

Statine für alle?

Wann Cholesterinsenker gerechtfertigt sind

*Prof. Dr. Thomas Meinertz,
Kardiologisch-Internistische Praxis Meinertz & Jäckle, Hamburg*

An keiner medikamentösen Therapie scheiden sich die Geister so sehr wie bei der Behandlung mit cholesterinsenkenden Statinen. Für Anhänger der Theorie der „Cholesterinlüge“, nach der die Senkung eines erhöhten Cholesterinspiegels mehr schadet als nutzt, kommt eine Behandlung mit Statinen ohnehin nicht infrage. Für alle anderen, die zumindest einräumen, dass erhöhte Cholesterinwerte im Blut ein bedeutender Risikofaktor sind und zum Entstehen der Arteriosklerose, der Arterienverkalkung, und ihrer schweren Folgen (siehe Grafik auf Seite 14 und 15) beitragen, stellt sich die Frage, ab welchem Cholesterinwert mit Statinen behandelt werden soll.

Wann also ist eine Behandlung mit Statinen gerechtfertigt? Die Antwort ist relativ einfach, hat der Patient bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall durchgemacht, leidet er an einer Koronaren Herzerkrankung (KHK) oder an einer durch Arteriosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankung, beispielsweise auch mit Durchblutungsstörungen der Beine (pAVK). Bei diesen Patienten sollte nach den derzeit gültigen Leitlinien der LDL-Cholesterinwert möglichst unter 70 Milligramm pro Deziliter Blut (mg/dl) beziehungsweise 1,8 Millimol pro Liter (mmol/l) gesenkt werden. Für alle diese Patienten gilt: Je niedriger der LDL-Wert, umso besser. Auf diese Weise können sie dazu beitragen, sich vor einem erneuten Herzinfarkt und Schlaganfall zu schützen (Sekundärprävention). Das ist durch viele wissenschaftliche Studien nachgewiesen. Dass dieses Ziel nicht immer erreichbar ist, steht auf einem anderen Blatt. Häufige Gründe hierfür sind tatsächliche oder vermeintliche Nebenwirkungen der Statine. Hinzu kommt, dass viele Patienten nicht gewillt sind, Statine lebenslang einzunehmen.

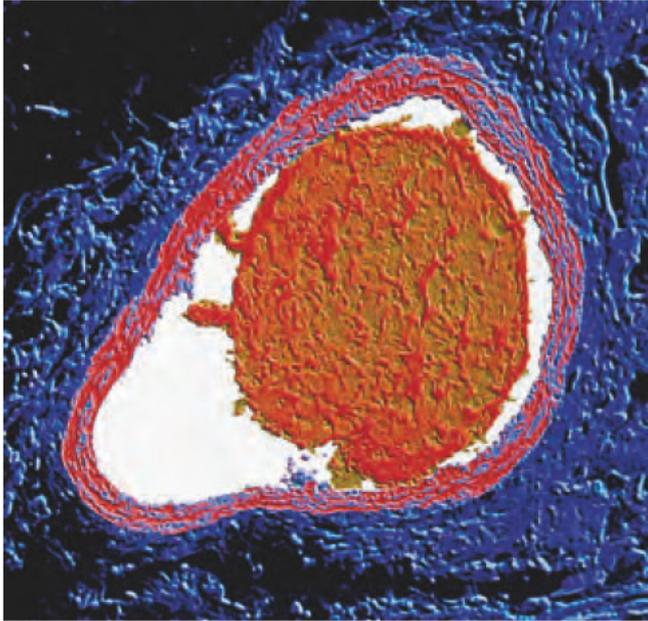
Doch wie sieht es bei Menschen aus, die noch nie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall gehabt haben und auch nicht an einer kardiovaskulären Erkrankung leiden? Sollten diesen „noch gesunden“ Patienten Statine verordnet werden, um sie möglicherweise vor lebensbedrohlichen Komplikationen zu schützen (Primärprävention)? Bei dieser Frage gehen nicht nur die Meinungen der Experten, sondern auch die Empfehlungen der verschiedenen Leitlinien auseinander. Überraschend ist, wie groß diese Unterschiede ausfallen.

