

Ein Zukunftskonzept für die hausärztliche Versorgung in Deutschland.

1. Grundlagen und internationale Modelle

Eine Darstellung anhand der Vorschläge des Sachverständigenrats Gesundheit 2009

A Concept for the Future of Family Practice Care in Germany.

1: Arguments, International Models. – The Proposals of the German Advisory Council on the Health Care System

Martin Beyer¹, Antje Eler¹, Ferdinand M. Gerlach¹

Zusammenfassung: Die Nachhaltigkeit der hausärztlichen Versorgung in Deutschland scheint gefährdet. Hierauf deutet sowohl eine zukünftig zunehmende Arbeitsbelastung der Praxen, insbesondere durch die demographische Alterung der Bevölkerung, wie auch die Nachwuchskrise im Fach hin. Im Rahmen seines Sondergutachtens 2009 hat der Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen ein Zukunftskonzept für die hausärztliche Versorgung in Deutschland skizziert.

Der Sachverständigenrat stützt sich in der Argumentation insbesondere auf eine Analyse des Ist-Zustandes, auf einen Evidenzbericht über Leistungscharakteristika hausarztorientierter Versorgung und ihre Bedeutung für die gesundheitliche Primärversorgung sowie auf international diskutierte Modellkonzeptionen. Im vorliegenden Aufsatz werden diese Grundlagen dargestellt und diskutiert.

Wesentliche Elemente für ein Zukunftskonzept für die hausärztliche Versorgung müssen angemessene Arbeits- und Vergütungsbedingungen, eine verstärkte Orientierung an den Bedingungen für eine hochwertige Versorgung von Patienten mit chronischen Erkrankungen und eine Einbindung der Primärversorgung in eine sektorübergreifendes Versorgungskonzept sein.

In einem zweiten Aufsatz werden die Konsequenzen dieser Überlegungen für ein Modell von „Primärversorgungspraxen“ dargestellt.

Schlüsselwörter: Hausärztliche Versorgung, Primärversorgung, Versorgungskonzept

Abstract: The sustainability of family practice-based primary care appears to be endangered. In Germany, the increasing workload due to demographic change and the increasing prevalence of chronic illness, combined with a crisis in the recruitment and retention of future family physicians, signals the need for a future concept.

In its 2009 report, the Federal Advisory Council on the Assessment of Developments in the Health Care System developed such a concept for family practice-based primary care. The council relied on an analysis of current trends, a separate evidence review on the performance elements of FP-driven care, and an overview of current international models for primary care.

In the present article, arguments for the future concept are discussed. The most relevant elements are: appropriate working conditions, a basis of practice organisation in the principles of chronic care and medical home, and the embedding of family practice in a cross-sectoral, population-oriented model of care.

In a second article, the consequences of these considerations for a new model of primary care practices will be outlined.

Keywords: family practice, primary care, health care systems

¹ Institut für Allgemeinmedizin, Universität Frankfurt a. M.

Peer reviewed article eingereicht: 13.01.2010, akzeptiert: 04.02.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0093

Hintergrund

Die hausärztliche Versorgung in Deutschland sieht sich – besonders hinsichtlich ihrer Zukunftsfähigkeit – erheblichen Herausforderungen gegenüber. Auf internationaler [1] wie auf nationaler [2] Ebene werden Bekenntnisse zur Bedeutsamkeit von Allgemeinärztinnen und Allgemeinärzten für eine funktionierende gesundheitliche Primärversorgung abgelegt; und wenn es in einer Gegend zu einer akuten Gefährdung der hausärztlichen Versorgung kommt, ist man inzwischen sogar geneigt, die Schließung der Hausarztpraxis mit der Schließung der örtlichen Bäckerei etc. auf eine Stufe zu stellen und den funktionalen Abstieg einer ganzen Region zu befürchten. Weder für Gesundheits- und Regionalplaner, noch für die praktizierenden Hausärzte ist die Problematik mit einem solchen Bekenntnis (und ggf. einzelnen Fördermaßnahmen) jedoch gelöst. Sollte sogar der Eindruck entstehen, dass es keine überzeugenden Argumente für die Bedeutung der Allgemeinmedizin gäbe [3], dass Hausärzte strukturell mit der Versorgung zunehmend komplexer chronischer Gesundheitsprobleme überfordert wären, oder dass Marktprinzipien ganz andere Patientenpräferenzen zutage förderten (z. B. überregionale, spezialistenorientierte Versorgung der meisten Gesundheitsprobleme), wären – trotz aller Bekenntnisse – alle Bemühungen vergeblich.

Es ist deswegen notwendig, ein umfassendes Konzept für die hausärztliche Versorgung in Deutschland zu entwickeln, in dem sehr verschiedene, aber interagierende Problemlagen berücksichtigt werden, damit ein glaubwürdiger Zukunftsentwurf möglich wird. Die wichtigsten zu berücksichtigenden Tendenzen sind:

- 1) säkulare, langfristige Entwicklungen der Gesellschaft (z. B. demographische Alterung, veränderte Präferenzen von Patienten, aber auch der im Gesundheitswesen Beschäftigten),
- 2) ein verändertes, in weiten Bereichen auch vertieftes wissenschaftliches Verständnis vom Arbeitsfeld der Allgemeinmedizin, wie es z. B. im *Chronic Care- und Patient Centered Medical Home-Modell* (s. u.) zum Ausdruck kommt, und
- 3) spezifische Bedingungen der hausärztlichen Versorgung in Deutsch-

land und gesundheitspolitische Problemkontexte (z. B. gesundheits- oder professionspolitisch [4, 5] gepflegte Sektortraditionen im Gesundheitssystem, Gratifikationsbedingungen und Nachwuchsmangel in der allgemeinmedizinischen Profession).

Im aktuellen Sondergutachten 2009 „Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens“ [6] des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen waren derartige demographische und regionale Disparitäten explizit Teil der Problemstellung. Zugleich war es in der Reihe der Gutachten dieses Gremiums, das die Entwicklung des Gesundheitssystems in Deutschland bereits seit 1987 mit kritischen Analysen und Projektionen begleitet, die erste umfassend genutzte Gelegenheit, den Stand der Primärversorgung breit aufzuarbeiten und die Bedeutung eines zukunftsfähigen Systems der hausärztlichen Versorgung modellhaft zu skizzieren.

Dieser Beitrag (der zweite Teil wird in einem der folgenden Hefte der ZFA erscheinen) stellt im ersten Teil die theoretischen Grundlagen eines solchen Zukunftskonzeptes sowie Modellprojektionen aus der internationalen Diskussion unter dem Gesichtspunkt der Konsequenzen für die Allgemeinmedizin dar, wobei die Entwicklung der hausärztlichen Versorgung nicht isoliert von der Entwicklung des gesamten Systems der gesundheitlichen Versorgung betrachtet werden kann. Nolens volens gibt es sowohl dringende rationale Argumente als auch kaum widerstehliche Tendenzen im Wettbewerb der Leistungserbringer und -träger, die auf die Auflösung vertrauter Sektorgrenzen im Gesundheitswesen hinauslaufen. Vieles von der Ambivalenz (zum Teil erwünschter rationaler Plan einer Umgestaltung zu sein, zum Teil aber auch getriebenes „Opfer“ eines unaufhaltsamen Einflusses wirtschaftlicher Kalküle) kondensiert sich derzeit im Begriff *Managed Care*, der in der Fachdebatte sehr unterschiedliche Reaktionen auslöst, je nachdem, wie er definiert wird. Für die hausärztliche Tätigkeit kommt es zunächst darauf an, ihre unverzichtbaren Stärken zu erkennen und weiter zu fördern sowie Unsicherheiten und Umstellungserfordernisse auch als kreative Heraus-

forderungen wahrzunehmen. Nur unter diesen Bedingungen kann professionelle Autonomie erhalten werden [5].

Im zweiten Teil des Artikels wird anhand eines Modells von „Primärversorgungspraxen“ erläutert, welche konkreten Entwicklungsmöglichkeiten für die hausärztliche Praxis in Deutschland bestehen.

