

Update Dyslipidämie

Lipidsenker: Welche bei wem?

Je höher das kardiovaskuläre Risiko, desto grösser der Nutzen von Lipidsenkern. Doch wer genau von welchen Lipidsenkern profitiert und bis zu welchem Alter, das beleuchtete Prof. Nicolas Rodondi, Inselspital, Bern, am Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM).

In den letzten Jahren wurden die Schwellenwerte für LDL (low-density lipoprotein)-Cholesterin (LDL-C) aufgrund von Erkenntnissen aus neuen Studien immer weiter gesenkt. So liegt der LDL-C-Zielwert in der Sekundärprävention beispielsweise nach Myokardinfarkt, bei koronarer Herzkrankheit (KHK), Diabetes oder chronischer Niereninsuffizienz nach den derzeitigen Guidelines der European Society of Cardiology (ESC) (1) bei $< 1,4$ mmol/l. Auch in der Primärprävention sind die Zielwerte tiefer angesetzt und orientieren sich am kardiovaskulären 10-Jahres-Risiko: $< 2,6$ mmol/l bei moderatem Risiko und $< 1,8$ mmol/l bei hohem Risiko (1). Doch nicht für alle Personen habe eine strenge primärpräventive Lipidsenkung gleich viel Sinn, gab Prof. Nicolas Rodondi, Universitätsklinik und Poliklinik für Allgemeine Innere Medizin (KAIM), Inselspital, Bern, und Direktor des Berner Instituts für Hausarztmedizin (BIHAM), zu bedenken. Bei Fällen wie dem nachfolgend beschriebenen zeige sich dieses Dilemma.

Fall:

Eine 76-jährige Frau mit metabolischem Syndrom hatte einen Body-Mass-Index (BMI) von 31 kg/m^2 , eine arterielle Hypertonie, einen Prädiabetes (Glukose: $6,4 \text{ mmol/l}$, Hämoglobin A_{1c} [HbA_{1c}]: $6,2\%$) und eine Hypercholesterinämie (Totalcholesterin [TC]: $6,79 \text{ mmol/l}$, LDL-C: $4,69 \text{ mmol/l}$, HDL [high-density lipoprotein]-C: $1,45 \text{ mmol/l}$). Ihre Medikation

bestand aus einer ACE(angiotensin-converting enzyme)-Hemmer/Hydrochlorothiazid-Kombination und einem Beta-blocker.

Das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko betrug nach dem AGLA(Arbeitsgruppe Lipide und Atherosklerose)-Rechner (www.agla.ch) $11,3$ Prozent. Dieser ist aber nur bis zu einem Alter von 65 Jahren validiert. Wie ist das weitere Vorgehen? Derzeit erhalten in der Schweiz zirka 30 Prozent der 65- bis 74-Jährigen Lipidsenker, bei den ≥ 74 -Jährigen 34 Prozent (2).

Bis zu welchem Alter sollte man Statine verschreiben?

Mit dieser Frage befasste sich beispielsweise die PROSPER-Studie mit Pravastatin bei 5804 Patienten im Alter von 70 bis 82 Jahren mit Risikofaktoren für eine vaskuläre Erkrankung oder einer manifesten Erkrankung. Nach einer Statintherapie während 3,2 Jahren habe sich in der Sekundärprävention hinsichtlich Verhinderung eines kardiovaskulären Ereignisses ein Nutzen gezeigt, der jedoch in der Primärprävention unklar geblieben sei (3), so Rodondi.

Eine weitere Arbeit untersuchte die Wirkung von Statinen auf die kardiovaskulären Ereignisse pro 1 mmol/l LDL-C-Reduktion, unterteilt nach Alter und früherer vaskulärer Erkrankung. Die Autoren der Metaanalyse kamen zum Schluss, dass die präventive Wirkung in der Primärprävention nur bis zu einem Alter von 70 Jahren signifikant ist, in höherem Alter dagegen nicht mehr (4). Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder dialysepflichtiger Nierenerkrankung lohnt sich ein Therapiebeginn mit Statinen nicht mehr (4).

Sollen Statine abgesetzt werden?

Bei Patienten ≥ 70 Jahre stellt sich deshalb die Frage, ob ein fehlender Nutzen die Absetzung einer bestehenden Statintherapie rechtfertigt. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurde diese Frage anhand von Daten von 120 173 Patienten ≥ 75 Jahre untersucht. Die Patienten hatten keine kardiovaskuläre Vorerkrankung und nahmen die Statine während 2 Jahren. Das Ergebnis zeigte nach Absetzen der Statintherapie eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen um 33 Prozent (5). Für eine definitive Entscheidung in dieser

KURZ & BÜNDIG

- ▶ Ein Therapiebeginn mit Lipidsenkern bei Patienten > 70 Jahre ist fragwürdig.
- ▶ Ein Therapiestopp von Lipidsenkern bei Patienten > 70 Jahre ist derzeit nicht empfohlen.
- ▶ Je höher das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko, desto grösser der Nutzen einer Lipidsenkertherapie.
- ▶ Bei LDL-C-Werten $> 5 \text{ mmol/l}$ an eine familiäre Hypercholesterinämie denken.

Frage brauche es eine randomisierte und prospektive Studie, so Rodondi. Ein Stopp einer bestehenden Therapie sei bis dahin jedenfalls nicht gerechtfertigt, doch auf einen Therapiebeginn ab einem Alter von 75 Jahren könne verzichtet werden.

