



Kardiovaskuläre Prävention - Management des Cholesterins

Christoph Fischer, Herbert Bachler

Inhalt

Kardiovaskuläre Prävention	1
Management des Cholesterins	1
Statine	2
Statinindikationen unabhängig vom Ausgangscholesterin.....	2
Statinindikationen in der Primärprävention	2
Statine für alle?	2
Es kommt noch schlimmer!	2
Diät zur kardiovaskulären Prävention.....	3
Antioxidantien Vitamin C, E, β -Karotin	3
Homozystein	4
Colchicin.....	4
Ab morgen also alle KHK-Patienten auf Colchizin einstellen?	5
Kardiovaskuläre „Gefährlichkeit“ von erhöhter Serumharnsäure.....	5
Erhöht Kalzium das kardiovaskuläre Risiko?.....	6
Gewichtsreduktion bei gesunden Übergewichtigen.....	6
Rauchen	6
Cholesterinsenkung mit Medikamenten	7
Fibrate: WHO-Studie (Clofibrat).....	7
Statintherapie - die wichtigsten Studien.....	7
New Zealand Risk Scale	8
Welches Statin?.....	8
20, 40 oder 80 mg Simvastatin?.....	9
Rosuvastatin.....	9
Fluvastatin.....	9
Pitavastatin	9

Ezetimib.....	10
Number Needed to Treat (NNT)	11

Statine

Keine methodisch aussagekräftige Studie konnte eine Mortalitätssenkung durch Diät, Fischölkapseln oder Antioxidantien beweisen. Nutzenbelege der Kreta-Diät sind zweifelhaft. Die leichte Verringerung der nicht tödlichen Herzinfarkte durch Cholesterin-Diät kann den Nutzen einer Statintherapie nicht annähernd erreichen, deshalb scheint es unverantwortlich, Patienten mit einer gesicherten Statinindikation eine Diät als Alternative zu empfehlen.

Statinindikationen unabhängig vom Ausgangscholesterin

Sekundärprävention bei Z.n. vaskulärem Ereignis

Manifeste Arteriosklerose (strömungsrelevante Stenose) oder KHK

Diabetes + ein weiterer Risikofaktor: Hypercholesterinämie, Hypertonie, Rauchen, Adipositas

Statinindikationen in der Primärprävention

Risikostufe „hoch“ gemäß New Zealand Risk Scale

Risikostufe „moderat“ und RR > 160/955 oder Cholesterinquotient > 7

Statine für alle?¹

Die amerikanischen Leitlinien zur primärpräventiven Cholesterinsenkung haben 2013 für erhebliches Aufsehen gesorgt. Denn dort wird die Einnahme eines hochpotenten Statins (Atorvastatin 40–80 mg, Rosuvastatin 20–40 mg) für alle Personen zwischen 40 und 75 Jahren empfohlen, deren kardiovaskuläres 10-Jahres-Risiko > 7,5 % beträgt und die ein LDL > 70 mg/dl aufweisen. Für die 60- bis 75-Jährigen steigt damit die rechnerische Statinindikation bei Männern von 30,4 % auf 87,4 % und bei Frauen von 21,2 % auf 53,6 %!!!

Es kommt noch schlimmer!

Die American Academy of Pediatrics empfiehlt, 8-jährigen Kindern mit erhöhtem Cholesterin Statine zur Prophylaxe eines späteren Herzinfarkts zu verabreichen. Natürlich gibt es dafür keine Evidenz: „We extrapolate from the information we have in adults.“²

Fazit: Es gibt bislang keinen wissenschaftlich zweifelsfreien Grund, das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko für eine Primärprävention unter 20 % anzusiedeln. Statin der Wahl ist Simvastatin, eine Überwachung der LDL-Werte unter Behandlung ist nicht indiziert.³

¹ „Statine für alle über 50“: Bedenkliche Auswirkungen der neuen amerikanischen Cholesterin-Leitlinie. © ZFA, 19. 02. 2015. Nach: Pencina MJ et al. Application of new cholesterol guidelines to a population-based sample. N Engl J Med 2014; 370: 1422–31

² 8-Year-Olds on Statins? A New Plan Quickly Bites Back. New York Times, 08. 07. 2008

³ „Statine für alle über 50“. © ZFA, 2015

Diät zur kardiovaskulären Prävention⁴

Intensive Interventionen und rigorose Diäten mit deutlich reduzierten gesättigten Fetten/vermehrten ungesättigten Fetten erzielten in randomisierten Langzeitstudien Cholesterinspiegelsenkungen von 11–14 %; jedoch ist die Übertragbarkeit dieser Jahrzehnte alten, tw. in Heimen durchgeführten Studien auf die heutige Praxis der Diätberatung fraglich.

