



 AUS DEM DEUTSCHEN NETZWERK EVIDENZBASIERTE MEDIZIN

Streit um die Statine

Die run-in-period als Schlüssel
zur Auflösung der Kontroverse um die Statine?

VON INGRID MÜHLHAUSER IM AUFTRAG DES DEUTSCHEN NETZWERKS EVIDENZBASIERTE MEDIZIN
(DNEBM – WWW.EBM-NETZWERK.DE)



Kein Wissenschaftler zweifelt an der Wirksamkeit der Statine. Zum Nutzen in der Primärprävention und zur Häufigkeit der Nebenwirkungen ist jedoch ein heftiger Streit entbrannt.

Eine Gruppe prominenter Forscher hat im September 2016 im *Lancet* in einem 30-seitigen, eng bedruckten Review-Artikel für einen breiten Einsatz von Statinen auch in der Primärprävention geworben (1). Die Autoren beklagen irreführende Berichte zu vermeintlich häufigen Nebenwirkungen der Statine im *British Medical Journal (BMJ)* (2) und nachfolgend in den Medien. Der Herausgeber des *Lancet*, Richard Horton, erhebt massive Anklage gegen das *BMJ* und fordert ein "independent tribunal to consider allegations of research or publication malpractice, a damaging dispute has been allowed to continue unresolved for 2 years, causing measurable harm to public health." (3)

Im *BMJ* kontert Harlan M. Krumholz von der US Yale University, dass wichtige Fragen zum Einsatz und zur Sicherheit der Statine offen bleiben. Er fordert, dass die individuellen Patientendaten der Statin-Studien endlich auch anderen Wissenschaftlern für eigene Analysen zugänglich gemacht

werden (4). Fiona Godlee, die Herausgeberin des *BMJ*, sieht die Lösung des Konflikts in einem weiteren Review von unabhängigen Autoren. Vor allem müsse dabei die Rolle der run-in-period in den Studien analysiert werden (5).

Die run-in-period kann einer randomisiert-kontrollierten Studie (RCT) vorgeschaltet werden. Über einige Wochen wird dann häufig Placebo oder das zu testende Medikament verabreicht. Die Studienplaner können in dieser Zeit wichtige Beobachtungen zur Compliance der potenziellen Studienteilnehmer machen. Personen, die ihre Kontrolltermine nicht einhalten oder die verordneten Pillen nicht nach Vorschrift einnehmen, werden erst gar nicht in die Studie rekrutiert. Aber auch Personen, die unter Placebo oder dem zu untersuchenden Medikament bereits bekannte unerwünschte Wirkungen berichten, könnten von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden.

Durch den Ausschluss von nicht-kooperativen Personen kann einerseits die Abbruchquote während der Hauptstudie minimiert und somit die interne Validität der Studie verbessert werden. Andererseits kann die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Personengruppen oder die Versorgung unter Routinebedingungen eingeschränkt sein. Dies betrifft sowohl den Nutzen als auch den Schaden der Intervention. Je nach Ein- und Ausschlussverfahren in der run-in-period kann es zu Über- und Unterschätzungen sowohl von erwünschten als auch von unerwünschten Effekten kommen.

Bei den Statinen geht es vor allem um die Häufigkeit der Nebenwirkungen auf die Muskulatur. Das Phänomen wird auch Statinintoleranz genannt. Kritiker nennen Häufigkeiten von Muskelschwäche und Muskelschmerzen unter Statinbehandlung bis zu 15 Prozent (2), allerdings in nicht-

kontrollierten Beobachtungsstudien. Hingegen stützen sich die Lancet-Autoren auf RCTs (1). Nach deren Auswertungen verursachen Statine eine klinisch relevante Myopathie bei etwa 5 von je 10 000 Personen, die fünf Jahre lang eine wirksame Dosis Statine einnehmen. Nur eine davon würde sich zu einer Rhabdomyolyse entwickeln, würde das Medikament nicht zuvor abgesetzt. Symptomatische Beschwerden wie Muskelschmerzen oder Muskelschwäche würden höchstens bei 50 bis 100 pro 10 000 Behandelten (0,5 bis 1 Prozent) über fünf Jahre ursächlich den Statinen zugeschrieben werden können. Die Autoren verweisen darauf, dass alle Placebo-kontrollierten RCTs eindeutig gezeigt hätten, dass fast alle symptomatischen Beschwerden, die in der täglichen Praxis unter Routineanwendungen auftreten, nicht kausal den Statinen angelastet werden könnten. Sie treten vergleichbar häufig unter Placebo auf. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2013 fand ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf Muskelbeschwerden zwischen Placebo und Statinen (6).

