

Nochmals zur Nutzen-Risiko-Relation von Statinen

In der Märzangabe des ARZNEIMITTELBRIEFS haben wir in einer Kleinen Mitteilung „Therapie mit Statinen: akzeptables Risiko und deutlicher Nutzen bei adäquater Indikation“ (1) über einen in Lancet erschienenen, umfangreichen Übersichtsartikel des Population Health Department der Universität Oxford (mit zahlreichen britischen und US-amerikanischen Ko-Autoren) zum Nutzen-Risiko-Verhältnis von Statinen berichtet (2). In Form einer kleinen Tabelle zitierten wir eine beispielhafte Rechnung zum Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Senkung des LDL-Cholesterins (LDL-C) mit Statinen. Da uns zu dieser Übersichtsarbeit im Lancet mehrere Leserbriefe erreichten, wollen wir uns nochmals und ausführlicher der Thematik widmen.

Hauptkritikpunkt unserer Leser war, dass die Publikation einen – nicht evidenzbasierten – Nutzen einer Titrierung des LDL-C-Spiegels nach dem Prinzip „the lower (LDL-C) the better (the outcome)“ sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention suggeriere.

Tatsächlich stützen sich die Autoren in ihrer Argumentation für den Nutzen einer Statin-Therapie (sowie auch in der exemplarischen und stark vereinfachten Berechnung, die unserer Tabelle zugrunde liegt und in der nicht erwähnt wurde, dass sich die Zahlen zur Primärprophylaxe auf Personen mit hohem Risiko bezieht) ausschließlich auf die 2010 publizierte große Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration (3) und deren Folgepublikationen. Die Metaanalyse der CTT hatte zunächst Daten aus 26 Studien (21 zu Statin vs. Kontrolle, n = 129.526; 5 zu intensiver vs. nicht-intensiver LDL-C-Senkung, n = 39.612) analysiert und war zum Schluss gekommen, dass eine intensivere LDL-C-Senkung mittels höherer Statin-Dosierungen das kardiovaskuläre Risiko im Vergleich zu Standarddosierungen zusätzlich signifikant senken kann (3). Eine 2012 erschienene weitere CTT-Metaanalyse umfasste nach Berücksichtigung einer zusätzlichen Studie 27 Studien (22 zu Statin vs. Kontrolle, n = 134.537; 5 zu intensiver vs. nicht-intensiver LDL-C-Senkung, n = 39.612) und beruhte diesmal auf den individuellen Rohdaten der Patienten. Sie kam zu dem Schluss, dass auch Gruppen mit niedrigem Risiko von

einer LDL-C-Senkung durch Statine – sowohl in der Sekundär- als auch in der Primärprävention – profitieren (4). Die Ergebnisse und Schlussfolgerungen der CTT-Collaboration wurden durch eine 2013 erschienene Cochrane-Review zur Primärprävention mit Statinen bestätigt (5).

Die in diesen Metaanalysen berücksichtigten klinischen Studien waren allerdings heterogen und unterschieden sich teilweise deutlich im Gesamteffekt, wie z.B. die randomisierte SEARCH-Studie (6), in der sich keine Unterschiede zwischen einer Behandlung von Patienten nach Myokardinfarkt mit niedriger vs. hoher Statin-Dosis (20 mg vs. 80 mg Simvastatin/d) ergaben. Eine kürzlich veröffentlichte bevölkerungsbasierte Studie aus Israel (7), auf die ein Leser hingewiesen hat, zeigt ebenfalls keinen Unterschied in der kardiovaskulären Ereignisrate bei niedrigeren vs. höheren LDL-C-Zielwerten (< 70 mg/dl vs. 70-100 mg/dl). Auch zur Primärprävention gibt es diskrepante Daten und Expertenmeinungen, etwa eine bereits 2010 erschienene Metaanalyse (11 Primärpräventionsstudien mit insgesamt 65.229 Teilnehmern ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung), die – trotz eines mittleren bis hohen kardiovaskulären Risikos – keinen Effekt auf die Gesamtleblichkeit gezeigt hatte (8), und eine 2013 im BMJ erschienene kritische Interpretation der CTT-Metaanalysen (9). Über die letztlich unklare Datenlage haben wir mehrfach – 2011 und 2012 anlässlich der CTT-Publikationen auch in Hauptartikeln – kritisch berichtet (10, 11, 12). Eine Indikation für Statine bei niedrigem Ausgangsrisiko in der Primärprävention sahen und sehen wir auch heute aufgrund der geringen absoluten Ereigniszahlen ebenso zurückhaltend wie eine intensive Cholesterinsenkung auf niedrige Zielwerte, d.h. mit hohen Dosen von Statinen und/oder Nicht-Statinen. An dieser Einschätzung hat sich nichts geändert.