Ein Cochrane-Review zu fettmodifizierten/fettarmen Diäten beschreibt eine Minderung kardiovaskulärer Komplikationen durch die Diät, wobei eine Negativstudie mangels Daten und die erst später publizierte WHI-Dietary-Modification-Studie unberücksichtigt bleiben.

Lebensverlängernder Effekt ist nicht belegt

WHI⁵: fettarme Diät hat keinen Effekt auf koronare Komplikationen und Sterblichkeit

Transfettsäuren (Lebensmittelverarbeitung!): konsistente Hinweise auf ungünstige Wirkungen

Fischreiche Ernährung/Fischölkapseln: widersprüchlichen Ergebnisse, Nutzen nicht ausreichend belegt

„Mittelmeerdiät“: Evidenz noch nicht hinreichend belegt

Gesamtbewertung des arznei-Telegramms: „Unseres Erachtens reicht die Evidenz derzeit nicht aus, um eine Empfehlung zur kardiovaskulären Prävention mittels fettarmer oder fettmodifizierter Diät zu begründen. Vorsichtshalber sollten aber Lebensmittel mit hohem Gehalt an Transfettsäuren möglichst gemieden werden.“

☐ Ein hoher Schokoladenkonsum ist mit einem um ein Drittel erniedrigtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen/Schlaganfall assoziiert. ABER: Der hohe Energiegehalt von Schokolade ist leider ein Risikofaktor für Übergewicht, Bluthochdruck und Dyslipidämie. Zudem gibt es keine Aussagen zum präventiven Nutzen der unterschiedlichen Schokoladenarten und zur Unterscheidung Primär-/Sekundärprävention.⁶

Antioxidantien Vitamin C, E, β -Karotin

In keiner Studie konnte eine Verminderung der kardiovaskulären Ereignisse bewiesen werden. Weder für Vitamin C, noch E findet sich ein gesicherter Nutzen bei Herz-Kreislauf-erkrankungen, Krebs, Makuladegeneration oder Erkältungskrankheiten. Unter Vitamin E fand sich ein Anstieg der hämorrhagischen Insulte und der Gesamtmortalität, unter β -Karotin stieg bei Hochrisikopatienten die Inzidenz von Bronchus-Ca um 26 % und die Mortalität am Bronchus-Ca um 18 % an. Unter hochdosiertem Vitamin C nimmt die Intimadicke zu, bei Diabetikerinnen nach den Wechseljahren nehmen unter Einnahme von 300 mg Vitamin C/d die vaskuläre Mortalität um 70 %, die koronare Herzkrankheit um 107 % und Schlaganfälle um 137 % zu.⁷ Eine schwedische Arbeit fand 2010 einen Anstieg von Mammakarzinomen.

⁴ a-t 2010; 41: 19-23

⁵ WHI Dietary Modification Trial 2000–2005, 2005–2010. www.whi.org

⁶ Buitrago-Lopez A et al., Chocolate consumption and cardiometabolic disorders: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011;343

