

Statine, Omega-3-Fettsäuren und die Polypille

Praxisrelevante Neuigkeiten zur kardiovaskulären Prävention

Auch der Jahreskongress der American Heart Association (AHA) wurde wegen der Coronaviruspandemie komplett ins Internet verlegt. In Bezug auf die kardiovaskuläre Prävention waren drei Themen für die Praxis besonders interessant: der Noceboeffekt von Statinen, die kardiovaskuläre Präventionspolypille und der umstrittene kardiovaskuläre Nutzen von Omega-3-Fettsäure-Supplementen.

Statine als Nocebo

Der Noceboeffekt spielt offenbar eine grosse Rolle, wenn über Beschwerden wegen der Einnahme eines Statins geklagt wird: Auf 90 Prozent wird er von den Autoren der SAMSON-Studie aus England beziffert (1).

In ihre von der British Heart Foundation finanzierte Studie nahmen sie 60 Probanden auf, die 1 Jahr lang nach dem Zufallsprinzip abwechselnd je 1 Monat lang ein Statin (Atorvastatin 20 mg), ein Placebo oder gar keine Tablette einnahmen. Jeder Proband erhielt dafür ein Set mit 12 gleich aussehenden Tablettenbehältern (4 mit Statin, 4 mit Placebo, 4 ohne Tabletten in zufälliger, individueller Reihenfolge nummeriert), sodass jeder Proband gleichzeitig seine eigene «Kontrollgruppe» war.

49 Teilnehmer blieben bis zum Ende der 12 Monate dabei, 10 brachen vorzeitig ab, und 1 ging im Follow-up verloren. Über eine Smartphone-App protokollierten die Probanden jeden Tag die Schwere ihrer Symptome, von 0 (keine Symptome) bis 100 (die schwersten Symptome, die man sich vorstellen kann), oder sie meldeten gegebenenfalls, dass sie die Tabletteneinnahme wegen Nebenwirkungen im laufenden Monat gestoppt hatten.

Während der tabletteneinnahmefreien Monate betrug der mittlere Symptomscore 8,0 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 4,7–11,3). In den Placebomonaten waren es 15,4 Punkte (95%-KI: 12,1–18,7; $p < 0,001$ im Vergleich mit tabletteneinnahmefreien Monaten) und in den Statinmonaten 16,3 (95%-KI: 13–19,6; $p < 0,001$ im Vergleich mit tabletteneinnahmefreien Monaten). Vergleich man Statinmonate mit Placebomonaten, zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Beschwerden.

Bereits die Tatsache, eine Tablette einzunehmen, die ein Statin enthalten könnte, reichte aus, um 90 Prozent der Beschwerden zu erklären. Alle Teilnehmer wurden am Ende der Studie über ihre persönlichen Resultate informiert. Danach begannen 30 von ihnen wieder mit der Einnahme von Statinen, 4 planten, damit wieder zu beginnen, und die anderen lehnten das Medikament weiterhin ab.

Fazit für die Praxis: Prof. Donald M. Lloyd-Jones, Chairman der wissenschaftlichen Sessions am AHA-Kongress 2020, und Prof. Ulrich Laufs, Leitender Kardiologe am Universitätsklinikum Leipzig, betonen, dass die Beschwerden eines Patienten aufgrund von Statinen ernst genommen werden müssten, auch wenn sie möglicherweise auf einem Noceboeffekt beruhen. «Die Beschwerden, die der Patient berichtet, sind real!», sagte Laufs: «Es geht darum, dem Patienten zu zeigen, dass in den meisten Fällen nicht die Statine kausal verantwortlich sind. Zunächst sollten die Statine pausiert werden. Wenn die Symptome nach 2 bis 3 Wochen persistieren, müssen Differenzialdiagnosen abgeklärt werden. Bei Regredienz der Beschwerden ist der nächste Schritt die Re-Exposition mit einem anderen Statin in niedriger Dosierung, die dann alle 4 bis 8 Wochen langsam gesteigert wird, bis die maximal verträgliche Dosis erreicht ist. Dann wird das LDL-Cholesterin kontrolliert, und falls der Zielwert nicht erreicht wird, stehen Kombinationstherapien zur Verfügung.»

