

LDL – as low as possible? Teil 2.

Vielleicht erinnern Sie sich an meinen letzten Beitrag im MMK-Benefit vom 23.5.2023, in dem ich auf folgende Fakten hingewiesen hatte:

- Die kardiovaskuläre Sterblichkeit hat sich in den letzten 15 Jahren halbiert.
- Zeitgleich haben sich die in der deutschen Kardiologie weithin gültigen Empfehlungen der (der Korruption verdächtigen) *Europäischen Gesellschaft für Kardiologie* zur Lipidsenkung permanent radikalisiert.

Am Ende dieses Textes hatte ich gefragt, ob es aktuelle Nutznachweise zu Statin-Hochdosis und LDL-Dosistitration gibt.

Im folgenden Beitrag möchte ich versuchen, eine Antwort auf diese Fragen zu geben - auf Grundlage des Leitfadens „*Medikamentöse Cholesterinsenkung zur Vorbeugung kardiovaskulärer Ereignisse*“ der *Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)* (tinyurl.com/hn8acpw4tinyurl.com/mr2kavh9).

Zunächst zwei Begriffsklärungen:

1. **Primärprävention** zielt auf Personen ohne Herzinfarkt, Schlaganfall, symptomatische periphere AVK oder in der Bildgebung nachgewiesene, behandlungsbedürftige KHK. **Nicht** gemeint sind Personen mit sonografischem Kalknachweis in den Carotiden, pathologischem Knöchel-Arm-Index oder ähnlichen Befunden.
2. Statine werden hinsichtlich des Ausmaßes ihrer LDL-Senkung folgendermaßen klassifiziert:

| Intensität | Statin und Dosierung | Prozentuale LDL-C-Senkung |
|------------|---|---------------------------|
| Niedrig | Fluvastatin 20–40 mg Lovastatin 20 mg Pravastatin 10–20 mg Simvastatin 10 mg | < 30 % |
| Moderat | Atorvastatin 10–20 mg Fluvastatin 80 mg Lovastatin 40–80 mg Pitavastatin 1–4 mg Pravastatin 40–80 mg Rosuvastatin 5–10mg Simvastatin 20–40 mg | 30–49 % |
| Hoch | Atorvastatin 40–80 mg Rosuvastatin 20–40 mg | ≥ 50 % |

Für die Primärprävention wurden in einer systematischen Recherche zwei entscheidende Metaanalysen identifiziert: UKPDS (tinyurl.com/4p8eanvd) und Cochrane (tinyurl.com/yxbytwx).

Allerdings gibt es in Bezug auf die **Primärprävention** keine entsprechenden Studien zur Statin-Hochdosis oder zur Titration der Statin-Dosis nach erreichtem LDL.

Empfehlungen der ESC, bei unter 70-Jährigen, das LDL unter 1,4 mmol/l (55 mg/dl) zu senken (tinyurl.com/4j5srcj4), entbehren daher jeglicher Evidenz-Begründung.

Statine *in moderater Dosis* (Simvastatin 20-40 mg) haben in der Primärprävention einen – allerdings geringen – Nutzen. Der absolute Nutzen steigt mit der Höhe des Ausgangs-Risikos.

| Kardiovaskuläre Endpunkte | USPSTF (17) (6 Monate bis 6 Jahre) ARR (Statin vs. Kontrolle), in % | Cochrane (22) (1 bis 5,3 Jahre) ARR (Statin vs. Kontrolle), in % |
|-------------------------------|---|--|
| Gesamt mortalität | 0,4 (3,0 vs. 3,6)* NNT = 250 | 0,7 (4,4 vs. 5,1) |
| Kardiovaskuläre Mortalität | 0,2 (1,1 vs. 1,3) NNT = 500 | 0,4 (1,7 vs. 2,1) |
| Myokardinfarkte** | 0,8 (1,4 vs. 2,2) NNT = 123 | k. A. |
| Koronare Ereignisse* | k. A. | 1,2 (3,4 vs. 4,6) |
| Schlaganfälle* | 0,4 (1,1 vs. 1,5) NNT = 263 | 0,5 (1,7 vs. 2,2) |
| Kardiovaskuläre Ereignisse*** | 1,4 (3,2 vs. 4,6) NNT = 72 | 2,9 (9,3 vs. 12,2) |

* zitiert nach Chou et al. (USPSTF) 2016 (17)

** tödlich und nichttödlich

*** entsprechend den kombinierten Endpunkten der Primärstudien

ARR: absolute Risikoreduktion; k. A.: keine Angaben; NNT: number needed to treat

Demnach müssen in der Primärprävention zur Verhinderung *eines* schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignisses durchschnittlich 100 Personen 2,5 Jahre lang mit Statinen behandelt werden.