Das hat eine dänische Studie (Mortensen M. et al., 2018) eindrucksvoll gezeigt: Die 45 750 Dänen zwischen 40 und 75 Jahren, die an der Studie teilnahmen, litten weder an einer kardiovaskulären Erkrankung noch waren sie mit Statinen vorbehandelt und fielen damit in die Kategorie mit mäßigem Risiko. Die Wissenschaftler gingen der Frage nach, ob eine medizinisch begründete Notwendigkeit bestünde, die Teilnehmer der Studie mit Statinen zu behandeln. Die dänische Studie verglich insgesamt fünf unterschiedliche Leitlinien, die alle zum Ziel haben, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu verhindern.

Das Ergebnis: Nach der US-amerikanischen Leitlinie (ACC/AHA-Guideline, 2013) hätten 42 Prozent der Studienteilnehmer Statine einnehmen müssen, nach der britischen Leitlinie (Prevention of Cardiovascular Disease Clinical Guideline, 2014) 40 Prozent – nach den europäischen Leitlinien (ESC-/EAS-Guidelines, 2016) gerade einmal 15 Prozent.

Wie lassen sich diese erheblichen Abweichungen erklären? Sie kommen zustande, weil die wissenschaftlichen Studien unterschiedlich interpretiert werden und das Risiko des Patienten in den einzelnen Leitlinien unterschiedlich eingeschätzt wird.

Nach welcher Leitlinie soll sich der behandelnde Arzt richten? In Deutschland werden



Ein Gerinnsel (Thrombus) verstopft ein Blutgefäß.

die ESC-/EAS-Leitlinien (European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice, 2016), die von der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) und der Europäischen Atherosklerose-Gesellschaft (EAS) herausgegeben werden, als Therapiegrundlage angesehen. Sie unterscheiden sich allerdings erheblich von den US-amerikanischen, den britischen und den kanadischen Leitlinien. Deren Empfehlungen zur Vorbeugung mit Statinen gehen viel weiter.

Kardiovaskuläres Risiko

Weitgehend einig ist man sich in allen Leitlinien darüber, wie das kardiovaskuläre Risiko eines Patienten klassifiziert werden kann. Dazu werden drei Gruppen unterschieden: Menschen mit einem sehr hohen, mit einem hohen und mit einem mäßigen kardiovaskulären Risiko.

Ein *sehr hohes kardiovaskuläres Risiko* besteht bei Patienten mit einem LDL-Cholesterinwert über 190 mg/dl (5 mmol/l). In diesen Fällen muss der Arzt an eine „familiäre Hypercholesterinämie“ denken, eine erbliche Stoffwechselerkrankung. Meist häufen sich in den betroffenen Familien arteriosklerotisch bedingte Ereignisse, die schon vor dem Erwachsenenalter schwere Krankheiten und frühen Tod verursachen können. Ebenfalls zur Hochrisikogruppe gerechnet werden Patienten, die an Diabetes erkrankt sind, bei denen deutliche

Cholesterin: Was ist das?

Es gibt zwei Arten von Blutfetten, fachsprachlich „Lipide“ genannt: Cholesterine und Triglyzeride. Triglyzeride verwendet der Körper als Energiespeicher, als Polster für innere Organe oder als Wärmeschutz unter der Haut. Cholesterine werden von der Leber benötigt, um Gallensäuren zu produzieren, aus denen die Nebennieren wiederum das Stoffwechselhormon Cortisol herstellen. Die Zellen des Körpers brauchen Cholesterine, um ihre äußere Hülle, die Zellmembran, aufzubauen; die Geschlechtsorgane nutzen Cholesterine, um weibliche und männliche Hormone zu bilden.