Streit um Omega-3-Präparate

Die wohl heftigsten Diskussionen, zumindest aus Sicht der Prävention, seien am AHA-Kongress um die Omega-3-Fettsäuren geführt worden, so Laufs: «Da wurde mit harten Bandagen gekämpft!» Bis vor Kurzem war für viele dieses

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Eine Statinunverträglichkeit könnte in 9 von 10 Fällen auf einem Noceboeffekt beruhen.
- ▶ Omega-3-Fettsäuren vermindern nicht das Risiko für Vorhofflimmern; in Studien zeigte sich, dass das Risiko eher erhöht wird.
- ▶ Der anderweitige kardiovaskuläre Nutzen von Omega-3-Fettsäure-Präparaten bleibt umstritten.
- ▶ Bei zuvor unbehandelten Personen mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko konnte eine Polypille (Statin, Beta-blocker, Diuretikum, ACE-Hemmer) plus ASS das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse vermindern, allerdings in einem geringeren Ausmass als erhofft.

Kasten 1:

REDUCE-IT: Wirksames Verum oder fragwürdiges Plazebo?

In diese 2018 publizierte und vom Hersteller Amarin Pharma finanzierte Studie wurden rund 8000 Probanden mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko aufgenommen: Statinmedikation und erhöhte Triglyzeridwerte (1,52–5,63 mmol/l) sowie kardiovaskuläre Erkrankung, Diabetes oder andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Für etwa 70 Prozent der Studienteilnehmer handelte es sich um eine Situation der Sekundärprävention (2).

Zum primären Endpunkt zählten kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation und instabile Angina pectoris. Das Follow-up dauerte im Mittel 5 Jahre. In diesem Zeitraum trat eines der genannten Ereignisse bei 17,2 Prozent der Probanden mit Icosapent-Ethyl und bei 22 Prozent mit Plazebo auf (Hazard Ratio [HR]: 0,75; 95%-KI: 0,68–0,83; $p < 0,001$). Das absolute Risiko sank um 4,8 Prozent, das relative um 25 Prozent, die «number needed to treat» wurde mit 21 beziffert.

Bis heute wird kontrovers diskutiert, ob das Mineralöl in der REDUCE-IT-Studie dazu geführt haben könnte, Lipid- und Entzündungsparameter in der Plazebogruppe zu verschlechtern, sodass das Verum umso heller strahlte.

Die FDA schien sich daran nicht zu stören und erteilte dem Icosapent-Ethyl-Präparat (Vascepa®) Ende 2019 die Zulassung in den USA als Add-on zu einer optimalen Statintherapie bei Patienten mit erhöhten Triglyzeridwerten ($> 1,7$ mmol/l) (7). In Europa und in der Schweiz ist das Präparat derzeit nicht zugelassen (Stand: 31.12.2020).

Thema erledigt, denn Präparate mit Omega-3-Fettsäuren wie Eicosapentaensäure (EPA) und Docosahexaensäure (DHA) hatten entgegen den in sie gesetzten Hoffnungen in vielen Studien keinen kardiovaskulären Präventionseffekt. Doch dann wurden vor zwei Jahren die Resultate der REDUCE-IT-Studie bekannt, die mit einem hoch dosierten EPA-Ethylester (Icosapent-Ethyl, 4 g pro Tag) und mit Mineralöl (!) als Plazebo durchgeführt wurde (2) (s. *Kasten 1*).

Zwei Studien zu Omega-3-Fettsäuren, die am AHA-Kongress 2020 vorgestellt wurden, haben die Diskussion um deren Nutzen im Sinne einer kardiovaskulären Prävention nun erneut entfacht. Die erste war die STRENGTH-Studie mit rund 13 000 Probanden (3). Sie ähnelte der REDUCE-IT-Studie, denn auch hier wurden Probanden mit einem hohen kardiovaskulären Risiko und hohen Triglyzeridwerten (2,0–5,6 mmol/l) aufgenommen, und der primäre Endpunkt war fast identisch definiert (kardiovaskulär bedingter Tod, Herzinfarkt, Schlaganfall, koronare Revaskularisation und Hospitalisierung wegen instabiler Angina pectoris). Die Behandlung bestand in der STRENGTH-Studie ebenfalls aus hoch dosierten Omega-3-Fettsäuren (4 g pro Tag), einer Mischung aus EPA und DHA. Auch das Plazebo war ein anderes, nämlich Maiskeimöl. Die STRENGTH-Studie wurde von AstraZeneca finanziert und Anfang 2020 vorzeitig abgebrochen, weil sich bezüglich der Endpunkte kein Unterschied zwischen der Verum- und der Plazebogruppe abzeichnete.

