

Die Behandlung der Fettstoffwechselstörungen mit Statinen

K. Wink

Kurzfassung

- Die Studien, die den Einfluß der Statine auf die Entwicklung von Herz-Kreislaufkrankheiten untersuchten, wurden analysiert.
- In allen Studien besteht eine einheitliche und signifikante Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterine.
- Damit verbunden ist bei der Sekundärprävention eine Senkung der Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse ohne Erhöhung des nicht-kardiovaskulären Risikos.
- Bei den Primärpräventionsstudien kommt es zu keiner signifikanten Senkung der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität und der zerebrovaskulären Ereignisse, jedoch zu einer signifikanten Reduktion der koronaren Mortalität.
- Es scheint kein Zusammenhang zwischen den günstigen Wirkungen der Statine und den Mittelwerten der Ausgangswerte, sowie dem Ausmaß der Senkung der Blutfette zu bestehen.
- Andere zusätzliche Mechanismen scheinen für die günstige Wirkung der Statine auf Mortalität und Morbidität verantwortlich zu sein.

Schlüsselworte: Fettstoffwechselstörung
Mortalität und Morbidität
Statine
Analyse von randomisierten, kontrollierten Studien

Einführung

1843 bzw. 1846 entdeckten Vogel und Rokitansky Cholesterin in atheromatösen Plaques, und Mitte des letzten Jahrhunderts wurde in mehreren epidemiologischen Studien der Zusammenhang zwischen erhöhten Cholesterinwerten und Herz-/Kreislaufkrankheiten nachgewiesen. Seither wird die Hypercholesterinämie als Surrogatparameter für die Entstehung von Herz- und Kreislaufkrankheiten angesehen und asymptotische Personen werden durch eine Therapie mit Lipidsenkern evtl. infolge von Nebenwirkungen zu symptomatischen Patienten.

Es muß deshalb die Frage geklärt sein, ob durch die Senkung des Cholesterins auch wirklich Herz-/Kreislaufkrankheiten verhindert werden und somit die Senkung des Cholesterins ein Surrogat-Endpunkt für die Entwicklung von Herz- und Kreislaufkrankheiten darstellt.

Die Statine (HMG-CoA-Reduktasehemmer) sind hinsichtlich der günstigen Beeinflussung der Blutfette eindeutig wirksam und es liegen auch Studien vor, die untersucht haben, wie sich die Senkung der Blutfette auf den Verlauf hinsichtlich Mortalität und kardiovaskulärer Ereignisse ausgewirkt hat. Die folgende Analyse soll zeigen, wie sich die Statine bei der Vermeidung von Herz-/Kreislaufkrankheiten auswirken und ob die Reduktion von Herz-/Kreislaufkrankheiten von den Ausgangswerten der Blutfette und dem Ausmaß der günstigen Beeinflussung der Fette abhängt.

Studien

Folgende Studien stehen zur Verfügung (Tabelle 1):

- The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) (1)
- The West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOP) (2)
- The Cholesterol and Recurrent Events Trial (CARE) (3)

- The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS) (4)
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease-Study (LIPID) (5)
- Heart Protection Study (HPS) (6)
- Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease-study (PROSPER) (7)
- The Antihypertensive and Lipid-Lowering to Prevent Heart Attack Trial-The Lipid-Lowering Trial-Component (ALLHAT-LLT) (8)
- The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA) (9)

Methodik

Die Wirksamkeit der Statine bezüglich des Einflusses auf die Mortalität und Morbidität wurde als relative Risikosenkung (RRR), absolute Risikosenkung (ARR) und Number needed to treat (NNT) aus den Inzidenzen der Ereignisse berechnet. Die Unterschiedsberechnung erfolgte mit der z-Teststatistik (zweiseitige Anwendung). Außerdem wurden die 95% Konfidenzintervalle sowie die Korrelationskoeffizienten zwischen den Ausgangswerten und der Beeinflussung der Fettwerte gegenüber der klinischen Wirksamkeit ermittelt.

