

Statine zur Primärprävention kardiovaskulärer Krankheiten

Ergebnisse eine Cochrane-Metaanalyse und Umsetzung der Statintherapie in der Praxis

Statine senken das LDL-Cholesterin und sind in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse fest etabliert. Ob sie auch primärpräventiv eingesetzt werden sollten, wird kontrovers diskutiert. Eine kürzlich publizierte Cochrane-Metaanalyse bewertet den Einsatz von Statinen in der Primärprävention positiv.

JAMA/BMJ

Die Verschreibung von Statinen hat in den letzten Jahren stark zugenommen. Ob Statine in grossem Stil zur Primärprävention atherosklerotischer kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden sollten, darüber besteht keine Einigkeit. Kritiker argumentieren unter anderem, dass eine lebensverlängernde Wirkung der Statintherapie nicht belegt sei, und verweisen zudem auf mögliche Nebenwirkungen.

Ergebnisse der Cochrane-Metaanalyse

In einem 2013 veröffentlichten Cochrane-Review wurden 18 Studien mit

insgesamt fast 57 000 Teilnehmern analysiert, in denen Statine primärpräventiv verabreicht wurden (1). Das Durchschnittsalter der Probanden betrug 57 Jahre (28–97 Jahre), der Männeranteil lag bei 60,3 Prozent. Drei Studien, die 47 Prozent der rekrutierten Population umfassten, wurden vorzeitig abgebrochen, da eine signifikante Reduktion des primären Zielkriteriums beobachtet worden war.

Die Statine senkten das LDL-Cholesterin im Vergleich zu Placebo beziehungsweise zur Kontrollsubstanz um 39 mg/dl. Dies ging mit folgenden Ergebnissen einher:

- ❖ Reduktion der Gesamtmortalität um 14 Prozent («number needed to treat» über 5 Jahre [NNT5]: 138)
 - ❖ Reduktion der letalen/nicht letalen kardiovaskulären Erkrankungen um 25 Prozent (NNT5: 49)
 - ❖ Reduktion der koronaren Herzkrankheit um 27 Prozent (NNT5: 88)
 - ❖ Reduktion der Schlaganfälle um 22 Prozent (NNT5: 155)
 - ❖ Reduktion der koronaren Revaskularisationen um 38 Prozent (NNT5: 96).
- Die Inzidenz von Krebserkrankungen, Myalgien, Rhabdomyolysis, Leberenzymerrhöhung, Nierenfunktionsstörung und Arthritis unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen. Die Rate an Nebenwirkungen (17%) beziehungsweise Therapieabbrüchen (12%) war in beiden Gruppen vergleichbar. Lediglich Diabetes-Neumanifestationen wurden in der Statingruppe häufiger beobachtet (1). Die Ergebnisse dieses Cochrane-Reviews dürften zusammen mit weiteren aktuellen Studiendaten die Argumente der Gegner einer Statin-Primärprävention entkräften, heisst es in einem be-

Kasten 1:

Monitoring der Statintherapie in der Praxis

Als Ausgangsbefunde sollten folgende Parameter bestimmt werden:

- ❖ Gesamtcholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyzeride (Nüchternwerte)
- ❖ Blutzucker, Nierenfunktionswerte, Leberfunktionstests (Transaminasen)
- ❖ Schilddrüsenfunktionstests zum Ausschluss einer Hypothyreose als Ursache einer Dyslipidämie.

Kontrolluntersuchungen:

- ❖ Nach Angaben des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ist es nicht erforderlich, die Blutfettwerte routinemässig wiederholt zu messen.
- ❖ Die Leberfunktion sollte innerhalb von 3 Monaten nach Beginn der Statintherapie sowie nach 12 Monaten kontrolliert werden; danach nur, falls eine klinische Indikation besteht.