Tendenzen und Ausgangspunkte für die Entwicklung eines Zukunftskonzepts für die hausärztliche Versorgung in Deutschland

Gerade weil die hausärztliche Praxis in Deutschland eine kaum bestrittene Bedeutung in der Primäranspruchnahme und in der Langzeitbetreuung hat (Gutachten 2009: Langfassung, Ziffer 655), ist die demographische Entwicklung hier von hoher Bedeutung. In Deutschland nimmt die Lebenserwartung bei eher geringer Reproduktionsrate stetig zu, und es kommt zum Phänomen der demographischen Alterung verbunden mit der Zunahme der Zahl (mehrfach) chronisch kranker Patienten. Demographische Alterung, z. B. ausgedrückt im „Altersquotienten 65“ (d. h. der Anteil an Personen einer Bevölkerung über 65 Jahre geteilt durch den Anteil an Erwachsenen von 20 bis unter 65 Jahren), wirkt sich jedoch regional sehr unterschiedlich aus (u. a. da Alte und Kranke weniger mobil sind, während Erwerbchancen regional sehr ungleich sind). So kommt es nach den heutigen Bevölkerungsvorausberechnungen etwa dahin, dass sich im ostdeutschen Flächenland Brandenburg im Jahr 2050 unter und über 65-Jährige im Verhältnis von nahezu 1 : 1 gegenüberstehen könnten, während im Stadtstaat Bremen „nur“ mit etwa 50 über 65-Jährigen je 100 Menschen im Alter von 20 bis 64 zu rechnen ist (Ziff. 33).

Während der allgemeine Zusammenhang zwischen der Zunahme der Lebenserwartung und einem erhöhten Bedarf an medizinischen Leistungen umstritten ist (Ziff. 71 ff.), ist der Zusammenhang zwischen steigendem Alter und der Zunahme der Prävalenz und Inzidenz chronischer Erkrankungen gut belegt und wirkt sich insbesondere auf den hausärztlichen Betreuungsbedarf aus. Regionale Disparitäten

(Kranke sind weniger mobil, verlassen den ländlichen Raum nicht, sind eher auf Hausbesuche angewiesen, usw.) treten hinzu. Die Zahl Pflegebedürftiger wird sich von heute bis zum Jahr 2050 voraussichtlich verdoppeln (Ziff. 628 ff.).

Die demographische Alterung betrifft aber nicht nur die Patienten, sondern auch die Leistungserbringer, insbesondere in Berufen des Gesundheitswesens, die eine lange, akademische Ausbildung voraussetzen. So sind derzeit 62 % der niedergelassenen Hausärzte 50 Jahre oder älter (Quelle: KBV, Stand 31.12.2008).

Bereits heute sind über 80 % aller Beratungsanlässe beim Hausarzt (und d. h. seiner Versorgungslast) durch chronische Erkrankungen bedingt [7]. Hierauf ist die Hausarztpraxis, die sich oft noch der „Dominanz des Dringlichen“ [8, 9] folgend, an fragmentierten Mustern einer Akutversorgung orientiert, jedoch bisher nur wenig eingerichtet. Dazu kommt in Deutschland eine weltweit ziemlich einmalige Kontakt- und Leistungsdichte in der ambulanten Versorgung, welche jährlich zu durchschnittlich 17,9 Arztkontakten und 9,3 abklärungs- bzw. behandlungsbedürftigen Diagnosen je Einwohner führt (Ziff. 655–664). Diese Befunde können zumindest zum Teil durch gesundheitssystemspezifische Faktoren erklärt werden, wie einer traditionellen Orientierung an der Einzelleistungsvergütung, einer dysfunktionalen Steuerung von Mengeneffekten in der Leistungsvergütung („Hamsterrad“) und natürlich der ineffizienten Konkurrenz von Leistungserbringern (Hausärzte – ambulante Spezialisten – Klinikspezialisten). Zusammen mit einer steigenden Versorgungslast durch die Verminderung der Dichte der Hausarztpraxen v. a. in der Fläche, durch ungenügende Gratifikationsbedingungen sowie eine wachsende Zukunftsunsicherheit, führen diese Faktoren zu einer massiven Verschlechterung der (wahrgenommenen) Arbeitsbedingungen und der Berufszufriedenheit. Dies wird die Nachwuchskrise weiter verschärfen (Ziff 672, 713).

Evidenzreport

Im Zusammenhang mit der Erarbeitung des Zukunftskonzepts hat der Rat einen

gesonderten Evidenzreport „Hausarztorientierte Versorgung – Charakteristika und Beitrag zur Gesundheit der Bevölkerung“ in Auftrag gegeben, der die internationale Studienliteratur (mehr als 1000 Studien) ausgehend von 22 aufgefundenen systematischen Übersichtsarbeiten auswertet [10] (Ziff. 645 ff.). Die Studien werden anhand der in der internationalen Literatur weitgehend übereinstimmenden Leistungskriterien der Primärversorgung beurteilt (s. Kasten 1).

Kasten 1: Leistungskriterien der Primärversorgung.

- Zugänglichkeit (accessibility)
- Gleichheit (equity)
- Angemessenheit (appropriateness)
- Qualität (quality)
- Effizienz (efficiency)
- Kontinuität (long-term continuity)
- Bevölkerungsbezug (community/public health oriented)

(Quelle: SVR 2009 Ziff. 644)

Im Ergebnis bestätigt sich das Bild aus früheren derartigen Übersichtsarbeiten, z. B. [11, 12], die allerdings in der deutschen gesundheitspolitischen Diskussion bisher nur wenig zur Kenntnis genommen wurden. Länder mit einer starken primärärztlichen Orientierung, welche die Leistungskriterien guter Primärversorgung erfüllen, sind hinsichtlich verschiedener Indikatoren des Gesundheitszustands der Bevölkerung im Vorteil. Generell ergibt sich, dass eine allgemeinmedizinische Versorgung besonders bei chronischen Erkrankungen vorteilhaft ist, und Fachspezialisten eher bei der Behandlung von seltenen und bestimmten akuten Erkrankungen besondere Stärken aufweisen. Als besonders wichtig erscheint ein gutes Zusammenwirken der Versorgungsebenen. Mehrere Studien bzw. Übersichtsarbeiten zeigen, dass sich durch eine hausarztorientierte Versorgung Gesundheitsausgaben reduzieren lassen. Da die methodische Qualität der Primärstudien häufiger bemängelt wurde, ist die Aussagekraft der Ergebnisse insofern limitiert.

Zukunftsmodelle in der internationalen Diskussion

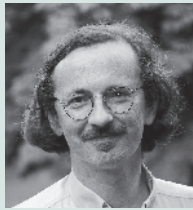
Auch in zahlreichen anderen Ländern, die z. T. eine im Vergleich zu Deutschland wesentlich stärkere hausärztliche Primärversorgung aufweisen, werden ähnliche Herausforderungen und Zukunftsanforderungen an die hausärztliche Versorgung diskutiert. Außerdem zeichnen sich einige dieser Modelle durch die systematische Analyse des Bedarfs einer strukturierten Versorgung bei chronischen Erkrankungen aus.

EU-Konzept zur Primärversorgung [12]:

Die Fragestellung dieser niederländischen Arbeit für die Europäische Union war es, angesichts unterschiedlicher, zum Teil jedoch auch konvergierender Primärversorgungssysteme in den Ländern der EU die Kerncharakteristika einer guten Primärversorgung und ihres Beitrags zu einer insgesamt hochwertigen Gesundheitsversorgung zu identifizieren sowie zukünftige Entwicklungspfade für die Primärversorgung zu empfehlen (Ziff. 931–34).

Eine Hausarztpraxiszentrierung (mit Registrierung der Patienten in einer Praxis) und eine weitgehende Pauschalierung der Vergütung werden als wünschenswerte Grundprinzipien gesehen. Die Primärversorgung wird zukünftig verstärkt an Patientensicherheit, Qualitätsorientierung und Verantwortlichkeit (accountability) gemessen. Im Einzelnen werden u. a. folgende Empfehlungen formuliert:

- Die Rolle der Primärversorgung und ihrer Problemlösungskompetenz sollte in allen Ländern gestärkt werden. Es sollten sich auch weiterhin mehr als 90 % der gesundheitlichen Probleme, mit denen die Bürger sich an einen Arzt wenden, innerhalb der Primärversorgung lösen lassen, womit sie einen wichtigen Beitrag zur Effizienz im gesamten Gesundheitssystem leisten.
- Die Primärversorgung muss ihre Patientenorientierung verstärken, um den veränderten Ansprüchen und Erwartungen und dem gestiegenen Informationsniveau der Bevölkerung gerecht zu werden. Partizipativer Entscheidungsfindung (shared decision making) kommt zukünftig eine zentrale Rolle zu.

