

Statine für alle?

Lipidsenkung in der Primärprävention

Statine haben sich als äusserst wirkungsvoll zur Senkung von LDL-Cholesterin erwiesen. Diese Therapie ging mit einer Senkung sowohl der koronaren Mortalität als auch der Gesamtmortalität bei Patienten in der Sekundärprävention einher. Die Behandlung mit Statinen ist denn auch bei allen symptomatischen Patienten in den Guidelines der Fachgesellschaften empfohlen (Empfehlung Ia/A). Wie steht es aber mit der Behandlung asymptomatischer Patienten? Profitieren tatsächlich alle Patienten von einer Statintherapie und wenn ja, bis zu welchem Alter? Diese Fragen sollen im nachfolgenden Beitrag diskutiert werden.



Les statines se sont révélées être extrêmement efficaces pour abaisser le cholestérol LDL. Cette thérapie a été associée à une réduction de la mortalité par maladie coronarienne et à la mortalité totale chez les patients en prévention secondaire. Le traitement par statines est donc recommandé chez tous les patients symptomatiques dans les lignes directrices des associations professionnelles (Recommandation Ia/A). Mais qu'en est-il avec le traitement des patients asymptomatiques? Est-ce que en fait tous les patients bénéficient de la thérapie par statines et, si oui, jusqu'à quel âge? Ces questions seront abordées dans l'article suivant.

LDL-Cholesterin stellt neben Rauchen, Hypertonie und Diabetes einen der wichtigsten modifizierbaren kardiovaskulären Risikofaktoren dar. Entsprechende Evidenz geht aus zahlreichen epidemiologischen und klinischen Studien hervor (1,2). Seit der Entdeckung der Statine werden diese als Mittel der Wahl zur Senkung von erhöhtem LDL-Cholesterin eingesetzt. Eine lipidsenkende Behandlung von Patienten mit manifester kardiovaskulärer Krankheit (Sekundärprävention) wird allgemein als gerechtfertigt und nützlich akzeptiert. Die Behandlung des Risikofaktors LDL-Cholesterin mit Statinen ist mittlerweile Standard bei symptomatischen Patienten oder Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko geworden. Die verschiedenen Studien und Meta-Analysen haben gezeigt: Je tiefer der Wert von LDL-Cholesterin gesenkt wird, desto seltener treten kardiovaskuläre Ereignisse auf. Stellvertretend seien die Analysen des internationalen Forschungsverbunds Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration genannt, der die Daten aller relevanten grossen ran-



Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

domisierten Studien mit Lipid-modifizierender Behandlung zusammenführt, um einen hohen statistischen Aussagewert zur Veränderung von Mortalität und Morbität zu erreichen (3). Im Detail vgl. <https://www.ctsu.ox.ac.uk/research/meta-trials/ctt/ctt-website>. Die Bedeutung der Lipidsenkung in der Primärprävention ist dagegen wesentlich kontroverser.

Meta-Analysen zur Primärprävention mit Statinen

Der Nutzen einer Primärprävention wurde in fünf Meta-Analysen untersucht. Eine erste Meta-Analyse wurde von Mill et al. im Jahre 2008 durchgeführt (4). Dabei wurden 20 randomisierte, kontrollierte Statinstudien mit insgesamt 65 261 Teilnehmern eingeschlossen, die mindestens 12 Monate dauerten. Vier untersuchten Atorvastatin (n = 15 907), drei Fluvastatin (n = 3463), 11 Pravastatin (n = 38 367) und zwei Lovastatin (n = 7524). Keine Studien mit Rosuvastatin oder Simvastatin wurden für den untersuchten Zeitraum gefunden, Studien mit Cerivastatin wurden ausgeschlossen. In den eingeschlossenen Studien war das Alter der Teilnehmer zwischen 50 und 75 Jahren, die Mehrzahl waren Männer (von 22% bis 100%). Einige hatten mittleres oder tiefes Cholesterin, andere hatten eine Hypercholesterinämie, periphere vaskuläre Verschlusskrankheit, Nierentransplantation, asymptomatische Karotisplaques, behandelte oder unbehandelte Hypertonie oder Diabetes. Zwischen 60 und 100% der Probanden wurden als solche für Primärprävention kategorisiert. Als Vergleich dienten Placebo, Standardtherapie oder keine Behandlung. Der mittlere Follow-up rangierte zwischen einem und 5.3 Jahren. Der Statinverbrauch reduzierte die Gesamtmortalität (Relatives Risiko, RR, 0.93; Konfidenzintervall 0.87–0.99, p = 0.03, 19 Studien), kardiovaskulären Tod (RR 0.89, 95% KI 0.81–0.98, p = 0.02, 17 Studien), Tod wegen Myokardinfarkt (RR 0.46, 95% KI 0.26–0.79, p = 0.005, 9 Studien), schwere kardiovaskuläre Ereignisse (RR 0.85, KI 0.77–0.95, p = 0.004, 17 Studien) und Myokardinfarkt (RR 0.77, 95% KI 0.63–0.95, p = 0.001, 17 Studien).