Wir stimmen der Ansicht mehrerer unserer Leser zu, dass die Autoren der Lancet-Review differenzierter auf die zum Teil sich widersprechende Evidenzlage hätten eingehen können. Auch wenn dadurch der Nutzen von Statinen möglicherweise etwas zu optimistisch dargestellt wird, ist aber unseres Erachtens der eigentlichen Intention der Publikation, nämlich dem Plädoyer für eine rationale Nutzen-Risiko-Beurteilung von Statinen, durchaus zuzustimmen. Die Autoren warnen im Text sowie in der Zusammenfassung sehr eindringlich vor in Fach- und Laienpresse geäußerten, „irreführenden“ und „übertriebenen Behauptungen zur Häufigkeit von

Nebenwirkungen unter einer Statin-Therapie“, die für eine „Unterversorgung von Personen mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko verantwortlich sein können“. Das ungerechtfertigte Absetzen von Statinen infolge von tendenziösen Medienberichten über deren Risiken werde in Großbritannien „innerhalb einer Dekade zu 2.000 bis 6.000 kardiovaskulären Ereignissen führen, die sonst hätten vermieden werden können“ (13). Trotz der unbestritten in manchen Bereichen (z.B. hohe Dosierung, Zielwert-Titrierung, Primärprävention) nicht eindeutigen Datenlage zur Statin-Therapie teilen wir diese Bedenken in Anbetracht der für große Patientengruppen zweifellos nachgewiesenen positiven Effekte der Statine auf kardiovaskuläre Ereignisse.

Wichtig erscheint uns auch folgender Aspekt: Die Autoren argumentieren zwar in einem Absatz mittels tierexperimenteller und genetischer Daten sowie Hinweisen aus klinischen Studien für einen – sicherlich erwägenswerten – „kausalen Zusammenhang zwischen LDL-C und vaskulären Erkrankungen“, es ist aber in der umfangreichen (30seitigen) Übersichtsarbeit ausschließlich von einer LDL-C-Senkung *durch Statine* die Rede, während ein potenzieller Effekt auf kardiovaskuläre Endpunkte durch eine LDL-C-Senkung mittels Nicht-Statin-Arzneimitteln nicht suggeriert wird. Im Gegenteil: Die Autoren geben zu bedenken, dass hinter unangemessenen Berichten zur Prävalenz der Statin-Intoleranz „kommerzielle Zwänge“ stehen könnten, „einen Markt für neue, teure Wirkstoffe zu schaffen“ und nennen hier explizit die PCSK9-Inhibitoren. Wir haben mehrfach über Studien zu Nikotinsäure (14), Torcetrapib (15), Ezetimib (16, 17) sowie den PCSK9-Inhibitoren Alirocumab und Evolocumab (18, 19) berichtet und vor dem fehlenden/geringen Nutzen (und teilweise auch Risiken) einer reinen „Lipidkosmetik“ gewarnt. Die vor einem Jahr präsentierte (aber noch nicht in einer Fachzeitschrift publizierte) ACCELERATE-Studie (20) zum Cholesterylester-Transfer-Protein (CETP)-Inhibitor Evacetrapib mit negativen Ergebnissen bei kardiovaskulären Endpunkten ist ein weiterer Hinweis, dass die Cholesterinhypothese „the lower the better“ wohl falsch und Cholesterin als Surrogatendpunkt möglicherweise ungeeignet ist (21).

Die seit 2013 gültigen US-amerikanischen Leitlinien (22) empfehlen – übrigens ebenfalls unter weitestgehender Berufung auf die CTT-Analysen – großzügig eine (z.T. hochdosierte) Statin-Therapie in Fixdosis ohne nachfolgende LDL-C-Zielwert-

Titrierung („Fire-and-forget“-Strategie), über die wir bereits kritisch berichtet haben (23). Demgegenüber empfehlen die gemeinsam von der European Society of Cardiology (ESC) und der European Atherosclerosis Society (EAS) im vergangenen Jahr aktualisierten Leitlinien (24) in Abhängigkeit vom Ausgangsrisiko (errechnet mittels Systemic-Coronary-Risk-Evaluation = SCORE; 25) und Ausgangs-LDL-C-Wert sehr differenzierte (vielleicht für die Praxis zu differenzierte?) Zielwerte für den absoluten LDL-C-Wert bzw. die relative LDL-C-Senkung. Um diese Ziele zu erreichen, wird angeregt, Statine – falls erforderlich – bis zur maximalen bzw. bis zur maximal tolerierten Dosis zu titrieren (Klasse-I-A-Empfehlung); andere Wirkstoffe sind Reservemittel (Klasse-I-B- bzw. -I-C-Empfehlungen).