⁷ at 12-2004

Homozystein

Erhöhte Homozysteinspiegel korrelieren mit höheren kardiovaskulären Ereignisraten. Durch Gabe von Vitamin B6, B12 und Folsäure lässt sich der Homozysteinspiegel senken. Die tägliche Einnahme von B-Komplex-Vitaminen, insbesondere von Folsäure kann den Homozystein-Spiegel um ca. 25 % senken. Die Senkung scheint besonders effektiv bei Personen mit einem bestimmten Polymorphismus (MTHFR 677C→T) und in Ländern mit niedrigem Folsäurestatus. Somit bestand die Aussicht, einen modifizierbaren Risikofaktor behandeln zu können. Diese Annahme wurde durch Subgruppenresultate aus einer Schweizer Angioplastie-Studie gestützt. Der Unterschied ließ sich aber nicht bei Stent-Patienten, sondern ausschließlich in der kleineren Untergruppe der reinen Ballonkatheterdilatationen finden. Mittlerweile liegen unabhängig voneinander mehrere valide Studien vor, die keinen Vorteil fanden. Unter 200 mcg B6, 6 mcg B12 und 20 mcg Folsäure erleiden 8,4 % der 1.814 Teilnehmer einen Reinsult, in der Kontrollgruppe 8,1 %, in der FACIT-Studie mit 636 Patienten nach Stentimplantation ist die Rate an Restenosen in der Vitamingruppe höher (34 % vs. 26 %) und wird eine Revaskularisation bei 15,8 % vs. 10,6 % notwendig⁸.

Die neuesten amerikanischen Leitlinien zur Primärprävention von Schlaganfällen (2014) geben wieder Hoffnung für Folsäure: „Die Hyperhomozysteinämie ist mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko vergesellschaftet. Studien zur Risikoreduktion mit B-Komplex-Vitaminen sind zu uneinheitlichen Resultaten gekommen. Eine Verminderung von Schlaganfällen konnte in den Arbeiten gezeigt werden, die länger als drei Jahre dauerten,

in denen das Plasma-Homozystein um mehr als 20 % reduziert wurde,

in denen die rekrutierten Patienten keinen vorherigen Schlaganfall hatten,

die Patienten aus Gegenden einschlossen, in denen Lebensmittel nicht mit Folsäure versetzt wurden“⁹

Colchicin¹⁰

Das seit Jahrhunderten bekannte und aus Bestandteilen der Herbstzeitlosen extrahierte Colchizin soll eine stark entzündungshemmende Wirkung aufweisen. So kamen australische und kanadische Wissenschaftler auf die überraschende Idee, niedrigdosiertes Colchizin in der Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen einzusetzen. Im Vergleich zu der beim akuten Gichtanfall in einem Tag gegebenen Menge von 1,8 mg beträgt hier die Tagesdosis lediglich 0,5 mg. Die LoDoCo (low dose colchicine) getaufte Studie war randomisiert, aber nur für die Untersucher verblindet, verglich Colchizin vs. nicht Colchizin (keine Placebokontrolle), schloss 532 Patienten mit klinisch stabiler, angiographisch gesicherter koronarer Herzkrankheit ein, ließ die bestehende Medikation (ASS bzw. Clopidogrel 93 %, Statine 95 %) unverändert, definierte als primären Endpunkt eine Mischung aus der Inzidenz eines akuten Koronarsyndroms (ACS) sowie der Häufigkeit eines Herzstillstandes außerhalb eines Krankenhauses und eines nichtembolischen Schlaganfalls, verfolgte die Teilnehmer mindestens 24 und maximal 44 Monate lang und analysierte die Ergebnisse nach dem Intention-to-treat-Prinzip. Dabei wurden ohne Ausnahme alle randomisierten Patienten erfasst [auch die 32 Personen (11 %),

⁸ a-t 7-2004

⁹ DEGAM-Benefits 2014: Folic acid, homocysteine, and cardiovascular disease: judging causality in the face of inconclusive trial evidence David S Wald, Joan K Morris, Malcolm Law, Nicholas J Wald BMJ 2006;333:1114–7

¹⁰ Kochen M. DEGAM-Benefits 2013 nach Nidorf SM et al. Low-Dose Colchicine for Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology Vol. 61, No. 4, 2013

welche die Colchizin-Einnahme nach 30 Tagen wegen gastrointestinaler Unverträglichkeit beendeten)].

Den primären Endpunkt erreichten in der Colchizingruppe 15 der 282 Patienten (5,3 %), in der Kontrollgruppe 40 der 250 Patienten (16,0 %). Die erzielte Hazard Ratio von 0,33 (95 % Konfidenzintervall 0,18–0,59) bedeutet eine relative Risikoverminderung von 67 %. Da man aber dieses Maß heute möglichst nicht mehr verwenden sollte, nenne ich hier die m.E. eindrucksvolle NNT (number needed to treat): Sie beträgt 11 (n = 11). Der Effekt ist damit ungefähr doppelt so groß wie bei einer intensiven Statintherapie. Der Hauptteil der erzielten Wirkung ging auf das Konto einer stark verminderten ACS-Häufigkeit. In der Colchizingruppe verstarben fünf, in der Kontrollgruppe 10 Patienten.

