



Pharmakotherapeutische Cholesterolsenkung

Bei wem, ab wann und wie intensiv?

Liebe Kolleginnen,
liebe Kollegen!

Cholesterolemie hat ein eher schlechtes Image und man wird das Gefühl nicht los, das sei eigentlich schon lange so. Aber weit gefehlt. Noch vor knapp 10 Jahren bezweifelten nicht wenige Stimmen aus der Wissenschaft, dass sich die gut abgesicherten epidemiologischen Daten zum Einfluss der Plasmacholesterolkonzentration auf das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko in protektive Therapiekonzepte umsetzen lassen. Dies galt vor allem für die **Primärprävention**, also die Behandlung von Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, aber mit gewichtigen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, höheres Lebensalter oder Hypercholesterolemie. Aber auch bei der Behandlung von Patienten mit manifester koronarer Herzkrankheit, z.B. nach Myokardinfarkt (**Sekundärprävention**), konnte auf nur wenige klinische Daten zurückgegriffen werden, die eine Therapieentscheidung gestützt hätten.

Besonders im Gespräch war die so genannte **Helsinki-Studie** (Frick et al., NEJM 1987; 317: 1237–45). In

dieser randomisierten placebo-kontrollierten Studie führte 1,2 g Gemfibrozil/Tag (Gevilon®) bei Männern mit Dyslipoproteinämie, aber ohne eine manifeste koronare Herzkrankheit zu einer 8%igen LDL-Senkung, einer 30%igen Triglyceridsenkung und einer HDL-Erhöhung um 10%. Diese Änderungen des Lipidprofils waren verbunden mit einer **Abnahme des Koronarrisikos** (z.B. Risiko für PTCA oder Herzinfarkt) von 34%. Allerdings blieb die Anzahl der Todesfälle in beiden Behandlungsgruppen gleich. Die Kritik am Konzept der Cholesterolsenkung, die sich übrigens an den heute täglich zitierten Richtlinien der evidenzbasierten Medizin orientierte, wurde erst durch die 4-S-Studie widerlegt (Scandinavian Simvastatin Survival Study, Lancet 1994; 344: 1383–1389). In dieser Schlüsselstudie wurde zum

ersten Mal und mit dem damals noch neueren Wirkprinzip der Statine (Simvastatin, Denan®, Zocor®) gezeigt, dass eine Senkung des LDL-Cholesterols mit einer längeren Lebensdauer verbunden ist. In der Folge wurden eine Reihe weiterer großer klinischer Studien mit Simvastatin, Pravastatin (Pravasin®, Mevalotin®) und Lovastatin (Mevinacor®) veröffentlicht, die die Ergebnisse der 4-S-Studie bestätigten und erweiterten. Heute lautet die Frage also nicht mehr, ob oder ob nicht, sondern lediglich: bei wem, ab wann und wie intensiv?

Die pathogenetische Bedeutung von Cholesterolemie

Eine Erhöhung der Konzentration von Lipoproteinen im Plasma wird als Hyperlipoproteinämie bezeichnet. Solche Hyperlipoproteinämien können sowohl erblich als auch durch sekundäre Faktoren bedingt sein. Die Diagnose einer Hyperlipoproteinämie erfolgt auf der Grundlage der Bestimmung der Plasmakonzentration der Lipoproteine (u.a. auch LDL/HDL-Quotient). Bezogen auf die Triglyceride gilt eine Konzentration von <200 mg/dl und bezogen auf das Gesamtcholesterolemie eine Konzentration von ca. 200 mg/dl im Nüchternplasma als Richtwert, wobei wegen der antiatherogenen Wirkung der HDL-Fraktion normalerweise zwischen LDL-Cholesterolemie (ca. 160 mg/dl) und HDL-Cholesterolemie (ca. 40 mg/dl) unterschieden wird. Diese Richtwerte sind keine allgemein anerkannten festen Größen, sondern werden, insbesondere im Hinblick auf die Frage nach deren pathogenetischer Bedeutung bzw. der Grenze, ab welcher Behandlungsbedürftigkeit besteht, kontrovers diskutiert.