Dipl. Soz. Martin Beyer ...

... geb. 1957

Medizinsoziologe

Arbeitsschwerpunkte: Entwicklung hausärztlicher Leitlinien, evidenzbasierte Medizin in der Praxis, Fehlerprävention und Risikomanagement, strukturierte Versorgung
Stv. Sprecher der Ständigen Leitlinien-Kommission der DEGAM

- Die nachhaltige Versorgung chronischer Erkrankungen erfordert einen multidisziplinären und integrierten Ansatz (shared and structured care). Dabei sollte der Hausarzt der kontinuierliche Koordinations- und Rückkehrpunkt der Versorgung bleiben.
- Hausarztpraxen müssen zunehmend ihre Kooperation mit anderen Leistungserbringern entwickeln, also in einer Teamversorgung denken.
- Hausarztpraxen müssen zukünftig (zumindest in Gebieten mit einer nicht zu geringen Bevölkerungsdichte) größere Einheiten bilden (z. B. 5–7 Hausärzte, die 10- bis 15000 Einwohner versorgen).

Roadmap des Royal College of General Practitioners (RCGP) [13]:

Noch etwas weitergehend ist der Entwicklungsplan der britischen wissenschaftlichen Fachgesellschaft für Allgemeinmedizin (Ziff. 941–43). In den Mittelpunkt gestellt wird eine bessere Vernetzung der (zumeist selbst schon als *Primary Care Team* arbeitenden Praxisteams) mit den lokalen Kooperationspartnern (Spezialisten, andere Heilberufe, Apotheker, psychiatrische und soziale Liaisondienste etc.), wobei durch Vergrößerung der Teams, erhöhte Leistungsbreite und geeignete Kooperationsformen Schnittstellen eher vermieden bzw. Kommunikationsprobleme gemildert werden sollen. In den Teams sollen verstärkt Rollen für nichtärztliche Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen geschaffen werden. Die Qualität der Praxiseinrichtungen und ihre Zugänglichkeit soll verbessert werden. Kernelemente des Zukunftskonzepts sind:

- Die Qualität der Interaktion und der Beziehung zwischen Patient und seinem gewählten Hausarzt im Sinne des Medical Home-Konzepts (s. u.),
- die Hausarztpraxis als eine lernende Organisation sowie
- die Zusammenarbeit verschiedener Versorger im Sinne eines erweiterten,

integrierten Primärversorgungsteams und der Zusammenschluss von Praxen einer Versorgungsregion.

Wenn auch britische Praxen bereits heute wesentlich weiter entwickelt sind als die deutschen, so sollte doch der Gedanke der Kooperation über Praxisgrenzen hinaus von vornherein berücksichtigt werden.

Zwei weitere Modelle reflektieren grundsätzliche Defizite in der hausärztlichen Versorgungswirklichkeit.

Das Chronic Care-Modell [14, 8] (Ziff. 944 ff.):

Ausgehend von einem Zustand, den E. Wagner als „chronic care crisis“ beschreibt (mangelndes Vorbereitet-Sein der Leistungserbringer auf eine effiziente Versorgung chronischer Erkrankungen bei gleichzeitiger Zunahme der Versorgungslast durch diese Erkrankungen) beschreibt das Modell notwendige Versorgungskomponenten:

- Einbeziehung des Patienten, Unterstützung des Selbstmanagements,
- zweckmäßige Gestaltung („Design“) der Leistungserbringung, Aufgabenteilung, gestufte Versorgungsgestaltung,
- gezielte, evidenzbasierte Entscheidungsunterstützung, und
- klinische Informationssysteme, die über die reine registrierende Dokumentation hinaus z. B. Erinnerungsfunktionen für Untersuchungen etc. übernehmen.
- Im Umfeld der einzelnen Organisation kommt noch die Unterstützung durch zweckmäßige Entscheidungs- und Kooperationsprozesse und selbstverständlich ein förderliches Versorgungssystem hinzu.
- Ziel ist es, eine möglichst „produktive Interaktion“ zwischen Patient und Praxisteam herzustellen.

Die verbesserte Effizienz der Versorgung durch Umsetzung eines oder mehrerer Elemente ist auch empirisch relativ gut

belegt [15, 16]. Allerdings darf nicht das Missverständnis entstehen, dass das Modell eine Technik sei, chronische Krankheiten anstelle von kranken Menschen zu behandeln. Gerade dieser Aspekt der Kontinuität der Arzt-Patientenbeziehung wird im Konzept des „Medical Home“ unterstrichen.

Das **Patient-Centered Medical Home** [17, 18] wurde ursprünglich im pädiatrischen Bereich für Kinder mit besonderem Betreuungsbedarf entwickelt. Inzwischen wurde es in den USA von allen großen Fachgesellschaften, die sich für die Primärversorgung verantwortlich fühlen, übernommen. Zur Verbesserung der Gesundheitsversorgung ist eine leicht zugängliche, patientenorientierte, von einem persönlichen Arzt koordinierte, auf Langzeitbegleitung und Kontinuität ausgerichtete medizinische Versorgung erforderlich. Diese Versorgung erfolgt im Rahmen einer entsprechenden Aufgabenteilung innerhalb des Praxisteams. Durch die Bildung eines festen Kleinteams aus persönlichem Arzt und medizinischer Fachangestellter, das dem Patienten als Ansprechpartner für alle gesundheitlichen Probleme dient, wird die Kontinuität der persönlichen Beziehung gefördert. Gute Erreichbarkeit der Praxis auch für Patienten mit besonderen Problemen sowie eine geplante Konsultationsgestaltung sind weitere Elemente des Modells. (*Dieses Versorgungskonzept wird wegen seiner Bedeutung für die hausärztliche Versorgung in einem späteren Heft der ZFA noch detailliert analysiert*). Auch für dieses Modell gibt es inzwischen eine ganze Reihe empirischer Belege [19].

Obwohl sie aus verschiedenen Ländern stammen und vor dem Hintergrund unterschiedlicher Gesundheitssysteme entwickelt wurden, weisen die genannten Konzepte bemerkenswerte Übereinstimmungen auf:

- eine verstärkte Patientenorientierung/-einbindung (wobei insbesondere die persönliche Arzt-Patienten-Beziehung für förderlich erachtet wird),
- eine zweckmäßige, vorausschauende Versorgungsgestaltung, besonders für chronisch kranke Patienten,
- ein Teamansatz sowie das Konzept der Hausarztpraxis als gemeinsam lernender Organisation,
- die Nutzung elektronischer Dokumentations- und Koordinationssysteme,

