

Kontroverse Lipidsenkung

Bei wem eine Cholesterinsenkung sinnvoll ist

In den letzten 30 Jahren sind die LDL-Cholesterin-Zielwerte für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko nahezu halbiert worden. Dafür gibt es mehrere Gründe. Zum einen verfolgen die ambitionierten Lipidziele die Reduktion der Lipidexposition über die ganze Lebensspanne, um so einer Entstehung von Läsionen möglichst vorbeugen zu können. Zum anderen wurden in dieser Zeit auch immer potentere Lipidsenker entwickelt, die dieses Ziel realisierbar machen. Wie, womit und bei wem therapiert und ob bei Menschen über 70 Jahren gleich strikt verfahren werden soll, erklärten Experten am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie (SSC) in Basel.

Gemäss den derzeitigen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) liegen die Zielwerte für LDL-Cholesterin (LDL-C) für Patienten mit einem tiefen 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis < 1% (SCORE-Chart [1]) bei 3,0 mmol/l, für Patienten mit einem moderaten Risiko (SCORE: 1–5%) oder für Patienten mit Diabetes bei 2,6 mmol/l, wie Dr. Baris Gencer, Kardiologie, Universitätsspital Genf, berichtete. Für Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko gilt ein LDL-C-Zielwert von 1,8 mmol/l. Das sind Patienten mit einem 10-Jahresrisiko für ein kardiovaskuläres Ereignis zwischen 5 und 10% (SCORE), erhöhten Cholesterin- (> 8 mmol/l) oder LDL-C-Werten (> 4,9 mmol/l) oder einem Blutdruck von > 180/110 mmHg, einer familiären Hypercholesterinämie, einer mittelschweren chronischen Nierenerkrankung (eGFR [geschätzte glomeruläre Filtrationsrate] 30–59 ml/min/1,73 m²), Typ-2-Diabetes mit seit > 10 Jahren mit oder ohne Organschaden (2). Bei Patienten mit sehr hohem Risiko (SCORE > 10%) und atherosklerotisch bedingter kardiovaskulärer Erkrankung (ASCVD), familiärer Hypercholesterinämie, chronischer Nierenerkrankung (eGRF < 30 ml/min/1,73 m²), Diabetes mit bereits eingetretenem Organschaden oder einem Typ-1-Diabetes seit > 20 Jahren liegt der LDL-C-Zielwert bei 1,4 mmol/l.

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Lebenszeit-LDL-Exposition möglichst tief halten.
- ▶ LDL-C so aggressiv wie möglich behandeln.
- ▶ Für eine effiziente Therapie sollten Kombinationen von Lipidsenkern verwendet werden.
- ▶ Bei älteren Patienten den Nutzen gegen das Risiko abwägen.

Was die AGLA empfiehlt

Die Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose (AGLA) empfiehlt in ihren Guidelines von 2023 bei einem tiefen kardiovaskulären Risiko und einem LDL-C-Wert < 2,6 mmol/l lediglich eine Lebensstilberatung. Ist das kardiovaskuläre Risiko allerdings moderat, soll auch bei einem LDL-C-Wert < 2,6 mmol/l zusätzlich eine Statintherapie erwogen werden (3).

Eine alternative Behandlung über spezielle Lebensmittel ist gemäss Gencer wenig zielführend, denn im Vergleich zu Rosuvastatin, das eine LDL-C-Senkung von 38 Prozent bewirkt, bringen spezielle Nahrungsmittel wie roter Reis, pflanzliche Steroide und Fischöl eher bescheidene Reduktionen (–6,6%, –4,4% bzw. –3,4%) (4).

Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko soll das LDL-C gemäss AGLA-Guidelines mit einem hochwirksamen Statin (Rosuvastation, Pitavastatin, Atorvastatin) auf < 1,8 mmol/l und um $\geq 50\%$ des Ausgangswerts gesenkt werden (3). Kann das damit nicht erreicht werden, muss eine allfällige familiäre Hypercholesterinämie (FH) abgeklärt werden. Im positiven Fall soll mit Ezetimibe und bei ungenügendem Erfolg mit einem PCSK9-Hemmer oder Bempedoinsäure auf $\leq 2,6$ mmol/l gesenkt werden. Ist die FH negativ, kommt zum Statin zusätzlich Ezetimibe zum Einsatz.