Statine sind gut verträglich. Muskelbeschwerden sind in RCTs etwas häufiger (15 zusätzliche Fälle von Muskelschmerzen pro 10.000 Personen). Muskelschmerzen in Verbindung mit einer CK-Erhöhung sind nicht gehäuft. Ob Statine in der Primärprävention häufiger zu Hirnblutungen, Diabetes oder Leberfunktionsstörungen führen, ist unklar.

⇒ **Welchen Nutzen haben Statine bei älteren Menschen in der Primärprävention?**

In der Primärprävention reduzieren Statine bei Personen *über 75* die jährliche Rate kardialer Ereignisse nur um 0,1 % (2,7 % vs. 2,8 %). Auch für Personen *über 70* ist ein Nutzen von Statinen in der Primärprävention nicht gesichert (schwere vaskuläre Ereignisse kamen in einer Metaanalyse in 2,1 % vs. 2,4 % vor [RR 0,84; 95 % CI 0,70–1,01] tinyurl.com/2c7wp24a).

Eine **Statin-Hochdosis in der Sekundärprävention** schützt geringfügig vor neuen Herzinfarkten und Schlaganfällen, ohne die Mortalität zu beeinflussen (Grundlage: Cholesterol Trialists [tinyurl.com/2rxmjv7] und NICE-Guideline <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181>):

| Kardiovaskuläre Endpunkte | CTT ^{1,2,3,4,5} (34) Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis) RR (95 % CI) | NICE ^{1,2,3,4} (4) Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis) RR (95 % CI) |
|-------------------------------|---|---|
| Gesamtmortalität | k. A. | 9,6 % vs. 9,8 % RR 0,98 (0,92–1,04) |
| Kardiovaskuläre Mortalität | k. A. | 5,5 % vs. 5,8 % 0,95 (0,87–1,03) |
| Koronare Mortalität | 0,7 % vs. 0,7 % pro Jahr 0,93 (0,81–1,07) | k. A. |
| Nichttödliche Myokardinfarkte | 1,3 % vs. 1,5 % pro Jahr 0,85 (0,78–0,91) | 6 % vs. 7 % 0,85 (0,78–0,92) |
| Schlaganfälle | 0,6 % vs. 0,7 % pro Jahr 0,86 (0,77–0,96) | 3 % vs. 3,5 % 0,88 (0,77–1,01) |

1–5: Eingeschlossene Studien. 1: (67), 2: (66), 3: (69), 4: (68), 5: (65).

CI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; RR: relative Risikoreduktion

Zur **Statin-Hochdosis in der Sekundärprävention** gibt es sechs randomisierte Studien (tinyurl.com/dwuh4t3c; tinyurl.com/22fcj385; tinyurl.com/2p8hfhj5; tinyurl.com/2s3z3u62; tinyurl.com/327dsxu8 und tinyurl.com/hn8acpw4).

Vier dieser 6 Studien sind 18 bzw. 19 Jahre alt, eine erschien im Jahr 2010, und nur eine im Jahr 2018.

- ⇒ Es erscheint schon auf den ersten Blick fragwürdig, die Empfehlungen zur Statin-Hochdosis zu verschärfen, wenn seit der letzten Empfehlung der NVL KHK (<https://www.leitlinien.de/themen/khk/version-6>) zu Gunsten von Simvastatin 40 mg gerade einmal eine neue Studie publiziert wurde, die für eine Statin-Hochdosis (allerdings im Vergleich zum niedrig dosierten Pravastatin 20 mg) spricht.
- ⇒ Zwei Studien verglichen eine höhere Simvastatin-Dosis (80 mg) mit einer moderaten. Wenn also überhaupt überlegt wird, eine Statin-Hochdosis einzusetzen, sollte nicht Simvastatin 80 mg verwendet werden.