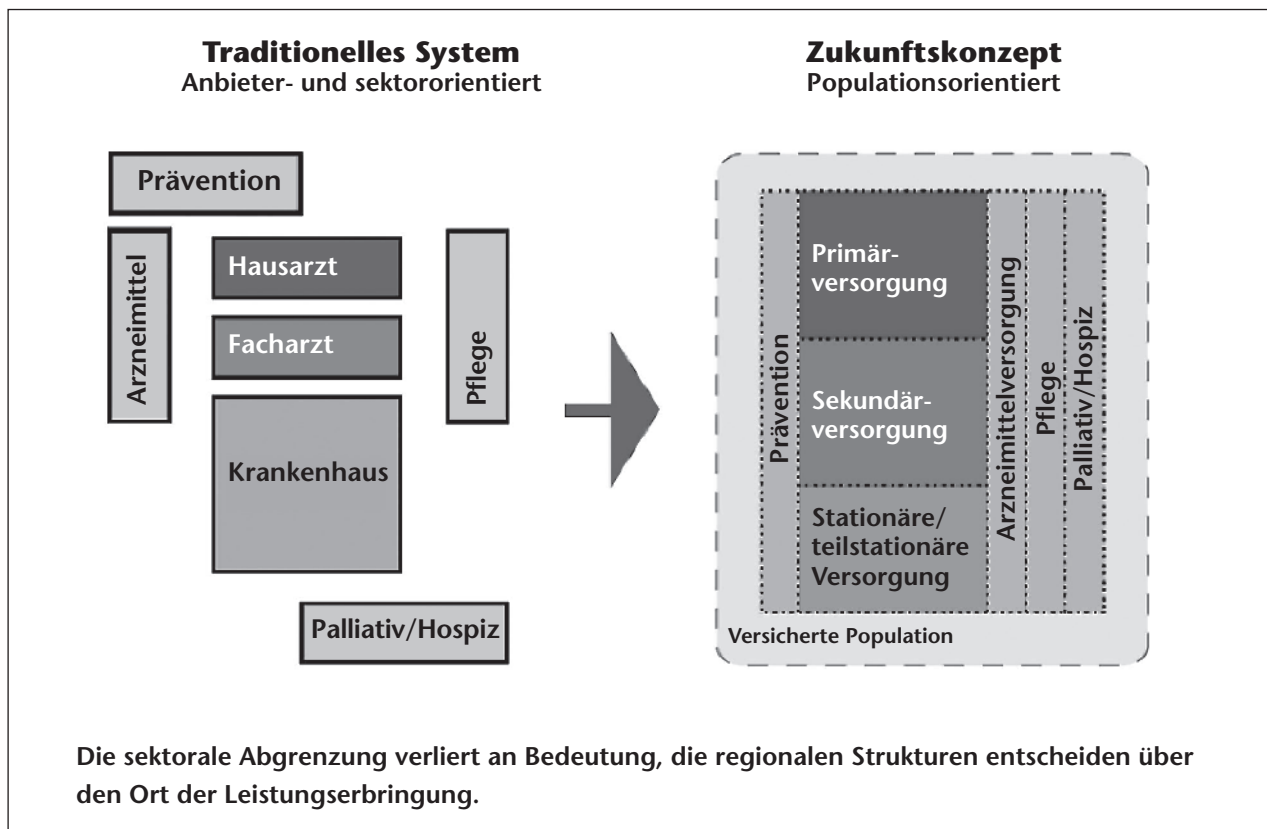


Abbildung 1 Von der sektoralen zur populationsorientierten Versorgung (Quelle SVR 2009).

- eine populationsorientierte Betrachtungsweise (geplant wird also nicht nur nach dem einzelnen Bedürfnis eines einzelnen Patienten, der zu einem beliebigen Zeitpunkt die Praxis aufsuchen könnte, sondern nach Maßgabe der optimalen Versorgung einer ganzen – der Praxis möglichst schon im Voraus bekannten – Gruppe von Patienten).

Ein Modell im sektorenübergreifenden Zusammenhang

Eine ganz wesentliche Prämisse eines „Zukunftskonzepts“ für die hausärztliche Versorgung wurde bisher nur gestreift, zumal die Bedingungen sich in unterschiedlichen Gesundheitssystemen sehr unterschiedlich darstellen. Es ist nicht ausreichend, eine „Vision nur für die hausärztliche Primärversorgung“ zu entwickeln, da sich zahlreiche, für die Effektivität und Effizienz, aber auch die Akzeptanz aus Patientensicht sehr ungünstig auswirkende Probleme nur im Rahmen des gesamten Systems gesundheitlicher Versorgung lösen lassen. Das

betrifft z. B. das Problem der Vergütung bzw. der Ressourcenverteilung: Wer soll z. B. auf welche Weise davon profitieren, wenn ein Versorgungsweg besonders ressourcensparend, patientenorientiert und/oder qualitativ hochwertig gestaltet werden konnte? Umgekehrt: Wer kann oder soll eine Vorleistung (z. B. durch Patientenberatung, Koordinationsaufwand, gute klinische Praxis etc.) erbringen, damit in der Folge kostspielige Umwege im System vermieden werden – und wie wird er hierfür honoriert? Ebenso bekannt ist, dass viele Schnittstellen im System (vor allem zwischen den Sektoren) derzeit noch wesentliche Bremsen für Effizienz, Qualität und Transparenz darstellen.

Es ist daher notwendig, von einer sektorspezifischen zu einer umfassenden, populationsbezogenen Betrachtung der Versorgung zu kommen (Ziff. 1173 ff.). Die obige schematische Darstellung erhellt, dass es hierbei nicht nur um eine sinnvolle Arbeitsteilung zwischen gesundheitlicher Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung geht, sondern dass Bereiche wie Prävention oder Pflege, die im System bisher eher als

„Restprobleme“ erscheinen, auch erst in dieser Betrachtungsweise angemessen integriert werden können (s. Abbildung 1). Prävention und Pflege wird zwar heute hohe Beachtung geschenkt, es fehlt unter den gegenwärtigen Systembedingungen bisher jedoch an tragfähigen Integrationslösungen.

Zusammenfassung

Angesichts gesellschaftlicher und demographischer Veränderungstendenzen, aber auch einer sich bedrohlich zuspitzenden Krise in der hausärztlichen Grundversorgung besteht der Bedarf nach einem Zukunftskonzept für die nachhaltige Entwicklung der hausärztlichen Versorgung in Deutschland. Aus unterschiedlichen Quellen, wie einem Evidenzbericht zu Qualitätskriterien und der Leistungsfähigkeit der Primärversorgung, internationalen Modelldarstellungen zur Entwicklung der hausärztlichen Versorgung und Überlegungen zur Einordnung der Primärversorgung in ein populationsbezogenes System der Gesundheitsversorgung, lassen

sich mögliche Elemente eines solchen Zukunftskonzepts bestimmen. In einem folgenden zweiten Teil des Artikels werden wir vorstellen, welche konkreten Ansatzpunkte und Veränderungsperspektiven das Konzept für hausärztliche Praxen in Deutschland bietet.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Martin Beyer
Institut für Allgemeinmedizin
Goethe-Universität
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt
Tel.: 0 69 / 63 01-83 877
Fax: 0 69 / 63 01-64 28
E-Mail: Beyer@allgemeinmedizin.
uni-frankfurt.de

Diagnostik, Behandlung und wirtschaftliche Verordnung bei Patienten mit Fettstoffwechselstörungen

Diagnostics, Treatment and Economic Prescribing in Patients with Dyslipidemias

Michael M. Kochen¹, Andreas Sönnichsen², Norbert Donner-Banzhoff³

Zusammenfassung: Die häufigste Fettstoffwechselstörung in Deutschland ist die Hypercholesterinämie. Die Therapieindikation richtet sich in erster Linie nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko (u. a. abhängig von Alter, arterieller Hypertonie, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, positiver Familienanamnese) und damit dem zu erwartenden klinischen Nutzen für den Patienten.

Die Therapie der Fettstoffwechselstörungen erfolgt vorzugsweise diätetisch und durch vermehrte körperliche Aktivität. Das individuelle Risiko des Patienten bestimmt, ob zusätzlich eine Arzneitherapie erfolgen muss. Dabei geht es weniger um die Korrektur der meist asymptomatisch erhöhten Lipidwerte als vielmehr um die Absenkung des kardiovaskulären Risikos. Diese Risikoreduktion ist für die Statine und hier für Simvastatin mit Abstand am besten dokumentiert. Die Verordnung einer Standarddosis eines Statins (z. B. Simvastatin 20–40 mg/Tag, einmal abends eingenommen) ohne weitere Lipid-Kontrollen oder Dosisanpassungen („Fire-and-forget“-Strategie) erscheint nach der gegenwärtigen Datenlage als pragmatischer und sinnvoller Ansatz.

In der Primärprävention (also ohne bestehende kardiovaskuläre Krankheitsmanifestationen) wird die Behandlungsindikation in Abhängigkeit vom kardiovaskulären Gesamtrisiko gestellt. Hingegen besteht bei Patienten in der Sekundärprävention (d. h. mit bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen) eine Indikation unabhängig vom Cholesterinausgangswert. Auch bei Patienten mit primären Hypercholesterinämien ist eine Langzeittherapie uneingeschränkt indiziert.

Schlüsselwörter: Fettstoffwechselstörung, kardiovaskuläres Risiko, Cholesterin, Primärprävention, Sekundärprävention

Summary: Hypercholesterolemia is the most frequent dyslipidemia in Germany. Indication for treatment is based upon total cardiovascular risk (dependent on age, hypertension, HDL-cholesterol, nicotine use, diabetes mellitus, positive family history) and the expected benefit for affected patients.

Treatment primarily comprises diet and physical exercise. Complementary drug therapy might be added according to the individual patient risk. Its primary goal is to decrease cardiovascular risk rather than lowering elevated lipid values. Risk reduction is best documented for statins and among this group for simvastatin. A sensible and pragmatic approach appears to be the “fire-and-forget” strategy prescribing an evening dose of 20–40 mg simvastatin without further lipid controls or change of dosage.