Bei Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko soll das LDL-C gemäss AGLA auf < 1,4 mmol/l und um $\geq 50\%$ Prozent gesenkt werden. Ist das mit einem hochwirksamen Statin nicht möglich, kann ohne Vorliegen einer ASCVD die Zugabe von Ezetimibe helfen. Bei einer manifesten ASCVD gilt ein Zielwert von $\leq 1,4$ mmol/l, der mit einer zusätzlichen Gabe von Ezetimibe erreicht werden soll. Bleibt das ohne Erfolg, sind PCSK9-Hemmer oder Bempedoinsäure eine zusätzliche Option.

Auch der Zeitpunkt des Therapiebeginns hat einen Einfluss auf künftige kardiovaskuläre Ereignisse, wie sich in der vordefinierten Subanalyse der FOURIER-Studie mit dem PCSK9-Hemmer Evolocumab zeigte. Wurde dieser innerhalb

Tabelle:

Zu erwartende LDL-Reduktion mit verschiedenen Therapien

Lipidsenker	Beispiel	LDL-C-Reduktion
Statine, hochpotent	Atorvastatin 40–80 mg/Tag Rosuvastatin 20–40 mg/Tag	≥ 50%
Ezetimibe	Ezetimibe 10 mg/Tag	20–25%
PCSK9-Hemmer	Evolocumab 140 mg alle 2 Wochen Alirocumab 75 mg alle 2 Wochen	50–70%
Bempedoinsäure	Bempedoinsäure 180 mg/Tag	16–18%, 20–22% ohne Statine
Bempedoinsäure + Ezetimibe	Bempedoinsäure 180 mg/Tag + Ezetimibe 10 mg/Tag	38%
Inclisiran	Inclisiran 300 mg an Tag 1 und Tag 90, dann alle 6 Monate	50%

Quelle: B. Gencer, SGK 2023

von 4 Monaten nach einem Herzinfarkt installiert, war die Rate an weiteren kardiovaskulären Ereignissen tiefer als wenn die PCSK9-Hemmer-Therapie erst 4 Jahre nach dem letzten Myokardinfarkt begonnen wurde (5).

Mehr Ausweichmöglichkeiten

Die verschiedenen Lipidsenkertherapien haben unterschiedliches Potenzial zur Senkung des LDL-C. Einzelne oder in Kombinationen können starke Reduktionen erzielt werden (Tabelle). Die in letzter Zeit grösser gewordene Auswahl an Lipidsenkern erlaubt auch Alternativbehandlungen, zum Beispiel bei Unverträglichkeiten auf Statine. Allerdings wird die Prävalenz von Statinintoleranzen laut Dr. David Carballo, Kardiologie, Universitätsspital Genf, trotz medialer Präsenz überschätzt. Tatsächlich fand eine Metaanalyse anhand von > 4 Millionen Patientendaten aus 176 Statinstudien eine tiefe Prävalenz von Statinintoleranzen von 5 bis 7 Prozent, wenn sie gemäss den internationalen Definitionen diagnostiziert wurden. Dabei war die Statinintoleranz in randomisiert kontrollierten Studien signifikant seltener (4,9%) als in Kohortenstudien (17%). Als Risikofaktoren für eine Statinintoleranz erwiesen sich das Alter, weibliches Geschlecht, asiatische oder schwarze Ethnie, Adipositas, Diabetes mellitus, Hypothyreose und chronische Leber- sowie Niereninsuffizienz. Antiarrhythmika, Kalziumkanalblocker, Alkoholkonsum und höhere Statindosen verstärkten dieses Risiko ebenfalls.

Gleiche Lipidsenkung für alle älteren Patienten?

Weil kardiovaskuläre Ereignisse bei Menschen über 65 Jahre zu einer der Hauptursachen von Hospitalisationen und Todesfällen werden, ist die Lipidsenkertherapie eigentlich gerade in dieser Altersgruppe sehr wichtig. Statinstudien wie beispielsweise die PROSPER-Studie mit Pravastatin zeigten bei Patienten im Alter > 70 Jahre mit kardiovaskulären Risikofaktoren nach 3-jähriger Einnahme eine signifikante Reduktion des Risikos für koronare Herzerkrankung, was gemäss den Studienautoren für eine primärpräventive Statinbehandlung in dieser Altersklasse spricht (6).

Eine Metaanalyse der Cholesterol Treatment Trialists (CTT) über 14 Statinstudien und 90 056 errechnete mit der Senkung des LDL-C pro 1 mmol/l eine Reduktion von schweren vaskulären Ereignissen von 21 Prozent über 5 Jahre für alle Altersklassen (7).

