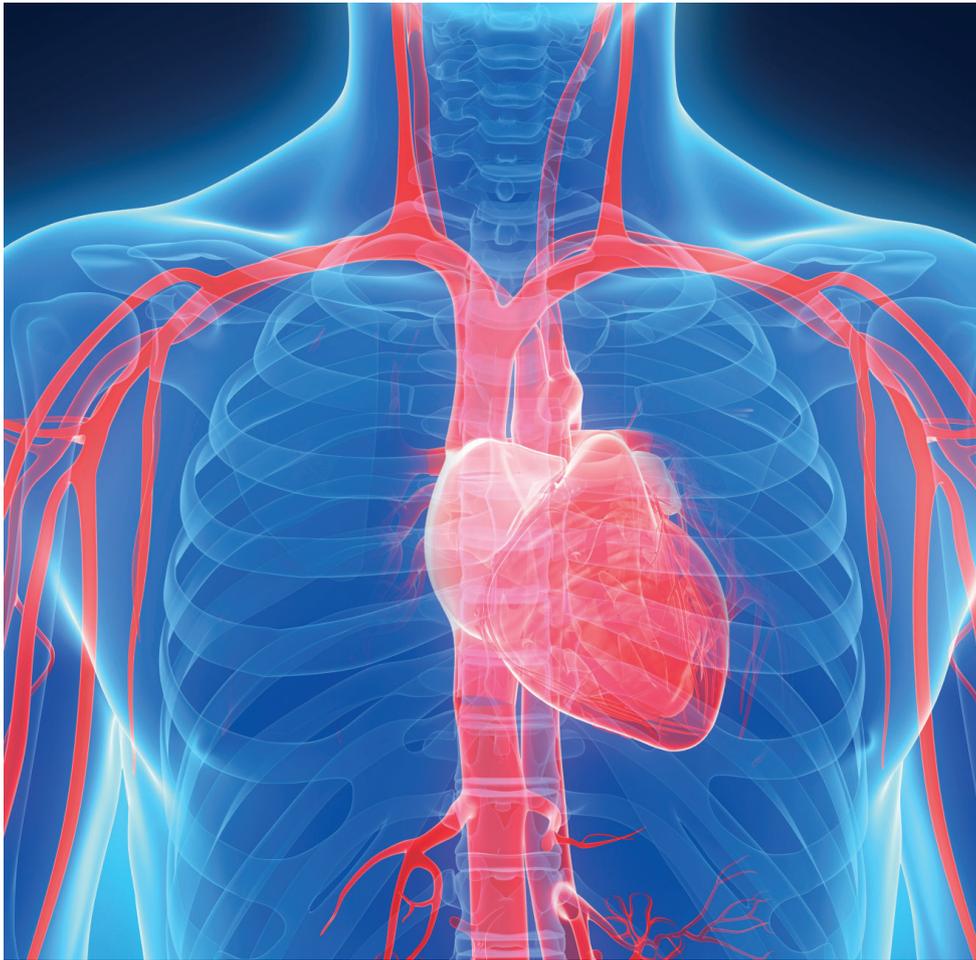


## Erweiterte Diagnostik zur Förderung der Compliance in der Statintherapie

Carolin Claus und Uwe May



© STADAPHARM GmbH

### Ausgangssituation und Projekthintergrund

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems zählen sowohl in Deutschland als auch in anderen Industriestaaten nach wie vor zu den häufigsten Todesursachen [1]. Unter Berücksichtigung der damit verbundenen Therapie- und Präventionskosten stellen Herz-Kreislauf-Erkrankungen eine bedeutsame Belastung für das deutsche Gesundheitswesen dar. So beliefen sich die entsprechenden Gesundheitsausgaben für Prävention,

Therapie, Rehabilitation und Pflege gemäß des Statistischen Bundesamtes im Jahr 2008 auf 37 Mrd. Euro [2]. Demnach muss auch aus gesundheitsökonomischer Perspektive einer erfolgreichen Prävention derartiger Erkrankungen eine fundamentale Bedeutung beigemessen werden.

Wenngleich Statine in ihrer Wirksamkeit und hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses hinlänglich geprüft und bestätigt worden sind, beschreibt eine Vielzahl von Studien eine Statin-assoziierte Prä-

valenz von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Nicht selten führen diese zu Beeinträchtigungen der Adhärenz seitens der Patienten, so dass die angestrebten Therapieerfolge sowie damit verbundene Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem nicht immer erreicht werden können [3].

