

Genügen auch niedrigere Statindosen?

Langzeitbeobachtung bei familiärer Hypercholesterinämie

Eine Kohortenstudie aus den Niederlanden hat bei Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie das Risiko für kardiale Ereignisse unter Statinbehandlung untersucht.

BRITISH MEDICAL JOURNAL

Bei familiärer Hypercholesterinämie (FHC) besteht ein massiv erhöhtes Risiko für eine koronare Herzkrankheit (KHK). Statine gelten daher bei diesen Patienten als Therapie der ersten Wahl. Aus ethischen Gründen wurden bei der seinerzeitigen Einführung der Statine mit diesen Risikopatienten keine plazebo-kontrollierten Studien mit harten klinischen Endpunkten durchgeführt. Zwei Beobachtungsstudien bei FHC-Patienten liessen auf eine Halbierung des KHK-Risikos schliessen. Diese Untersuchung

Merksätze

- In einer Langzeit-Beobachtungsstudie reduzierten tiefere Statindosen als heute empfohlen das KHK-Risiko bei familiärer Hypercholesterinämie um nahezu 80 Prozent.
- Über 55-jährige Patienten, die mit Statinen behandelt wurden, hatten ein ähnliches Herzinfarktrisiko wie die gleichaltrige Allgemeinbevölkerung.

wollte hier mehr Klarheit schaffen und aus Beobachtungsdaten Ergebnisse liefern, die diese Zahlen aus einer klinischen Studie imitieren.

Methodik

Zwischen 1989 und 2002 wurde an 27 Lipidambulatorien in den Niederlanden eine Kohorte von 2400 Patienten mit FHC rekrutiert und phänotypisch eingehend untersucht. Für ihre jetzige Datenauswertung setzten die Autoren den 1. Januar 1990 als Anfangspunkt, weil damals das erste Statin (Simvastatin [Zocor® oder Generika]) verfügbar wurde. Ferner schlossen sie Patienten aus, die zu diesem Zeitpunkt schon eine bekannte KHK aufwiesen. Die mittlere Beobachtungszeit der Kohortenstudie betrug 8,5 Jahre. Einerseits wurden neu aufgetretene kardiale Ereignisse (Myokardinfarkt, perkutane Koronarinterventionen, Bypass, Angina pectoris) bei Patienten unter Statinen und solchen, die ein Statin erst mit Verzögerung erhielten, verglichen, andererseits setzten die Autoren das Risiko für einen neu auftretenden Myokardinfarkt bei über 55-jährigen Patienten zu demjenigen in einer altersgleichen Stichprobe der Allgemeinbevölkerung aus der Rotterdam-Studie in Beziehung.

Resultate

Nach Ausschluss wegen vorbestehender KHK oder unbekannter Lipid- oder Therapielage verblieben 1950 Patienten für die Analysen. 413 waren von Anfang an mit einem Statin behandelt worden, 1294 erhielten die lipidsenkende Therapie erst im weiteren Verlauf nach einer Verzögerung von im Mittel 4,3 Jahren. Die meisten Patienten nahmen Simvastatin (n = 1167; 33 mg/Tag) oder Ator-

KOMMENTAR

Prof. Bernhard Meier
Direktor und Chefarzt Universitätsklinik
für Kardiologie, Inselspital Bern



Sind niedrigere Statindosen, gerade auch bei dringlichstem Bedarf, sinnvoll?

Die Kohortenstudie aus den Niederlanden über die Langzeitwirkung von Statinen bei Individuen mit familiärer Hypercholesterinämie ist ein Augenöffner. Sie beweist erstmals, dass die Rate kardiovaskulärer Ereignisse signifikant gesenkt wird. Wenn man von 76 Prozent Risikoverminderung spricht, ist das eindrücklich. Noch eindrücklicher wird es, wenn man sich vergegenwärtigt, dass es sich dabei zwar um relative Prozente handelt, die reelle Risikoverminderung aber ebenfalls 50 Prozent beträgt. Dies setzt allerdings eine zwölfjährige Behandlung voraus.

Die Tatsache, dass die in den früheren Jahren üblichen niedrigen Dosierungen der Statine diese Wirksamkeit erreichten, berechtigt nicht dazu, nun bei diesen schwer gefährdeten Individuen vorzugsweise die niedrigeren Dosierungen anzuwenden. Logischerweise müsste dann auch bei den weniger gefährdeten Patienten mit nicht familiärer Hypercholesterinämie die niedrigere Dosierung empfohlen werden. Die Studie zeigt aber immerhin, dass man offenbar bereits mit niedrigeren Dosierungen den Grossteil des Schutzeffekts erreicht. Mithin sind die aus den jeweiligen Studien bekannten hohen Dosierungen zwar nach wie vor anzustreben, aber nicht um jeden Preis. Ein zufriedenstellender (wenn auch nicht optimal ausgereizter) Effekt ist offenbar auch mit niedrigeren Dosen erreichbar, und das gilt generell für alle Patienten. ■

vastatin (Sortis®; n = 211, 49 mg/Tag). Die Autoren beobachteten eine Gesamtrisikoverminderung von 76 Prozent (Hazard Ratio [HR] 0,24, 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,18–0,30, p < 0,001). Das Risiko für einen Myokardinfarkt war in dieser besonders gefährdeten Gruppe von FHC-Patienten unter Statintherapie

nicht signifikant grösser als in der gleichaltrigen Stichprobe aus der Allgemeinbevölkerung (HR 1,44, 95%-KI 0,80–2,60, $p = 0,23$).