Ab morgen also alle KHK-Patienten auf Colchizin einstellen?

Nein, da gibt es doch noch einige Bedenken: Dies ist die erste Studie mit niedrigdosiertem Colchizin und da alle neuen Besen bekanntlich gut kehren, müssen weitere Untersuchungen folgen. Die untersuchte Patientenzahl genügte zwar der „internen“ Fallzahlberechnung, ist aber für eine kardiovaskuläre Präventivstudie klein. Das Studiendesign war nicht plazebokontrolliert und damit vielleicht etwas fehleranfälliger als ein klassischer RCT. Einige Studienautoren erhielten Zahlungen von verschiedenen pharmazeutischen Unternehmen (keine Hersteller von Colchizin, dessen Patent schon lange abgelaufen ist).

Alle diese Einwände können m. E. aber nicht darüber hinwegtäuschen, dass sich hier mit einiger Wahrscheinlichkeit ein neues Therapieprinzip zur Sekundärprophylaxe kardiovaskulärer Erkrankungen herausbildet. Dass Colchizin nicht der erste und einzige Entzündungshemmer ist, der zu diesem Zwecke erprobt wird, zeigt ein Blick in die Geschichte – und die Gegenwart:

Corticosteroide haben sich als unwirksam erwiesen.

Nichtsteroidale Antirheumatika weisen (vielleicht mit der relativen Ausnahme von Naproxen) ein kardiovaskuläres Schädigungspotential auf.

Der subkutan anzuwendende, monoklonale Antikörper Canakinumap wird z. Zt. bei 17.200 Postinfarktpatienten untersucht (CANTOS - Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study).

Niedrigdosiertes Methotrexat wird aktuell bei 7.000 Personen mit überstandem Herzinfarkt, Typ 2 Diabetes und erhöhtem CRP-Spiegel erprobt (CIRT - Cardiovascular Inflammation Reduction Trial).

Vergleiche zur Zukunftsträchtigkeit der laufenden Studien sind natürlich spekulativ. Aber gegenüber einem subkutan zu applizierender, monoklonalen Antikörper mit voraussichtlich schwindelnder Preishöhe oder einem stark nebenwirkungsträchtigen Immunsuppressivum dürften die Chancen für das zwar gastrointestinal eingeschränkt tolerierbare Colchizin nicht schlecht stehen.

Kardiovaskuläre „Gefährlichkeit“ von erhöhter Serumharnsäure

Wie aber steht es um die kardiovaskuläre „Gefährlichkeit“ von erhöhter Serumharnsäure? Lange galt es als wissenschaftlich erwiesen, dass ein erhöhter Harnsäurespiegel zu den koronaren Risiken zählt. Eine Autorengruppe aus Südkorea und Texas hat 2008 eine Übersicht publiziert, in der sie versuchte, alle verfügbaren wissenschaftlichen Fakten zusammenzutragen. Ergebnis: Für die Annahme der

besagten Risikohypothese gibt es keine hinreichenden Belege¹¹. Aber Allopurinol ist keineswegs eine harmlose Substanz (Googeln Sie „Bilder Steven-Johnson-Syndrom“!).

Erhöht Kalzium das kardiovaskuläre Risiko?

Nach einer Metaanalyse¹² randomisierter Doppelblindstudien steigt das relative Herzinfarkttrisiko unter Einnahme von Kalziumtabletten um ca. 30 %. Die Daten müssen wegen ihrer Schwächen mit Vorsicht interpretiert werden, beinhalten jedoch ein Risikosignal. Die bisherigen Daten zur üblicherweise verordneten Kombination von Kalzium mit Vitamin D lassen ein solches Risikosignal nicht erkennen. Systematische Auswertungen fehlen aber.