Dr. A. Michael Lincoff, Cleveland Clinic, Ohio, USA, präsentierte die Daten am AHA-Kongress und ging ausführlich auf

mögliche Gründe für die unterschiedlichen Resultate der Studien STRENGTH und REDUCE-IT ein. Mit Icosapent-Ethyl wurden höhere EPA-Plasmaspiegel erreicht als mit der EPA/DHA-Mischung. Spielte das eine entscheidende Rolle, oder lagen die unterschiedlichen Resultate vielleicht auch darin begründet, dass in der REDUCE-IT-Studie der Anteil der Probanden in Sekundärprävention höher (71 vs. 56%) und somit ein Effekt eher nachweisbar war? Oder war am Ende doch die Wahl des Plazebos ausschlaggebend? Während in der STRENGTH-Studie mit dem Plazebo Maiskeimöl die Triglyzeride ($-0,9\%$), das LDL-C ($-1,1\%$), das Apolipoprotein B (-1%) und das hsCRP ($-6,3\%$) sanken, stiegen diese Parameter in der Plazebogruppe mit Mineralöl in der REDUCE-IT-Studie an (Triglyzeride $+2,2\%$; LDL-C $+10,2\%$; Apo-B $+7,5\%$; hsCRP $+32\%$).

Die zweite negative Omega-3-Fettsäure-Studie am AHA-Kongress war die OMEMI-Studie (4). Hier ging es um die Sekundärprävention nach einem Herzinfarkt bei Patienten im Alter von 70 bis 82 Jahren (Mittelwert der Triglyzeride: $1,25 \pm 0,7$ mmol/l). Die Patienten begannen 2 bis 8 Wochen nach dem Infarkt mit der Einnahme von 1,8 g Omega-3-Fettsäuren (930 mg EPA, 660 mg DHA) oder Plazebo (Maiskeimöl). Zum kombinierten primären Endpunkt gehörten nicht tödlicher Herzinfarkt, ungeplante Revaskularisation, Schlaganfall, Gesamtmortalität und Spitalaufnahme wegen Herzinsuffizienz innert 2 Jahren. Auch hier zeigte sich kein Unterschied zwischen der Verum- und der Plazebogruppe.

Fazit für die Praxis: Der tatsächliche Nutzen von Omega-3-Fettsäuren zur allgemeinen kardiovaskulären Prävention bleibt umstritten, ebenso die Frage, ob reine EPA besser ist als EPA/DHA-Kombinationen. Auch die Frage, ob die Vorteile der reinen EPA in der bis anhin einzigen kontrollierten und deutlich positiven Studie möglicherweise (auch) den negativen Folgen des dort verwendeten Mineralöls als Plazebo zuzurechnen sein könnten, wird weiterhin kontrovers diskutiert: «Wir brauchen eine neue Studie mit purer, hoch dosierter EPA, Maiskeimöl als Plazebo und idealerweise einem dritten Studienarm mit einer EPA-DHA-Kombination», fasste AHA-Chairman Lloyd-Jones den aktuellen Stand zusammen.

Klar ist bis anhin nur, dass Omega-3-Fettsäuren zur Prävention des Vorhofflimmerns nicht geeignet sind (s. *Kasten 2*), sondern dieses Risiko bei Personen mit kardiovaskulären Risikofaktoren sogar eher erhöhen.

Polypille plus ASS: Top oder Flop?

Um kardiovaskuläre Primärprävention mit einer Polypille ging es in der internationalen Polycap-Studie 3 (TIPS-3) mit einem Kombinationspräparat aus 40 mg Simvastatin, 100 mg Atenolol, 25 mg Hydrochlorthiazid und 10 mg Ramipril. Finanziert wurde die Studie vom Wellcome Trust, von Cadila Pharmaceuticals sowie von Gesundheitsbehörden und Instituten aus Kanada, Kolumbien und den Philippinen (5).

