

Hypercholesterinämie und die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen



OA Dr. Evelyn Fließner-Görzer

Hypercholesterinämie ist ein unumstrittener Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen. Die Evidenzlage ist eindeutig, dass erhöhtes LDL-C und niedrige HDL-C-Spiegel die kardiovaskuläre Morbidität und folglich auch die Mortalität erhöhen.

Die Evidenz für eine Statintherapie kann man Primärpräventionsstudien (WOSCOPS) und Sekundärpräventionsstudien (4S, CARE, LIPID) entnehmen. Hier wurden harte Endpunkte als primäre Endpunkte untersucht. Eine Publikation von Costa et al³ beinhaltet die systematische Metaanalyse von Studien in denen Diabetiker und Nichtdiabetiker mit lipidsenkender Medikation behandelt wurden. Zwölf Studien, die den Kriterien entsprachen (randomisiert, placebokontrolliert, prospektiv, placebokontrolliert und doppelblind) wurden aus

Datenbanken entnommen. Die Endpunkte waren charakterisiert durch Tod an einem kardiovaskulären Ereignis, nichtletaler Myokardinfarkt oder kardiovaskuläre Revaskularisation. Es zeigte sich dabei eine klare Effektivität der Statintherapie sowohl in der diabetischen, als auch in der nichtdiabetischen Gruppe. Die Risikoreduktion bei Diabetikern in der Primärprävention betrug 21% vs. 23% bei den Nichtdiabetikern. Das gleiche Ergebnis fand sich in der Sekundärprävention. Die absolute Risikoreduktion war in der Sekundärprävention dreimal höher. Die Cholesterinsenkung in beiden Gruppen war vergleichbar.

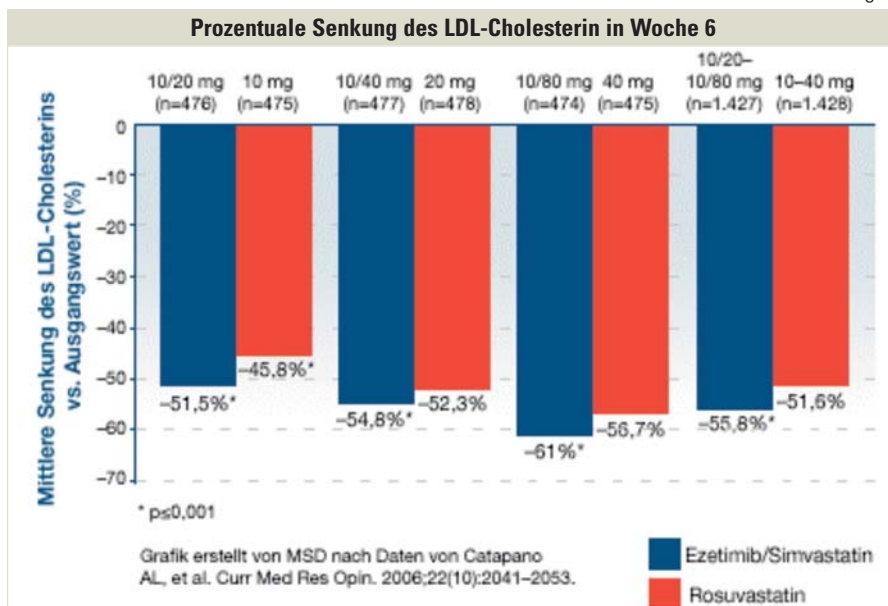
Somit konnte gezeigt werden, dass eine Lipidtherapie die kardiovaskuläre Ereignisrate signifikant senkt. Diabetiker profitieren in der Sekundärprävention stärker als Nichtdiabetiker. Trotz

der bestehenden Evidenzlage finden sich große Behandlungslücken im klinischen Alltag. Knapp 70% der Patienten, die einer Koronarangiographie zugewiesen werden, weisen ein LDL-C-Ziel von > 100 mg/dl auf.

Die Querschnittstudie DYSIS konnte an mehr als 22.000 ambulanten Patienten zeigen, dass 48,5% das geforderte LDL-C-Ziel unter Statinmonotherapie nicht erreichen.