Treatment indication in primary prevention depends on total cardiovascular risk. In secondary prevention, however, the indication is independent from any cholesterol values. Long-term treatment also should be offered to all patients with primary hypercholesterolemia.

Keywords: dyslipidemia, cardiovascular risk, cholesterol, primary prevention, secondary prevention

¹ Abteilung Allgemeinmedizin, Universität Göttingen

² Institut für Allgemein-, Familien- und Präventivmedizin, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Salzburg

³ Abteilung Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin, Universität Marburg

Peer reviewed article eingereicht: 12.02.2010, akzeptiert: 20.02.2010

DOI 10.3238/zfa.2010.0099

Hintergrund

Unter dem Begriff Fettstoffwechselstörung werden eine Reihe definierter, genetisch bedingter Stoffwechselerkrankungen und zahlreiche multifaktoriell bedingte Befundkonstellationen bezüglich der Serumlipide und Lipoproteine zusammengefasst. Insbesondere bei den Letzteren ist es eigentlich nicht gerechtfertigt, von einer „Störung“ zu sprechen, da die Grenzwerte zwischen Normalbefund und krankhafter Abweichung auf Basis älterer epidemiologischer Beobachtungen mit einer gewissen Willkür festgelegt wurden. Eine Abweichung von diesen sogenannten „Normalwerten“ ist nicht ausreichend sensitiv für das Vorliegen einer Erkrankung.

Die in den folgenden Abschnitten angegebenen konventionellen Grenzwerte müssen also kritisch hinterfragt werden. Die Daten aus großen Studien mit klinisch relevanten Endpunkten legen nahe, die Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung nach dem kardiovaskulären Gesamtrisiko und damit dem zu erwartenden klinischen Benefit für den Patienten und weniger nach Grenzwerten des klinischen Labors zu stellen.

Bei den Fettstoffwechselstörungen unterscheidet man zwischen Hyper- und Dyslipoproteinämien. Eine Hyperlipoproteinämie bezeichnet eine Erhöhung der Lipide (Cholesterin und/oder Triglyceride) im Serum. Bei einer Dyslipoproteinämie ist das Verhältnis von Lipiden zu Lipoproteinen oder das Verhältnis der Lipoproteinklassen untereinander gestört.

Definition/Pathophysiologie

Je nach Nahrungszusammensetzung werden 0,3–1 g Cholesterin von außen zugeführt, wovon jedoch nur etwa 50 % resorbiert werden. Der größere Anteil des Cholesterins im menschlichen Körper stammt also aus der endogenen Biosynthese, deren Schlüsselenzym die HMG-CoA-Reduktase ist. Die Elimination von Cholesterin ist dem menschlichen Körper nur in sehr beschränktem Umfang möglich. Eine Hypercholesterinämie kann sowohl durch eine gesteigerte Aufnahme aus dem Darm als auch durch eine vermehrte endogene Produk-

tion entstehen. Zu Letzterer kommt es vor allem bei einer Fehlfunktion der Aufnahme von LDL in den Hepatozyten, was letztlich zu einer Steigerung der HMG-CoA-Reduktase-Aktivität und somit zur De-novo-Synthese von Cholesterin führt.

Die Triglyceride oder Neutralfette sind wichtige Energieträger, für die es wie für das Cholesterin einen exogenen und einen endogenen Stoffwechselweg gibt. Der Abbau der Triglyceride erfolgt durch die lipolytische Spaltung in freie Fettsäuren und Glycerin. Hypertriglyceridämien können durch eine Steigerung der VLDL-Produktion der Leber oder durch einen verminderten Abbau bedingt sein.

Einteilung/Klassifikation

Man teilt die Fettstoffwechselstörungen deskriptiv in 3 Klassen ein (jeweils nüchtern gemessene Werte):

1. Hypercholesterinämie: Cholesterin > 200 mg/dl, Triglyceride < 150 mg/dl
2. Hypertriglyceridämie: Triglyceride > 150 mg/dl, Cholesterin < 200 mg/dl
3. Kombinierte Hyperlipidämie: Cholesterin > 200 mg/dl und Triglyceride > 150 mg/dl

Hypercholesterinämie

In Deutschland weisen 72,6 % der erwachsenen Männer und 74,9 % der Frauen einen Cholesterinspiegel > 200 mg/dl auf. Diese Zahlen machen deutlich, dass es wenig sinnvoll ist, die Hypercholesterinämie in dieser Weise zu definieren. Selbst sehr hohe Cholesterinspiegel verursachen keine Beschwerden und eine Assoziation zwischen erhöhtem Cholesterinspiegel und dem Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung liegt auch bereits bei niedrigeren Werten vor. Die Höhe des individuellen Risikos ist aber neben dem Cholesterinspiegel von vielen weiteren Faktoren abhängig. Eine Therapieindikation hängt vom kardiovaskulären Gesamtrisiko ab und lässt sich allenfalls bei Extremwerten im Falle einer seltenen genetischen Störung (s. u.) aus dem Cholesterinspiegel alleine ableiten.

In den meisten Fällen sind „erhöhte“ Cholesterinspiegel polygen determiniert. Begünstigend wirken eine fettreiche Ernährung (besonders gesättigte Fettsäu-

ren) und mangelnde körperliche Aktivität. Neben dieser polygenen Hypercholesterinämie werden eine Reihe primärer Störungen unterschieden, die in Tabelle 1 dargestellt sind. Bei Hypothyreose, nephrotischem Syndrom, Cholestase, Anorexia nervosa und anderen Erkrankungen kann es zu einer sekundären Hypercholesterinämie kommen.

Hypertriglyceridämie

Verlässliche epidemiologische Daten zur Hypertriglyceridämie liegen für Deutschland nicht vor. In den USA wurde im National Health and Nutrition Survey 1999–2000 bei einem Grenzwert von 150 mg/dl eine Prävalenz von 35,6 % bei erwachsenen Männern und von 29,9 % bei Frauen dokumentiert. Ähnlich wie bei der Hypercholesterinämie liegt nur in seltenen Fällen eine definierte Krankheitsentität zugrunde. In den meisten Fällen sind die „erhöhten“ Spiegel polygen und durch Ernährungsverhalten bedingt. Es besteht eine deutliche Assoziation zum metabolischen Syndrom sowie zu Übergewicht und Alkoholabusus. Nur in seltenen Fällen handelt es sich um echte primäre Hypertriglyceridämien.

Kombinierte Hyperlipidämie

Legt man die oben genannten Grenzwerte und Prävalenzen von Hypertriglyceridämie und Hypercholesterinämie zugrunde, ist auch mit einer sehr hohen Prävalenz einer kombinierten Hyperlipidämie zu rechnen. Exakte Prävalenzahlen hierzu liegen jedoch nicht vor. Auf die seltenen primären Störungen einer kombinierten Hyperlipidämie wird an dieser Stelle nicht eingegangen. Sekundäre kombinierte Hyperlipidämien kommen beim nephrotischen Syndrom vor.

Diagnostik

Die Diagnostik der Hyperlipidämien besteht in erster Linie in der Bestimmung von Cholesterin und Triglyceriden im Serum. Ergänzend kann das HDL-Cholesterin bestimmt und das LDL-Cholesterin mit Hilfe der Friedewald-Formel ($\text{LDL-Cholesterin} = \text{Cholesterin} - \text{Triglyceride}/5 - \text{HDL-Cholesterin}$) errechnet werden, um die Abschätzung des kardio-

Erkrankung	Häufigkeit	Ursache	Lipidwerte	Symptome und Risiko	Alter für klinische Manifestation
familiäre Hypercholesterinämie	heterozygot 1 : 500, homozygot 1 : 1000000	autosomal dominant vererbter LDL-Rezeptordefekt (Mutationen auf Chromosom 19, mind. 5 genetische Typen bekannt)	Cholesterin meist > 300 mg/dl LDL-Cholesterin > 250 mg/dl Triglyceride normal	Sehnenxanthome, Arcus lipoides, sehr hohes Arterioskleroserisiko	Kindesalter
familiär defektes Apolipoprotein B 100	heterozygot 1 : 750	Punktmutation des Apolipoproteins B mit verminderter Bindungsfähigkeit an den LDL-Rezeptor	Cholesterin > 250 mg/dl LDL-Cholesterin > 200 mg/dl Triglyceride normal	deutlich erhöhtes Arterioskleroserisiko	frühes Erwachsenenalter
Apolipoprotein E 4/4	selten	homozygot vorliegende Punktmutation des Apolipoproteins E	Cholesterin > 200 mg/dl LDL-Cholesterin > 160 mg/dl Triglyceride normal	deutlich erhöhtes Arterioskleroserisiko	Erwachsenenalter

Tabelle 1 Primäre Hypercholesterinämien.

vaskulären Risikos zu präzisieren. Dabei ist zu beachten, dass sich bei Triglyceridwerten > 400 mg/dl und bei der familiären Dysbetalipoproteinämie falsche Werte ergeben und die Formel daher in diesen Fällen nicht angewendet werden kann. Im Internet finden sich verschiedene Adressen zur entsprechenden Berechnung (z. B. www.labor-clotten.de/Friedewald-Formel.348.0.html; www.lipid-liga.de/cms/index.php?option=com_content&task=view&id=24&Itemid=55).