Obwohl die Risikoreduktion in der Studie niedriger ausfiel, als man sich das erhofft hatte, ist die Polypille plus Acetylsalicylsäure (ASS) für den Studienleiter, Prof. Salim Yusuf, McMaster University, Hamilton, Kanada, sinnvoll im Sinne einer kardiovaskulären Primärprävention. Sie sei trotzdem eine gute und kostengünstige Strategie, um kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit zu vermindern (6).

Kasten 2:

Omega-3-Fettsäuren schützen nicht vor Vorhofflimmern – im Gegenteil

Früher hatte man gehofft, mithilfe von Omega-3-Fettsäuren Vorhofflimmern verhindern zu können. Das ist nach heutigem Stand des Wissens definitiv nicht der Fall.

Bereits in der REDUCE-IT-Studie war aufgefallen, dass Vorhofflimmern bei den Probanden mit hoch dosiertem Icosapent-Ethyl statistisch signifikant häufiger war als unter Placebo (5,3 vs. 3,9%; $p = 0,003$). Auch in der Studie STRENGTH mit hoch dosiertem EPA/DHA war das der Fall (2,2 vs. 1,3%), wobei die Autoren hier auch eine Hazard Ratio (HR) angaben (HR: 1,69; 95%-KI: 1,29–2,21; $p < 0,001$) und eine «number needed to harm» von 114.

Auch in der Studie VITAL Rhythm (8) habe sich keinerlei Nutzen von Omega-3-Fettsäuren in Bezug auf die Primärprävention eines erstmaligen Vorhofflimmerns gezeigt, berichtete Prof. Christine M. Albert, Präsidentin der Heart Rhythm Society, am AHA-Kongress. Die Studienteilnehmer, Männer ab 50 und Frauen ab 55 Jahren ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs oder Vorhofflimmern in der Vorgeschichte, nahmen 1 g Omega-3-Fettsäuren pro Tag ein (460 mg EPA und 380 mg DHA) und/oder 2000 IU Vitamin D₃ beziehungsweise Placebo. Das Follow-up dauerte median 5 Jahre.

Fazit für die Praxis: Nachdem sich bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eher ein Trend zur Häufung von Vorhofflimmern unter den Omega-3-Fettsäuren gezeigt habe, belege die VITAL-Rhythm-Studie, dass auch in der Primärprävention keine Verminderung von Vorhofflimmern durch diese Substanzen zu erwarten sei, kommentierte Prof. Gerhard Hindricks, Abteilung für Rhythmologie am Herzzentrum Leipzig, die Studienresultate.

In die Studie aufgenommen wurden Männer und Frauen ohne kardiovaskuläre Erkrankungen, aber mit einem mittleren kardiovaskulären Risiko: Männer ab 50 und Frauen ab 55 Jahren mit einem Interheart-Risikoscore (IHRS) ≥ 10 sowie Männer und Frauen ab 65 Jahren mit einem IHRS ≥ 5 . Insgesamt wurden 5713 Personen randomisiert, 2852 in die Placebo- und 2861 in die Polypillengruppe. Innerhalb dieser beiden Gruppen wurde dann nochmals 1:1 randomisiert in Gruppen mit oder ohne ASS (75 mg/tgl.). Dieses faktorielle Studiendesign erlaubte gleich mehrere Vergleiche: Polypille vs. Placebo, Polypille plus ASS vs. Polypille ohne ASS, ASS allein vs. Placebo und so weiter. Die mittlere Follow-up-Dauer betrug 4,6 Jahre.

Als primärer Endpunkt zählten kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Reanimation nach Herzstillstand, Herzversagen oder Revaskularisierung. Mit der Polypille erlitten 4,4 Prozent der Teilnehmer eines dieser Ereignisse. Mit Placebo waren es 5,5 Prozent. Die absolute Risikoreduktion betrug 1,1 Prozent, die relative Risikoreduktion 21 Prozent. Ähnlich sieht es aus, wenn man nur kardiovaskulären Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall betrachtet: 3,9 Prozent mit Polypille und 4,9 Prozent mit Placebo.