Da von einer evtl. unterschiedlichen Wirksamkeit bei Patienten mit und ohne kardiovaskulärem Ereignis ausgegangen werden muß, wurden die Auswertungen getrennt nach Sekundär- und Primärpräventionsstudien vorgenommen.

Bei der Zusammenfassung von Ergebnissen verschiedener Studien wurde die Fallzahl berücksichtigt (gewichtete arithmetische Mittelwerte).

Ergebnisse (Tabelle 1):

In den 9 zur Verfügung stehenden randomisierten, kontrollierten Studien wurden insgesamt 77 817 Patienten, etwa zur Hälfte mit einem Statin oder Plazebo bzw. in einer Studie (ALLHAT-LTT) mit der üblichen Behandlung (nach Einschätzung der Ärzte, jedoch ohne stärkere Lipidsenker) behandelt. Als Statine wurden Simvastatin, Pravastatin, Lovastatin in den Dosen zwischen 20 und 40mg täglich und Atorvastatin mit 10mg/die eingesetzt.

Die Beeinflussung der Lipidwerte war sehr einheitlich in den verschiedenen Studien und betrug im gewichteten Mittel -25% bei Cholesterin, -29% bei LDL-Cholesterin, +5% bei HDL-Cholesterin und -12% bei den Triglyzeriden. Die Senkung war bei Cholesterin und LDL-Cholesterin signifikant.

4 Sekundärpräventionsstudien mit insgesamt 38 153 Patienten bei einer Beobachtungszeit von 5 – 6,1 Jahren (4S, CARE, LIPID, HPS) und 4 Primärpräventionsstudien mit insgesamt 29 309 Patienten bei einer Beobachtungszeit von 3,2 – 5,2 Jahren (WOSCOP, AFCAPS/TexCAPS, PROSPER, ASCOT-LAA) standen zur Verfügung.

Die ALLHAT-LLT-Studie mit 10 355 Patienten bei einer Beobachtungszeit von 6 Jahren ist nicht eindeutig einer Primär- oder Sekundärpräventionsstudie zuzuordnen.

Bei den Sekundärpräventionsstudien wird die Gesamt-Mortalität in 3 von 4 Studien (4S, LIPID, HPS) signifikant gesenkt und nur in der CARE-Studie war die Risikoreduktion für die Gesamt-Mortalität nicht signifikant.

Bei Berücksichtigung der Patientenzahl in den einzelnen Studien wurde das relative Risiko um 16% und das absolute Risiko um 2,2% gesenkt ($p < 0,001$). Die Anzahl der zu behandelnden Patienten, um einen Patienten vor dem Tod aller Ursachen zu bewahren, liegt bei 46 Patienten mit einem 95% Konfidenzintervall von -2,9% bis -1,4% des absoluten Risikos.

Auch das Risiko für die kardiovaskuläre und koronare Mortalität wurde in diesen Studien relativ und absolut um 12% bzw. 0,89% und 15% bzw. 0,98% signifikant gesenkt, wobei sich eine Anzahl zu behandelnder Patienten, um einen kardiovaskulären oder koronaren Todesfall zu verhindern, von 112 und 102 Patienten ergab.

Die nicht-kardiovaskuläre Mortalität war in keiner der Sekundärpräventionsstudien signifikant unterschiedlich.

Kardiovaskuläre, koronare und zerebrovaskuläre Ereignisse wurden in der 4S- und in der HPS-Studie signifikant reduziert.

Bei den Primärpräventionsstudien konnten bei der Zusammenfassung der Studien die Risiken der Gesamt-, kardiovaskulären und koronaren Mortalität relativ und absolut um 8,25% bzw. 0,41%, 13,11% bzw. 0,35% und 27% bzw. 0,84% gesenkt werden. Die Reduktion war für die Gesamt-Mortalität nicht mehr signifikant ($p=0,105$), zeigte einen Trend bei der kardiovaskulären Mortalität ($p=0,06$) und war signifikant bei der koronaren Mortalität ($p<0,001$).