Familienanamnese, eventuell vorliegende Symptome und Befunde (Chylomikronämiesyndrom, Sehnenxanthome) und sehr hohe Werte ergeben Hinweise auf primäre Störungen. Eine weitere Labordiagnostik ist nur selten erforderlich.

Behandlung

Im Vordergrund der Therapie der Fettstoffwechselstörungen stehen diätetische Maßnahmen und vermehrte körperliche Aktivität. Ob zusätzlich eine Arzneitherapie erfolgen muss, wird in erster Linie durch das individuelle Risiko des Patienten bestimmt.

Therapieindikation, Therapieziel und therapeutisches Vorgehen hängen entscheidend von der Art der Stoffwechselstörung und deren Auswirkung auf das gesundheitliche Risiko für den Pa-

tienten ab. Zunächst muss hier zwischen den seltenen primären, den sekundären und den polygenen/ernährungsbedingten Formen unterschieden werden.

Primäre Hypercholesterinämie

Diese Formen (siehe Tabelle 1) sind mit einem erheblichen Arterioskleroserisiko behaftet. Die Penetranz ist allerdings unvollständig, sodass sich für den Patienten nicht sicher voraussagen lässt, wie hoch das individuelle kardiovaskuläre Risiko ist. Die gängigen Risikorechner (z. B. ARRIBA, SCORE, PROCAM) sind nicht anwendbar, da die Erkrankungen zu selten sind, um sich in den Studienergebnissen niederzuschlagen, die den Risikoformeln zugrunde liegen. Eine positive Familienanamnese (z. B. ein Myokardinfarkt im Alter unter 50 Jahren) gibt hier möglicherweise einen wichtigen Hinweis auf ein hohes Risiko.

Wahrscheinlich profitieren die meisten Patienten mit primärer Hypercholesterinämie von einer frühzeitig einsetzenden Dauertherapie mit Statinen. Prospektive kontrollierte Studien mit klinisch relevanten Endpunkten liegen für diese Indikation aufgrund der geringen Fallzahlen allerdings nicht vor. Eine diätetische Therapie zeigt meist nur eine geringe Wirkung (maximale LDL-Cholesterinsenkung um ca. 10 %).

Sekundäre Hypercholesterinämie

Bei den sekundären Hypercholesterinämien (z. B. infolge von Hypothyreose, nephrotischem Syndrom, Cholestase, Anorexie) steht die Behandlung der Grundkrankheit im Vordergrund. Persistieren diese Hypercholesterinämien trotz Behandlung der Grunderkrankung, sind sie wie die polygenen Formen zu behandeln.

Polygene Hypercholesterinämie

Der Begriff der polygenen Hypercholesterinämie ist eigentlich inadäquat, da bei dem üblichen Grenzwert von 200 mg/dl 70 % der Bevölkerung zu Patienten würden. Diese Lipidstoffwechselsituation ist nur bei einem erhöhten kardiovaskulären Gesamtrisiko behandlungsbedürftig. Dieses Risiko sollte in der Primärprävention unter Berücksichtigung weiterer kardiovaskulärer Risikofaktoren (Alter, arterielle Hypertonie, HDL-Cholesterin, Nikotinkonsum, Diabetes mellitus, positive Familienanamnese) und unter Zuhilfenahme eines Risikorechners (z. B. ARRIBA – www.arriba-haus.arzt.de) abgeschätzt werden.

Eine Statintherapie kann das kardiovaskuläre Risiko um etwa 20 % senken. Allerdings ist dies eine relative Risikoreduktion. Daher ist eine Therapie erst ab einem Ausgangsrisiko von mindestens 10–15 % sinnvoll, da sonst die absolute

	Statine	Fibrate	Resorptionshemmer
Wirkungsmechanismus	Hemmung des Schlüsselenzyms der Cholesterinbiosynthese	Hemmung der VLDL-Sekretion	Verhindert Cholesterinresorption im Dünndarm
Substanzen	Simvastatin – Zocor® , Generika Pravastatin – Pravasin® , Generika Lovastatin – Mevinacor® , Generika Fluvastatin – Locol® , Generika Atorvastatin – Sortis® Rosuvastatin – Crestor®	Bezafibrat – Cedur® , Generika Fenofibrat – Lipanthyl® , Generika Gemfibrozil – Gevilon® , Generika	Ezetimib – Ezetrol®

Tabelle 2 Wirkstoffe zur Lipidsenkung.

Risikoreduktion mit 2–3 % in einen wenig relevanten Bereich sinkt.

Nach der Richtlinie des G-BA werden von der Gesetzlichen Krankenversicherung die Kosten für einen Lipidsenker in der Primärprävention erst ab einem Risiko von 20 % in 10 Jahren übernommen. In der *Sekundärprävention* (manifeste Arteriosklerose) sollten hingegen *alle Patienten* mit einem Statin behandelt werden, da von einem Rezidivrisiko von über 20 % in 5 Jahren auszugehen ist.

Gegenstand andauernder Diskussionen ist die Rolle von Zielwerten. Verschiedene Fachgremien (z. B. Adult Treatment Panel III) empfehlen das Titrieren des LDL-Wertes in Abhängigkeit von der Risikokonstellation, bis hin zum Einsatz hoher Statindosen bzw. zusätzlicher Medikamente. Mit diesem Behandlungsregime („treat to target“) sollen Hochrisikopatienten ein LDL-Cholesterin von 100 bzw. 70 mg/dl erreichen, Personen mit einem mittleren Risiko 130 mg/dl.

Dem gegenüber steht die „**Fire-and-forget“-Strategie**, nach der auch die großen Interventionsstudien durchgeführt wurden: Hochrisikopatienten erhalten demnach, sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention, die Standarddosis eines Statins ohne weitere Lipid-Kontrollen oder Dosisanpassungen.

Die streng zielwertorientierte Vorgehensweise beruht auf einer Extrapolation von Resultaten früherer Untersuchungen an Patienten mit sehr viel höheren Lipid-Ausgangswerten. Abgesehen von Zweifeln an ihrer grundsätzlichen Implementierbarkeit, wird sie von aktuellen Studien mit unterschiedlichen medikamentösen Regimes zur Lipidsenkung *nicht* unterstützt.

Hypertriglyceridämie

Primäre Hypertriglyceridämie

Da die familiäre Hypertriglyceridämie häufig schlecht von sekundären und polygenen Formen abzugrenzen ist, wird sie wie die polygene Hypertriglyceridämie behandelt (s. u.). Die familiären Chylomikronämiesyndrome (Lipoproteinlipase- und Apo-CII-Mangel) erfordern eine lebenslange diätetische Therapie, um die Folgen des chylomikronenbedingten Hyperviskositätssyndroms (Pankreatitis, Angina abdominalis, eruptive Xanthome, Polyneuropathie) zu vermeiden. Das Nahrungsfett (vorzugsweise in Form mittelkettiger Fettsäuren) sollte auf 20 g täglich beschränkt werden. Eine medikamentöse Therapie ist nicht Erfolg versprechend.

Sekundäre Hypertriglyceridämie

Da die häufigste Ursache einer sekundären Hypertriglyceridämie exzessiver Alkoholkonsum ist, besteht die Behandlung in erster Linie in der Alkoholkarenz. Desgleichen müssen auch alle anderen sekundären Formen vorrangig durch eine Behandlung ihrer Ursache therapiert werden. Ist hierdurch keine Normalisierung der Triglyceridwerte zu erreichen, ist wie bei den polygenen, ernährungsbedingten Formen vorzugehen (s. u.).