Eine solche vom Schweizerischen Nationalfonds finanzierte randomisierte Studie zur Beantwortung dieser Frage ist nun im Gang (STREAM IICT). Rekrutierungsziel sind 1800 Patienten \geq 70 Jahre ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen, zu dem 23 klinische Standorte in der Schweiz und alle 9 Hausarztinstitute beitragen. In der einen Patientengruppe wird die Statintherapie abgesetzt, in der anderen fortgesetzt. Das Follow-up beträgt 12 bis 45 Monate, und als primäre Endpunkte sind kardiovaskuläre Ereignisse (nicht tödlicher Myokardinfarkt, ischämischer Hirnschlag) und allgemeine Todesursachen definiert. Zu den sekundären Endpunkten gehören unter anderem Fragen zu Lebensqualität, Muskelschmerzen, Sarkopenie und Stürzen. Momentan seien 1300 Patienten in die Studie eingeschlossen, und die Untersuchungen erfolgten monatlich, erklärte Studienleiter Rodondi. Bis jetzt sei keine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen zu verzeichnen, so sein Zwischenbericht. Ob dies bis zum Abschluss des Follow-ups so bleibe, müsse abgewartet werden.

An familiäre Hypercholesterinämie denken

Bei TC-Werten $>$ 7 mmol/l, LDL-C-Werten $>$ 5 mmol/l oder Triglyzeriden $>$ 5,6 mmol/l sollte an eine familiäre Hypercholesterinämie gedacht werden; dies vor allem bei einer Familienanamnese mit früh auftretenden vaskulären Krankheiten. Klinische Merkmale seien ein frühzeitiges Gerontoxon (Arcus senilis) sowie Sehnen- und Hautxanthome, so Rodondi.

Medikamentöse Therapieoptionen

Bei Patienten in der Primärprävention mit tiefem kardiovaskulären Risiko ($<$ 10%) sollten nach Ansicht von Rodondi zunächst für ein paar Wochen bis Monate Lebensstilmassnahmen vorgeschlagen werden. Blicke der Effekt zu klein, könne eine medikamentöse Therapie die Risikoreduktion mit Statinen unterstützen.

Bei Patienten mit zu hohen LDL-C-Werten trotz ausdosierter Statintherapie stellt sich die Frage, welcher Lipidsenker dazu kombiniert werden soll, um das kardiovaskuläre 10-Jahres-Risiko zu senken. Dazu hat eine Metaanalyse 14 randomisierte Lipidsenkerstudien mit 83 660 Patienten analysiert;

deren Autoren empfehlen die Hinzunahme von Ezetimib und als weitere Option PCSK9(Proproteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9)-Hemmer (Evolocumab, Alirocumab), je nach Höhe des kardiovaskulären Risikos und den geforderten Zielwerten (6). Eine weitere Fragestellung war, welche Patientengruppe von einem Zusatz mit Ezetimib oder PCSK9-Hemmern profitiert. Der Effekt wurde in einer weiteren Netzwerkmetaanalyse errechnet (7). Diesen Resultaten zufolge reduziert ein zusätzlicher PCSK9-Hemmer bei Patienten mit sehr hohem und hohem Risiko Myokardinfarkte bei 16 von 1000 beziehungsweise 12 von 1000 sowie Hirnschläge bei 21 von 1000 beziehungsweise 16 von 1000 Patienten. Ein Zusatz von Ezetimib verhindert Hirnschläge bei 14 von 1000 respektive 11 von 1000 Patienten. Hinsichtlich der Myokardinfarkte konnte die minimal geforderte Differenz mit Ezetimib nicht erreicht werden. Bei Patienten mit moderatem oder tiefem Risiko zeigte der Zusatz von Ezetimib und von PCSK9-Hemmern keinen weiteren Nutzen zur Reduktion von Myokardinfarkten oder Schlaganfällen (7). ▲

Valérie Herzog

Quelle: «Update Dyslipidämie in der Allgemeinpraxis». Jahreskongress der Schweizerischen Gesellschaft für Allgemeine Innere Medizin (SGAIM), 29. bis 31. Mai 2024, Basel.

Referenzen:

1. 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. doi: 10.1093/eurheartj/ehz826]. Eur Heart J. 2020;41(1):111-188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Reinou D et al.: Utilisation patterns and costs of lipid-lowering drugs in Switzerland 2013-2019. Swiss Med Wkly. 2021;151:w30018. Published 2021 Sep 1. doi:10.4414/SMW.2021.w30018.
3. Shepherd J et al.: Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. Lancet. 2002;360(9346):1623-1630. doi:10.1016/S0140-6736(02)11600-x.
4. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration: Efficacy and safety of statin therapy in older people: a meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. Lancet. 2019;393(10170):407-415. doi:10.1016/S0140-6736(18)31942-1.
5. Giral P et al.: Cardiovascular effect of discontinuing statins for primary prevention at the age of 75 years: a nationwide population-based cohort study in France. Eur Heart J. 2019;40(43):3516-3525. doi:10.1093/eurheartj/ehz458.
6. Hao Q et al.: PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations. BMJ. 2022;377:e069066. doi:10.1136/bmj-2021-069066.
7. Khan SU et al.: PCSK9 inhibitors and ezetimibe with or without statin therapy for cardiovascular risk reduction: a systematic review and network meta-analysis. BMJ. 2022;377:e069116. doi:10.1136/bmj-2021-069116.