Wegen des nicht belegten Nutzens rät das arznei-telegramm von Kalziumtabletten allein ohne Vitamin D zur Prophylaxe oder Therapie der Altersosteoporose ab. Auch für die Kombination aus Kalzium plus Vitamin D sehen die Autoren keine allgemeine Indikation zum Schutz vor Knochenbrüchen im Alter. Gerechtfertigt erscheint diese Supplementierung allenfalls bei an das Haus gebundenen Frauen im hohen Lebensalter. Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Kalzium soll zudem bei Einnahme von Osteoporosemitteln, wie Bisphosphonaten, sichergestellt werden.¹³

Gewichtsreduktion bei gesunden Übergewichtigen

Für ärztliche Ermahnungen an gesunde Übergewichtige zum Abnehmen (wozu ja jetzt auch die SVA mit ihrem Programm zur Halbierung des Selbsthalts ihrer Versicherten beim Erreichen bestimmter Gesundheitsziele motiviert) gibt es keine valide Datenbasis. Die derzeit beste Evidenz lässt keinen Nutzen im Sinne eines verringerten Mortalitätsrisikos durch Abnehmen erkennen. Es gibt vielmehr Hinweise, dass das Sterblichkeitsrisiko dieser Menschen durch Gewichtsreduktion sogar zunimmt, siehe Kapitel Adipositas. Das gesellschaftlich vorherrschende Schönheits- und Gesundheitsideal setzt übergewichtige Menschen einem starken psychosozialen Druck aus und diskriminiert sie.

In einer der umfangreichsten Metaanalysen zum Zusammenhang von BMI und Sterblichkeit (97 Studien mit fast 3 Mio. Teilnehmern aus Amerika, Europa, Asien und Australien) war die Mortalität unter den Personen mit leichtem Übergewicht am geringsten - sie lag 6 % unter der von Normalgewichtigen. Auch bei Adipositas der Stufe 1 war die Sterblichkeit 5 % niedriger. Ab einem BMI von 35 stieg das Mortalitätsrisiko aber signifikant und war gegenüber Normalgewicht 29 % höher.¹⁴

Rauchen

Die Zeitschrift „Tabacco Control“ publiziert eine Studie aus Norwegen, die 50.000 Personen über 21 Jahre lang nachverfolgte. Zwischen den schweren Rauchern und denjenigen, die ihren Nikotinmissbrauch um 50 % reduziert hatten, ergaben sich weder bei der Gesamtsterblichkeit noch bei der Mortalität durch kardiovaskuläre oder entsprechende Tumorerkrankungen signifikante Unterschiede. Wenn Sie Raucher ansprechen, kann der Rat daher nur lauten: Ganz aufhören

¹¹ Feig DL et al. Uric Acid and Cardiovascular Risk., N Engl J Med 2008;359:1811-21

¹² Bolland, MJ et al. BMJ 2010;341:C3691

¹³ a-t 2010; 41: 93-4

¹⁴ Flega KM et al. Association of All-Cause Mortality With Overweight and Obesity Using Standard Body Mass Index Categories. JAMA. 2013;309(1):71-82

(Originalstudie Tabacco Control 2006).¹⁵

Cholesterinsenkung mit Medikamenten

Fibrate: WHO-Studie (Clofibrat)

Aus 30.000 Männern in Edinburg, Prag und Budapest wurden 10.000 mit den höchsten Cholesterinwerten ausgewählt. Clofibrat wurde 5 Jahre mit Placebo verglichen, es fanden sich keine Unterschiede zwischen Edinburg, Prag und Budapest.

WHO-Studie	Placebo	Clofibrat
Nicht tödliche Herzinfarkte	174	131
Gesamtmortalität	87	128

Trotz deutlicher Cholesterinsenkung stieg die Gesamtmortalität. Fibrate werden nur noch bei exzessiver Triglyceriderhöhung eingesetzt. Kombinationsbehandlung von Fibraten mit Statinen erhöht das Rhabdomyolyserisiko!!!