Kontrolle der Kreatinkinase (CK):

- ❖ Wenn Patienten über Muskelsymptome klagen (Schmerz, Schwäche): CK bestimmen.
- ❖ Wenn der Wert den oberen Normalbereich mindestens fünffach übersteigt, sollte der Patient an einen Spezialisten überwiesen werden.
- ❖ Falls der CK-Wert auf weniger als das Fünffache des oberen Normwerts erhöht ist, sollten die Symptome sorgfältig überwacht und die CK-Bestimmung einen Monat später wiederholt werden. Liegt erneut ein erhöhter Wert vor, sollte die Statindosis reduziert und der CK-Wert nach einem Monat noch einmal bestimmt werden. Ein Experte sollte hinzugezogen werden, wenn die Symptome persistieren oder die CK-Konzentration hoch bleibt.
- ❖ Bei asymptomatischen Statinanwendern sollte die CK nicht routinemässig überwacht werden

Merksätze

- ❖ Eine aktuelle Cochrane-Metaanalyse kommt zu dem Schluss, dass der primärpräventive Einsatz von Statinen im Vergleich zu Placebo mit einer Reduktion von Gesamtmortalität, gravierenden vaskulären Ereignissen und Revaskularisationen assoziiert ist.
- ❖ Die Statintherapie geht nicht mit einer erhöhten Rate an lebensbedrohlichen Nebenwirkungen (wie z.B. Krebserkrankungen) einher.

Kasten 2:**Arzneimittel, die mit Statinen interagieren können**

- ❖ Makrolidantibiotika (Erythromycin, Clarithromycin, Telithromycin)
- ❖ Antimykotika (Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol)
- ❖ Proteaseinhibitoren (Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)
- ❖ Immunsuppressiva (Ciclosporin)
- ❖ Fibrate (Gemfibrozil)
- ❖ kardiovaskuläre Medikamente (Amiodaron, Verapamil, Diltiazem, Amlodipin, Ranolazin, Warfarin)
- ❖ Antidepressiva (Nefazodon)
- ❖ andere Substanzen (Sildenafil, Danazol)

Kasten 3:**Wie wirken Statine?**

Statine hemmen die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase, die für die Cholesterinbiosynthese von Bedeutung ist. Dadurch sinken die LDL-Cholesterin-Spiegel und das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Darüber hinaus weisen Statine antiinflammatorische Eigenschaften auf, sie verbessern die Endothelfunktion und reduzieren die Thrombusbildung. Derzeit ist jedoch nicht abschliessend geklärt, ob diese Effekte unabhängig von der Cholesterinsenkung auftreten und ob sie das kardiovaskuläre Risiko senken.

gleitenden Editorial (2): Statine werden von korrekt selektierten Personen gut vertragen. Sie reduzieren sowohl die Gesamtmortalität als auch atherosklerotische kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen mit niedrigem Risiko. Bedenken hinsichtlich der Therapiekosten sind nicht mehr relevant, da derzeit mehrere Statine als Generika zur Verfügung stehen. Tatsächlich ergaben aktuelle Berechnungen, dass Statine kosteneffektiv sind und bei Menschen mit niedrigerem Risiko sogar Kosten sparen können (2).

Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen mit Statinen in der Praxis

Wann sollte ein Statin gegeben werden?
Die Leitlinie des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) empfiehlt, vor Beginn einer Statintherapie die kardiovaskulären Risikofaktoren

des Patienten sorgfältig zu erfassen und auch sekundäre Ursachen einer Dyslipidämie in Betracht zu ziehen (siehe *Kasten 1*). Zunächst müssen die Patienten über den Umgang mit modifizierbaren Risikofaktoren beraten werden (3).

Nach NICE-Kriterien sollten Patienten mit einem Zehnjahresrisiko für kardiovaskuläre Erkrankungen von 20 Prozent oder mehr eine Statintherapie erhalten. Jedoch können auch Menschen mit einem niedrigeren kardiovaskulären Risiko von einer Statintherapie profitieren. Die neue Leitlinie des American College of Cardiology/der American Heart Association (ACC/AHA) empfiehlt eine Statinbehandlung für Personen ab einem Zehnjahresrisiko von 7,5 Prozent.

Wie sicher sind Statine?