An der IN-CROSS-Studie⁵ nahmen 618 Hochrisikopatienten teil, die das LDL-Ziel mit einer Statintherapie verfehlten. Dabei zeigte sich in dieser randomisierten Studie über sechs Wochen, dass die Einnahme Ezetimib/Simvastatin zu einer signifikant höheren mittleren LDL-Senkung führt (-27,7% vs. -16,9%; $p \leq 0,001$) verglichen mit Rosuvastatin 10 mg. Auch eine Studie von Catapano et al zeigte ähnliche Ergebnisse⁶ (Abb. 1).

Abbildung 1



Bekanntermaßen ist die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Diabetikern besonders hoch. Es besteht ein um 3,5-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse.

Es besteht ein Konsens und eindeutige Evidenz dafür^{1,2}, dass Typ-2-Diabetiker in der Primärprävention der KHK von ihrem Risiko einer manifesten KHK (ohne Diabetes) äquivalent anzusehen sind (Abb. 1). Das anzustrebende LDL-C-Ziel bei bestehendem Diabetes mellitus ohne KHK oder isolierter KHK sollte < 100 mg/dl liegen. Bei Patienten mit Diabetes mellitus 2 und vorhandener KHK sollte ein LDL-C-Ziel < 70 mg/dl angestrebt werden. Aber auch HDL-C < 40 bei Männern und < 50

mg/dl bei Frauen sollte ins besonders bei Diabetikern angehoben werden.

Bei Typ-1-Diabetikern findet sich die Empfehlung, dass ab einem Alter von 40 Jahren eine Statintherapie eingeleitet werden sollte, da ein hohes KHK-Risiko besteht. Eine frühere Statingabe sollte bei Typ-1-Diabetikern dann erwogen werden, wenn Risikofaktoren (Albuminurie, arterieller Hypertonus, Retinopathie oder eine positive Familienanamnese hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse) vorliegen.

Inhibitoren der Hydroxymethylglutaryl-CoA-Reduktase (HMG-CoA-Reduktase), die Statine, führen zu einer deutlichen Senkung des Gesamtcholesterins und des LDL-C. Unabhängig von der lipidsenkenden Wirkung der Statine besteht auch noch ein pleiotroper Effekt mit antiinflammatorischer, endothel- und plaquestabilisierender Wirkung. In einer großen Studie (STELLAR* Trial)⁴ wurde LDL-Cholesterin durch Rosuvastatin (40 mg: Crestor) um 55%, durch Atorvastatin (80 mg: Sortis) um 51,1%, durch Simvastatin (80 mg: Zocord) um 45,8% und durch Pravastatin (40 mg: Pravachol, die in den USA zugelassene Dosis von 80 mg wurde nicht getestet) um 29,7% gesenkt. Für HDL war der Anstieg bei Rosuvastatin bei 9,6%, für die anderen zwischen 4,4% und 6,8%, bei Triglyceriden der Abfall 26% versus 13,2% bis 26,8%. Darauf basierend könnte man feststellen, dass pro mg gesehen Rosuvastatin stärker als die anderen Statine wirkt (Abb.: 2 und 3).

Bei Nichterreichen der LDL-C- oder HDL-C-Zielwerte stehen neben den Statinen weitere lipidmodulierende Medikamente zur Verfügung (Tabelle 1). Oft ist eine Dosissteigerung der bestehenden Statintherapie zum Erreichen der LDL-C-Zielwerte nicht ausreichend („Role of 6“). Die Kombination eines Statins mit Ezetimib erweist sich als nützlich, da der Effekt auf die LDL-C-Senkung 18% beträgt. Eine weitere Option stellt Cholestagel® (Colesevelam) dar, das ebenfalls additiv zu Statinen gegeben werden kann, um das geforderte LDL-Ziel zu erreichen. Eine 8–16%-ige zusätzliche LDL-Senkung in Kombination mit einem Statin ist zu erwarten.