Präparate: Bezafibrat (Bezalip®)

Statintherapie - die wichtigsten Studien

Studie	EXCEL	4S	WOSCOPS	CARE	AFCAPS	LIPID
Wirkstoff	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Pravastatin	Lovastatin	Pravastatin
Teilnehmer	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK	Gesunde	KHK
Cholesterin	258	263	272	209	221	155-271
Cholesterinsenkung %	?	25	20	20	19	18
Teilnehmer/ Kontrollgruppe	6.600/1.650	2.221/2.223	3.302/3.293	2.081/2.078	3.304/3.301	4.512/4.502
Anteil Männer %	59	82	100	86	85	83
Gesamtmortalität	+0,3 %	-3,3 %***	-0,9 %	-0,77 %	+0,09 %	-3 %***
KHK-Mortalität	?	-3,5 %***	-0,42 %	-1,1 %	-0,12 %	-1,9 %***
Nicht tödliche Infarkte	?	-6,7 %***	-18 %***	-1,8 %*	-2 %***	-2,9 %***
Zahl KHK- Tote/Kontrolle	?	111/189***	38/52	96/119	11/15	287/373***
Gesamt- Todesfälle/ Kontrolle	?	182/256***	106/135	180/196	80/77	498/633***
Zahl nicht tödl. MCI/Kontrolle	?	353/502***	143/204***	135/173*	116/183#	336/463***

¹⁵ DEGAM-Benefits 2006 Aage Tverdal and Kjell Bjartveit Health. Consequences of reduced daily cigarette consumption, Tob. Control 2006;15:472-480

#unter Einbeziehung der schweren Angina pectoris signifikant CI 99,9 %, *signifikant CI 95 %, ***signifikant CI 99,9 %. Nach: Ravnskov U. Mythos Cholesterin, S. 196. 2004, Hirzverlag Stuttgart

Die Effekte der Statintherapie variieren zwischen deutlichem Rückgang bis leichtem Anstieg der Mortalität. Statine können 25–30 % der vaskulären Ereignisse verhindern. Die Zunahme der Mortalität in einzelnen Studien deutet aber auch auf Risiken hin. Bei hohem vaskulärem Risiko überwiegt der Benefit, bei geringem das Behandlungsrisiko. Auffallend ist, dass in Studien mit niedrigem vaskulärem Risiko und hohem Frauenanteil der Nutzen besonders gering bleibt. Ausschlaggebend für eine Statinindikation ist deshalb nicht der gemessene Cholesterinspiegel, sondern die Höhe des vaskulären Risikos.

New Zealand Risk Scale

Im Zuge der Österreichischen Vorsorgeuntersuchung ist die Errechnung des 5-Jahres-Risikos mit der New Zealand Risk Scale vorgesehen. Die meisten EDV-Praxisprogramme haben diesen Risikorechner in der Software integriert. Eine Farbtabelle zur manuellen Bestimmung findet sich in Kapitel 20.4. Bitte beachten Sie die Unterschiede im Effekt des Cholesterinquotienten (Gesamtes Chol. geteilt durch HDL) zwischen Männern und Frauen. In 4 Tabellen für Diabetiker/Nichtdiabetiker, Raucher/Nichtraucher zeigen die Spalten den Cholesterin-Quotienten von 4–8, die Zeilen für den Blutdruck getrennt für Männer und Frauen in Blöcken für die Lebensdekade. Bei Risikostufe „hoch“ besteht eine statistische Wahrscheinlichkeit von 15–20 % für einen tödlichen/nichttödlichen Herzinfarkt oder Schlaganfall in den nächsten 5 Jahren. Von diesen 15–20 Ereignissen können ca. 6 durch eine Statintherapie verhindert werden, daraus errechnet sich eine NNT = 16/5Jahre. Ab dieser Risikostufe ist eine Primärprävention mit Statinen gesichert. Bei der Risikostufe „moderat“ gilt es, im Einzelfall und unter Miteinbeziehung des Patienten zu entscheiden. In bestimmten Situationen unterschätzt die New Zealand Risk Scale das Risiko möglicherweise, die schwarzen Punkte in den Farbfeldern machen darauf aufmerksam. Im Gegensatz zum AHA Risk Calculator für unter 40-Jährige berücksichtigt die New Zealand Risk Scale die Familienanamnese nicht. Allgemein gelten vaskuläre Ereignisse bei männlichen Blutsverwandten 1. Grades vor dem 55. Lj. und bei weiblichen vor dem 65. Lj. als relevant.

Welches Statin?

