

AMB 2010, 44, 84

Statine in der kardiovaskulären Primärprävention – kein Nutzen bei niedrigem Risiko

Der günstige Effekt der Statine in der Sekundärprävention – also bei Patienten mit manifester kardiovaskulärer Erkrankung – ist unumstritten. Nicht so eindeutig ist die Studienlage zu ihrem Einsatz in der Primärprävention, zumal es nur wenige Studien gibt, in denen tatsächlich nur Probanden untersucht wurden, die keine kardiovaskulären Vorerkrankungen hatten. Deshalb führte eine internationale Arbeitsgruppe eine neue Metaanalyse durch, in der ausschließlich Teilnehmer ohne kardiovaskuläre Erkrankungen aber mit kardiovaskulären Risikofaktoren berücksichtigt wurden (1). Die Autoren identifizierten bei ihrer extensiven Literaturrecherche 11 Studien, in denen nur Patienten der Primärprävention untersucht wurden.

Folgende Studien wurden in die Metaanalyse eingeschlossen: JUPITER (2008), ALLHAT (2002), ASCOT (2003), MEGA (2006), AFCAPS (1998), WOSCOPS (1995), PROSPER (2002), CARDS (2004), ASPEN (2006), PREVEND IT (2004) und HYRIM (2005). Das Ergebnis enttäuscht alle, die glauben, dass Statine auch in der Primärprävention die Gesamtleblichkeit senken. In einem „Random-Effects-Model“ zeigte sich ein absolutes Letalitätsrisiko von 11,4 Todesfällen pro 1000 Personenjahre in der Plazebo- und von 10,7 in der Statin-Gruppe. Das relative Risiko betrug demnach in der Therapie-Gruppe 0,91 (CI: 0,83-1,01) und unterschied sich nicht signifikant von der Kontroll-Gruppe. Selbst wenn man außer Acht lässt, dass das Ergebnis nicht signifikant ist, kommt man bei einer absoluten Risikoreduktion von 0,07% pro Jahr auf eine Number needed to treat (NNT) von 1428 (oder 142 bei einer Hochrechnung auf eine 10jährige Therapiedauer).

Um die Validität ihrer Ergebnisse zu erhärten, führten die Autoren mehrere Tests durch: 1. Die Studienheterogenität wurde überprüft. Diese erwies sich als nicht signifikant, wodurch die Aussage der Metaanalyse gestärkt wird. 2. Mittels Egger's Test wurde nach einem möglichen Publication bias (zu vermutende nicht publizierte Studienergebnisse) gesucht. Auch dieser Test war im Ergebnis negativ. 3. Die Metaanalyse wurde nach Ausschluss der beiden Studien, in denen ausschließlich Diabetiker behandelt worden waren, wiederholt, weil Diabetes mellitus von manchen

Autoren als KHK-äquivalent angesehen wird. Für die verbleibenden neun Studien zeigte sich dann ein relatives Letalitätsrisiko von 0,93 (CI: 0,86-1,00), ebenfalls (gerade) nicht signifikant.

Was bedeuten diese Ergebnisse nun für die Praxis? Sollten in der Primärprävention prinzipiell keine Statine mehr eingesetzt werden? Zunächst ist erstaunlich, dass eine 2009 publizierte Metaanalyse zu einem anderen Ergebnis kommt (2). Hier zeigte sich eine signifikante Risikoreduktion hinsichtlich der Gesamtletalität durch Statine (OR: 0,88; CI: 0,81-0,96). Betrachtet man das Ergebnis allerdings genauer, so stellt sich heraus, dass auch hier die absolute Risikoreduktion sehr gering war (0,14% pro Jahr, entsprechend einer NNT von 714 pro Jahr oder 71 auf 10 Jahre hochgerechnet). Weiterhin zeigt sich, dass das Ausgangsrisiko in der 2009 publizierten Metaanalyse etwas höher war als in der hier vorgestellten neuen Metaanalyse (13,9% vs. 11,4%). Analysiert man, wodurch die unterschiedlichen Ergebnisse zustande gekommen sind, so fällt auf, dass es als Einschlusskriterium für die 2009 publizierte Metaanalyse genügte, dass > 80% der Teilnehmer keine kardiovaskuläre Erkrankung hatten. In der neuen Metaanalyse haben sich die Autoren die Mühe gemacht, Patienten mit manifester KHK sicher auszuschließen, teilweise durch Nachforderung von Originaldaten bei den Autoren der Studien (z.B. im Falle von WOSCOPS).

Der Vergleich der beiden Metaanalysen zeigt, wie bereits geringe Unterschiede bei der Selektion der Studien und in der Methodik der Datenextraktion zu statistisch unterschiedlichen Ergebnissen führen können. Beruhigend ist allerdings, dass die Ergebnisse sich eben nur statistisch unterscheiden. Die klinische Relevanz dieses statistischen Unterschieds ist hingegen marginal.

Die derzeitige Strategie, nämlich Statine in der Primärprävention nur Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (Ereignisrate > 20%/10 Jahre; vgl. 3) zu verschreiben, wird sich wohl nicht ändern. Wenn man sich die neue Metaanalyse genau ansieht, stellt man fest, dass das Letalitätsrisiko in allen eingeschlossenen Studien sehr gering war: in der Kontroll-Gruppe 1,14% und in der Statin-Gruppe 1,07% pro Jahr, also 11,4% und 10,7% auf zehn Jahre hochgerechnet. Der Titel der Metaanalyse (1) „Statins and all-cause mortality in high-risk primary prevention“ ist

daher inkorrekt. In diesem Risikobereich wurde auch bisher keine Statin-Therapie empfohlen. Die derzeit gültigen Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gehen davon aus, dass der Einsatz von Statinen in der Primärprävention erst ab einem 10-Jahres-Risiko von 20% sinnvoll wird. Übertragen auf die vorliegende Metaanalyse sinkt die NNT dann zumindest bei 10jähriger Behandlungsdauer unter 100. Es ist also nur mit einem marginalen Vorteil durch Statine in der Primärprävention zu rechnen, nimmt man Patienten mit erblichen Fettstoffwechselstörungen (z.B. Familiäre Hypercholesterinämie) aus, die in den großen Studien unzureichend abgebildet sind.

Fazit: Eine neue Metaanalyse zur kardiovaskulären Primärprävention stellt einen günstigen Einfluss von Statinen auf die Letalität bei niedrigem Risiko erneut in Frage. Abgesehen von Personen mit erblichen Fettstoffwechselstörungen, die in den großen Statin-Studien unzureichend abgebildet sind, muss in der Primärprävention nur mit einem marginalen Vorteil und einer sehr hohen Number needed to treat gerechnet werden. Eine günstige Beeinflussung der Gesamtlealität ist bei einem Ausgangsrisiko von < 15-20% kaum zu erwarten.

Literatur

1. Ray, K.K., et al.: Arch. Intern. Med. 2010, **170**, 1024.
2. Brugts, J.J., et al.: BMJ 2009, **338**, b2376.
3. AMB 2010, **44**, 73.