Die Inzidenz von derartigen Nebenwirkungen ist durch eine Vielzahl von Studien verifiziert, so berichten Bruckert et al., dass ca. 7 % der ambulanten Statinpatienten

über milde Muskelsymptome klagen [4], woihingegen Stroes et al. von einer Abbruchrate von bis zu 29 % der Statinpatienten aufgrund von Muskelbeschwerden sprechen [5]. Unter Berücksichtigung von Co-Medikationen, Co-Morbiditäten und anderweitiger Risikofaktoren, wie sie in der alltäglichen Praxis vorzufinden sind, ist mit einem noch deutlich höheren Wert in der Abbruchrate zu rechnen [6]. Demzufolge kommt der Adhärenz in der Statintherapie eine entscheidende Schlüsselfunktion für nachhaltige und erfolgreiche präventive Effekte zu. Nicht zuletzt aus gesundheitsökonomischer Sicht stellt die Adhärenz-Thematik eine besondere Herausforderung dar, die sich für Deutschland mit Kosten in der Größenordnung von rund 10 Mrd. Euro pro Jahr niederschlägt [7, 8]. Ein nicht unbeträchtlicher Teil hiervon dürfte im Zusammenhang mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie speziell der Statintherapie stehen.

Die pharmakogenetische Forschung der letzten Jahre hat individuelle Unterschiede im Ansprechen auf Statine nachgewiesen und zwar im Hinblick auf den medizinischen Outcome, eine erfolgreiche Lipidsenkung und die individuelle Verträglichkeit [8]. So stehen Statin induzierte Nebenwirkungen im Zusammenhang mit genetischen Prädispositionen [9].

Vor diesem Hintergrund wurde im Rahmen des hier beschriebenen Projekts zur Versorgungsforschung die Hypothese aufgestellt, dass der zielgerichtete Einsatz von Statinen mithilfe eines DNA-Tests über die Reduzierung von Nebenwirkungen sowie eines gestärkten Therapievertrauens, die Adhärenz der Patienten verbessert und somit den therapeutischen Nutzen steigern kann. Im Rahmen eines Pilotprojektes stellt die Brandenburgische BKK zur Optimierung der Versorgungsqualität ihrer Versicherten als erste gesetzliche Krankenversicherung für einen definierten Patientenkreis Statin-DNA-Tests (STADA Diagnostik Statine) zur Verfügung.

## Methodik

Um die Auswirkungen von diagnostischen DNA-Tests in der Statintherapie auf die Patienten-Adhärenz zu untersuchen, war eine vergleichende Studie unter Alltagsbedingungen erforderlich. Die Rahmenbedingungen der Studie waren in wesentlichen Teilen durch die Anforderungen determiniert, die seitens der Brandenburgischen BKK an einen Feldversuch in ihrem Versichertenkollektiv zu stellen waren.

Somit wurden aus dem Versichertenstamm der Brandenburgischen BKK Versicherte anhand folgender Einschlusskriterien ausgewählt: Statinpatient, multimorbid, erhält Polymedikation und Sta-