Ein weiterer systematischer Review mit Metaanalyse untersuchte den Nutzen einer Lipidsenkung (nicht nur mit Statinen) bei Personen > 75 Jahre und fand eine gleich starke Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen wie bei < 75-Jährigen (8). Eine weitere Metaanalyse befasste sich mit dem Effekt einer Statintherapie bei > 75-Jährigen. Ihr Anteil in den 28 berücksichtigten Studien lag bei 8% (n = 14 483). Das Resultat zeigte auch in dieser Analyse eine signifikante Reduktion von schweren kardiovaskulären Ereignissen in allen Altersklassen, bei > 75-Jährigen allerdings etwas weniger ausgeprägt (9).

Die ESC-Guidelines zur Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen empfehlen die Statintherapie bei älteren Personen mit ASCVD gleichermaßen wie bei Jüngeren (Empfehlungsgrad 1/A). In der Primärprävention kann ein Beginn einer Statintherapie bei Patienten > 70 Jahre erwogen werden, wenn ein hohes kardiovaskuläres Risiko besteht (Empfehlungsgrad 2b/B) (9).

Über die Frage, ob in der kardiovaskulären Primärprävention bei > 75-Jährigen eine Statintherapie überhaupt von Nutzen ist oder nur Nebenwirkungen und Interaktionen induziert und letztlich die Lebensqualität senkt, ist eine Kontroverse entbrannt. Denn Guidelines empfehlen zwar den Beginn einer Statintherapie, nicht aber den Zeitpunkt für ihren Stopp. Um diese Fragen zu beantworten, sind derzeit zwei Studien im Gang. Die eine Studie aus Frankreich untersucht die Auswirkung eines Stopps versus Fortführung einer primärpräventiven Statintherapie bei > 75-jährigen Patienten während 3 Jahren (10), die andere Studie aus der Schweiz bei > 70-Jährigen ohne vorangegangenen Herzinfarkt oder Hirnschlag (11) während 1 bis 4 Jahre.

Bis darüber Klarheit herrscht, bleibt die Entscheidung schwierig. Carballo empfiehlt zur Entscheidungsfindung abschliessend folgende Überlegungen:

- ▲ Evaluation von kardiovaskulären Risikofaktoren wie Hypertonie, Rauchen, Diabetes und weitere Komorbiditäten.
- ▲ Nutzen-Risiko-Analyse einer Statintherapie hinsichtlich Nebenwirkungen wie Muskelschmerzen und Leberabnormalitäten (selten).
- ▲ Guidelines nicht als Ersatz einer individuell angepassten Entscheidung ausführen.
- ▲ Nutzen und Risiken mit den Patienten diskutieren und ihre Präferenz berücksichtigen. Manche Patienten befürworten eine aggressive Lipidsenkung, andere wieder nicht.
- ▲ Multidisziplinärer Ansatz.
- ▲ Regelmässige Kontrolle des Therapieansprechens und Reevaluierung der Behandlung. ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Cardiovascular prevention». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie, 21. bis 23. Juni 2023 in Basel.

Referenzen:

1. Visseren FJ et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
2. Mach F et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4255]. *Eur Heart J.* 2020;41(1):111-188.
3. AGLA: Prävention der Atherosklerose 2023. www.agla.ch.
4. Laffin LJ et al.: Comparative effects of low-dose rosuvastatin, placebo, and dietary supplements on lipids and inflammatory biomarkers. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(1):1-12.
5. Gencer B et al.: Efficacy of evolocumab on cardiovascular outcomes in patients with recent myocardial infarction: a prespecified secondary analysis from the FOURIER trial. *JAMA Cardiol.* 2020;5(8):952-957.
6. Shepherd J et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9346):1623-1630.
7. Baigent C et al.: Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins *Lancet.* 2005;366(9493):1267-1278.
8. Gencer B et al.: Efficacy and safety of lowering LDL cholesterol in older patients: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet.* 2020;396(10263):1637-1643.
9. Visseren FJ et al.: 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2021;42(34):3227-3337.
10. Statins In The Elderly (SITE). www.clinicaltrials.gov. NCT02547883
11. Studie zum Nutzen der Statin-Therapie bei älteren Personen ohne vorbestehenden Herzinfarkt oder Schlaganfall (STREAM). www.kofam.ch/en/snctp-portal/searching-for-a-clinical-trial/193262/study/61852.
Letzter Abruf: 24.7.23.