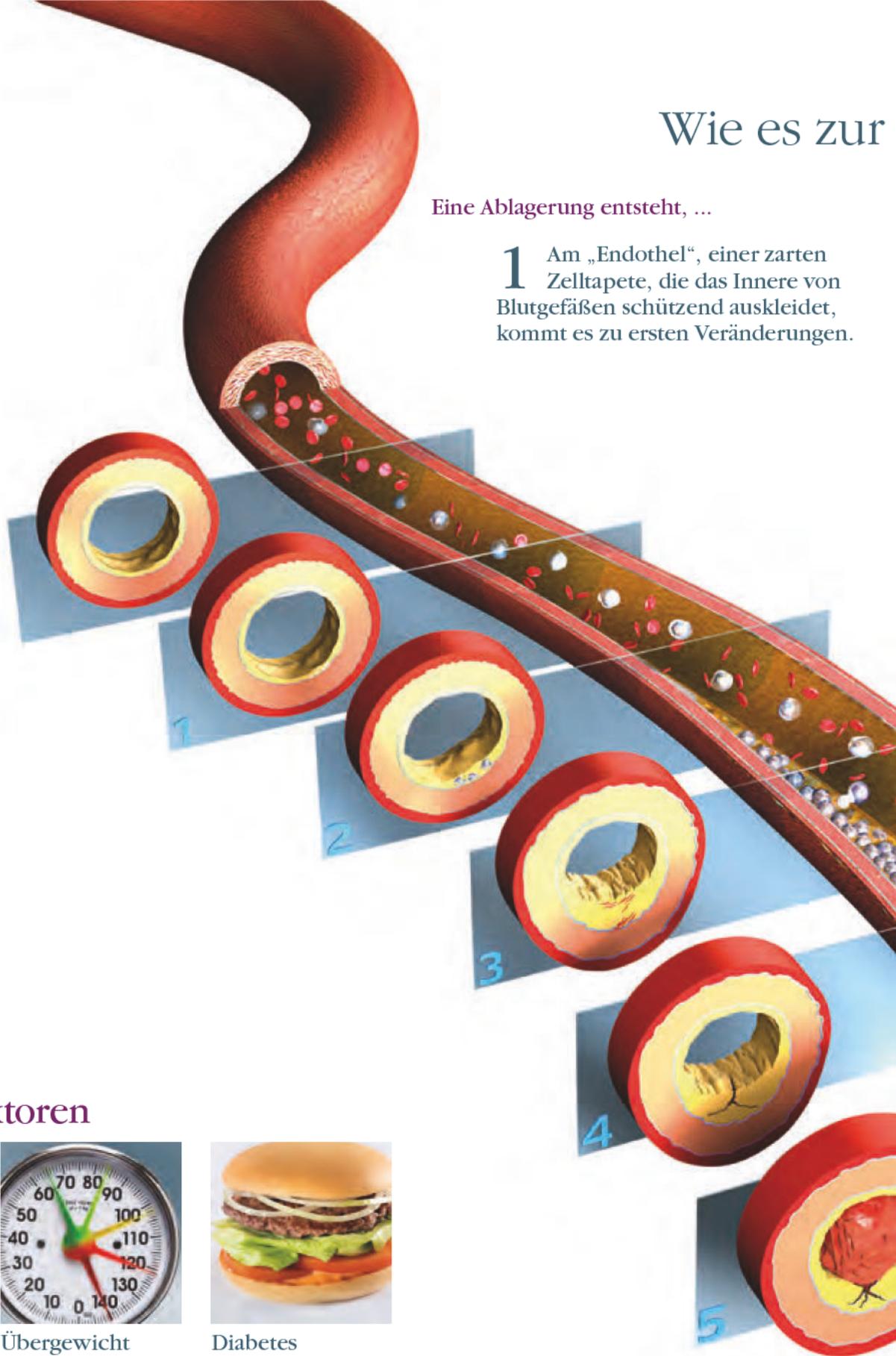
Entscheidend sind die Art und die Menge der Cholesterine, die in unserem Blut schwimmen. Weil sie als fetthaltige Substanzen nicht wasserlöslich sind, werden sie für den Transport im Blut mit wasserlöslichen Proteinen umhüllt. Solche Verbindungen aus Fett und Protein heißen Lipoproteine. Davon gibt es viele – unterscheiden lassen sie sich nach ihrer Dichte.

Die beiden wichtigsten Untergruppen der Lipoproteine tragen die Kürzel „HDL“ und „LDL“. LDL hat einen hohen Gehalt an Cholesterin und im Verhältnis zum Transporteiweiß eine geringere Dichte (englisch „low density“; LDL = Low Density Lipoprotein). Umgekehrt ist es bei seinem natürlichen Gegenspieler, dem HDL (High Density Lipoprotein). Vereinfachend wird HDL häufig als „gutes“ und LDL als „schlechtes“ Cholesterin bezeichnet, weil sich LDL in die Wand der Blutgefäße einlagern und dort Entzündungen verursachen kann. LDL gilt als wesentlicher Verursacher der Arteriosklerose, der sogenannten Arterienverkalkung, und deren schweren Folgen, etwa Herzinfarkt oder Schlaganfall.

Wie es zur

Eine Ablagerung entsteht, ...

1 Am „Endothel“, einer zarten Zelltapete, die das Innere von Blutgefäßen schützend auskleidet, kommt es zu ersten Veränderungen.