Unter einer Statin-Hochdosis kommt es gehäuft zu Muskelschmerzen, einem Anstieg der Transaminasen sowie zur Neudiagnose eines Diabetes.

| Kardiovaskuläre Endpunkte | Ereignisse in % (Hochdosis vs. moderate Dosis) | Relatives Risiko RR (95 % CI) |
|--|---|----------------------------------|
| Myalgie (2 RCTs) (4) | 2,2 % vs. 1,2 % (Follow-up 1,0–4,8 Jahre) | 1,86 (1,35–2,57) |
| Rhabdomyolyse (5 RCTs) (34) | 0,0007 % vs. 0,0003 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre) | k. A. |
| Hämorrhagischer Schlaganfall (5 RCTs) (34;80) | 0,1 % vs. 0,1 % pro Jahr (Follow-up 2,0–6,7 Jahre) | 1,21 (0,76–1,91) |
| Neudiagnosen T2DM (5 RCTs) (81) | 8,8 % vs. 8,0 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre) | 1,11 (1,03–1,19) |
| Leberfunktionsstörungen (4 RCTs) (4) | 1,1 % vs. 0,2 % (Follow-up 2,0–6,7 Jahre) | 5,15 (3,32–7,96) |

CI: Konfidenzintervall; k. A.: keine Angaben; KHK: koronare Herzkrankheit; RCTs: randomisierte kontrollierte Studien; RR: relative Risikoreduktion; T2DM: Diabetes mellitus Typ 2

Wir können festhalten:

- ⇒ eine *Statin-Hochdosis* in der kardiovaskulären *Sekundärprävention* schützt geringfügig vor Herzinfarkten und Schlaganfällen – allerdings um den Preis von Muskelschmerzen, neu entstehendem Diabetes und Leberwert-Erhöhungen – numerisch auch von Hirnblutungen - netto ein Nullsummenspiel.
- ⇒ Ob es in der Folge der ca. 1% selteneren Myokardinfarkte zu einer Abnahme von Herzinsuffizienz kommt, bleibt spekulativ.

Wie sollte ich mich als Hausarzt/Hausärztin gegenüber Klinik-Empfehlungen zu Gunsten von Statin-Hochdosen positionieren?

- ⇒ In Bezug auf die *Primärprävention* gibt keine entsprechenden Studien zur Statin-Hochdosis oder zur Titration der Statin-Dosis nach erreichtem LDL.
- ⇒ In der *Sekundärprävention* nach kardiovaskulären Erkrankungen reicht in aller Regel Simvastatin in einer Dosis von 40 mg (halbierte Dosis bei Co-Medikation mit Amlodipin wegen Cytochrom-p450-Interaktionen).
 - In Einzelfällen mit besonders hohem Risiko – und/oder wenn die Patient*innen nach einem Infarkt noch in eine kardiologische Reha kommen - kann Atorvastatin für beispielsweise ein Jahr in Hochdosis (40-80 mg) eingesetzt werden. Grund: Die meisten Re-Infarkte und myokardialen Todesfälle ereignen sich im ersten Jahr nach einem Herzinfarkt [tinyurl.com/3z9hynnt]).

Gibt es aktuelle Nutznachweise für eine Anpassung der Statindosis an erzielte LDL-Werte?

- Für die **Primärprävention** gibt es ohnehin keine Nutzenbelege für eine solche „*treat-to-target-Strategie*“.
 - Für die **Sekundärprävention** nach Herzinfarkt, Schlaganfall oder bei symptomatischer pAVK lassen sich insgesamt vier Studien identifizieren, drei davon unverblindet.
1. In HIJ-PROPER (tinyurl.com/5awkb5pc) wurden 1.734 japanische Patient*innen mit akutem Koronar-Syndrom in zwei Gruppen randomisiert. Eine Gruppe erhielt (das hierzulande unübliche) Pitavastatin als Monotherapie mit einem LDL-Ziel von 90-100 mg/dl bzw. 2,3-2,6 mmol/l. Die Vergleichsgruppe bekam ebenfalls Pitavastatin, allerdings zusammen mit Ezetimib - hier wurde ein LDL-Ziel <70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l angestrebt. Der primäre Sammelendpunkt aus Tod, Infarkt, Schlaganfall, instabiler Angina und Revaskularisation unterschied sich nach durchschnittlich 3,86 Jahren nicht signifikant (36,9 vs. 32,8%, HR 0,89; 95%-CI 0,76-1,04; p=0,152) – die Strategie der möglichst starken LDL-Senkung war nicht von Vorteil.
 2. In EMPATHY (tinyurl.com/2ad9ybar) erhielten 5.042 japanische Patient*innen mit diabetischer Retinopathie, aber ohne bekannte kardiovaskuläre Erkrankung eine intensive (LDL < 70 mg/dl bzw. 1,8 mmol/l) bzw. eine moderate (LDL 100-120 mg/dl bzw. 2,6-3,1 mmol/l) Statintherapie zur LDL-

Senkung. Nach drei Jahren unterschieden sich die Ergebnisse beim primären Sammelendpunkt aus kardiovaskulären, zerebralen, renalen Ereignissen sowie kardiovaskulärem Tod nicht signifikant (5,12 vs. 6,06%; HR = 0,84; 95%-CI 0,67-1,07, p=0,15).