Wir sehen zur Zeit keinen Anlass, in Primär- und Sekundärprävention von den pragmatischen nationalen Empfehlungen (z.B. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft; 26) abzuweichen, in denen Statine in Standarddosierung in der Primärprävention bei einem kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko > 20% (errechnet nach PROCAM oder ARRIBA; 27, 28) und in der Sekundärprävention sowie bei Familiärer Hypercholesterinämie empfohlen werden und Statine in hoher Dosierung nur in der Sekundärprävention bei besonders hohem Risiko. In der Sekundärprävention können zur Orientierung für die lipidsenkende Wirkung LDL-C-Werte (< 100 mg/dl; nach Akutem Koronarsyndrom auch < 70-80 mg/dl) oder Ausmaß der LDL-Senkung (um mindestens 30-40%) herangezogen werden. In Bezug auf Ezetimib und PCSK9-Inhibitoren bleiben wir bei unserer bisherigen Empfehlung einer restriktiven Verschreibung.

Fazit: Bei leitlinienkonform gegebener Indikation für eine medikamentöse Lipidsenkung sind Statine Mittel erster Wahl. Neben der rationalen Abwägung des für Statine eindeutig nachgewiesenen positiven Effekts auf kardiovaskuläre Ereignisse einerseits und des relativ geringen Risikos für schwere Nebenwirkungen (z.B. echte Statin-Myopathien) andererseits sollte bei Beginn der Therapie die Aufklärung der Patienten ein zentraler Bestandteil sein. Eine Ergänzung oder Umstellung auf neuere Cholesterinsenker mit weniger klarer Evidenz und höheren Kosten sollte nur in gut begründeten Einzelfällen erfolgen.

Literatur

1. AMB 2017, **51**, 19.
2. Collins, R., et al.: Lancet 2016, **388**, 2532.
3. Baigent, C., et al. (CTT = **C**holesterol **T**reatment **T**rialists' collaboration): Lancet 2010, **376**, 1670.
4. Mihaylova, B., et al. (CTT = **C**holesterol **T**reatment **T**rialists' collaborators): Lancet 2012, **380**, 581.
5. Taylor, F., et al.: Cochrane Database Syst. Rev. 2013, **1**, CD004816.
6. Armitage, J., et al. (SEARCH = **S**tudy of the **E**ffectiveness of **A**dditional **R**eductions in **C**holesterol and **H**omocysteine): Lancet 2010, **376**, 1658. Erratum: Lancet 2011, **377**, 126. Vgl. AMB 2011, **45**, 25.
7. Leibowitz, M., et al. JAMA Intern. Med. 2016, **176**, 1105.
8. Ray, K.K., et al.: Arch. Intern. Med. 2010, **170**, 1024.
9. Abramson, J.D., et al.: BMJ 2013, **347**, f6123. Erratum: BMJ 2014, **348**, g3329.
10. AMB 2011, **45**, 25.
11. AMB 2012, **46**, 65.
12. AMB 2010, **44**, 84.
13. Matthews, A., et al.: BMJ 2016, **353**, i3283.
14. AMB 2011, **45**, 93.
15. AMB 2008, **42**, 99.
16. AMB 2015, **49**, 04.
17. AMB 2008, **42**, 31.
18. AMB 2015, **49**, 30.
19. AMB 2015, **49**, 74.
20. Nicholls, S.J., et al. The ACCELERATE Trial: Impact of the cholesteryl ester transfer protein inhibitor evacetrapib on cardiovascular outcome. Präsentiert auf der Jahrestagung des American College of Cardiology, 2.-4. April 2016, Chicago.
21. DuBroff, R.: Evid. Based Med. 2017, **22**, 15.
22. Stone, N.J., et al.: Circulation 2013;01.cir.0000437738.63853.7a.
23. AMB 2014, **48**, 01.
24. Catapano, A.L., et al.: Eur. Heart J. 2016, **37**, 2999.
25. <http://www.heartscore.org/>
26. <http://www.akdae.de/Arzneimitteltherapie/TE/A-Z/index.html>
27. <http://www.assmann-stiftung.de/procam-studie/procam-tests/>
28. <http://www.arriba-hausarzt.de/>