Sollte es jedoch eine Disposition zu Muskelbeschwerden unter Statineinnahme geben, wären run-in-periods in RCTs durchaus von Relevanz. Würden nämlich gerade jene Personen, die zu solchen unerwünschten Wirkungen neigen, erst gar nicht in die Studien eingeschlossen, könnten in der Hauptstudie beim Vergleich von Placebo und Statinen relevante Unterschiede in dieser Nebenwirkung nicht nachweisbar sein. Sehr wohl würden sie jedoch bei breiter Anwendung unter Routinebedingungen auftreten. In der Praxis lässt sich am Einzelfall ein ursächlicher Zusammenhang nur mit Aufwand klären. Üblicherweise müssten dazu (verblindete) Auslassversuche mit Nachweis eines deutlichen Anstiegs der Kreatinkinase im Blut unter Statineinnahme erfolgen.

Der Lancet-Review nimmt ausdrücklich Stellung zur Bedeutung der run-in-period in den analysierten

Studien (1). Die Autoren betonen, dass nur einige RCTs Vorlaufphasen hätten. Auch wenn diese unterschiedlich ausgerichtet wären, gebe es keine Hinweise, dass dadurch die Generalisierbarkeit der Ergebnisse einschränkt wäre.

Wie wäre die Diskrepanz der berichteten Häufigkeiten von Muskelbeschwerden zwischen RCTs und Routineanwendung von Statinen zu erklären? Schwäche und Schmerzen in den Beinen sind physiologische Phänomene, denen üblicherweise keine große Bedeutung zugemessen wird. Wenn sie aber im Beipackzettel gelistet sind, dann werden sie möglicherweise anders wahrgenommen. Zumal im Beipackzettel nur die Häufigkeiten unter Einnahme von Statinen gelistet sind und nicht der Vergleich zu Placebo (also kein Unterschied). Angaben zu Häufigkeiten von Nebenwirkungen im Beipackzettel können nicht verstanden werden, wie wir in einem früheren Artikel beschrieben haben (7).

Man darf gespannt sein, ob das *BMJ* einen weiteren, diesmal mit dem Label „independent“ versehenen Review initiieren wird und ob dieser Review wirklich noch neue Erkenntnisse zu den Nebenwirkungen der Statine bringen kann. Vorerst gilt, was auch der Cochrane-Review gezeigt hat: In RCTs ist ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Statinen und Placebo nicht nachweisbar. In beiden Gruppen klagten etwa 9 Prozent der Studienteilnehmer über Muskelschmerzen (6). ■



**Univ.-Prof. Dr. med.
Ingrid Mühlhauser**
Universität Hamburg
MIN Fakultät
Gesundheitswissenschaften
E-Mail: Ingrid_Muehlhauser@
uni-hamburg.de
Tel: 040 42838 3988

(1) Collins R et al. Interpretation of the evidence for the efficacy and safety of statin therapy. *Lancet* 2016 Sep 8. pii: S0140-6736(16)31357-5. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31357-5.

(2) Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin? *BMJ* 2013;347:f6123. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.f6123> (Published 22 October 2013.) Correction <http://www.bmj.com/content/348/bmj.g3329>.

(3) Horton R. Offline: Lessons from the controversy over statins. *Lancet* 2016;388 (No 10049):1040, 10 September 2016. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31583-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31583-5).

(4) Krumholz HM. Statins evidence: when answers also raise questions. *BMJ* 2016 Sep 14;354:i4963. doi: 10.1136/bmj.i4963.

(5) Godlee F. Statins: we need an independent review. Editor's choice. *BMJ* 2016;354:i4992 doi: 10.1136/bmj.i4992

(6) Taylor F et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jan 31;(1):CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5. Review.

(7) Mühlbauer V, Mühlhauser I. Missverständliche Beipackzettel. *KVH Journal* 4/2016.