufung des Diabetes mellitus als „koronares Risikoäquivalent“ ist dagegen nicht gerechtfertigt. Liegt das globale Risiko für ein koronares Ereignis unter 20 % in 10 Jahren, ist das Therapieziel für Diabetiker ohne Ereignis in der Vorgeschichte ein LDL-C von weniger als 130 mg/dl (3,4 mmol/l). Zwischen 40 und 50% der Diabetiker ohne KHK unterschreiten ihren anhand von Vorhersagealgorithmen individuell festgelegten Zielwert für LDL-C ohne lipidsenkende Pharmaka. Eine medikamentöse Senkung des LDL-C ist bei diesen Patienten nicht erforderlich. Dies unterstreicht, dass die Indikation zum Einsatz von Statinen (und anderen Lipidsenkern) auch bei Diabetikern unter Berücksichtigung aller kardiovaskulären Risikofaktoren individuell zu stellen ist. Vorhersagealgorithmen können hierbei unterstützen. Die Indikation für eine lipidsenkende Therapie ist naturgemäß umso eher zu stellen, je mehr weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Rauchen, Hypertonie, Retinopathie/Makulopathie, Mikroalbuminurie, positive Familienanamnese oder niedriges HDL-Cholesterin vorliegen.

*Literatur bei den Verfassern*

## KOMMENTAR

### Reine Kostendebatten sind abzulehnen

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Schwarz,

Zentrum für Public Health der Medizinischen Universität Wien,  
Karl-Landsteiner-Institut für Gesundheitsökonomie

Die beiden Beiträge zum Thema „Statine für alle Diabetiker“ nehmen, sehr ausführlich begründet und pointiert, zum Teil unterschiedliche Standpunkte ein.

Aus meiner Sicht reiht sich diese Debatte nahtlos in eine Reihe von wissenschaftlichen Erkenntnissen ein, welche die Bedeutung zunehmend intensiver Risikosenkung in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen thematisieren, deren Umsetzung in der Praxis den theoretischen Erkenntnissen aber stets um einige Jahre hinterherhinkt.

Während die ersten Empfehlungen zum Thema Fettstoffwechsel publiziert wurden (z. B. vor mehr als 20 Jahren vom NIH in den USA), haben Schwerpunktkrankenhäuser auf ihren Laborbefunden noch Gesamtcholesterinwerte von bis zu 280 mg/dl als Normalwerte eingestuft (wohlgemerkt auch bei stationären internistischen Patienten, mit entsprechenden absoluten Ereigniswahrscheinlichkeiten). Die Befunde wurden dabei nicht nur als Normalwerte gekennzeichnet, sondern spiegelten auch die Einschätzung der betreuenden Fachärzte wieder. Vor diesem Hintergrund relativiert sich die Frage, ob LDL-Cholesterin bei Diabetikern heute unter 100 mg/dl oder sogar unter 70 mg/dl gesenkt werden soll. Medizinisch wichtig ist, dass das Thema (möglichst frühzeitige Risikoreduktion, angemessen je nach zu erwartendem absoluten Ereignisrisiko) den Weg in den medizinischen Alltag findet. Weiterer Feinschliff wird und muss natürlich stattfinden.

Heute sind es neben den rein medizinisch-wissenschaftlichen Gründen vorrangig auch ökonomische Hindernisse, die den Weg in den

Alltag behindern. Hier ist es besonders wichtig, reine Kostendebatten striktest abzulehnen. Die Entscheidungen über Investitionen sind gemäß internationalen Standards mittels gesundheitsökonomischer Analysen vorzubereiten. Relevant ist, inwieweit den Investitionen ein medizinischer Nutzen gegenübersteht. Die Kosten sind aus Bevölkerungsperspektive zu betrachten und nicht aus Sicht von Krankenversicherungen. Diese Relation (Investitionen/medizinischer Nutzen) sollte nach internationalen Standards entscheiden, ob Maßnahmen erstattet werden.

Interessant ist, dass auch der österreichische Hauptverband in seiner Verfahrensordnung zur Aufnahme in den Erstattungskodex diese Bevölkerungsperspektive anerkennt. Der Weg vom Papier in die Praxis wird vermutlich auch hier noch etwas dauern.

[Fenster schließen](#)