Die Risikofaktoren



Rauchen
Immobilität



Übergewicht
Hoher Blutdruck



Diabetes
Fetteiche Ernährung

Arteriosklerose kommt

Die Folgen



Herzinfarkt



Hirnschlag



Periphere Verschlusskrankheit

2 Weil das Endothel seine Schutzfunktion nicht mehr ausreichend erfüllen kann, gelingt es überschüssigen Fettpartikeln, in die Innenwand des Gefäßes vorzudringen.

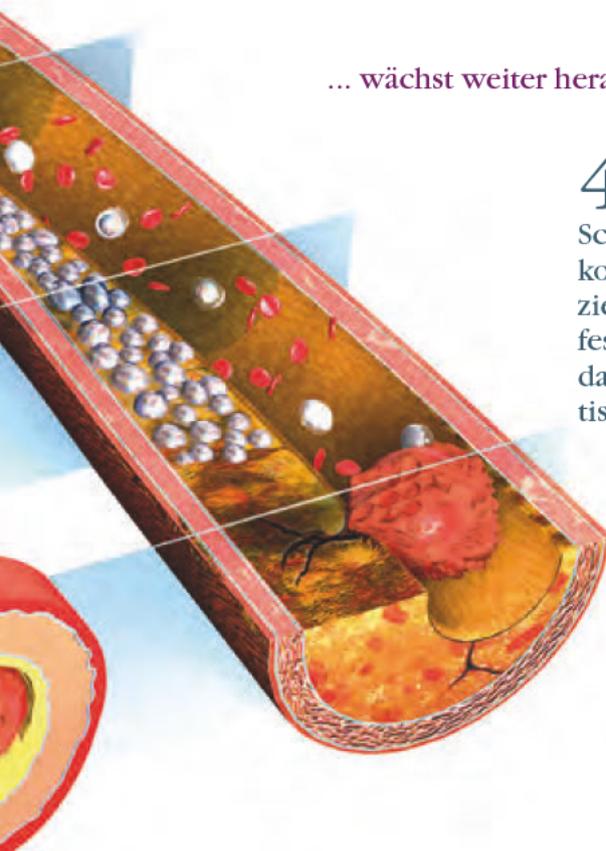
3 Bestimmte weiße Blutzellen „verfolgen“ die Fettpartikel, zwängen sich zwischen den Endothelzellen hindurch und gelangen ebenfalls in die Innenschicht des Gefäßes.

... wächst weiter heran ...

4 Weiße Blutzellen haben sich in Fresszellen verwandelt, die Fettpartikel verschlingen. Sie wachsen zu großen Schaumzellen heran. Entzündungszellen werden angezogen. Es kommt zu einer schwelenden Entzündung. Der Körper überzieht die entzündliche Stelle mit einem abschottenden Netz fester Fasern. Solange diese Schutzkappe stabil bleibt, strömt das Blut noch über die Wandverdickung – die „arteriosklerotische Plaque“ – hinweg.

... und reißt auf.

5 Wird die schützende Faserkappe undicht, sickert Blut durch winzige Risse ein. Schlagartig reagieren die Gerinnungsproteine des Blutes. Ein Gerinnsel (Thrombus) bildet sich. Wird es zu groß oder nicht rechtzeitig aufgelöst, bringt es den Blutstrom zum Erliegen. Ereignet sich der Verschluss in einem Herzkranzgefäß, kommt es zum Herzinfarkt. Wird ein gehirnversorgendes Gefäß blockiert, entsteht ein Schlaganfall. Verschließt ein Gefäß in den Gliedmaßen, kommt es zur sogenannten peripheren arteriellen Verschlusskrankheit.



Statine: Wie sie wirken

Statine sind eine Gruppe von Medikamenten, die den Cholesterinspiegel im Blut senken. Wirkstoffe, die der Gruppe der Statine zugehören, tragen in der Regel die Endung „-statin“, beispielsweise Atorvastatin, Simvastatin, Rosuvastatin oder Pravastatin. Die ersten Statine haben Wissenschaftler im Jahr 1976 aus Pilzen der Gattungen *Penicillium* und *Aspergillus* isoliert. Das erste Medikament mit einem solchen Wirkstoff (Lovastatin) wurde 1987 zugelassen.