TAB. 1 Statintherapie in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse			
Outcome (Statine vs. Kontrollintervention)	Anzahl Primärstudien in der Meta-Analyse	Absolute Risikoreduktion	NNT über 4.3 Jahre
Koronares Ereignis (Prim.Prävention)	7	1.66%	60
Zerebrovaskuläres Ereignis (Prim. Präv.)	7	0.37%	268

TAB. 2 Cochrane-Meta-Analyse 2011	
Klinischer Endpunkt	Risikoverhältnis RR (95% Konfidenzintervall)
Gesamtmortalität	0.83 (0.73–0.95)
Tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt	0.72 (0.65–0.79)
Tödlicher und nicht tödlicher Schlaganfall	0.78 (0.65–0.94)

ABB. 1 Fünfjahresnutzen der LDL-Cholesterinsenkung mit Statinen bei unterschiedlichem Risiko (9)

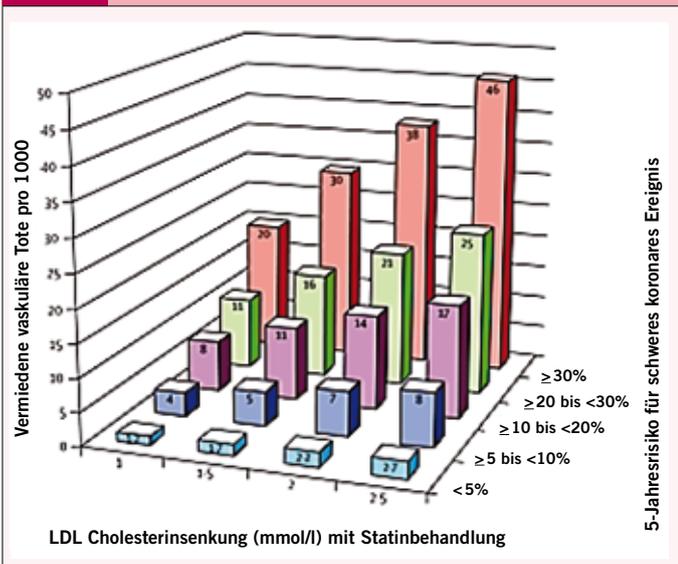
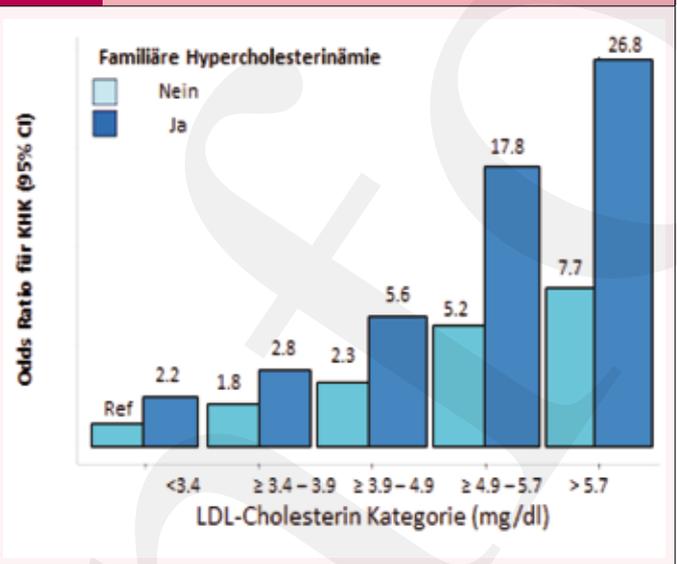


ABB. 2 Risiko für KHK in Abhängigkeit des LDL-C-Werts bei FH-Mutationsträgern und solchen ohne Mutation