Polygene, ernährungsabhängige Hypertriglyceridämie

Bislang galt als erwiesen, dass die asymptomatische, mäßiggradige Hypertriglyceridämie per se nicht mit

einem kardiovaskulären Risiko für den Patienten verbunden ist. Jüngste Metaanalysen stellen dies jedoch infrage. Unklar bleibt allerdings nach wie vor, ob eine isolierte Hypertriglyceridämie medikamentös behandlungsbedürftig ist.

Bei einem hohen Gesamtrisiko ist es neben einer Beeinflussung des Lebensstils (Reduktion der Zufuhr von gesättigten Fettsäuren und Kalorien, regelmäßige körperliche Betätigung) wahrscheinlich sinnvoll, mit einem Statin zu behandeln. Bei niedrigem Gesamtrisiko ist der Nutzen einer Arzneitherapie der Fettstoffwechselstörung nicht erwiesen.

Wirkstoffe und Behandlungsziele

Bei der Pharmakotherapie der Fettstoffwechselstörungen ist das Ziel die Absenkung des mit erhöhten Lipidwerten in Zusammenhang stehenden kardiovaskulären Risikos. Diese Risikoreduktion ist für die Statine mit Abstand am besten dokumentiert. Die Verringerung der erhöhten Lipidwerte ist ein wichtiger pharmakologischer Mechanismus der Statine, vermutlich tragen aber auch andere (z. B. entzündungshemmende) Mechanismen zu ihrer therapeutischen Wirkung bei.

Die wichtigsten, heutzutage verwendeten Wirkstoffe zur Lipidsenkung sind in Tabelle 2 dargestellt. Austauschharze und Nikotinsäure haben heutzutage für diese Indikation keine Bedeutung mehr.

Statine

Statine hemmen kompetitiv das Schlüsselenzym der Cholesterinbiosynthese, die HMG-CoA-Reduktase. Der LDL-Spiegel sinkt dosisabhängig um bis zu 50 %; das HDL-Cholesterin steigt um bis zu 10 % an. Auch die Triglyceride können leicht abfallen.

Nach jahrzehntelanger Diskussion über das Für und Wider einer medikamentösen Senkung des Cholesterinspiegels in den 1970er und 1980er-Jahren gelang zu Beginn der 1990er-Jahre der Nachweis, dass Statine sowohl die kardiovaskuläre Morbidität als auch die koronare bzw. Gesamtsterblichkeit senken können. Dies gilt sowohl für die Primär- als auch für die Sekundärprävention. Seit der Einführung des ersten Statins – Lovastatin – wurden mittlerweile 6 weitere Präparate aus dieser Gruppe zugelassen.

Die beste Evidenz hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte liegt für Simvastatin vor. Daneben gibt es Wirksamkeitsdaten für Pravastatin, Atorvastatin, Lovastatin und Fluvastatin. Lediglich für das in Deutschland neu zugelassene Rosuvastatin liegen bisher keine zuverlässigen Endpunktdaten vor. Im Gegensatz zu anderen Statinen besitzt Rosuvastatin bislang keine Zulassung für die Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Substanz ist fast 4-mal teurer als Simvastatin als Generikum. Ob Rosuvastatin im Vergleich zu anderen Statinen eine höhere Nephrotoxizität besitzt, ist derzeit noch nicht beurteilbar.

Kontraindikationen

Statine können zu einem Anstieg der Transaminasen und Cholestaseparameter führen und sind daher bei aktiven Lebererkrankungen sowie bei persistierend erhöhten Transaminasen und auch bei cholestatischen Störungen kontraindiziert. Bekannte Myopathien stellen ebenfalls eine Kontraindikation dar. In der Schwangerschaft und Stillzeit dürfen Statine nicht angewendet werden.

Wechselwirkungen

Die Wechselwirkungen der Statine sind substanzabhängig.

Simvastatin wird über CYP3A4 abgebaut. Es verzögert daher den Abbau anderer

Prof. Dr. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP ...



... Medizinstudium in München und Berlin, Studium der Epidemiologie an der University of California in Berkeley. Weiterbildung/Wiss. Stationen u. a.: Deutsches Krebsforschungszentrum Heidelberg, Stanford University, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Poliklinik LMU München, University of Oxford. Facharzt für Innere Medizin und Allgemeinmedizin, Master of Public Health (MPH), Fellow of the Royal College of General Practitioners (FRCGP). Seit 25 Jahren als Allgemeinarzt niedergelassen. Leiter der Abt. Allgemeinmedizin, Universitätsmedizin Göttingen. Mitherausgeber *Arzneitelegamm*, *European Journal of General Practice*, Zeitschrift für Allgemeinmedizin. Ord. Mitglied der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Seit 2004 Präsident der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.

Medikamente, die der Biotransformation durch dieses Enzym unterliegen. Gleichmaßen wird der Abbau von Simvastatin durch CYP3A4-Hemmer gestört. Durch diese Interaktion kann es sowohl zu einer Akkumulation von Simvastatin als auch von anderen CYP3A4-nutzenden Substanzen kommen (z. B. Azolantimykotika, Makrolidantibiotika, SSRI-Antidepressiva, Verapamil, Diltiazem, Phenprocoumon, Digoxin). Besondere Aufmerksamkeit ist bei antikoagulierten Patienten erforderlich.

Grapefruitsaft ist ein starker CYP3A4-Inhibitor und kann zur Steigerung der Toxizität von Simvastatin führen. Induktoren von CYP3A4 (z. B. Phenytoin, Barbiturate) führen hingegen zu Wirkungsabschwächung.

Pravastatin weist geringere Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auf, da es nicht über CYP3A4 verstoffwechselt wird. Werden neben Statinen andere Medikamente angewendet, die ebenfalls über das CYP450-System verstoffwechselt werden, könnten sich für *Pravastatin* Vorteile ergeben. In der wissenschaftlichen Literatur wurde jedoch über Einzelfälle von Myopathien bei gleichzeitiger Einnahme von Ciclosporin, Erythromycin und Gemfibrozil berichtet.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Nicht selten kommt es zu leichteren gastrointestinalen Störungen. Auch ein (reversibler) Anstieg der Transaminasen und der Kreatinkinase ist gelegentlich zu beobachten. In seltenen Fällen kommt es zu Muskelschmerzen und

sehr selten zu einer ausgeprägten Myopathie mit Rhabdomyolyse und der Gefahr eines akuten Nierenversagens (Crush-Niere durch Myoglobin). Bei Hinweisen auf eine Myopathie müssen Statine daher sofort abgesetzt werden.

Weitere seltene Nebenwirkungen sind allergische Reaktionen, Sehstörungen (reversible hintere Schalenentrübung der Augenlinse), Schlafstörungen, Geschmacksstörungen und neurologische Symptome. Ein Unterschied zwischen den verschiedenen Statinen hinsichtlich der Häufigkeit unerwünschter Wirkungen konnte bisher nicht belegt werden.

Zwar empfehlen Hersteller, vor Therapiebeginn Transaminasen und CK zu bestimmen; dies und die Kontrolle der Werte im weiteren Verlauf ohne entsprechende Symptome sind jedoch durchaus strittig. Wichtiger ist die Instruktion jedes Patienten, bei Muskelschmerzen oder dunkel verfärbtem Urin einen Arzt aufzusuchen.

Pharmakokinetik und Dosierung

Simvastatin wird nach oraler Applikation als lipophile Substanz fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit ist unabhängig von gleichzeitiger Nahrungszufuhr. Die maximale Plasmakonzentration wird nach 2 Stunden erreicht. Der Abbau erfolgt mit einer Halbwertszeit von 2 Stunden über das CYP3A4-System in der Leber. Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt biliär und renal. Die in Endpunktstudien evaluierte Standarddosis beträgt 20–40 mg/Tag – die Zulassung reicht von 5 mg bis zu 80 mg/Tag als abendliche Einmalgabe. Bei Niereninsuffizienz muss die Dosis reduziert werden.

Substanz	Präparat	Tagesdosis	Tagestherapiekosten (Euro)
Simvastatin	Zocor® – Generika	40 mg	ca. 0,44
Pravastatin	Pravasin® – Generika	40 mg	ca. 0,49
Atorvastatin	Sortis®	10 mg	ca. 1,05

Tabelle 3 Wirtschaftliche Verordnung.