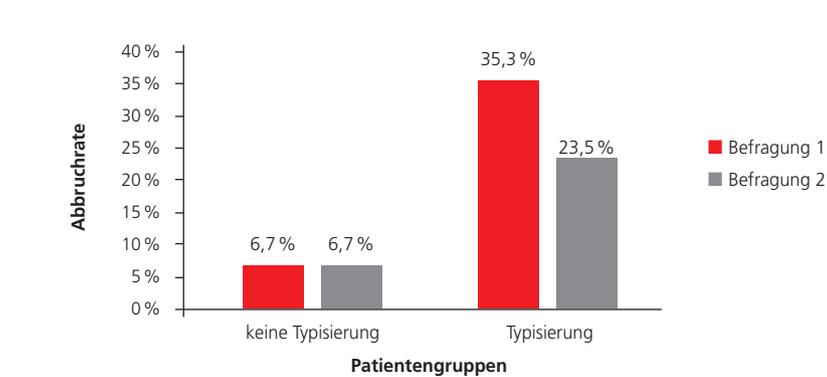


Abb. 1: Abbruchraten vor und nach erfolgtem DNA-Statintest

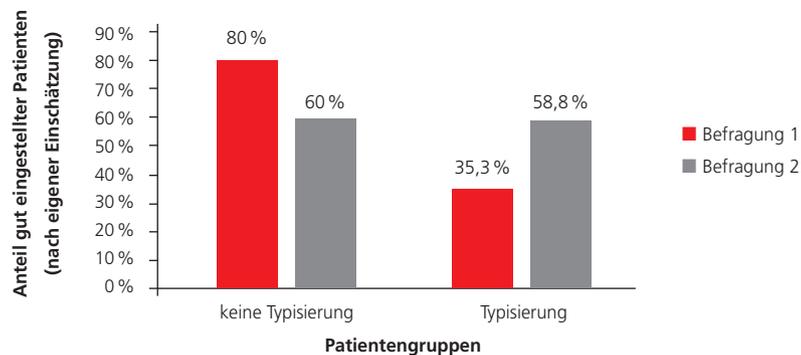


Abb. 2: Zuversicht der Patienten in eine individuell angepasste Dosierung

tin assoziierte Nebenwirkungen sind bekannt. Aus diesem Pool stimmten 42 Versicherte einer pharmakogenetischen Typisierung zu. Einschließlich einer entsprechenden Kontrollgruppe belief sich der Stichprobenumfang auf 84 Personen mit einem Durchschnittsalter von 70,45 Jahren. Für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der standardisierte Fragebogen SF-12 verwendet. Dieser Fragebogen wurde um fünf indikationsspezifische Fragen ergänzt, welche wesentliche Problematiken der Statintherapie thematisieren

und Aufschluss über die subjektiven Empfindungen der Teilnehmer hinsichtlich ihrer Statintherapie geben sollen. Nach Befragung der Studienteilnehmer wurde eine ergänzende Analyse ihrer Versorgungsdaten durchgeführt. Hierbei wurden die Anzahl der verordneten Medikamente insgesamt sowie die Veränderungen der Medikation hinsichtlich Dosierung und Wirkstoff untersucht.

## Untersuchungsergebnisse

Die wesentlichen Untersuchungsergebnisse resul-

tieren aus zwei Teilnehmerbefragungen während eines Jahres sowie den Versorgungsdaten des zugrunde liegenden Studienkollektivs.

## Lebensqualität

Die Ergebnisse des SF-12 zeigen, dass sowohl die Teilnehmer in der Versuchs-, als auch in der Kontrollgruppe eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Deutschen Normstichprobe aufweisen. Die Abbruchraten innerhalb der Versuchsgruppe reduzierten sich nach dem Statin-Test von zunächst 35,3% auf 23,5%,

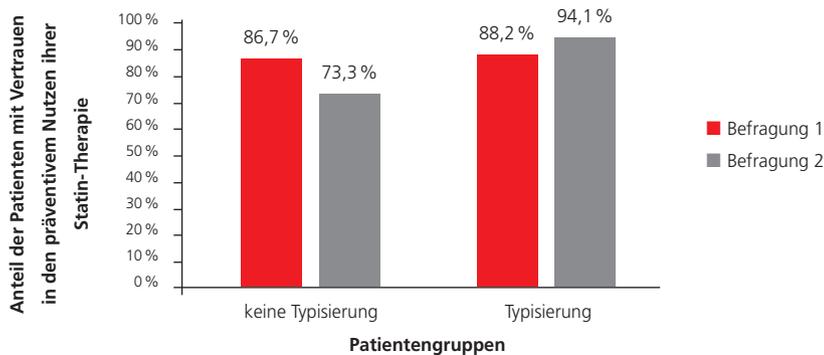


Abb. 3: Zuversicht der Patienten in den präventiven Nutzen der Statintherapie

Wirkstoff	Versuchsgruppe (mit DNA-Test)	Vergleichsgruppe (ohne DNA-Test)	Versuchsgruppe (mit DNA-Test)	Vergleichsgruppe (ohne DNA-Test)	p Wert (Chi-2-Test)
Gesamt	43	43	100 %	100 %	
Simvastatin	17	33	39,5 %	76,7 %	< 0,001
Atorvastatin	13	1	30,2 %	2,3 %	< 0,001
Pravastatin	4	2	9,3 %	4,7 %	0,397
Fluvastatin	1	0	2,3 %	0,0 %	0,314
Statintherapie abgesetzt	0	4	0,0 %	9,3 %	0,041

Tab. 1: Anzahl an Therapieabbrüchen mit und ohne DNA-Test

hingegen konnte innerhalb der Kontrollgruppe keine Veränderung der Abbruchraten festgestellt werden. Diese lag konstant bei 6,7 % (► Abb. 1).