Das Konzept der risikoadaptierten Richtwerte

Inzwischen hat sich auf der Basis klinischer Daten klar herausgestellt, dass die Pathogenität des LDL-Cholesterols umso größer wird, je höher das individuelle begleitende kardiovaskuläre Risiko ist. Die o.g. Richtwerte gelten im Grunde also nur für junge gesunde Menschen. Sobald weitere Risikofaktoren



EIN REFERAT
AUS DER
PHARMAZEUTISCHEN
WISSENSCHAFT

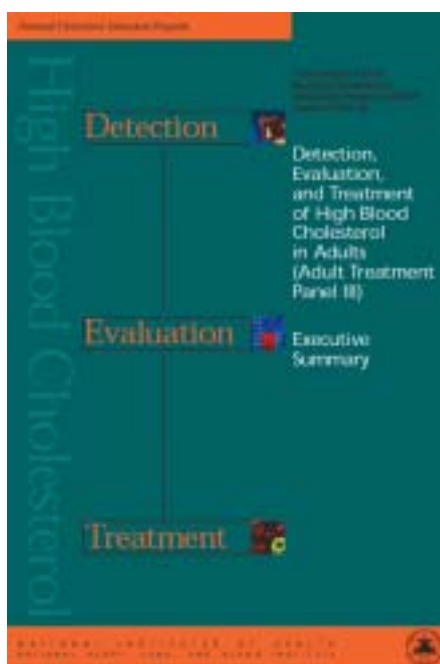


Abbildung 1: Titelblatt der Richtlinien des „National Cholesterol Education Program“ welches unter http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atp_iii.htm kostenfrei heruntergeladen werden kann.

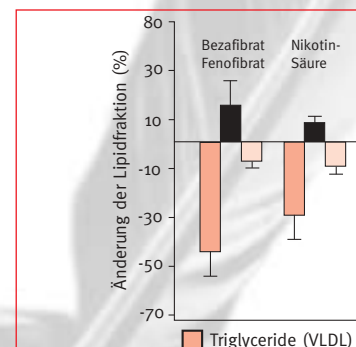


Abb. 2: Wirkprofil verschiedener Lipidsenker nimmt von links nach rechts ab, die Wirkungsscher führen nur zu einer vorübergehenden Steigerung der HDL-Fraktion. Pharmakologie Toxikologie Systematisch, UNI-



vorliegen, wird in jedem Falle vor der Therapieentscheidung eine genaue Erhebung des individuellen kardiovaskulären Risikos erforderlich. Die sich aus dem ermittelten Risiko ergebenden therapeutischen Konsequenzen sind in verschiedenen Richtlinien zusammengefasst worden, wobei ich Ihnen heute kurz diejenigen des „National Cholesterol Education Program“ vorstellen möchte (Abb. 1). Die Risikoerhebung in diesen Richtlinien erfolgt nach den Daten der Framingham-Risikotabellen aus den USA. Sie können jedoch auch auf den PROCAM-Punktwert zurückgreifen, der auf europäischen Daten beruht (siehe Editorial 06/2002, www.kojda.de).

Bei wem, ab wann und wie intensiv soll behandelt werden?

Die genannten Richtlinien geben gute Anhaltspunkte, die Sie auch so an Patienten weitergeben können. Oft ist der Hinweis auf das kardiovaskuläre Risiko und einen möglicherweise notwendigen Arztbesuch auch dann nützlich, wenn Sie von Patienten wegen anderer Probleme, z.B. einer erektilen Dysfunktion, um Rat gefragt werden (entwickelt sich insbesondere bei Männern mit hohem kardiovaskulärem Risiko). Tabelle 1 gibt Ihnen einen Überblick zu den risikoadaptierten LDL-Cholesterol-Grenzwerten. **Grundsätzlich wird empfohlen, den LDL-Wert ≤ 160 mg/dl zu halten.** Hierzu muss in jedem Fall eine gesunde Lebensweise (Bewegung, fettkontrollierte Ernährung etc.) eingehalten werden. Bleibt der LDL-Wert trotz 3-monatiger gesunder Lebensweise bei 160-189 mg/dl und besteht noch ein schwerwiegender Risikofaktor, z.B. Rauchen, starke familiäre Anamnese oder niedriges HDL-Cholesterol (<35 mg/dl), wird eine Pharmakotherapie bevorzugt. Steigt die Anzahl der Risikofaktoren oder handelt es sich um eine Sekundärprävention, wirkt eine Pharmakotherapie nach heutigen Erkenntnissen

| RISIKOBEWERTUNG | LDL-SCHWELLE [MG/DL] | ZIEL-LDL [MG/DL] | THERAPEUTISCHE MASSNAHME |
|---|----------------------|------------------|----------------------------|
| 0-1 Risikofaktor | <160 | <160 | Gesunder Lebensstil |
| 0-1 Risikofaktor | >190 | <160 | Pharmakotherapie |
| 0-1 Risikofaktor | 160-189 | <160 | Evtl. Pharmakotherapie |
| 1 schwerer Risikofaktor (z.B. Rauchen, HDL ≤ 35 mg/dl) | 160-189 | <160 | Bevorzugt Pharmakotherapie |
| 2+ Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko $<10\%$) | ≥ 160 | <130 | Pharmakotherapie |
| 2+ Risikofaktoren (10-Jahres-Risiko $<10-20\%$) | ≥ 130 | <130 | Pharmakotherapie |
| Koronare Herzkrankheit (10-Jahres-Risiko $\geq 20\%$) | ≥ 130 | <100 | Pharmakotherapie |
| Koronare Herzkrankheit (10-Jahres-Risiko $\geq 20\%$) | 100-129 | <100 | Pharmakotherapie* |