Diskussion

In dieser Beobachtungsstudie reduzierten relativ niedrige Statindosen das KHK-Risiko bei familiärer Hypercholesterinämie um nahezu 80 Prozent. Dies übertrifft die aus früheren Studien abgeleitete Erwartung. Unter statinbehandelten über 55-Jährigen näherte sich das Myokardinfarkttrisiko sogar demjenigen der Allgemeinbevölkerung an. Die Risikoreduktionen fielen bei Frauen und Männern ähnlich aus.

Die Autoren weisen ausdrücklich auf die Schwächen einer Beobachtungsstudie hin, die Resultate aus randomisierten Studien nicht einfach ersetzen kann. So ist denkbar, dass in den Frühzeiten der

Statinbehandlung vor allem bei einer Subgruppe mit besonders hohem Risiko eine Therapie initiiert wurde. Denkbar ist auch, dass die Patienten mit Beginn einer Statineinnahme auch ihren Lebensstil in günstiger Richtung änderten, die Berücksichtigung von Rauchstopps änderte am beobachteten Therapieeffekt jedoch nichts.

Heutige Therapieschemata operieren mit deutlich höheren Simvastatin- oder Atorvastatindosen (von bis zu 80 mg täglich). In dieser Studie wurden Fälle mit bekannter KHK ausgeschlossen. Es handelte sich also um eine Primärprävention, und die Resultate können nicht auf die sekundärpräventive Therapie extrapoliert werden, die möglicherweise aggressiver sein muss. Die Autoren sehen als praktische Konsequenz, dass eine aggressive Lipidsenkung mittels Statinen bei Kindern mit heterozygoter FHC zur

Senkung des KHK-Risikos nicht unbedingt früh einsetzen muss (wie derzeit von der American Academy of Pediatrics geraten), ausser wenn vorzeitige Koronarerkrankungen bei Verwandten ersten Grades vorgekommen sind. Jedoch sprechen diese Ergebnisse dafür, bei Diagnose einer FHC unmittelbar mit einer Statintherapie zu beginnen, da so das KHK-Risiko nahezu normalisiert werden kann. ■

Jorie Versmissen (Department of Internal Medicine, Erasmus University, Medical Centre, Rotterdam/NL) et al.: Efficacy of statins in familial hypercholesterolaemia: a long term cohort study. *BMJ* 2008; 337a: a2423. DOI:10.1136/bmj.a2423.

Interessenlage: Die Studie wurde von der Netherlands Heart Foundation finanziert. Die Autoren deklarieren keine Interessenkonflikte.

Halid Bas

PHARMA NEWS

NEU: Zaldiar® Brausetabletten mit Orangengeschmack

Ab Oktober 2009 ist Zaldiar® (325 mg Paracetamol/37,5 mg Tramadol) nicht nur als Filmtablette, sondern auch als Brausetablette mit Orangengeschmack erhältlich. Die Wirkstoffzusammensetzung ist bei beiden Darreichungsformen identisch. Die Brausetablette wird in optimaler Weise Patienten mit Schluckbeschwerden und auch älteren Patienten gerecht. Die Wirkstoffe, welche in Wasser gelöst werden, können vom Körper rasch aufgenommen werden, und die zusätzliche Flüssigkeitszufuhr ist in vielen Fällen willkommen. Dank der Verwendung von künstlichen Süsstoffen (Acesulfam, Natriumsaccharin) ist die Zaldiar® Brausetablette auch für Diabetiker geeignet.

Dosierung: Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren im Normalfall 3 Tabletten pro Tag (bis max. 8 Tabletten pro Tag), mahlzeitenunabhängig.

Packungen: Filmtabletten 10, 20, 60 Stück, Brausetabletten 20 Stück. Alle Packungen sind kassenzulässig. ■

Grünenthal Pharma AG
Im Sändli, 8756 Mitlödi

Tel. 055 647 31 31, Fax 055 647 31 50

E-Mail: info.ch@grunenthal.com

Internet: www.grunenthal.ch

Zaldiar®: Paracetamol 325 mg + Tramadol 37,5 mg

I: Symptomatische Behandlung mässiger bis starker Schmerzen bzw. bei ungenügender Wirksamkeit nichtopioider Analgetika. **D:** Erw.: 1 bis 2 Film- od. Brausetabletten als Einzeldosis (max. 8 Tabl./Tag). **KI:** Überempfindlichkeit auf Tramadol/Paracetamol. Akute Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln, zentral wirkenden Analgetika, Opioiden und Psychopharmaka; schwere Leber- und Nierenfunktionsstörungen; Morbus Meulengracht, nicht therapeutisch kontrollierte Epilepsie. **VM:** Vorsicht ist geboten bei Nieren-/Leberinsuffizienz. Patienten mit Epilepsie oder Krampfanfälligkeit dürfen nur bei zwingender Indikation mit Zaldiar behandelt werden. **IA:** Die Einnahme von Zaldiar ist bei gleichzeitiger Einnahme von MAO-Hemmern untersagt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die ebenfalls auf das Zentralnervensystem wirken, ist mit einer gegenseitigen Verstärkung zu rechnen. **UW:** Schwindel, Übelkeit, Somnolenz, Stimmungsveränderungen, Schlaflosigkeit, Verwirrtheit, Kopfschmerzen, Zittern, Obstipation, Erbrechen, Diarrhö, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Leibscherzen, Blähungen, Pruritus, Schwitzen. **P:** 10, 20, 60 Filmtabletten und 20 Brausetabletten, alle Packungen kassenzulässig. Liste A. Ausführliche Angaben siehe «Arzneimittel-Kompodium der Schweiz».

Für die Richtigkeit der Angaben in den Beiträgen der Rubrik «Pharma News» übernimmt die Redaktion keine Verantwortung.