Eine ansteigende Tendenz zeigte sich im Hinblick auf die bestmögliche Dosierung des Statins in der Versuchsgruppe. Hier stieg das Vertrauen der Patienten in die Entscheidung des Arztes von zunächst 35,3 % auf 58,8 %, wohingegen die Werte der Kontrollgruppe von 80 % auf 60 % zurückgegangen sind (► Abb. 2).

Abschließend zeigte die subjektiv empfundene Zuversicht in den präventiven Effekt der Statinthera-

pie in der Versuchsgruppe eine positive Tendenz, so dass hier eine Steigerung von 88,2 % auf 94,1 % erreicht wurde. Hingegen reduzierte sich der Anteil der zuversichtlichen Patienten in der Kontrollgruppe von zunächst 86,7 % auf 73,3 % (► Abb. 3).

Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist zu berücksichtigen, dass aufgrund des geringen Stichprobenumfangs eine statistische Signifikanz dieser Befragungsergebnisse nicht gegeben ist (vgl. Limitationen).

**Verordnungsdaten**

Nach Anwendung des DNA-Tests wurden ca. 40 % der Patienten hinsichtlich

des Wirkstoffs oder der Dosierung umgestellt. Die Gegenüberstellung der Verordnungsdaten aus der Versuchsgruppe mit denjenigen der Kontrollgruppe zeigt, dass ohne DNA-Test in der überwiegenden Zahl der Fälle Simvastatin zur Anwendung kommt. Hingegen ist nach Durchführung eines DNA-Tests statistisch signifikant festzustellen, dass jeder dritte Patient Atorvastatin erhält, daneben kommen auch Pravastatin und Fluvastatin in der Versuchsgruppe zur Anwendung. Eine darüber hinaus festgestellte Reduzierung der Anzahl an Therapieabbrüchen erweist sich gleichfalls als statistisch signifikant (► Tab. 1).

**Limitationen und Diskussion**

Die beschriebenen Ergebnisse müssen aufgrund von gegebenen Limitationen der Studie vorsichtig interpretiert werden und erlauben daher nur indirekt Rückschlüsse auf allgemeingültige Zusammenhänge. Aufgrund der Rahmenbedingungen dieses Projektes konnten ausschließlich Versicherte der Brandenburgischen BKK in die Studie eingeschlossen werden. Dies beschränkt die Stichprobe sowohl in der Anzahl der Teilnehmer, als auch in sozio-ökonomischer und geographischer Hinsicht. Weiterhin konnte aus ethischer und versichertenorientierter Sicht der Brandenburgischen BKK keine Randomisierung erfolgen.

Dies bedingt Unterschiede in der Interventions- und Kontrollgruppe, was eine valide Vergleichbarkeit und Interpretation der Daten erschwert. Zudem konnte eine Analyse von physiologischen Parametern der Teilnehmer in Rahmen dieser Studie nicht realisiert werden. Weiterhin muss der Zeithorizont von einem Jahr im Hinblick auf ein vorliegendes chronisches Krankheitsbild kritisch diskutiert werden.

Dass die im Rahmen der Verordnungsanalyse ermittelten Dosisumstellungen wie auch die Wirkstoffumstellung in den Befragungsergebnissen zu Nebenwirkungen der

Statin-Therapie keinen Niederschlag gefunden haben, ist im Zusammenhang damit zu diskutieren, dass das Patientenkollektiv aufgrund der gegebenen Multimorbidität einer Vielzahl von Beschwerden ausgesetzt ist. Hierbei könnte es zur Überlagerung möglicher positiver Effekte der Statin-Umstellung durch anderweitige Beschwerden gekommen sein.