Simvastatin, Pravastatin, Atorvastatin

In der Tabelle der wichtigsten Cholesterinstudien fällt ein relativ schlechteres Abschneiden von Lovastatin im Vergleich zu Simvastatin und Pravastatin auf. Für diese beiden Substanzen gibt es die validesten Daten. Laut Pressemitteilung des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit des Gesundheitswesens) vom 12. 09. 2007 gibt es keine Belege für eine Unterlegenheit dieser beiden Substanzen gegenüber Atorvastatin. Bei Diabetikern existieren nach Ansicht des IQWiG ausschließlich für Simvastatin valide Daten. Bei hohem Risiko errechnet sich für Simvastatin eine NNT = 16/5Jahre, bei geringem NNT = 40/5 Jahre. Am „Goldstandard“ Simvastatin werden alle weiteren Statine gemessen. Pravastatin und Atorvastatin (Sortis®) werden als gleich wirksam bewertet, Simvastatin verursacht von diesen drei die geringsten Behandlungskosten.

Fazit: Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin scheinen vergleichbar gut zu wirken, die

bessere Datenlage und der Preis sprechen für Simvastatin als Mittel der 1. Wahl, bei Unverträglichkeit sollte Pravastatin und dann Atorvastatin versucht werden.

20, 40 oder 80 mg Simvastatin?

In der SEARCH-Studie nehmen mehr als 12.000 Patienten mit Herzinfarkt in der Vorgeschichte 80 mg oder 20 mg Simvastatin täglich ein. Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von knapp sieben Jahren ist zwar kein signifikanter Unterschied im primären Endpunkt (schwere vaskuläre Ereignisse: Simvastatin 80 mg: 24,5 %, 20 mg: 25,7 %) nachweisbar; deutlich mehr Patienten entwickeln jedoch in der Hochdosisgruppe eine muskuläre Schädigung. So kommt es bei 52 Patienten (0,9 %) zu einer nach Studienkriterien definierten Myopathie, hingegen nur bei einem Patienten (0,02 %) unter 20 mg täglich. Auch die Zahl von Rhabdomyolysen ist unter Hochdosis höher: 22 Patienten (0,4 %) versus 0. Fazit: Statin der Wahl ist Simvastatin, Standarddosis 40 mg, werden 40 mg nicht toleriert können 20 mg versucht werden. Eine Dosisanpassung auf Grund der LDL-Werte unter Behandlung ist nicht indiziert.¹⁶

Rosuvastatin

Rosuvastatin wirbt mit besserer LDL-Senkung, einem Surrogatparameter. Seit Veröffentlichung der JUPITER-Studie 2009 sind auch Mortalitätsdaten verfügbar: Bei Patienten mit niedrigem Risiko fand sich eine NNT = 125/2 Jahre, auf 5 Jahre hochgerechnet wäre das eine NNT = 50/5 Jahre; da nicht sicher ist, ob in den Jahren 3–5 der Nutzen linear weiter wächst, bleibt es eine grobe Näherung. Die Definition eines LDL-Zielwertes < 100 mg/dl soll für diese Substanz eine Indikation schaffen. Der durch Meinungsbildner-Konsensus festgelegte Surrogatparameter stützt sich nicht auf Mortalitätsdaten, die Empfehlung hat den niedrigsten Evidenzgrad E. Der etwa 8-fach höhere Preis gegenüber Simvastatin sollte mit überlegt werden. In einer Aussendung des NICE wird überdies auf neu manifestierten Diabetes unter Rosuvastatin-Therapie mit einer NNH = 160/2 Jahre hingewiesen, dies bedarf noch weiterer Daten (Crestor®).

Fazit: Umstrittenes Therapieprinzip

Fluvastatin

Im Vergleich zu Simvastatin ist Fluvastatin um 20 % billiger und damit das preiswerteste Mittel am Markt. Die Daten für Fluvastatin in der FLARE-Studie sind schwächer, als die der Standard-Statine. Nach Therapieumstellung von Simvastatin auf Fluvastatin verdreifacht sich in einer retrospektiven Neuseeländischen Studie die vaskuläre Ereignisrate; unklar bleibt, ob das Mittel unterdosiert war.