Ihre Wirkung entfalten Statine, indem sie ein Protein – ein Enzym – hemmen, das im Körper für die Produktion von Cholesterin zuständig ist. Das Enzym trägt den komplizierten Namen „HMG-CoA-Reduktase“. Wird es an seiner Arbeit gehindert, entsteht in den Zellen weniger Cholesterin. Der herbeigeführte Mangel führt dazu, dass Zellen nach Cholesterin gleichsam hungern und mehr von dem Cholesterin aufnehmen, das mit der Nahrung in den Körper gelangt ist und im Blut schwimmt. Dazu bilden die Zellen vermehrt cholesterinbindende Moleküle (Rezeptoren) auf ihrer Oberfläche aus. Mit den Rezeptoren fischen sie das vorbeischwimmende „schlechte“ Cholesterin aus dem Blut heraus. Daraufhin sinkt die im Blut verfügbare Cholesterinmenge.

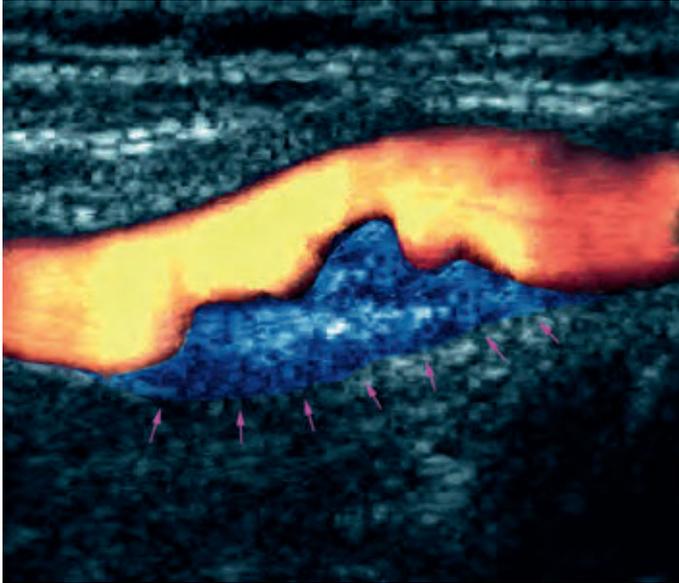
Statine senken nicht nur den Cholesterinspiegel, sie wirken auch entzündungshemmend und können gefährliche Ablagerungen (Plaques) stabilisieren, die aufgrund der Einlagerung von LDL-Cholesterin in der Gefäßwand entstanden sind. Dadurch verhindern Statine, dass Plaques aufreißen und sich infolgedessen Blutgerinnsel bilden, die das Gefäß, beispielsweise ein Herzkranzgefäß, verschließen. Statine – das haben zwischenzeitlich Studien gezeigt – bewirken eine deutliche Reduktion an Herzinfarkten. Die wichtigste Nebenwirkung von Statinen sind Muskelbeschwerden.

Schäden am Herzen oder im Gehirn festgestellt wurden, deren Nierenfunktion deutlich eingeschränkt ist oder die eine individuelle Häufung zahlreicher Risikofaktoren aufweisen. Das Ziel der Therapie bei dieser Patientengruppe mit sehr hohem Risiko ist es, den LDL-Cholesterinspiegel unter 70 mg/dl (1,8 mmol/l) zu senken beziehungsweise eine Senkung um mehr als 50 Prozent des LDL-Ausgangswertes zu erreichen, wenn der Ausgangswert der Patienten zwischen 70 und 135 mg/dl (1,8 bis 3,5 mmol/l) liegt. Darin sind sich die Leitlinien einig. Nach der US-amerikanischen Leitlinie kann die Therapie bei Patienten jenseits des 75. Lebensjahres weniger intensiv sein.

Patienten mit *hohem kardiovaskulären Risiko* haben LDL-Cholesterinwerte über 100 mg/dl und ein allgemein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Wie groß die individuelle Gefährdung ist, kann mithilfe von Risiko-Scores berechnet werden (Systematic Coronary Risk Evaluation; auf Kohortenstudien basierende Risikotabellen). Einbezogen wird nicht allein der Cholesterinwert, auch andere Risikofaktoren wie Bluthochdruck, deutliches Übergewicht, Rauchen und Bewegungsmangel oder das Alter des Patienten fließen ein. Der Score der ESC erlaubt vorherzusagen, wie hoch das Risiko ist, in den nächsten zehn Jahren an einer Herz- oder Gefäßerkrankung vorzeitig zu versterben. Ist dieses Risiko höher als zehn Prozent, lautet das Behandlungsziel nach den europäischen Leitlinien, den LDL-Cholesterinwert unter 100 mg/dl (2,6 mmol/l) zu senken (beziehungsweise eine Senkung von mindestens 50 Prozent zu erreichen, wenn der Ausgangswert zwischen 100 und 200 mg/dl [2,6 bis 5,2 mmol/l] liegt).