ASS allein bewirkte bei allen Endpunkten keinen Unterschied. Wurde ASS aber parallel mit der Polypille verabreicht, zeigte sich ein Unterschied sowohl im primären Endpunkt (4,1 vs. 5,8%) als auch in der Kombination kardiovaskulärer Tod, Herzinfarkt oder Schlaganfall (3,6 vs. 5,3%).

Die absolute Risikoreduktion betrug hier 1,7 Prozent, die relative Risikoreduktion rund 30 Prozent.

Fazit für die Praxis: Prof. Mitch Elkind von der Columbia University New York, Präsident der AHA, sagte, dass derartige Polypillen künftig im Sinne der Public Health eine Rolle spielen könnten, wobei die optimale Kombination noch zu klären sei. Besonders interessant war für Elkind das positive Resultat für ASS «on top», weil der Stellenwert von ASS in der kardiovaskulären Prävention in der letzten Zeit erheblich gesunken sei. AHA-Chairman Lloyd-Jones gab zu bedenken, dass die meisten Teilnehmer der Studie, mit Ausnahme von 131 Personen aus Kanada, aus Ländern mit einem mittleren Durchschnittseinkommen stammten, wie Indien, den Philippinen oder Kolumbien. Es sei nicht erstaunlich, dass ASS in diesem Setting, das heißt bei Personen, die noch nie wegen kardiovaskulärer Risikofaktoren behandelt wurden, einen Zusatzeffekt bewirken könne, wenn es gleichzeitig mit Blutdruck- und Lipidsenkern verabreicht werde. Aber: Das sei in Ländern wie den USA oder in Europa anders, weil ASS dort dank einer bereits bestehenden guten Blutdruck- und Lipidkontrolle kaum noch einen zusätzlichen Nutzen entfalten könne.

Für den deutschen Kardiologen Laufs ändert sich nach dieser Studie nichts Wesentliches bezüglich ASS zur kardiovaskulären Prävention: Es bleibe bei dem Kontinuum, dass bei einem niedrigen kardiovaskulären Risiko keine Indikation für ASS zur Primärprävention bestehe, während die sekundäre Prävention eine klare Indikation für ASS sei. In einem mittleren bis hohen Risikobereich könne ASS bei einem Kollektiv wie in der TIPS-3-Studie hingegen offenbar doch sinnvoll sein. ▲

Renate Bonifer

Quellen:

American Heart Association: Scientific Sessions 2020. 13. bis 17. November, 2020. A virtual experience. <https://professional.heart.org/es/meetings>; abgerufen am 18. Dezember 2020.

AHA Scientific Sessions 2020: Late-breaking Science Wrapup. <https://www.youtube.com/watch?v=vizYbgmdms&feature=youtu.be>; abgerufen am 18. Dezember 2020.

Videokonferenz von Experten der Universitätsklinik und des Herzzentrums Leipzig: Expertenrückblick auf den AHA- und TCT-Kongress – das Wichtigste für Ihre Praxis. www.kardiologie.org; abgerufen am 17. Dezember 2020.

Literatur:

- Wood FA et al.: N-of-1 trial of a statin, placebo, or no treatment to assess side effects. *N Engl J Med* 2020; 383(22): 2182–2184.
- Bhatt DL et al.; REDUCE-IT Investigators: Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380(1): 11–22 (online first Nov 10th, 2018).
- Nicholls SJ et al.: Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 324(22): 2268–2280.
- Kalstad AA et al.; OMEMI investigators: Effects of n-3 fatty acid supplements in elderly patients after myocardial infarction: a randomized controlled trial. *Circulation* 2020; epub ahead of print Nov 15th 2020.
- Yusuf S et al.: Polypill with or without aspirin in persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2020; epub ahead of print Nov 13th 2020.
- Präsentation von S. Yusuf am AHA 2020: <https://www.phri.ca/tips-3-results-at-aha-2020/>; abgerufen am 18. 12. 2020.
- Pressemitteilung der FDA zur Zulassung von Vascepa® vom 13. Dezember 2019; <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-use-drug-reduce-risk-cardiovascular-events-certain-adult-patient-groups>; abgerufen am 23.12.2020.
- Albert CM et al.: The vital rhythm trial: omega-3 fatty acid and vitamin D supplementation in the primary prevention of atrial fibrillation. Session: Heart failure and atrial fibrillation: vitamins, minerals, nutrients and more. AHA Congress, Nov 13th 2020.