

# Lipidsenkende Substanzen im Vergleich

Ein systematischer Review

ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE

Therapierichtlinien zur Prävention und Behandlung von Hyperlipidämien orientieren sich oft an Studiendaten mit kombinierten Endpunkten. Zuverlässiger sind die Mortalitätsdaten aus kontrollierten Interventionsstudien, auf die sich diese Metaanalyse aus Basel stützt.

Lipidsenker sind nun schon seit mehr als vier Dekaden Basis der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen. In vorangegangenen Metaanalysen hatten nur Statine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktionen bei koronarer Herzkrankheit (KHK) und bei der Gesamtmortalität erzielt. Neben den lipidsenkenden Wirkungen gelten auch plättchenhemmende und die endotheliale Entzündung hemmende Eigenschaften der Statine für die positiven Effekte als wichtig.

Da in den letzten fünf Jahren einige grosse Interventionsstudien mit Statinen und anderen Lipidsenkern neue Informationen geliefert haben, wollte die vorliegende Metaanalyse die Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Interventionen sowohl in der Primär- wie in der Sekun-

därprävention anhand von Mortalitätsdaten untersuchen.

## Methodik

Die Autoren berücksichtigten Referenzen früherer Metaanalysen und suchten in den üblichen Quellen (MEDLINE, EMBASE, PASCAL, Cochrane) nach allen randomisierten, kontrollierten Studien, die zwischen 1965 und Juni 2003 publiziert wurden. Berücksichtigt wurden Studien mit Angabe von Mortalitätsdaten, die mit Placebo oder üblicher Betreuung verglichen wurden, randomisiert waren und eine Beobachtungszeit von mindestens sechs Monaten umfassten. Die Suche ergab 35 Studien mit Statinen, 17 mit Fibraten, 2 mit Niacin, 14 mit Omega-3-Fettsäuren und 17 mit Diätinterventionen. Die Auswertung beschränkte sich auf Studien mit mindestens 1000 Teilnehmenden pro Behandlungsgruppe, weshalb einige wenige Studien mit Policosanol, Probucool oder Knoblauch keine Berücksichtigung fanden.

## Resultate

Für die Analyse standen 97 Studien mit je beinahe 140 000 Teilnehmenden in den Behandlungs- und Kontrollgruppen zur Verfügung.

Die durchschnittliche relative Reduktion des Gesamtcholesterins betrug für Statine 20 Prozent (7–36%), für Fibrate 8 Prozent (0–14%), für Austauschharze 15 Prozent (8–24%), für Niacin 11 Prozent (8–14%), für Omega-3-Fettsäuren 2 Prozent (-2%–9%) und für Diät 10 Prozent (1–24%).

Statistisch signifikant gesenkt wurde die Gesamtmortalität unter Statinen mit einer Risk Ratio von 0,87 (95%-KI 0,81–0,94) und unter Omega-3-Fettsäuren mit einer Risk Ratio von 0,77 (95%-KI 0,63–0,94). Für Statine war dieser Effekt sowohl in der Primär- wie in der Sekundärprävention der

## Merkpunkte

- Diese Metaanalyse zu verschiedenen Modalitäten der lipidsenkenden Therapie in der Primär- und Sekundärprävention fand 97 Studien mit je fast 140 000 Teilnehmenden in den Interventions- und Kontrollgruppen.
- Die Analyse ergibt, dass Statine und Omega-3-Fettsäuren die vorteilhaftesten lipidsenkenden Interventionen sind, die gleichzeitig zu einer Senkung des Risikos für die kardiale und die Gesamtmortalität führen.
- Der potenzielle kardiale Nutzen der Fibrate wird durch eine Steigerung der Mortalität an nicht-kardialen Ursachen zunichte gemacht.
- Austauschharze und Diätinterventionen könnten das kardiale Risiko günstig beeinflussen, die Evidenz ist aber dürftig.

KHK konsistent, für Omega-3-Fettsäuren jedoch nicht in der KHK-Primärprävention. Studien mit Statinen und Fibraten von schlechterer methodologischer Qualität ergaben im Vergleich zu besseren Studien höhere Risikoreduktionen, der Unterschied war aber nicht signifikant. Bei den Studien mit Omega-3-Fettsäuren fiel eine (methodisch schlechte) Studie völlig aus dem Rahmen und widersprach den ansonsten mit dieser Substanzklasse positiven Risikoreduktionen. Nach Ausschluss

## Lipidsenkende Substanzen im Vergleich

dieser Studie lag die Risk Ratio für Omega-3-Fettsäuren bei 0,75 (95%-KI 0,65–0,87).