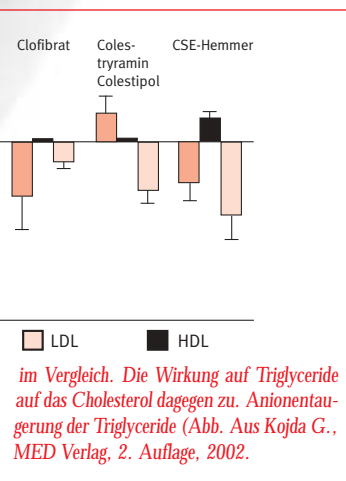
Tabelle 1: Risikoadaptierte Richtwerte für die Plasmakonzentration von LDL (low-density lipoprotein) zur Einleitung der Therapie (Schwellen-LDL) sowie zum Therapieziel (Ziel-LDL). Die gesunde Lebensweise sollte immer eine Pharmakotherapie begleiten (nicht gesondert aufgelistet). Die Pharmakotherapie sollte bevorzugt mit Statinen durchgeführt werden, obwohl bei bestimmten Voraussetzungen (*) auch Nikotinsäure und Fibrate verwendet werden.

dadurch eher niedriger ist. Dagegen sinkt durch diese Wirkung der LDL/HDL-Quotient deutlicher als nach alleiniger Senkung der LDL-Fraktion. Dieser Quotient ist ebenfalls ein Parameter zur Beurteilung des Atherosklerose- bzw. kardiovaskulären Risikos, welchem insbesondere bei noch nicht aufgetretener koronarer Herzkrankheit Bedeutung zukommt. Nach Daten aus der Helsinki-Studie verdoppelt sich das Risiko koronarer Ereignisse bei Patienten mit „normalem“ LDL (<160 mg/dl), aber niedrigem HDL (<42 mg/dl), wenn die Triglycerid-Werte 200 mg/dl übersteigen. Auch eine neuere Primärpräventionsstudie an einem ähnlichen Patientengut (AFCAPS/TexCAPS) hat gezeigt, dass die Behandlung mit Lovastatin zu einer Senkung des Gesamtcholesterols/HDL-Verhältnisses von 6,3 auf 4,8 führt. Damit verbunden war eine 37%-ige Reduktion koronarer Ereignisse. Nach den o.g. Richtlinien (Abb. 1) gilt ein Gesamtcholesterols/HDL-Verhältnis von $<4,0$ als optimal.

Fazit

Die heutige Datenlage zur Pathogenität von Cholesterolsenkung sowie zum therapeutischen Nutzen einer Cholesterolsenkung kann als gut angesehen werden. Wichtig ist, dass die Pathogenität des LDL-Cholesterols und damit auch der klinische Nutzen einer Lipidsenkung umso größer wird, je höher das individuell begleitende kardiovaskuläre Risiko ist (risikoadaptierte LDL-Richtwerte). Grundsätzlich gilt auch: Je höher das Risiko des Patienten, umso stärker sollte der LDL-Wert gesenkt werden. Am besten belegt ist die prognostisch günstige Wirkung der CSE-Hemmer Lovastatin, Pravastatin und Simvastatin sowie des Fibrates Gemfibrozil.

Herzlichst
Ihr



fügung. Abbildung 2 zeigt Ihnen die Wirkungen der Lipidsenker auf die verschiedenen Plasmalipoproteine. Wesentlich ist, dass Fibrate eher den Triglycerid-Spiegel und Anionenaustauscherharze und vor allem die CSE-Hemmer, bevorzugt den Cholesterolspiegel senken. Darüber hinaus führen Nikotinsäure und Derivate, die neueren Fibrate und die CSE-Hemmer zu einer Erhöhung des HDL-Plasmaspiegels. Dies ist insofern von Bedeutung, als die HDL-Fraktion antiatherogen wirkt und sich dieser Effekt somit ebenfalls risikomindernd bemerkbar macht, obwohl die messbare Senkung des Gesamtcholesterols im Plasma

Weitere Artikel finden Sie auch im Internet unter www.kojda.de