Fazit: Reservemittel

Pitavastatin¹⁷

Senkt LDL ähnlich wie Standard-Statine; Rhabdomyolyse als Störwirkung wie bei allen Statinen. Zur Behandlung der primären Hypercholesterinämie/kombinierten Dyslipidämie zugelassen, jedoch nicht zu Prävention kardiovaskulärer Ereignisse wie Simvastatin; in D seit 2013 außer Handel.

¹⁶ New England Journal of Medicine, 20. 3. 2014

¹⁷ Bewertung: Pitavastatin, letzte Änderung: 15.02.2013 © 2016 atd

Fazit: Variante ohne besonderen Stellenwert

Ezetimib

Ezetimib kann Leberfunktionsstörungen, Hypersensitivitätsreaktionen und Angioödem, CPK-Erhöhungen und Myopathien auslösen. Bei Kombination mit einem CSE-Hemmer ist mit vermehrten Störwirkungen, z. B. auf Leber und Muskel, zu rechnen. Es besteht Verdacht auf eine erhöhte Rate an Karzinomen: Unter der Kombination Ezetimib plus Simvastatin sind in der Studie SEAS (Simvastatin and Ezetimib in Aortic Stenosis) im Verlauf von 4,4 Jahren Karzinome häufiger als unter Plazebo (101 versus 65 Ereignisse, Karzinom-bedingte Todesfälle 4,1% vs. 2,5%, $p = 0,05$). Die Bedenken gegen Ezetimib wiegen umso schwerer, als für den Lipidsenker kein klinischer Nutzen, sondern lediglich ein Effekt auf Surrogatparameter nachgewiesen ist.¹⁸

Fazit: Abzuraten

Am Beispiel Ezetimib zeigt sich, dass grundsätzlich von der Senkung eines Surrogatparameters, hier dem Cholesterin, nicht 1 : 1 auf den Benefit hochgerechnet werden darf. Ähnliches zeigt sich bei Cholesterinsenkung durch Fibrate und den HbA1C-Zielwert für ältere Diabetiker. Surrogatparameter sind manchmal nützliche Hilfsmittel, aber nie Selbstzweck. Für die Behandlungsentscheidung sind Morbiditäts- und Mortalitätsdaten entscheidend. Um auch unbekannte UAW ins Kalkül zu ziehen, dürfen nicht nur die Erkrankungsrate und die krankheitsbezogene Sterblichkeit herangezogen werden, auch die Gesamtmortalität muss stimmen, z. B. WHO-Studie (Clofibrat), AFCAPS-Studie (Lovastatin bei Gesunden mit nur gering erhöhtem Cholesterin).

¹⁸ Bewertung: Ezetemib, letzte Änderung: 21 .06. 2015 © 2016 atd

Number Needed to Treat (NNT)¹⁹

Zahl der Patienten, die 1 Jahr behandelt werden müssen, um 1 Todesfall zu verhindern		
Intervention	Behandlungsgrund	NNT
ASS 100 mg	Todesfall bei Z.n. Myokardinfarkt	187
	Todesfall bei Z.n. Apoplex	162
Beta-Blocker	Todesfall bei Z.n. Myokardinfarkt	79
ACE-Hemmer	Todesfall bei Herzinsuffizienz NYHA II-III	75
	Todesfall bei Herzinsuffizienz NYHA IV	3,3
Thiaziddiuretikum/ Beta-Blocker	Todesfall bei Hypertonie Patient < 60 a	835
	Todesfall bei Hypertonie Patient 60–70 a	230–360
	Todesfall bei Hypertonie Patient 70–85 a	63
Statin	Risiko „hoch“ nach New Zealand Risc Scale	80
Marcumar/ASS 100 mg	Nicht valvuläres VH-Flimmern, Verhütung	∞/∞
	Apoplex/tödlicher Apoplex	25/56
	< 65 a ohne weitere Risiken	15
	65–75 a mit DM, Hypertonie oder Herzinsuffizienz	12/33
ASS 100 mg	> 75 a mit DM, Hypertonie oder Herzinsuffizienz nach Insult	
	Verhütung Re-Infarkt	125
	Verhütung Re-Insult	306
Antibiotikum	Akute Otitis media, Verminderung der Symptome	17

¹⁹ Nach a-t 1998; Nr. 5: 47-50