Bei der Gesamt-Mortalität zeigte keine Einzelstudie eine signifikante Verbesserung. Eine Senkung der kardiovaskulären Mortalität ergab sich nur in der WOSCOP-Studie und der koronaren Mortalität in der ASCOT-LLA-Studie. Die nicht-kardiovaskuläre Mortalität war in allen Primärpräventionsstudien nicht signifikant unterschiedlich.

Kardiovaskuläre Ereignisse konnten in der AFCAPS/TextCAPS-, PROSPER- und ASCOT-LLA-Studie und koronare Ereignisse in allen Primärpräventionsstudien signifikant reduziert werden. Zerebrovaskuläre Ereignisse waren allerdings in der PROSPER-Studie nicht signifikant weniger häufig in der Statin- als in der Kontrollgruppe.

In der ALLHAT-LLT, die nicht eindeutig einer Primär- oder Sekundärpräventionsstudie zugeordnet werden kann, kam es zu keiner signifikanten Senkung der Mortalität und Morbidität durch die Statine gegenüber der üblichen Behandlung.

Von den Ausgangswerten des Gesamt-Cholesterins, des LDL-Cholesterins, des HDL-Cholesterins und der Triglyzeride, die sich im Mittel zwischen 218 und 272 mg/dl (Gesamt-Cholesterin), 131 bis 192 mg/dl (LDL-Cholesterin), 36 bis 46 mg/dl (HDL-Cholesterin) und 58 bis 163 mg/dl (Triglyzeride) bei der Sekundärprävention und zwischen 213 und 272 mg/dl (Gesamt-Cholesterin), 131 bis 192 mg/dl (LDL-Cholesterin), 36 und 50 mg/dl (HDL-Cholesterin) und 58 und 164 mg/dl (Triglyzeride) bei der Primärprävention bewegten, bestand keine signifikante Korrelation zu den Wirksamkeitsparametern der Risikoreduktion für die Gesamt-, kardiovaskuläre und koronare Mortalität, aber auch nicht für die nicht-kardiovaskuläre Mortalität.

Auch ergab sich keine Abhängigkeit von der Senkung der Blutfette und dem Wirksamkeitsparameter für die Risikoreduktion der Mortalitätsdaten. Die Verbesserung der Blutfettwerte bewegte sich bei Gesamt-Cholesterin zwischen -18% und -26%, bei LDL-Cholesterin zwischen -25 und -36%, bei HDL-Cholesterin zwischen +2,8% und +7% und bei den Triglyzeriden zwischen -3% und -14,3% bei der Sekundärprävention und zwischen -18% und -20% bei Gesamt-Cholesterin, -25% und -32% bei LDL-Cholesterin, +1,5% und +6% bei HDL-Cholesterin und -12% und -15% bei den Triglyzeriden für die Primärpräventionsstudien.

Für die einzelnen Vertreter der Substanzgruppe der Statine ergab sich eine nahezu identische Wirksamkeit bzgl. der Mortalitätsparameter für Simvastatin und Pravastatin bei der Sekundärprävention, auch bzgl. der nicht-kardiovaskulären Mortalität und auch für Pravastatin, Lovastatin und Atorvastatin bei der Primärprävention.

Diskussion:

Die Analyse der Studien, in denen die Auswirkungen der Beeinflussung der Blutfette durch Statine auf den weiteren Verlauf untersucht wurden, zeigten, dass mit der signifikanten Senkung der Gesamt-Cholesterine und LDL-Cholesterine bei der Sekundärprävention eine eindeutige Risikoreduktion der Gesamt-, kardiovaskulären und koronaren Mortalität sowie auch der Ereignisse verbunden ist, ohne dass sich die nicht-kardiovaskuläre Mortalität erhöht und dass bei der Primärprävention ein Trend und signifikant die kardiovaskuläre und koronare Mortalität und auch der Ereignisse bis auf die Gesamt-Mortalität und zerebrovaskulären Endpunkte ohne Veränderung der nicht-kardiovaskulären Mortalität bestand. Dadurch werden die günstigen Wirkungen der Statine auf Mortalität und Morbidität nicht durch negative Auswirkungen z.B. durch Nebenwirkungen vermindert.