Aber auch der Einsatz von Niacin (retardiert Nikotinsäure) sollte bei der Problematik von niedrigem HDL zum

Tabelle 1

Lipidsenktherapie		
Medikament	Wirkweise	Einsatzgebiet
Statin	LDL-C ↓	Cholesterinproblem
Fibrat	TG ↓, HDL-C ↑	Komb. Hyperlipidämie ohne LDL-C Problem
Omega 3	Antiatherogen	Post MCI
Ezetimibe Nikotinsäure Nikotinsäure+ Laropirant	LDL-C ↓, wenig Tri TG ↓, stärkste HDL-C ↑	Kombi mit Statin bei KHK, ev. Monotherapie +Statin bei KHK/Tri Problem

Abbildung 2

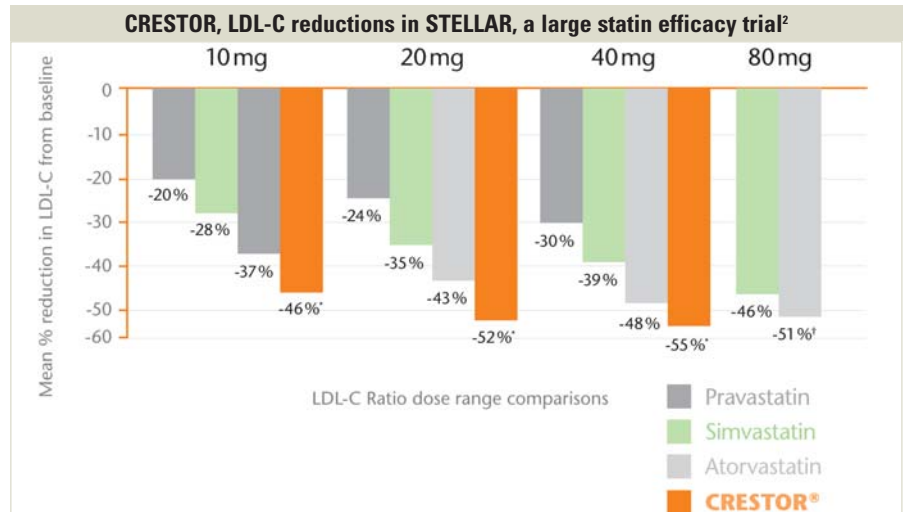
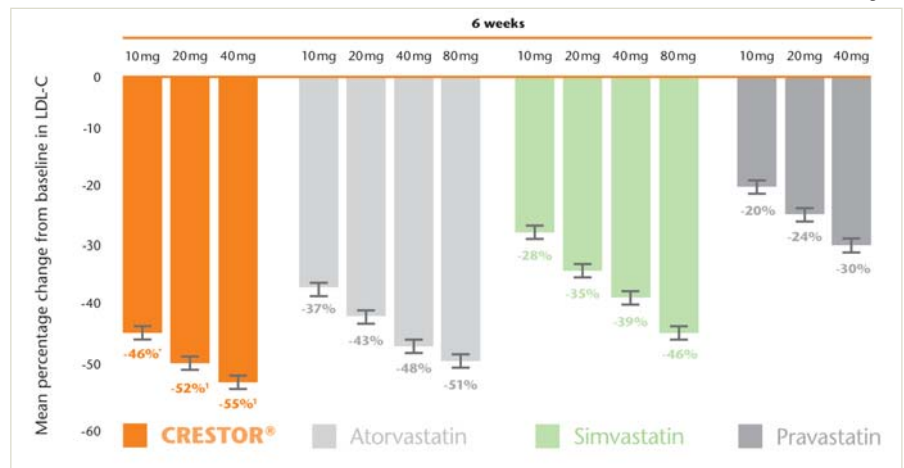


Abbildung 3



Einsatz kommen, da eine HDL-C-Steigerung von bis zu 26% zu sehen ist. Nikotinsäure hat zwar eine hervorragende anti-dyslipidämische Wirkung, ruft aber vielfach nichttolerablen Flush hervor, der auf lokaler Prostaglandinfreisetzung in der Haut beruht.

Mit Tredaptive® steht ein weiteres Kombinationspräparat (Niacin und Laropirant) in der HDL-Cholesterin-Modulation zur Verfügung, wobei durch Laropirant-Zusatz weniger Nebenwirkungen als unter Niacinmonotherapie gesehen werden.

Unter dieser Vielzahl an Therapieoptionen sollte es möglich sein, das individuelle LDL-C-Ziel unserer Patienten zu erreichen.

Literatur beim Verfasser

OA Dr. Evelyn Fließner-Görzer
 Univ.-Klinik für Innere Medizin
 Ambulanz für Diabetes und
 Stoffwechselerkrankungen
 Auenbruggerplatz 15, A-8036 Graz
 Tel.: +43/316/385-132 70
 evelyn.goerzer@gmx.at