

## Statine zur Schlaganfallsekundärprävention

# Wem nützt eine intensive LDL-C-Senkung?

**Um den Nutzen und die Risiken einer intensivierten statinbasierten LDL-Cholesterin-Senkung zur Sekundärprophylaxe bei Patienten mit erlittenem Schlaganfall näher zu beleuchten, hat eine taiwanisch-amerikanische Arbeitsgruppe einen systematischen Review mit Metaanalyse durchgeführt.**

*JAMA Neurology*

Erhöhte Serumkonzentrationen an LDL-Cholesterin (LDL-C; LDL: low-density lipoprotein) gelten als Risikofaktor für kardiovaskuläre (CV) Erkrankungen einschliesslich ischämischen Schlaganfalls. Bei Patienten, die bereits einen ischämischen Schlaganfall erlitten haben, ist ein höherer LDL-C-Wert mit einem erhöhten Risiko für das nachfolgende Auftreten eines schwerwiegenden CV-Ereignisses (major cardiovascular events, MACE) assoziiert. Im Vergleich zu einer weniger intensiven vermindert eine intensivere statinbasierte LDL-C-senkende Therapie bei Patienten mit atherosklerotischer CV-Erkrankung das Risiko für MACE. Allerdings sind die aus Studien zur Schlaganfallsekundärprävention vorliegenden Ergebnisse zur LDL-C-Senkung mittels Statinen nicht durchweg einheitlich. Darüber hinaus gehen die antithrombotischen Effekte der Statine, die zusätzlich vor ischämischen Ereignissen schützen können, möglicherweise mit einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall einher. Unter zusätzlicher Gabe von Cholesterinabsorptions- (z. B. Ezetimibe [EZE]) oder PCSK9-Hemmern (PCSK9-I; PCSK9: Proproteinconvertase Subtilisin/Kexin Typ 9) waren in klinischen Studien im Vergleich zur alleinigen Statintherapie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder atherosklerotischer CV-Erkrankung weniger MACE und Schlaganfälle zu verzeichnen. Ob EZE oder PCSK9-I als Add-on aber auch bei Patienten mit erlittenem Schlaganfall von Nutzen sind, ist bislang nicht erwiesen.

### Diverse Therapiestrategien im Vergleich

Vor diesem Hintergrund wurde mit einem kürzlich publizierten systemati-

sch Review mit Metaanalyse (1) nun versucht, den Zusammenhang einer intensiveren im Vergleich mit einer weniger intensiven statinbasierten LDL-C-Senkung mit der Sekundärprävention von Schlaganfällen weiter aufzuklären. Von den 37 nach umfangreicher Literaturrecherche identifizierten randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) konnten nach Abgleich mit den Einschlusskriterien schliesslich 11 mit insgesamt 20 163 Patienten (davon 67% männlich, Durchschnittsalter: 64,9 Jahre) mit in der Vergangenheit erlittenem Schlaganfall für die finale Auswertung herangezogen werden. Davon hatten 6 RCT Statine versus kein Statin, 3 mehr Statine oder EZE versus weniger Statine/EZE (davon je 1 RCT mit EZE + Simvastatin [SIM] vs. Placebo + SIM, mit intensiver vs. leitliniengemässer statinbasierter Lipidsenkung, mit niedrigem [LDL-C < 70 mg/dl bzw. < 1,81 mmol/l] vs. höherem Therapieziel [LDL-C: 90–110 mg/dl bzw. 2,33–2,84 mmol/l] und 2 PCSK9-I plus Statine versus Placebo plus Statine verglichen. Die Nachbeobachtungsdauer betrug im Schnitt 4 Jahre. Primärer Endpunkt war das Wiederauftreten eines Schlaganfalls, sekundäre Endpunkte umfassten MACE und hämorrhagische Schlaganfälle.

### Intensive LDL-C-Senkung mit Vorteilen bei Atherosklerose

Die Analyse der Daten ergab, dass eine intensivere im Vergleich zu einer weniger intensiven statinbasierten LDL-C-Senkung bei Patienten mit erlittenem Schlaganfall mit einem um 12 Prozent verminderten Risiko für ein neuerliches Schlaganfallereignis (absolutes Risiko: 8,1 vs. 9,3%; relatives Risiko [RR]: 0,88) und einem um 17 Prozent niedrigeren Risiko für MACE (absolutes Risiko: 13,9 vs. 16,7%; RR: 0,83) einhergeht. Dabei ergaben sich hinsichtlich

des Nutzens der intensiveren LDL-C-Senkung mit den jeweils dazu eingesetzten verschiedenen Strategien (Statine vs. kein Statin, mehr vs. weniger Statine oder EZE, PCSK9-I + Statine vs. Placebo + Statine) keine statistisch relevanten Unterschiede. Das Risiko für hämorrhagische Schlaganfälle war unter der intensiveren Therapie allerdings um 46 Prozent erhöht. Darüber hinaus waren bei intensiverer Senkung zwar auch weniger ischämische Schlaganfallereignisse (Risikoreduktion: 18%) und Herzinfarkte zu verzeichnen, allerdings zeigte sich darunter ein erhöhtes Risiko für neu aufgetretenen Diabetes mellitus. Eine Subgruppenanalyse der Daten liess erkennen, dass die Vorteile der intensiveren statinbasierten LDL-C-Senkung bezüglich Schlaganfallprävention in denjenigen RCT zum Tragen kamen, in denen bei sämtlichen Patienten Hinweise auf Atherosklerose bestanden (RR: 0,79), nicht aber in den RCT, die mehrheitlich Patienten ohne Hinweise auf Atherosklerose eingeschlossen hatten (RR: 0,95). Angesichts dessen und des potenziell erhöhten Risikos für hämorrhagische Schlaganfälle schlussfolgern die Autoren sowohl der Metaanalyse als auch des begleitenden Editorials (2), dass eine intensive statinbasierte LDL-C-Senkung nach erlittenem Schlaganfall eher nur bei Patienten mit bestehender Atherosklerose gerechtfertigt ist. **RABE ▲**

1. Lee M et al.: Association Between Intensity of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Reduction With Statin-Based Therapies and Secondary Stroke Prevention: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Neurol.* 2022; doi:10.1001/jamaneurol.2021.5578.
2. Leys D et al.: Low-Density Lipoprotein Cholesterol Level After a Stroke-Reducing It by Any Means. *JAMA Neurol.* 2022; doi:10.1001/jamaneurol.2021.5586.

Interessenlage: Die Autoren der referierten Metaanalyse haben keinerlei Interessenkonflikte deklariert.