Die US-amerikanische Leitlinie arbeitet mit einem anderen Risiko-Score. Bei einem damit ermittelten Zehn-Jahres-Risiko von 7,5 Prozent und mehr empfiehlt die US-amerikanische Leitlinie eine Behandlung mit Statinen.

Alle Patienten, die nicht der sehr hohen oder hohen Risikogruppe angehören, werden als Patienten mit *mäßigem Risiko* angesehen. Dazu zählen beispielsweise Menschen, bei denen ein LDL-Cholesterinwert von über 115 mg/dl festgestellt wurde und die keinen



Momentaufnahme: Eine Ablagerung (Plaque; im Bild blau) behindert den Blutfluss.

weiteren Risikofaktor haben. Wenn das Risiko von Frauen und Männern, in den nächsten zehn Jahren aufgrund einer kardiovaskulären Erkrankung zu sterben, unter zehn Prozent liegt (ESC-Score), brauchen sie nicht mit Statinen behandelt zu werden – sofern die europäischen Leitlinien zugrunde gelegt werden. Die US-amerikanische Leitlinie sieht eine Therapie mit Statinen vor, wenn das Risiko, eine kardiovaskuläre Erkrankung zu erleiden, über mehr als 7,5 Prozent liegt. Wichtig ist, dass nicht primär der LDL-Cholesterinwert zur Behandlung führt, sondern immer ein Mensch mit einem bestimmten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei einem gegebenen LDL-Cholesterinwert mit einem Statin behandelt wird.

Umdenken erforderlich

Was lässt sich für die Praxis folgern? Die unterschiedlichen Empfehlungen zur Therapie mit Statinen beziehen sich überwiegend auf Patienten mit mäßigem kardiovaskulären Risiko – hier sind die US-amerikanischen, kanadischen und britischen Leitlinien strenger als die europäischen Leitlinien.

Angesichts der Skepsis und der häufig negativen Einstellung gegenüber einer Statin-Therapie wäre es schon ein großer Gewinn, wenn die weniger weit gehenden Empfehlungen der europäischen Leitlinien befolgt würden. Dies ist leider nicht der Fall. Die Berichterstattung über die „Cholesterinlüge“ hat sich auf die Einstellung vieler Menschen ausgewirkt.

Hinzu kommt, dass vermeintlich oder wirklich gesunde Menschen eine Abneigung gegen die langfristige Einnahme von Medikamenten haben. Dies umso mehr, wenn sich die Einnahme „nur“ langfristig günstig auswirkt, eventuelle Nebenwirkungen aber schon relativ kurzfristig auftreten können.

Die Einstellung zur Statin-Therapie erfordert aus meiner Sicht ein Umdenken, sowohl bei den Patienten als auch bei den Ärzten. Die Patienten sollten wissen, dass die Statin-Behandlung eine gesunde Lebensführung nicht ersetzen kann: Erfolgreich ist Vorbeugung nur, wenn man den Entschluss fasst, sich regelmäßig zu bewegen, gesund zu ernähren und auf das Rauchen zu verzichten. Alle anderen Risikofaktoren sollten konsequent behandelt werden. Allerdings kann man durch diese Maßnahmen das erhöhte LDL-Cholesterin nur unzureichend beeinflussen.

Nach dem derzeitigen Stand des Wissens überwiegen die Vorteile einer Behandlung mit Statinen bei Menschen mit sehr hohem und hohem Risiko. Nur schwere Nebenwirkungen sollten ein Grund sein, die Einnahme zu beenden. Dann sind neuerdings sogenannte PCSK9-Hemmer verfügbar, die alle zwei bis vier Wochen unter die Haut gespritzt werden. Aus vergleichenden Studien mit einem Scheinmedikament (Placebo) weiß man, dass die Nebenwirkungen von Statinen seltener sind als vielfach angenommen (Muskelbeschwerden bei fünf bis zehn Prozent der Patienten und ein geringfügig erhöhtes Risiko für Diabetes um 0,2 Prozent).

Die Ärzte haben einen erheblichen Ermessensspielraum beim Verordnen von Statinen in der Vorbeugung. Sie sollten sich am Regelwerk der ESC orientieren – mit Augenmaß. Das heißt: Für die Entscheidung, „noch gesunde“ Frauen und Männer mit Statinen zu behandeln, muss immer das individuelle Gesamtrisiko jedes Einzelnen berücksichtigt werden – nicht der Laborwert „LDL-Cholesterin“ alleine.