### Schlussfolgerungen und Ausblick

Die ermittelten Daten liefern wichtige Anhaltspunkte dafür, dass positive Effekte des DNA-Tests im Hinblick auf den therapeutischen Nutzen und die Therapietreue der Patienten begründet sind. Insbesondere ist hervorzuheben, dass die Verwendung eines Statin-Tests zum Erhalt eines guten Arzt-Patienten-Verhältnisses beitragen kann, die Erwartung des Patienten an den präventiven Nutzen seiner Therapie stärkt und sein Vertrauen auf die individuell richtige Dosierung seines Statins verbessert. Ein damit verbessertes Informationsniveau erhöht die Wahrscheinlichkeit eines therapietreuen Patienten.

Der ebenfalls durchgeführte Abgleich der Verordnungsdaten von Versuchs- und Kontrollgruppe zeigt, dass die Anwendung des DNA-Tests eine Reihe von Therapieumstellungen hinsichtlich des Wirkstoffs und der Dosierung induziert. Im Ergebnis ist die Versuchsgruppe mit DNA-Test durch eine deutlich größere therapeutische

Vielfalt gekennzeichnet, die den genotypischen Besonderheiten der Patienten besser gerecht wird als eine ansonsten relativ undifferenzierte Verordnung der Standardsubstanz. Die Probanden, bei denen ein Test zur Anwendung kam, haben demnach offensichtlich nicht nur subjektiv, sondern auch objektiv von ihrer Studienteilnahme profitiert. Auch die mehrheitlich erfolgte Reduzierung der Dosisstärke deutet auf einen potentiell nebenwirkungs- und kostensenkenden Effekt der Therapieumstellungen hin. Die durch das Pilotprojekt der Brandenburgischen BKK gewonnenen Erkenntnisse begründen weiteren Forschungsbedarf, der sich auf Patienten in mittlerem Lebensalter und mit einer weniger ausgeprägten Morbidität fokussieren sollte. Die Ergebnisse einer nachgelagerten Kasuistik von insgesamt acht Studienteilnehmern, legen die Vermutung nahe, dass die positiven Ergebnisse auch in Studien mit höheren Fallzahlen gezeigt werden könnten. Sofern sich dies bestätigt, wäre aus medizinischer wie gesundheitsökonomischer Sicht eine breitere oder regelhafte Verwendung des DNA-Statintests, zumindest für bestimmte Patientengruppen, wünschenswert.

### Literatur

1. Boehm, M., Laufs, U., Hamm, C. Positionspapier zur Statintherapie, Clin. Res. Cardiol. Suppl. 2007; 2: 8-15.
2. Statistisches Bundesamt (2015) Krankheitskosten 2008
3. Li, J., Joy, S., Haga, S. Genetically Guided Statin Therapy on Statin Perceptions, Adherence, and Cholesterol Lowering: A Pilot Implementation Study in Primary Care Patients. Journal of Personalized Medicine 2014; 4: 147-162.
4. Bruckert, E., Hayem, G., Dejager, S. Mild to Moderate Muscular Symptoms with High-Dosage Statin Therapy in Hyperlipidemic Patients - The PRIMO Study. Cardiovascular Drugs and Therapy 2005; 19: 403-414.
5. Stroes, E., Thompson, P., Corsini, A. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy- European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Etiology and Management. European Heart Journal 2015; 36: 1012-1022.
6. Fernandez, G., Spatz, E., Jablecki, C. Statinmyopathy: A common dilemma not reflected in clinical trials. Cleveland Clinical Journal of Medicine 2011; 78: 393-403.
7. Volmer, T., Kielhorn, A., Kosten der Non-Compliance. Gesundheitsökonom. Qual. Manag. 4 (1999) 55-61.
8. Gräf, M., Die volkswirtschaftlichen Kosten der Non-Compliance: Eine entscheidungsorientierte Analyse. Bayreuth P.C.O.-Verlag 2007.
9. Zintzaras, E., Kitsios, G., Triposkiadis, F. APOE gene polymorphisms and response to statin therapy. The Pharmacogenomics Journal 2009; 9: 248-257.
10. Superko, HR., Momary, K., Li, Y. (2011) Statins Personalized. [online] available from [https://www.researchgate.net/publication/221888915\\_Statins\\_Personalized](https://www.researchgate.net/publication/221888915_Statins_Personalized).

### Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Uwe May  
Hochschule Fresenius  
Limburger Straße 2,  
65510 Idstein  
carolin.claus@hs-fresenius.de  
uwe.may@hs-fresenius.de  
Tel.: + 49 (0) 6126/9352845

Carolin Claus  
(M.Sc.)



Prof. Dr.  
Uwe May