Eine Abhängigkeit der günstigen Wirkungen von der Höhe des Ausgangswertes der Lipide scheint nicht zu bestehen, so dass auch ein günstiger Einfluß auf Mortalität und Morbidität bei Lipidwerten bestand, die sich nur wenig im sog. pathologischen Bereich befanden. Allerdings konnte aus den Studien nur mit den Mittelwerten korreliert werden, die in einem relativ engen Bereich lagen (z.B. zwischen 131 bis 192 mg/dl bei LDL-Cholesterin), so dass bei Korrelation mit den Einzelwerten in einem weiteren Bereich Beziehungen zwischen den Ausgangswerten der Blutfette und der klinischen Wirksamkeit der Statine nicht ausgeschlossen sind.

Dasselbe gilt auch für die Korrelation zwischen dem Ausmaß der Senkung der Blutfette durch die Statine und der klinischen Auswirkung auf die Mortalität und Morbidität.

Die verschiedenen Statine zeigten eine vergleichbare Wirksamkeit.

Wenn tatsächlich die Risikoreduktion durch die Statine vom Ausgangswert der Blutfette und dem Ausmaß der Senkung der Blutfette unabhängig ist, dann bestehen Wirkungsmechanismen, die sich zumindest zusätzlich zur Verminderung der Blutfette auswirken und die sog. pathologischen Blutfettwerte wären nur ein Marker für die günstige Wirkung der Statine.

Zusammenfassung:

- Durch Statine kommt es zu einer signifikanten Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterine.
- Mit der Senkung der Gesamt- und LDL-Cholesterine verbunden ist bei der Sekundärprävention eine signifikante Senkung der Gesamt-, kardiovaskulären und koronaren Mortalität, sowie auch kardiovaskulärer, koronarer und zerebrovaskulärer Ereignisse, ohne dass die nicht-kardiovaskuläre Mortalität erhöht wird.
- Bei der Primärprävention kommt es zu einer Reduktion der koronaren Mortalität, sowie der kardiovaskulären und koronaren Ereignisse, aber nicht der Gesamt- und kardiovaskulären Mortalität und der Schlaganfallshäufigkeit.
- Soweit aus den Mittelwerten und dem relativ begrenztem Bereich der Blutfettwerte zu entnehmen ist, besteht keine Korrelation zwischen den Ausgangswerten und dem Ausmaß der Senkung der Blutfettwerte.
- Wenn sich diese Unabhängigkeit der günstigen klinischen Wirksamkeit der Statine vom Ausgangswert und Ausmaß der Senkung der Blutfettwerte bestätigen sollte, müssen zusätzliche vom Blutfettwert unabhängige Wirkungsmechanismen angenommen werden, so dass die erhöhten Blutfettwerte nur Marker darstellen.

Abstract:

- Studies, which examined the influence of statines for the development of heart and vessel diseases, were analysed.
- In all studies there were an uniform and significant lowering of total and LDL-cholesterol.
- In relation there was a decrease of the mortality and cardiovascular events without increase of the non-cardiovascular risk in the secondary prevention.
- In the primary prevention there was no significant decrease of the total and cardiovascular mortality and of cerebrovascular events, however a significant reduction of the coronary mortality.
- There seemed to exist no correlation between the outcome and the means of the basis values and the degree of lowering of the lipids.
- Other additional mechanisms seem to be responsible for the favourable effect of the statins on mortality and morbidity.