Der Einsatz von Statinen bei Patienten mit niedrigem kardiovaskulärem Risiko stand in der Kritik, und es wurde argumentiert, dass der Nutzen der Statine die möglichen Nachteile nicht überwiegt. Doch belegen aktuelle Untersuchungen, dass die Gesamtmortalität von Statinanwendern ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung reduziert ist. Dies indiziert, dass etwaige unbeabsichtigte lebensbedrohliche Effekte durch die günstige Wirkung von Statinen auf kardiovaskuläre Erkrankungen mehr als ausgeglichen werden. Früher geäusserte Bedenken hinsichtlich eines möglichen Malignomrisikos haben sich als unbegründet erwiesen. Statine können eine Myositis verursachen (≥ 10 -fache Erhöhung des Normalwerts der Kreatinkinase). In grossen Beobachtungsstudien wurde die «number needed to harm» für eine Myositis im Zusammenhang mit einer Statintherapie mit 90 beziehungsweise 250 angegeben. Eine Rhabdomyolyse – eine Extremform der Myositis – kann durch Statine verursacht werden, tritt jedoch sehr selten auf. Myositis und andere unerwünschte Wirkungen werden bei aggressiver Cholesterinsenkung mit potenteren Statinen wie Rosuvastatin oder bei höheren Statindosen (z.B. bei Verdoppelung der üblichen Dosierungen) häufiger beobachtet (3).

Statine sind mit einem erhöhten Risiko für Typ-2-Diabetes assoziiert. Eine grössere Metaanalyse, in der Studien zur Primär- und Sekundärprävention

berücksichtigt wurden, ergab, dass eine vierjährige Statinbehandlung von 255 Personen 1 Diabetesfall verursachen würde, wobei allerdings im gleichen Zeitraum mehr als 5 gravierende vaskuläre Ereignisse vermieden würden.

Bei einer präventiven Behandlung mit Statinen dürften viele Patienten nicht bereit sein, irgendwelche Beeinträchtigungen in Kauf zu nehmen. Deshalb wird der breitere Einsatz von Statinen nicht zuletzt von der Nutzen-Risiko-Abwägung der Anwender abhängen (3).

Gegenanzeigen, Vorsichtsmassnahmen und Wechselwirkungen

Beachtet werden müssen Kontraindikationen gegen eine Statintherapie:

- ❖ Schwangerschaft
- ❖ Stillzeit
- ❖ frühere Hypersensitivitätsreaktion gegenüber Statinen
- ❖ aktive Lebererkrankung
- ❖ Niereninsuffizienz
- ❖ starker Alkoholkonsum.

Amerikanische und britische Behörden haben einen Sicherheitshinweis erlassen, der eine Kontrolle der Blutzuckerwerte bei Statinanwendern mit erhöhtem Diabetesrisiko vorsieht. Jedoch sollte Patienten mit bekanntem Diabetes eine Statintherapie nicht vorenthalten werden, da diese ein hohes kardiovaskuläres Risiko aufweisen.

Statine werden durch das Zytochrom-P-450-Isoenzymssystem metabolisiert. Deshalb kann es zu Medikamenteninteraktionen mit anderen Substanzen kommen, die ebenfalls durch dieses System verstoffwechselt werden (siehe *Kasten 2*). Patienten mit Nephropathie, HIV-Infektion oder nach Organtransplantation können für Arzneimittelinteraktionen anfälliger sein (3). Patienten, die mit Simvastatin behandelt werden, sollten auf den Genuss von Grapefruitsaft verzichten. ❖

Andrea Wülker**Quellen:**

1. Taylor FC et al.: Statin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *JAMA* 2013; 310(22): 2451–2452.
2. Robinson JG: Accumulating evidence for statins in primary prevention. *JAMA* 2013; 310(22): 2405–2406.
3. Ebrahim S et al.: Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *BMJ* 2014; 348: g280

Interessenkonflikte: Ein Teil der Autoren gibt an, Gelder von Pharmaunternehmen oder nationalen Institutionen erhalten zu haben.