In einer weiteren Meta-Analyse untersuchten Tonelli et al. (5) das Risiko für Gesamtmortalität, tödlichen und nicht-tödlichen Myokardinfarkt und Schlaganfall bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko (10-Jahresrisiko <20%). Die Autoren bezogen sich auf die 16 Studien, die mit weniger stark wirksamen Statinen (Lovastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin) durchgeführt wurden und eine Meta-Analyse von 7 Studien mit hochwirksamen Statinen (Atorvastatin, Rosuvastatin). Die Meta-Analyse der Studien mit den weniger potenten Statinen ergab eine nicht signifikante Risikoreduktion für eine Gesamtmortalität von 10%. Das Risikoverhältnis betrug 0.90 (95% Konfidenzintervall 0.79–1.03). Die Analyse der hochpotenten Statinbehandlung ergab eine signifikante Risikoreduktion für eine Gesamtmortalität von 15% (RR 0.85; KI 0.74–0.96). Die Gesamtanalyse beider Untergruppen, weniger wirksame plus hochwirksame Statine, zeigte eine knapp signifikante Risikoreduktion der Gesamtmortalität von 10% (RR 0.90 (KI 0.84–0.97). Brugs et al. (6) schlossen 9 Studien mit einem Total von 70 338 Personen in ihre

Meta-Analyse ein, 23% hatten Diabetes mellitus. Der mittlere Follow-up betrug 4.1 Jahre. Die Behandlung mit Statinen reduzierte das Risiko für Gesamtmortalität signifikant (Odds Ratio OR 0.88 (95% KI 0.81–0.96), schwere koronare Ereignisse (OR 0.70, KI 0.61–0.81) und schwere zerebrovaskuläre Ereignisse (OR 0.81, KI 0.71–0.93). Die gleichen Studien aber ohne diejenigen, die Patienten mit Diabetes enthielten schlossen Ray et al. (7) in ihre Meta-Analyse ein. Das Resultat war eine Risikoreduktion für eine Gesamtmortalität von nur noch 9% (RR 0.91, KI 0.83–1.01). Die Primärprävention mit Statinen wurde auch von Thavendiranathan et al (8) mit einer Meta-Analyse von 7 Studien mit insgesamt 42 848 Patienten untersucht. Neunzig Prozent hatten keine Vorgeschichte für kardiovaskuläre Krankheit. Die mittlere Follow-up-Zeit betrug 4.3 Jahre. Die Statintherapie reduzierte das relative Risiko für schwere koronare Ereignisse um 29.2% (95% KI, 16.7%–39.8%, p<0.001), 14.4% (95% KI, 2.8%–24.6%, p=0.02), und 33.8% (95% KI, 19.6%–45.5% p<0.001). Statine ergaben eine nicht signifikante, 22.6%ige relative Risikoreduktion der

Take-Home Message

- ◆ LDL-Cholesterin ist als einer der wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren mit grosser Evidenz nachgewiesen
- ◆ Statine haben sich in der Behandlung erhöhter LDL-Cholesterinwerte in der Sekundärprävention bewährt (Ia/A)
- ◆ Statine haben auch in umfangreichen Studien bei Patienten mit tiefem kardiovaskulärem Risiko (Primärprävention) mehrheitlich signifikante Senkungen der Ereignisrate ergeben, die Reduktion der Ereignisrate war aber gering und die Studienresultate waren nicht durchwegs konsistent
- ◆ Es hat sich dabei gezeigt, dass der Nutzen der Statintherapie in der Primärprävention wesentlich vom kardiovaskulären globalen Risiko des Patienten abhängt. Probanden mit sehr niedrigem Risiko profitieren wenig von einer Statintherapie
- ◆ Die Indikation zur Statintherapie sollte entsprechend den Guidelines der Fachgesellschaften erfolgen
- ◆ Patienten mit monogenetischer familiärer Hypercholesterinämie haben ein wesentlich höheres kardiovaskuläres Risiko bei gleichen LDL-Cholesterinwerten als solche ohne Mutationen und sollten entsprechend intensiver behandelt werden

Message à retenir

- ◆ Le taux de cholestérol LDL est l'un des principaux facteurs de risque cardiovasculaire avec une grande preuve
- ◆ Les statines ont montré une grande efficacité clinique dans le traitement des taux élevés de cholestérol LDL dans la prévention secondaire (Ia/A)
- ◆ Même dans les études approfondies chez les patients à faible risque cardiovasculaire (prévention primaire), les statines ont principalement montré des réductions significatives du taux d'événements, mais cette réduction était faible et les résultats des études ne sont pas cohérents dans l'ensemble
- ◆ Il s'est montré que les avantages de la thérapie par statines en prévention primaire dépend de manière significative du risque cardiovasculaire global du patient. Les sujets présentant un très faible risque bénéficient peu du traitement par statines
- ◆ L'indication pour la thérapie par statines doit être conforme aux lignes directrices des associations professionnelles
- ◆ Les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale monogénique ont un risque significativement plus élevé de maladies cardiovasculaires au même taux de cholestérol LDL que ceux sans mutations et doivent être traités de façon intensive