Die Risk Ratios für kardiale Todesfälle ergaben einen statistisch signifikanten Nutzen für Statine (0,78, 95%-KI 0,72–0,84), Harze (0,70, 95%-KI 0,50–0,99) und Omega-3-Fettsäuren (0,68, 95%-KI 0,52–0,90).

Die Risk Ratios für nichtkardiale Todesfälle waren alle nicht signifikant, ausser für Fibrate, bei denen ein erhöhtes Sterberisiko bestand (RR 1,13, 95%-KI 1,01–1,27). In einer Post-hoc-Subgruppenanalyse fanden die Autoren kein erhöhtes Risiko für Neoplasien in den Fibratstudien, die beschränkte Anzahl der entsprechenden Studien erlaubte aber keine weitere Analyse der nichtkardialen Mortalität.

### Diskussion

«Unsere Studie bestätigt den Nutzen der Statine bei der Reduktion des Gesamt- und des kardialen Mortalitätsrisikos bei Patienten mit und ohne KHK und zeigt zusätzlich, dass Omega-3-Fettsäuren die Gesamt- und die kardiale Mortalität bei Patienten mit KHK senken», stellen die Autoren vom Institut für klinische Epidemiologie Basel fest. Sie schätzen, dass in einer sekundärpräventiven Situation mit erhöhtem Risiko (jährl. Mortalitätsrate > 3%) 248 Patienten (95%-KI 170–538 Pat.) und in einer primärpräventiven Situation mit niedrigem Risiko (jährl. Mortalitätsrate < 1%) 855 Patienten (95%-KI

585–1852 Pat.) für ein Jahr mit einem Statin behandelt werden müssen, um einen Todesfall zu verhindern. In der Sekundärprävention müssten 140 Patienten (95%-KI 87–538 Pat.) mit einer Omega-3-Fettsäure für ein Jahr behandelt werden, um einen Todesfall zu verhüten.

Im Gegensatz zu diesen günstigen Einschätzungen ergab sich für Fibrate keine Senkung der Gesamtmortalität und ein erhöhtes Risiko für nicht kardiovaskuläre Todesfälle. Dieser ungünstige Aspekt war für den Einsatz verschiedener Fibrate konsistent.

Niacin und Fibrate haben ausgezeichnete Eigenschaften in der Erhöhung des HDL-Cholesterins und in der Senkung der Triglyzeride, weshalb sie in den gängigen Guidelines bei Patienten mit Hypertriglyzeridämie, hohen LDL-Cholesterinspiegeln und metabolischem Syndrom empfohlen werden. «In passender Dosierung sind Omega-3-Fettsäuren zur Reduktion der Triglyzeridspiegel ebenso effektiv wie Fibrate, sind aber mit einer Reduktion der Gesamtmortalität assoziiert», schreiben Marco Suter und Koautoren. Ergänzend stellen sie fest, dass Omega-3-Fettsäuren das Gesamtcholesterin nur ganz geringfügig verringern, weshalb der Behandlungsnutzen auf anderen Mechanismen beruhen muss. Hinweise dazu gibt es: Omega-3-Fettsäuren dürften antiarrhythmische Eigenschaften haben und zusätzlich antithrombotisch und am Endothel antientzündlich wirken.

Austauschharze und diätetische Interventionen könnten einen Nutzen bei der kardialen Mortalität haben, obwohl die statistische Aussagekraft der gepoolten Studien kaum ausreicht. Für eine Senkung der Gesamtmortalität in der Primär- und Sekundärprävention fand sich bei diesen lipidsenkenden Massnahmen aber nur geringfügige Evidenz.

«Zukünftige Studien sollten erforschen, ob Omega-3-Fettsäuren in Kombination mit Statinen zu einer zusätzlichen Reduktion der KHK-Mortalität, besonders bei Patienten mit metabolischem Syndrom, führen», wünschen sich die Autoren zum Schluss.

Marco Studer et al. (Institute for Clinical Epidemiology and Department of Internal Medicine, University Hospital Basel): *Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. Arch. Intern. Med. 2005; 165: 725–730.* ●

**Halid Bas**

Interessenlage: Die Studie wurde durch Santésuisse und durch die Gottfried- und Julia-Bangerter-Rhyner Stiftung, Bern, unterstützt. Die Autoren deklarieren keine finanziellen Interessenkonflikte.