3. In TREAT STROKE TO TARGET (tinyurl.com/yc8dpvrp) erhielten 2.860 französische und koreanische Patient*innen nach Insult oder TIA eine Statin-Behandlung zur Senkung des LDL entweder auf <70 mg/dl entspr. <1,8 mmol/l oder auf 90-110 mg/dl entspr. 2,3-2,84 mmol/l. In dieser Studie konnte der primäre Sammelendpunkt aus Schlaganfall, Infarkt, Revaskularisation oder kardiovaskulärem Tod signifikant gesenkt werden: nach 3,5 Jahren hatten 8,5 vs. 10,9% der Behandelten den Endpunkt erreicht (HR 0,78; 95%-CI 0,61-0,98, p=0,04). Die Studie wurde allerdings vorzeitig – aus finanziellen, nicht aus medizinischen Gründen! – beendet.

Wir können festhalten:

- ⇒ In zwei dieser drei Studien zur LDL-Dosis-Titration konnte kein Vorteil belegt werden.
- ⇒ Alle drei Studien litten darunter, dass sie nicht verblindet waren – das Risiko einer Verzerrung ist groß.
- ⇒ In allen drei Studien konnte auch Ezetimib zur Erreichung des LDL-Zieles eingesetzt werden – der Nutzen einer Dosis-Titration mit Hilfe von Statinen kann damit nicht ausreichend beurteilt werden.
- ⇒ Das von der ESC propagierte LDL-Ziel von 50 mg/dl entspr. 1,29 mmol/l wurde in keiner einzigen Studie untersucht.

Vor kurzem wurde in der US-amerikanischen Zeitschrift JAMA eine Studie veröffentlicht, die bei 4.400 koreanischen Patient*innen mit KHK eine LDL-Dosis-Titration mit einer Statin-Hochdosis verglich.

In dieser Nicht-Unterlegenheits-Studie (Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ et al for the LO-DESTAR investigators. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease. JAMA 2023; 329: 1078-87) wurde ein LDL-Ziel von 50-70 mg/dl entspr. 1,29-1,8 mmol/l angestrebt – oder eine Statin-Hochdosis (Rosuvastatin 20 oder Atorvastatin 40 mg) eingesetzt. *Nach drei Jahren gab es keinen signifikanten Unterschied beim primären Sammelendpunkt aus Tod, Infarkt oder koronarer Revaskularisation (8,1 vs. 8,7%).*

Mein Resümee aus beiden Beiträgen zum Thema Statin-Therapie:

- ⇒ Die Herzinfarkt-Sterblichkeit sinkt laufend – eine Intensivierung der bisherigen lipidsenkenden Behandlung ist überhaupt nicht nötig.
- ⇒ Belege für eine wirksame *Primärprävention* gibt es weder für eine Statin-Hochdosis noch für eine LDL-Dosis-Titration.
- ⇒ In der *Sekundärprävention* schützt eine Statin-Hochdosis geringfügig vor Herzinfarkten und Schlaganfällen - erhöht aber die Wahrscheinlichkeit von Muskelschmerzen, neu entstehendem Diabetes und Leberwert-Erhöhungen, numerisch auch von Hirnblutungen - netto ein Nullsummenspiel. [NB: Auf ein akutes Koronarsyndrom folgt häufig eine kardiologische Reha. Um

pragmatisch unnötige Diskussionen zu vermeiden, kann es eine vernünftige Strategie sein, nach dem Infarkt für einige Monate Atorvastatin 80 mg einzusetzen – um dann auf die am besten untersuchte Substanz Simvastatin 40 mg zurückzugehen].

- ⇒ Für die *Sekundärprävention* ist der Nutzen einer Statin-Dosisanpassung zur LDL-Titration nicht belegt – entsprechende ESC-Empfehlungen sind vermutlich am ehesten mit der Finanzierung der ESC durch Gelder pharmazeutischer Unternehmen zu erklären.
- ⇒ Mit dem Fehlen eines Nutzen-Nachweises für die LDL-Dosis-Titration entfällt die Notwendigkeit, während einer begonnenen Statin-Therapie die Lipide weiter zu kontrollieren (allein im Jahr 2021 waren von niedergelassenen Ärzt*innen in Deutschland fast 100.000 Lipid-Messungen zum Preis von 23,7 Mio. € veranlasst worden – Quelle: ZI der Kassenärztlichen Bundesvereinigung).

Dr. med. Günther Egidi, Bremen
guenther.egidi@posteo.de