Mortalität für koronare Herzkrankheit (95% KI, 0.56–1.08, $p=0.13$). Die Gesamtmortalität wurde nicht signifikant gesenkt (RR, 0.92, 95% KI, 0.84–1.01, $p=0.09$). Es gab keine Zunahme an Krebs und keine Erhöhung der Kreatinkinase-Aktivität oder der Leberenzyme. Die Anzahl zu behandelnder Probanden zur Vermeidung eines Ereignisses mit Statintherapie in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen ist in der Tabelle 1 wiedergegeben.

Eine Cochrane-Meta-Analyse (8) beschäftigte sich mit der Primärprävention sowohl kardialer als auch zerebraler Ereignisse und der Gesamtmortalität. Sie stellte sich die Frage: Sind Statine in der Primärprävention nutzlos? Die Resultate sind in der Tabelle 2 wiedergegeben. Die Gesamtheit der Daten zeigt, dass Statine in der Primärprävention einen Nutzen haben können, der allerdings, mit Ausnahme der Cochrane-Analyse aus dem Jahre 2011 nur knapp signifikant ist und sich in der Größenordnung von etwa 10% bewegt. Der Nutzen hängt vom globalen Risiko der zu behandelnden Person ab. In der im Hinblick auf die Gesamtmortalität knapp signifikanten Meta-Analyse von Brugts waren zwei Studien, die auch Patienten mit Diabetes einschlossen. Diese Studien schloss Kausik Ray in seiner Meta-Analyse aus, worauf die Signifikanz (knapp) verloren ging. Der Fünfjahresnutzen einer Statintherapie hängt vom globalen Risiko ab (Abb. 1).

Die Statinbehandlung asymptomatischer Patienten wird oft vor schnell mit der Therapie eines niedrigen Risikos gleichgesetzt und bezüglich ihres Nutzens hinterfragt. Es können sich unter ihnen aber auch Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko befinden, wie beispielsweise solche mit familiärer Hypercholesterinämie oder mit multiplen Riskofaktoren (Raucher, positive Familienanamnese für Herzinfarkt, hoher Blutdruck oder niedriges HDL-Cholesterin), die einer Behandlung zugeführt werden sollten.

Monogenetische familiäre Hypercholesterinämie hat besonders hohes kardiovaskuläres Risiko

Die monogenetische familiäre Hypercholesterinämie stellt dabei ein besonders hohes Risiko dar. Personen mit einem LDL-Cholesterinwert von ≥ 4.9 mmol/l ohne Mutation für familiäre Hypercholesterinämie (FH) haben ein 6-fach höheres kardiovaskuläres

Risiko als solche mit einem LDL-Cholesterinwert ≤ 3.4 mmol/l und ohne Mutation. Personen mit einer FH-Mutation und LDL-Cholesterinwerten ≥ 4.9 mmol/l haben aber ein 22-fach höheres Risiko als solche mit LDL-Cholesterin < 3.4 mmol/l und ohne Mutation (10). Träger einer FH-Mutation weisen bei jedem LDL-Cholesterinwert ein höheres koronares Risiko auf (Abb. 2).

▼ Prof. Dr. Dr. h.c. Walter F. Riesen

Interessenskonflikt: Advisory Boards und Referentenhonorare Amgen, MSD, Pfizer und Sanofi-Aventis.

Literatur:

1. Bosomworth NJ. Practical use of the Framingham risk score in primary prevention: Canadian perspective. *Can Fam Physician*. 2011;57:417-23.
2. Assmann G et al. Assessing risk of myocardial infarction and stroke: new data from the Prospective Cardiovascular Münster (PROCAM) study. *Eur J Clin Invest*. 2007;37:925-32
3. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174 000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385:1397-405
4. Mills EJ et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *JACC* 2008; 52: 1769-1781
5. Tonelli M et al. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. *CMAJ* 2011; 183: E1189-E1202
6. Brugts JL et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338:b 2376
7. Ray KK et al. Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 65,229 participants. *Arch Intern Med* 2010; 170; 1024 -1031
8. Thavandiranathan P et al. Primary prevention of cardiovascular diseases with statin therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials *Arch Intern Med*. 2006;166:2307-13.
9. Mihaylova B, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet*. 2012;380:581–590.
10. Khera AV et al. Diagnostic Yield of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients with Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Mar 28. pii: S0735-1097(16)32399-3. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.520. [Epub ahead of print]