Key words: Dyslipidaemias
 Mortality and morbidity
 Statines
 Analysis od randomized controlled studies

Literatur:

- 1.) Scandinavian Simvastatin Survival Study Group:
Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)
Lancet 1994; 1383 - 89
- 2.) Shepherd J, Cobbe StM, Ford I et al. for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCOP):
Prevention of coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia
N Engl. J. Med. 1995; 333: 1301 – 7
- 3.) Sacks F M, Pfeffer M A et al. for the Cholesterol and recurrent Events Trial Investigators (CARE) :
The Effect of Pravastatin on Coronary Events after Myocardial Infarction in Patients with Average Cholesterol Levels
N Engl. J Med 1996; 335: 1001 – 9

- 4.) Downs J R, Clearfield M et al. for the AFCAPS/TexCAPS Research Group: Primary Prevention of Acute Coronary Events with Lovastatin in Men and Women with Average Cholesterol Levels
J Amer Med Ass 1998; 279: 1615-1622

- 5.) The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group: Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels
N Engl. J Med 1998; 339: 1349-57

- 6.) Heart Protection Study Collaborative Group (HPS): MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial
Lancet 2002; 360: 7-22

- 7.) Sheperd J, Blauw G J, Murphy M B et al., on behalf of the PROSPER study group: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial
Lancet 2002; 360: 1623 – 30

- 8.) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group: Major Outcomes in Moderately Hypercholesterolemic, Hypertensive Patients Randomized to Pravastatin vs Usual Care. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT)
J Amer Med Ass 2002; 288: 2998 - 3007

- 9.) Sever P S, Dahlöf B, Poulter N R et al., for the ASCOT investigators: Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial
Lancet 2003; 361: 1149-1158

(Vortrag August 2003)

Studie (Jahr) Pat.Zahl Studiendauer	Primär-/ Sekundär- Prävention	Statin Tagesdosis Kontrolle	<u>Verum</u>	Kontrolle (Plazebo)	RRR	ARR	Sign.
4S(1994) 4 444 5,4 Jahre	Sekundär- prävention	Simvastatin 20-40mg Placebo	8,2%	11,5%	29%	3,3%	p<0,001
WOSCOP (1995) 6 595 4,9 Jahre	Primär- prävention	Pravastatin 40mg Placebo	3,2%	4,1%	22%	0,9%	p=0,06
CARE (1996) 4 159 5,0 Jahre	Sekundär- prävention	Pravastatin 40mg Placebo	8,6%	9,4%	8,5%	0,8%	p=0,397
AFCAPS/TexCAPS) (1998) 6 605 5,2 Jahre	Primär- prävention	Lovastatin 20-40mg Placebo	2,4%	2,3%	-4%	-0,1%	p=0,852
LIPID (1998) 9 014 6,1 Jahre	Sekundär- prävention	Pravastatin 40mg Placebo	11,0%	14,1%	22%	3,1%	p<0,001
HPS (2002) 20 536 5,0 Jahre	Sekundär- prävention	Simvastatin 40mg Placebo	12,9%	14,7%	12%	1,8%	p<0,001
PROSPER (2002) 5 804 3,2 Jahre	Primär- prävention	Pravastatin 40mg Placebo	10,3%	10,5%	2%	0,2%	p=0,836
ALLHAT-LLT (2002) 10 355	Primär-/ Sekundär- prävention	Pravastatin 40mg Placebo	6,9% (kardiovask. Mortalität)	7,1% (kardiovask. Mortalität)	3%	0,2%	p=0,719
ASCOT-LAA (2003) 10 305 5,0 Jahre	Primär- prävention	Atorvastatin 10mg übliche Behandlung	3,6%	4,1%	12%	0,5%	p=0,205

Tab.1:

Gesamt-Mortalität/kardiovaskuläre Mortalität bei den Primär- und Sekundärpräventionsstudien mit Statinen

(RRR: relative Risikoreduktion, ARR: absolute Risikoreduktion, Sign.: Signifikanz, kardiovask. Mortalität: kardiovaskuläre Mortalität)