Pravastatin unterscheidet sich von Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin durch seine Hydrophilie, die dennoch die Resorption nicht relevant einschränkt. Allerdings wird die Bioverfügbarkeit durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 37 % reduziert. Die Standarddosis liegt zwischen 20 und 40 mg. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Lovastatin wird wie Simvastatin fast vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 50 % gesteigert. Auch Lovastatin wird über CYP3A4 metabolisiert und die Metaboliten werden biliär sowie renal eliminiert. Die Standarddosis beträgt 20–80 mg. Die Einnahme sollte abends erfolgen.

Fluvastatin wird im Gegensatz zu den anderen Statinen vornehmlich über CYP2C9 verstoffwechselt. Interaktionen wie bei Simvastatin, Lovastatin und Atorvastatin sind daher weniger zu befürchten. Dies ist insbesondere bei Transplantationspatienten mit der nötigen Immunsuppressiva-Dauertherapie von Vorteil. Das generelle Nebenwirkungsprofil allerdings ist gegenüber den anderen Substanzen nicht signifikant unterschiedlich. Fluvastatin wird trotz seiner Hydrophilie gut resorbiert. Die Bioverfügbarkeit wird durch gleichzeitige Nahrungszufuhr um bis zu 22 % beeinträchtigt. Die übliche Dosierung liegt zwischen 20 und 80 mg. Eine Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Atorvastatin hat von allen zugelassenen Statinen die größte cholesterinsenkende Potenz. Hinsichtlich der klinischen Endpunkte unterscheidet es sich aber nicht von Simvastatin und Pravastatin. Aufgrund der langen Eliminationshalbwertszeit der aktiven Metaboliten ist eine abendliche Einnahme nicht zwingend erforderlich.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert die Bioverfügbarkeit um etwa 10 %. Der Abbau erfolgt über CYP3A4, die Elimination renal und biliär. Die Standarddosis beträgt 10–20 mg, eine Hochdosistherapie bis 80 mg ist möglich. Bei Nieren- und Leberinsuffizienz muss eine Dosisreduktion erfolgen.

Das erst kürzlich in Deutschland zugelassene **Rosuvastatin** wird an dieser Stelle nicht detailliert dargestellt.

Fibrate

Vor der Statinära stellten die Fibrate die wirksamsten lipidsenkenden Substanzen dar. Allerdings konnte nie ein Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden. Der Nutzen in Bezug auf koronare Ereignisse ist bescheiden. Zudem führen Fibrate nach vorliegenden Daten häufiger als Statine zu unerwünschten Wirkungen. Die Fibrate sind daher in den letzten 15 Jahren fast vollständig von den Statinen verdrängt worden und stellen heute im Wesentlichen Reservepräparate bei Statinunverträglichkeit dar.

Cholesterinresorptionshemmer

Ezetimib ist derzeit der einzige Cholesterinresorptionshemmer auf dem Markt. Zwar konnte für das Präparat vor allem in der Kombinationstherapie mit Statinen ein cholesterinsenkender Effekt nachgewiesen werden. Ob aber dieser Effekt auch zu einer Beeinflussung klinischer Endpunkte führt, ist bislang unklar. Studien mit den Endpunkten Mortalität und kardiovaskuläre Morbidität wurden bisher nicht publiziert. Die ENHANCE-Studie, in der Ezetimib zusätzlich zu Simvastatin gegeben wurde, zeigte in den gewählten Endpunkten eher Nach- als Vorteile der zusätzlichen Lipidsenkung. Auch die kürzlich veröffentlichte Arbitr-6-Studie zeigte kei-

nen oder sogar einen negativen Einfluss auf die Intima-Media-Dicke der A. carotis. Eine Empfehlung zum Einsatz von Ezetimib kann derzeit daher nicht ausgesprochen werden. Als – allerdings fragliche – Ausnahmen könnten Situationen mit exzessiv erhöhten Lipidwerten sowie eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit für Statine angesehen werden.

Hinweise zur wirtschaftlichen Verordnung

(s. Tabelle 3)

Da sich die Preise für Statin-Generika kurzfristig verändern können, sind die Angaben nur als grobe Anhaltspunkte zu verstehen (zudem sind Statine regelmäßig Gegenstand von Rabattverträgen zwischen Krankenkassen und Herstellern, deren Konditionen nicht öffentlich gemacht werden). Da der Preis von Sortis über der Festbetragsgrenze liegt, müssen Patienten der gesetzlichen Krankenkassen den Mehrpreis aus eigener Tasche begleichen. Legt man den Wissensstand in Bezug auf Langzeitstudien und den Preis zugrunde, ist für eine wirtschaftliche Verordnung in erster Linie Simvastatin (und ggf. Pravastatin) vorzuziehen.

Interessenkonflikte: keine angegeben.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen,
MPH, FRCGP,
Abt. Allgemeinmedizin
Georg-August-Universität
Humboldtallee 38
37073 Göttingen
Tel.: 05 51 / 39 226 38
Fax: 05 51 / 39 95 30
E-Mail: mkochen@gwdg.de

Weiterführende Literatur:

Literatur

1. WHO (World Health Organization): The World Health Report 2008: primary health care: now more than ever. World Health Organization, Geneva 2008. www.who.int/whr/2008/en/index.html (acc. 01.01.2010)
2. Koalitionsvertrag von CDU, CSU und FDP vom 26.10.09. <http://www.cdu.de/portal2009/29145.htm> (acc. 01.01.2010)
3. Editorial. Is primary-care research a lost cause. *Lancet* 2003; 361: 977
4. Sandy LG, Bodenheimer T, Pawlson LG, Starfield B. The political economy of U.S. primary care. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28: 1136–45
5. Ploch T, Klazinga NS, Starfield B. Transforming the medical professionalism to fit health needs. *BMC Medicine* 2009; 7: 64
6. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesens. Sondergutachten 2009 Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. 2009. www.svr-gesundheit.de (acc. 01.01.2010). Zitiert wird die Langfassung anhand der Ziffern (Randnummern).
7. Kühlein T, Laux G, Gutscher A, Szecsenyi J. Kontinuierliche Morbiditätsregistrierung in der Hausarztpraxis. München: Urban und Vogel, 2008
8. Gerlach FM, Beyer M, Muth C, Saal K, Gensichen J. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker – Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 1: Chronische Erkrankungen als Herausforderung für die hausärztliche Versorgungspraxis. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh.wesen (ZEFG)* 2006; 100: 335–343
9. Gerlach FM, Beyer M, Saal K, Peitz M, Gensichen J. Neue Perspektiven in der allgemeinmedizinischen Versorgung chronisch Kranker – Wider die Dominanz des Dringlichen. Teil 2: Chronic Care-Modell und Case Management als Grundlagen einer zukunftsorientierten hausärztlichen Versorgung. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh.wesen (ZEFG)* 2006; 100: 345–352
10. Haller S, Velasco Garrido M, Busse R. Hausarztorientierte Versorgung - Charakteristika und Beitrag zur Gesundheit der Bevölkerung. 2009. www.svr-gesundheit.de (acc. 01.01.2010)
11. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of primary care to health systems and health. *Milbank Q* 2005; 83: 457–502
12. Health Council of the Netherlands (2004). *European Primary Care. The Hague: Health Council of the Netherlands (Publication No. 2004/20E)*
13. Royal College of General Practitioners. *The future direction of primary care – A road-map.* London: Royal College of General Practitioners, 2007
14. Wagner, EH, Austin, BT, Davis, C, Hindmarsh M et al. Improving chronic illness care: translating evidence into action. *Health Aff (Millwood)* 2001; 20: 64–78
15. Tsai, AC, Morton, SC, Mangione, CM, Keeler EB. A meta-analysis of interventions to improve care for chronic illnesses. *Am J Manag Care* 2005, 11: 478–488
16. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *Health Aff (Millwood)* 2009; 28: 75–85
17. Robert Graham Center: *The patient centered medical home.* Washington DC, 2007. www.adfammed.org/documents/grahamcentermedicalhome.pdf (acc. 01.01.2010)
18. Bodenheimer, T, Grumbach, K. *Improving primary care: strategies and tools for a better practice.* New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill, 2007
19. Rosenthal TC. The medical home: growing evidence to support a new approach to primary care. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 427–40